

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Гудова Владислава Валерьевна

**Клинико-иммунологическое обоснование применения аутологичных  
регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Олисова Ольга Юрьевна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Эпидемиология псориаза.....	13
1.2. Факторы, способствующие развитию псориаза.....	19
1.3. Функция Т-регуляторных клеток и их значение для иммунной системы .....	24
1.4. Роль Т-клеток в патогенезе вульгарного псориаза .....	28
1.5. Th17 и Т-регуляторные клетки при псориазе.....	32
1.6. Терапия псориаза и Т-регуляторные клетки .....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1. Клинические методы исследования .....	37
2.1.1. Общая характеристика больных вульгарным псориазом .....	37
2.1.2. Оценка степени тяжести кожного процесса .....	39
2.2. Лабораторные методы исследования .....	40
2.2.1. Определение уровня регуляторных Т-клеток периферической крови методом проточной цитометрии.....	40
2.2.2. Принцип работы и схема проточного цитометра .....	42
2.3. Методы лечения больных вульгарным псориазом, вошедших в исследование .....	43
2.3.1. Методика проведения УФБ 311 нм и ПУВА-терапии.....	44
2.3.2. Оценка эффективности УФБ 311 нм .....	47
2.4. Метод статистической обработки данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	49
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика больных вульгарным псориазом	49
3.2. Оценка уровня CD4+CD25+FOXP3+CD127 <sup>low</sup> Т-клеток (Treg) в периферической крови больных вульгарным псориазом .....	55
3.3. Определение уровня Treg-клеток у больных вульгарным псориазом до и после курса фототерапии УФБ-311нм .....	58

3.4. Оценка эффективности фототерапии УФБ 311 нм больных вульгарным псориазом по определению уровня Трег-клеток в периферической крови .....	63
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	66
ВЫВОДЫ .....	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	74
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	75
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	76

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Псориаз – один из наиболее распространенных дерматозов, которым, по данным разных авторов, страдает от 3% до 6% населения Земли [39;168]. Несмотря на большое количество научно-исследовательских работ, посвященных этому заболеванию, причина возникновения псориаза остается до конца не изученной; его рассматривают как хроническое воспалительное генетически детерминированное заболевание мультифакторной природы с участием врожденного и адаптивного иммунитета, а также средовых факторов [4;31;147;166]. При псориазе процесс не ограничивается поражением только лишь кожи, вовлекаются ногти, суставы и другие органы.

Помимо высоких показателей распространенности заболевания, в том числе и среди молодого трудоспособного населения, обращает на себя внимание и коморбидность при псориазе, способствующая приросту случаев тяжелого течения псориаза [175]. Сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет, депрессии и другие коморбидные состояния значительно укорачивают продолжительность жизни больных псориазом по сравнению с общей популяцией [12;127;133]. Наличие коморбидного состояния не только утяжеляет течение псориаза, но и затрудняет подбор терапии с учетом возможных побочных эффектов [17].

Еще одним важным аспектом изучения является значительное ухудшение качества жизни больных псориазом [12]. Пациенты часто воспринимают свое заболевание как некую стигматизацию, особенно в тех случаях, когда высыпания локализованы на открытых участках тела [2]. Обильные кожные высыпания, зачастую сопровождающиеся зудом, являются источником постоянного стресса. Все это порой влияет не только на качество жизни пациентов, но зачастую и на финансовое благополучие и социальный статус больных. В ходе одного из

исследований была продемонстрирована корреляция между тяжестью клинической картины псориаза и качеством жизни [141].

Среди пациентов, страдающих псориазом велик риск появления психических расстройств (отмечаются в 30% случаев) [106], проявляющихся депрессией, тревогой, появлением суицидальных мыслей. Кроме того, было показано, что наличие псориаза способствуют появлению аутоагрессивных тенденций в поведении пациентов, в частности, суицидальных попыток (завершенных и незавершенных) [106]. Таким образом, псориаз является серьезной медико-социальной проблемой современного общества.

### **Степень разработанности темы исследования**

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли Т-регуляторных клеток (Трег-клеток, Трег) в развитии псориаза, которые играют ключевую роль в патогенезе этого заболевания. По имеющимся данным, интерлейкин-6, необходимый для дифференцировки клеток, ингибирует активацию и пролиферацию Th17 и способствует нормализации баланса между Трег и Th17 [55;112]. Harden J.L. et al. (2015) [138] и Baliwag J. (2015) [95] считают, что псориаз характеризуется дисрегуляцией иммунотолерантности и последующей гиперпролиферацией кератиноцитов. Установлено, что для аутоиммунных заболеваний характерно снижение уровня Трег-клеток, отвечающих за иммунотолерантность. Karamehic J. et al. (2014) продемонстрировали снижение уровня CD4+CD25+Трег в крови пациентов с псориазом, по сравнению с контрольной группой, однако это не коррелировало с тяжестью течения заболевания с учетом индекса PASI [150]. В схожем исследовании Pawlaczyk M. et al. (2010) продемонстрировали статистически значимое снижение уровня Трег при помощи проточной цитометрии у больных псориазом со значением PASI > 12 [55;181].

Следует отметить, что данные в научных источниках по этому вопросу разнятся. Так, например, Saito C. et al. (2009) [192] и Furuhashi T. et al. (2013) [124]

не выявили разницы в процентном соотношении уровня Трег-клеток в крови больных псориазом и здоровых людей. В то же время Zhang J. et al. (2016) [215] и Хайрутдинов В.Р. с соавт. (2011) [81] установили даже более высокий уровень Трег-клеток у пациентов в периферической крови во время обострения псориаза по сравнению с контрольной группой.

На примере таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка [163], диабет 1-го типа [130], реакция трансплантат-против хозяина после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [26;27;191], рассеянный склероз [18;19] была продемонстрирована эффективность применения культивированных аутологичных Трег-клеток [18]. При этом было получено достоверное увеличение количества Трег-клеток в периферической крови этих больных, которое коррелировало с улучшением клинических показателей и не вызывало побочных реакций у больных [18]. Созданная вакцина на основе Трег-клеток, выделенных из периферической крови пациентов с этими аутоиммунными заболеваниями, продемонстрировала высокую эффективность, что находило отражение в улучшении клинической картины и увеличении продолжительности периода ремиссии.

Все вышеизложенное определило актуальность изучения значимости количественного показателя уровня Т-регуляторных клеток для изучения патогенеза вульгарного псориаза с целью совершенствования имеющихся диагностических и терапевтических подходов.

### **Цель исследования**

Обосновать возможность применения Т-регуляторных клеток как маркеров для терапевтических и прогностических оценок при персонализированном лечении вульгарного псориаза на основе изучения их уровней в зависимости от клинико-anamнестических особенностей больных.

## **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-anamнестическую характеристику больных вульгарным псориазом с оценкой уровня Трег-клеток в периферической крови пациентов в сравнении со здоровыми донорами.
2. Оценить уровни Трег-клеток у больных вульгарным псориазом в зависимости от стадии кожного процесса, тяжести клинической картины и давности заболевания.
3. Оценить терапевтическую эффективность УФБ-терапии 311нм у больных вульгарным псориазом по уровню прироста Трег-клеток в периферической крови.
4. Изучить уровень Трег-клеток в периферической крови больных псориазом в отдаленные сроки после УФБ-терапии 311нм.
5. Разработать клинико-иммунологическое обоснование применению аутологичных регуляторных CD4+CD25+FOXP3+ Т-клеток для персонализированного лечения больных вульгарным псориазом.

## **Научная новизна**

1. Впервые изучена и выявлена прямая взаимосвязь между уровнем циркулирующих регуляторных Т-клеток и стадийностью вульгарного псориаза у больных, вошедших в исследование.
2. Впервые изучена и выявлена обратная взаимосвязь между уровнем циркулирующих Т-регуляторных клеток и тяжестью клинических проявлений вульгарного псориаза у включенных в исследование больных.
3. Впервые установлена зависимость между уровнем циркулирующих Т-регуляторных клеток и давностью заболевания псориазом у наблюдаемых больных.
4. Впервые показано, что путем определения динамики изменения уровня Трег-клеток можно оценить эффективность терапии вульгарного псориаза на примере УФБ-терапии 311 нм и спрогнозировать продолжительность ремиссии.

5. Впервые предложена и клинико-иммунологически обоснована методика применения аутологичных регуляторных Т-клеток для персонифицированного лечения больных вульгарным псориазом.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

1. Определение уровня регуляторных Т-клеток в периферической крови пациентов с вульгарным псориазом для общей оценки стадийности заболевания и тяжести клинической картины помогает осуществить подбор адекватной терапии, так как уровень регуляторных Т-клеток объективизирует клиническую оценку стадийности и тяжести и делает более точным и персонифицированным выбор терапии, в том числе и возможное терапевтическое применение их самих.

2. Измерение уровня регуляторных Т-клеток можно использовать в качестве маркера эффективности терапии вульгарного псориаза для каждого пациента и спрогнозировать продолжительность наступившей ремиссии.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении диссертационной работы учитывались принципы доказательной медицины. В ходе исследования применялись как клинические, так и лабораторные методы. Объектом изучения стали 60 больных вульгарным псориазом и 42 здоровых донора, в качестве контрольной группы. У всех участников исследования определяли уровень регуляторных Т-клеток при помощи метода проточной цитометрии. В дальнейшем проводилось сопоставление уровня Трег с тяжестью клинической картины больных псориазом, продолжительностью заболевания, а также стадией течения заболевания. Дополнительно было изучено изменение уровня Трег у 12 пациентов до и после курса фототерапии УФБ-311 нм, состоящего из 15–20 процедур. На протяжении последующих двух лет после завершения курса фототерапии за пациентами проводилось наблюдение с установлением продолжительности ремиссии.



При проведении исследования использовалось современное лабораторное оборудование. Все вычисления проводились с применением современных методов статистической обработки данных. Результаты лабораторных исследований наглядно демонстрируют достоверность проведенного исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Уровень Т-регуляторных клеток в периферической крови пациентов с вульгарным псориазом при каждом обострении нарастает по мере перехода из прогрессирующей стадии в стационарную и регрессирующую.

2. Чем ниже уровень  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  Т-клеток в крови больных вульгарным псориазом, тем тяжелее клиническая картина и продолжительней давность заболевания.

3. На примере УФВ-терапии 311 нм показано, что чем больше прирост уровня Т-регуляторных клеток после лечения, тем продолжительнее будет ремиссия.

4. Полученные результаты оценок уровней Т-регуляторных клеток у больных вульгарным псориазом в разных стадиях заболевания, при разной тяжести клинических проявлений и результатах терапии являются основанием для разработки персонализированных терапевтических подходов на основе аутологичных Т-регуляторных клеток.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов**

Достоверность проведенного исследования определяется данными подтверждаются точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных исследований, проведена статистическая обработка данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, февраль 2017 г.); Международной научно-практической конференции «Инновации в науке и практике» (Барнаул, апрель 2018 г.); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (Москва, май 2018 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №6 от 8 ноября 2022 года).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Работа выполнена на кафедре и в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты исследования внедрены в научную, учебную и лечебную деятельность кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автор подготовил обзор отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулировал цель и задачи диссертационной работы. Автор принимал участие в выборе направления исследования, анализе и

обобщении полученных результатов. Автором составлена компьютерная база данных пациентов, проведена аналитическая и статистическая обработки, даны и обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах исследования: от постановки задач, их практической и клинико-лабораторной реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; статьи в иных изданиях – 2; публикации в сборниках материалов международных научных конференций – 2.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, отрасли наук: медицинские науки, а также областям исследования согласно пунктам 2, 3 и 5 паспорта научной специальности.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 99 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 217 источников, в том числе 87 отечественных и 130 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 2 таблицами и 24 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология псориаза

Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи [5;39;90;108;111;140]. «Болезнь цивилизации» – так характеризуют в настоящее время псориаз ввиду его значительного веса в структуре заболеваний человека. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывается от 120 до 160 млн больных псориазом, что составляет приблизительно 12–14% всей дерматологической патологии, 25% из которых сопровождаются потерей или временной утратой трудоспособности [209]. В дерматологических стационарах 15–40% пациентов приходится на больных псориазом [22;37;74].

Заболевание встречается в любом возрасте, однако дебют в раннем возрасте предполагает более тяжелое течение. Мужчины и женщины болеют примерно одинаково. По данным Ахтямова С.Н. и соавт. (2017), заболевание у лиц до 30-летнего возраста составляет более 61,6% [16]. Существует два типа псориаза: I тип связан с системой HLA-антигенов тканевой совместимости; этот тип характерен для 60–65% больных с семейным анамнезом, причем заболевание начинается в возрасте 16–22 лет и протекает тяжело, с частыми рецидивами. Псориаз II типа не связан с системой HLA-антигенов, возникает после 40 лет и отличается более доброкачественным течением [52]. Kwon H.H. et al. (2012) также считают, что начало заболевания после 60 лет, которое встречается у 3,2% пациентов, имеет более благоприятное течение [157].

Распространенность псориаза значительно различается и зависит не только от климатогеографического региона, но и генетических факторов. Так, А.Н. Родионов и соавт. (2019) в своем руководстве приводят следующие данные по распространенности: «в Северной Европе псориаз диагностируется у 1,5–3%, в США – 1%, Германии – 1,3%, Дании – 2,3%, Китае – 0,3%, среди индейцев Южной Америки случаев не отмечено» [67]. Вероятнее всего, это связано с отсутствием у индейцев и эскимосов HLA-B13 и HLA-Bw57, встречающихся при

псориазе. Naldi L. et al. (2003) считают, что показатели распространенности в США не отличаются от таковых в Европе (0,7–2,6% против 0,73–2,9%) [172]. Gupta R. et al. (2014) отмечают, что каждый год в США регистрируется около 150000 новых случаев, в основном у лиц молодого возраста [137]. Низкая распространенность псориаза среди жителей Северной и Центральной Африки, Южной Америки, особенно у индейцев, и населения Юго-Восточной Азии подтверждается результатами других эпидемиологических обзоров [113;126;179]. Самая низкая популяционная частота наблюдается в Кувейте – 0,11% [29].

По данным Al Qassimi S. et al. (2020) распространенность псориаза увеличилась в мире с 758 случаев на 100000 в 1990 до 812 на 100000 в 2017. Наиболее высокие показатели были зафиксированы в Америке, где распространенность выросла с 1326 на 100000 в 1990 до 1437 в 2017 [90]. Наиболее низкие – в западной части Тихого океана: с 423 случаев на 100000 в 1990 до 528 в 2017 [193].

Заболеваемость псориазом в мире выросла с 92,3 на 100000 в 1990 до 99,5 в 2017. Это характерно и для каждого региона в отдельности. Например, заболеваемость в регионе Восточного Средиземноморья, в Восточном регионе, в Америке и в Юго-Восточной Азии уверенно выросла за этот период. Наиболее высокие показатели в европейском регионе, где заболеваемость выросла с 143,7 на 100000 в 1990 до 147,2 в 2017; наименьшие – в западной части Тихого океана: с 57,7 случаев на 100000 в 1990 до 72,4 в 2017. Показатель YLD (количество лет жизни с псориазом) также повсеместно вырос за эти более чем 25 лет: с 65,2 на 100000 в 1990 до 70 в 2017. Опять же наиболее высокий показатель YLD был зафиксирован в Америке: с 114,3 на 100000 в 1990 до 123,9 в 2017. Наиболее низкий рост – в западной части Тихого океана: с 36,8 на 100000 в 1990 до 46,1 в 2017. Индекс DALY (количество лет жизни с псориазом + количество потерянных лет жизни) также повсеместно вырос за эти 27 лет. Мировые показатели его увеличились с 65,1 на 100000 в 1990 до 70 в 2017. Самый высокий DALY был зафиксирован в Америке: с 114,3 на 100000 в 1990 до 123,9 на 100000 в 2017. И даже в западной части Тихого океана он вырос с 36,8 на 100000 в 1990 до 46,1 в

2017. Пиковый возраст распространенности псориаза – в возрастной группе 65–69 лет, вместе с тем, наиболее часто псориаз манифестировал в возрасте 55–59 лет. При этом в мировом масштабе женщины чаще болеют псориазом, чем мужчины [193].

Таким образом, заболеваемость и распространенность псориазом выше в высокоразвитых западных странах и ниже в азиатском, африканском и тихоокеанском регионах (в порядке убывания: Северная Америка, Европа, восточное побережье Средиземноморья, Азия и Африка). Это, вероятно, связано с генетическими факторами, окружающей средой, а также доступностью системы здравоохранения.

При изучении распространенности и заболеваемости псориаза по административным данным здравоохранения Онтарио (Канада) с 2000 по 2015 гг. среди 10.774.802 жителей старше 20 лет в 2015 году с диагнозом «псориаз» было 273,238 пациентов и с диагнозом «псориатический артрит» – 18.655 пациентов. Распространенность псориаза и псориатического артрита составила 2,54% и 0,17% соответственно. Соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым. Распространенность псориаза с 2000 по 2015 гг. увеличилась с 1,74% до 2,32%; распространенность псориатического артрита увеличилась с 0,09% в 2008 г. до 0,15% – в 2015 г. Показатели заболеваемости псориаза с 2008 по 2015 гг. снизились, тогда как показатели заболеваемости по псориатическому артриту оставались относительно стабильными.

Авторы считают, что распространенность и заболеваемость была приблизительно такой же, как в США и Европе, а неуклонный рост распространенности псориаза в Канаде может быть объяснен старением и ростом населения, а также продолжительностью жизни [116].

Очень интересные данные когортного исследования были получены британскими учеными: за 15-летний период (с 1999 до 2013 гг.) в Британии значительно увеличилась распространенность псориаза и сейчас им болеет 2,8% общей популяции Британии (с 2297 на 100000 до 2815 на 100000). Вместе с тем снизились смертность и, в меньшей степени, заболеваемость псориазом.

Показатели общей смертности пациентов с псориазом за этот период в целом снизились, однако остаются увеличенными по сравнению с пациентами без псориаза. На территории Британии авторы наблюдали позитивную ассоциацию между заболеваемостью и распространенностью псориаза. Растущая динамика распространенности ранее была описана в США, Норвегии и Испании, что связано с лучшей осведомленностью врачей общей практики и населения о псориазе (возможно, в связи с внедрением в практику биологической терапии).

Проведенные исследования относительно возраста пациента и появления псориаза показали, что при его манифестации до 40 лет (1 тип, ранний) заболеваемость выше у женщин, при этом чаще всего пик заболеваемости приходится на женщин в возрасте около 20 лет. У мужчин же пик заболеваемости псориазом 1 типа отмечается несколько позже – в возрасте около 30 лет. Интересно, что после 40 лет (2 тип, поздний) такая возрастная разница между мужчинами и женщинами не прослеживается.

Кроме того, значительное влияние на распространенность псориаза оказывает географическая широта. Так, она растет примерно на 6,5 новых случаев псориаза на 100000 с каждым градусом на территории Соединенного Королевства. Ранее этими авторами уже говорилось о том, что распространенность псориаза напрямую зависит от географического региона: чем дальше от экватора, тем больше псориаза. К возможным механизмам этого явления относят силу солнечной радиации и метаболизм витамина D. Авторы также обнаружили, что растущий уровень выживаемости пациентов с псориазом способствует увеличению распространенности заболевания в Англии [201].

Статистически более высокую смертность среди больных тяжелым псориазом, чем у людей без псориаза, подтверждают и другие авторы [12;127]. Британскими учеными при проведении когортного исследования было обнаружено четырехкратное увеличение смертности в результате почечной патологии среди пациентов с тяжелой формой псориаза [88]. Возможно, именно коморбидные состояния, связанные с псориазом, объясняют более высокую смертность у больных псориазом [129;203].



Проведенное Schonmann Y. et al. (2019) исследование в Израиле на базе Clalit Health Services, охватившее 4 496 240 граждан (52% популяции Израиля в 2017 г.) показало, что в начале 2011 года в базе насчитывалось 76 538 пациентов с псориазом, а в конце 2017 – уже 149 122 человек, из которых 71 095 были диагностированы в 2011 году и позже. В 94,3% случаев диагноз был выставлен дерматологами, в остальных случаях – педиатрами или врачами общей практики, впоследствии подтвержденный дерматологами. Средний возраст манифестации псориаза составил 42,4 года. При этом пик первичной заболеваемости пришелся на пациентов в возрасте 30 лет и 60 лет, одинаково распределенных по гендерному признаку. Почти меньше половины (48,9%; 34 786) впервые выявленных случаев были зарегистрированы у пациентов до 40 лет (средний возраст  $24,9 \pm 10,4$ ), после 40 лет средний возраст таких пациентов составил  $59,7 \text{ лет} \pm 12,3$ . В группе как раннего, так и позднего псориаза половина пациентов были мужчины (49,9%). Уровень стандартизированной заболеваемости оставался стабильным на протяжении всего периода (282 новых случая на 100 000 человеко-лет в 2011 и 276 на 100 000 человеко-лет в 2017. Заболеваемость была выше среди мужчин, однако оставалась почти неизменной за этот период: 245 на 100 000 в 2011 и 240 на 100 000 в 2017. Стандартизированная распространенность увеличилась с 2,5% в 2011 до 3,8% в 2017 и была больше среди мужчин, при этом одинаково увеличиваясь как у мужчин, так и у женщин [196].

В отличие от общепринятого факта, что 75% всех новых случаев псориаза приходится на пациентов до 40 лет, по результатам этого исследования немного чаще псориаз манифестировал, наоборот, после 40 лет [196].

В Российской Федерации распространенность псориаза составляет около 0,97% среди взрослых и 0,07% – среди детей. Ежегодно регистрируется примерно 100000 новых случаев заболевания [17;22]. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения РФ, в 2017 году 94800 жителям нашей страны впервые был выставлен диагноз «псориаз» [68]. Псориаз чаще всего встречается в Приволжском (Татарстан, Нижегородская, Кировская, Ульяновская и Оренбургская области, республики Марий Эл, Башкортостан и Мордовия), в

Северо-Западном (Ненецкий автономный округ, Архангельская, Ленинградская, Калининградская, Мурманская области), Уральском (Свердловская, Курганская, Тюменская, Челябинская области, ХМАО), Дальневосточном (Камчатский, Приморский и Хабаровский края, Сахалинская и Магаданская области, Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ) округах [21].

Реже всего заболевание регистрируется в Южном (Волгоградская, Ростовская и Астраханская области, Краснодарский край), Сибирском (Забайкалье, Новосибирская, Иркутская и Томская области), Центральном (Владимирская, Московская, Тамбовская области и город Москва) и Северо-Кавказском (Дагестан, Чеченская и Карачаево-Черкесская республики, Ставропольский край) округах [21].

При этом наибольший рост заболеваемости по сравнению с 2016 годом зафиксирован в Дальневосточном федеральном округе – 39,5%. Менее значительные показатели выявлены в Южном, Сибирском и Центральном федеральных округах: +8,4%, +2,3%, +0,05% соответственно [21;68].

Максимальное снижение заболеваемости было зарегистрировано в Северо-Кавказском федеральном округе – на 18,6%. Положительная динамика отмечена и в других регионах: -6,6% – в Приволжском, -3,5% – в Северо-Западном, -1,8% – в Уральском федеральных округах [21].

Самые высокие возрастные показатели заболеваемости псориазом и его распространенности в Российской Федерации наблюдаются в возрастной группе 15–17 лет. В 2016 г. распространенность псориаза среди этой группы населения составила 316,6, а заболеваемость им — 95,6 на 100 тыс. соответствующего населения. Аналогичные показатели среди населения в возрасте 18 лет и старше составили 266,0 и 72,6 на 100 тыс. населения соответственно [21;38;39].

Наиболее часто встречающейся формой является вульгарный (бляшечный) псориаз – у 90% больных [133], при этом значительная часть их страдает тяжелыми формами заболевания [115].

В последнее время в России отмечается рост заболеваемости тяжелыми и торпидно протекающими формами псориаза (псориатическая эритродермия,

пустулезный псориаз, ладонно-подошвенный псориаз и др.), а также отмечается появление тяжелых форм псориаза у лиц молодого трудоспособного возраста [31;47;72].

## **1.2. Факторы, способствующие развитию псориаза**

Несмотря на пристальное внимание ученых к проблеме псориаза, причины развития этого заболевания остаются пока неизвестными. На современном этапе псориаз рассматривают как заболевание с гетерогенным генетическим наследованием, развитию которого способствуют определенные провоцирующие факторы [11;12;23;49;63;86;137]. Псориаз чаще встречается среди родственников первой и второй линии. Высокий уровень конкордантности у монозиготных близнецов (60–70%) по сравнению с дизиготными указывает на важную роль генетических факторов [40;101;189]. У больных псориазом выявлена ассоциация с некоторыми антигенами HLA-системы; чаще всего при псориазе встречаются HLA-CW6, HLA-B13, HLA-B W17, HLA-BW37, HLA-DR-7; HLA-D-E1 [62;79;80;81;82;102].

У людей, имеющих фенотип HLA-CW6, риск развития псориаза возникает в 9–15 раз, при этом пустулезный псориаз ладоней и подошв часто ассоциируется с HLA-B13 и HLA-Bw57, генерализованный пустулезный псориаз – с HLA-CW6 и HLA-B17, каплевидный – с HLA-CW6 [67;142]. Необходимо отметить, что связь с HLA-антигенами отмечается только у пациентов I типа псориаза, у которых манифестация заболевания происходит в молодом возрасте [93].

Известно около 50 участков на хромосомах, ассоциированных с риском развития псориаза, которые имеют общее название PSORS – локусы предрасположенности к псориазу. Самую сильную связь имеет локус на 6-й хромосоме – PSORS1 [107]. Получены данные о локализации генов восприимчивости к псориазу: 6p21.3 (PSORS1), 17q (PSORS2), 4q (PSORS3), 1c-q21 (PSORS4), 3q21 (PSORS5), 16q, 19p, 20p [70;128]. Особое значение придается позитивным ассоциациям с псориазом и псориатическим артритом локуса

PSORS1, располагающегося в области генов главного комплекса гистосовместимости, ассоциированного с HLA-Cw6 [43;117;170;207].

Масштабные генетические исследования показали, что факторы, предрасполагающие к развитию псориаза, ассоциированы с генами, регулирующими врожденный иммунитет, адаптивные иммунные реакции и функционирование эпидермального барьера [166;204].

При изучении полиморфизма различных генов относительно недавно были обнаружены гены в сигнальных каскадах врожденного иммунитета – гены каскада NF- $\kappa$ B, который в основном регулирует клеточный ответ на стресс или инфекцию; гены, участвующие в IL-23-сигнальном пути, отвечающем за адаптивный иммунитет; гены, отвечающие за нарушение барьерной функции кожи [34;35;79;138].

Вместе с тем большое внимание в последние годы уделяется эпигенетике. «Именно в ней причина того, что из двух монозиготных близнецов (обладающих одинаковыми генотипами) псориаза иногда возникает только у одного. Из-за внешних воздействий экспрессия генов может меняться и инструментов такой регуляции множество: метилирование ДНК, химические модификации гистонов, микроРНК и др. Среди эпигенетических факторов, ответственных за дебютирование и/или прогрессирование псориаза, называют условия окружающей среды, воздействие различных инфекционных агентов (особенно стрептококков группы А), психологический стресс, курение, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя, травмирование кожных покровов, применение лекарств» [7;17;60;143;178].

По данным Chandra A. et al. (2015) [107] и Ayala-Fontánez N. et al. (2016) [91] среди значимых факторов выделены однонуклеотидные полиморфизмы генов микроРНК – наиболее важного эпигенетического фактора.

По мнению авторов, не стопроцентная конкордантность и множество внешних и внутренних факторов вызывают сбои в генотипическом механизме псориаза, зависящие от полиморфизма генов, связанных с сигналингом интерлейкинов и NF- $\kappa$ B, а также барьерную и антимикробную функции

эпидермиса и способствуют развитию псориазической болезни. Данный вывод наглядно отражен на Рисунке 1. Пунктиром на Рисунке 1 выделены факторы, способные провоцировать мутагенез, то есть появление аллельных вариантов, предрасполагающих к псориазу.



Рисунок 1 – Схема средовых факторов в развитии псориаза [107]

Среди внешних факторов, способствующих манифестации псориаза, чаще всего отмечают стресс. Большинство работ, основанных на результатах наблюдений, свидетельствует о дебюте и/или обострении дерматоза после тяжелых нервно-психических потрясений, отрицательных эмоций, нервного перенапряжения, стрессовой ситуации [1;30;48;77;87;144]. От 20 до 89% пациентов связывают развитие псориаза и возникновение рецидивов с тяжелыми психическими потрясениями и выраженными негативными эмоциями [136;173].

По данным Farber E.M. et al. (1991), у 42% больных псориазом стресс предшествовал появлению дерматоза, а у 80% стал причиной обострений [120]. Под влиянием экзо- и эндогенных раздражителей из нервной ткани освобождаются нейропептиды (субстанция Р) [73], которые способствуют выработке медиаторов воспаления и активизируют иммунокомпетентные клетки

(макрофаги, лимфоциты, клетки Лангерганса и др.), тем самым способствуют воспалительной реакции [6;64;85;125].

Значительное место по частоте среди триггерных факторов занимают бактериальные и вирусные инфекции, которые способны сенсibilизировать организм через систему Т-супрессоров и оказывать воздействие на базальную мембрану, завершаясь активизацией синтеза циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и приводя к развитию гиперпролиферации клеток эпидермиса [59;75;135].

Особая роль принадлежит хроническим тонзиллиту, тонзиллофарингиту, ларингиту [64;78;118;148]. В настоящее время четко показано значение стрептококковой суперинфекции в развитии каплевидного псориаза на фоне иммунопатологической реакции организма и влияние суперантигена, стимулирующего активность CD8-позитивных Т-лимфоцитов [64;78;165;183].

Анализ исследований влияния бактериальной инфекции на инициацию иммунного ответа по Th-1 типу позволил некоторым авторам представить псориаз как аутоиммунное заболевание, вызванное молекулярной мимикрией [69;205].

Довольно часто псориаз возникает в местах повреждения кожи. Травматизация кожных покровов (механическая – повреждение кожи различной природы: иглоукалывание, операционная травматизация кожи, инъекции, татуировки, укусы насекомых и т. п.; химическая – капли кислот, щелочей, воздействие растворителей, высоких концентраций салициловой, молочной кислот, резорцина, дегтя, антралина и др.; термическая – ожоги), оказывая экзогенное повреждение, влечет за собой высвобождение нейропептидов из нервных окончаний. В ответ на травму и воздействие иных стимулов экзо- и эндогенного характера кератиноциты начинают продуцировать антимикробные пептиды (дефенсины, кателицидин и его активатор калликреин-5), на поверхности появляются молекулы адгезии к цитокинам (интерлейкины, колониестимулирующие факторы, хемокины и интерфероны), усиливается выработка активных форм кислорода и оксида азота, приводя к патоморфологическим изменениям в коже [9;66;69].

Распространение высыпаний на коже вплоть до эритродермии может спровоцировать нерациональная терапия (чрезмерная инсоляция и передозировка УФ-лучей, наружные средства редуцирующего или кератолитического действия в высоких концентрациях в прогрессирующей стадии) [49;84].

Из лекарственных средств, провоцирующих псориаз, заслуживают внимания в первую очередь В-блокаторы, стимулирующие воспалительный эффект цитокинов. Широко используемые в психиатрии препараты лития тормозят активность аденилциклазы и снижают уровень цАМФ. Нередко они являются причиной возникновения токсикодермий, а при наличии предрасположенности — псориазической распространенной сыпи. Препараты хлорохина стимулируют активность антигенпрезентирующих клеток *in vitro*. Длительный прием хлорохина с целью профилактики малярии приводил к обострению псориазического процесса. Нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, аспирин, диклофенак и др.) оказывают лечебное действие при псориазическом артрите, подавляя в очагах биосинтез простагландинов. Вместе с тем их побочное токсическое действие связано с ингибированием «защитного» изофермента ЦОГ-1, при этом возможно обострение псориазического процесса [13;45]. Системные препараты интерферона, а также неспецифические стимуляторы Т-лимфоцитов обостряют псориаз или способствуют его манифестации, т. к. интерферон – один из важных цитокинов в развитии заболевания [51;83;206].

Помимо указанных факторов на развитие псориаза, тяжесть течения и частоту его обострений влияет время года, место проживания человека. Данный факт подтверждается исследованием Горского В.С. и соавт. (2012), проведенным им в относительно благоприятных и радиационно загрязненных районах Тульской области [14,15], что наглядно отражено в Таблице 1.

Таблица 1 – Некоторые эпидемиологические показатели распространенности и течения псориаза в отдельных исследованных районах Тульской области [14]

	Зона относительного благополучия	Зона риска
Количество больных псориазом, состоящих на диспансерном учете (чел.)	570	1296
Численность населения по данным Росстата, 2010 г. (чел.)	287579	629995
Распространенность псориаза (в %)	0,19	0,2
Заболеваемость на 1000 жителей	0,12	0,28
Доля осложненных форм псориаза (в %)	3,8	16,4

Как следует из Таблицы 1, доля осложненных форм псориаза у больных, проживающих в зоне радиоактивного загрязнения (16,4%), значительно превышает эту долю у больных, проживающих в зоне относительного благополучия (3,8%) [14,15].

Таким образом, псориаз – заболевание, при котором генетически детерминированные особенности иммунной системы организма обуславливают состояние предрасположенности к заболеванию, которая может реализоваться в течение всей жизни при воздействии триггерных факторов [46;75;76].

### 1.3. Функция Т-регуляторных клеток и их значение для иммунной системы

Изучение патогенеза псориаза привело к пониманию того, что это заболевание является иммуноопосредованным, при котором затрагиваются механизмы врожденного иммунитета и Т-клеточного иммунитета с девиацией воспалительных медиаторов [3;24;32;53;61;65;95;103;133;162]. Имеющиеся на сегодня некоторые данные свидетельствуют о том, что вульгарный псориаз может являться аутоиммунным заболеванием [139;147].

Последние исследования показали, что одну из ведущих ролей в патогенезе псориаза играет нарушение функций Т-регуляторных клеток (Трег), основной задачей которых является контроль за силой и продолжительностью иммунного



ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-киллеров) и поддержание иммунотолерантности [55;77;146;150;181;191;193].

Свое влияние на иммунные клетки (эффекторные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти, естественные киллеры (NK-клетки), В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки, Т-регуляторные клетки осуществляют либо путем продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF- $\beta$ , galectin-1), либо через прямое цитотоксическое воздействие, высвобождая гранзим В и перфорины [55;153].

Различают несколько разных типов регуляторных Т-клеток: естественные Т-регуляторные клетки, образующиеся в тимусе (нТ-reg) и индуцированные на периферии Т-регуляторные клетки (иТ-reg). Несмотря на фенотипическую и функциональную схожесть между иТрег и нТрег, существуют различия в эпигенетическом статусе и живучести клеток [151]. К иТрег относятся Tr1 и Th3, которые образуются из нативных Т-клеток под действием антигена, презентуемого незрелыми дендритными клетками под воздействием TGF- $\beta$  и IL-10. При этом IL-10 участвует как в индуцировании, так и в супрессии Tr1- и Th3-лимфоцитов, однако для подобной регуляции необходим TGF- $\beta$ . Некоторые Трег обладают способностью индуцировать формирование других Трег (iTr35) под действием IL-35, а IFN- $\gamma$ , в свою очередь, отвечает за их ингибирование [55;104;212].

К фенотипическим особенностям Трег относится наличие у них гена *FOXP3*, цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), а также некоторых компонентов Toll-подобных рецепторов, CD103 (интегрин  $\alpha E\beta 7$ ), индуцированного кортикостероидами рецептора к фактору некроза опухоли (GITR), гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), рецептора программированной гибели клеток 1 и нейтрофиллин (или неофиллин) [55;149;158].

Стоит отметить, что транскрипционный фактор FOXP3 (ядерный фактор транскрипции-3, связанный с хромосомой X), является более специфическим

маркером для Трег, чем CD4 и CD5, и его роль в развитии и активации Трег крайне высока. Более того, FOXP3 индуцирует GITR, CD103 и CTLA-4 [55;104].

В работах отечественных исследователей наглядно отражено, что при аутоиммунных заболеваниях функция Трег направлена на подавление воспаления и аутоиммунных реакций и определяется генетическими факторами, в частности фактором транскрипции FOXP3. Нарушение функции FOXP3 ассоциируется с дефективной Т-клеточной регуляцией и аутоиммунным воспалением [8;19;26].

Наиболее изученными среди CD4+Трег-клеток являются FOXP3+Трег и FOXP3+Tr1. Было выявлено, что транскрипционный фактор ответвления FOXP3 специфически экспрессируется в Трег и является центральным элементом управления в развитии и функционировании Трег [174]. Т-лимфоциты экспрессируют FOXP3 – транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа, поэтому эти клетки часто называют регуляторными Т-клетками FOXP3+ [82].

Важной особенностью Трег является высокий уровень экспрессии на поверхности цепи рецептора к IL2 (CD25), ответственного за поддержание толерантности к аутоантигенам. Дело в том, что Трег способны связывать IL2 и тем самым снижать его уровень и впоследствии ингибировать Т-клетки [55;158].

Предполагают, что в супрессии Трег принимают участие молекулы на поверхности клеток (CTLA-4, CD25, TIGIT, CD39 и CD73), цитокины (IL-2, IL-10, TGF- $\beta$ , and IL-35) и внутриклеточные молекулы (гранзим, цАМФ и IDO) [193;195].

Известно, что нехватка CD25, IL-2 или CTLA-4 приводит к развитию тяжелых аутоиммунных/воспалительных заболеваний. В нормальном же количестве Трег способны подавлять их развитие. Выживаемость FOXP3 Трег сильно зависит от поступления ИЛ-2 извне, потому что продукция ими собственного ИЛ-2 сильно затруднена в связи с тем, что FOXP3 подавляет ген ИЛ-2 [121;197]. Утрата ИЛ-2 приводит к супрессии НК-клеток и предотвращает вторичную экспансию CD8+ Е-клеток памяти [198]. Проведенный *in vivo* опыт на

экспериментальных мышах показал, что назначение ИЛ-2 – эффективный метод экспансии Трег и профилактики аутоиммунных болезней [182].

Трег – популяция гетерогенная, включающая целое разнообразие иммунофенотипов: CD4+CD25+FOXP3+Т-клетки, характеризующиеся наличием FOXP3, высоким уровнем экспрессии CD25 и низким уровнем экспрессии субъединицы рецептора к IL-7 $\alpha$  (IL7R- $\alpha$  or CD127); аналогичная предыдущей, субпопуляция CD8+CD25+FOXP3+Т-лимфоцитов обнаружена среди CD8+ Т-клеток; Трег 1 типа (Трег1) – клетки с фенотипом CD25-FOXP3-CD4+, секретирующие значительную долю интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- $\beta$ ); Th3 фенотипически близки к Tr1 (CD25-FOXP3-CD4+), но основным модулятором для них является TGF- $\beta$ ; в свою очередь в CD8+CD28- Трег не выявляют FOXP3 [55;132;153].

Мутации гена *FOXP3* вызывают тяжелые аутоиммунные/воспалительные заболевания (тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, красная волчанка), аллергии и воспалительные заболевания кишечника, одновременное наличие которых еще называется синдромом иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), возникающим вследствие потери или дисфункции CD25+CD4+ Трег [92;163].

Polansky J.K. et al. (2008) показали, что эпигенетические механизмы, в частности, метилирование и деметилирование ДНК, играют важную роль в поддержании стабильной экспрессии Трег-специфичных генов. Гипометилирование Трег-специфичной ДНК не ограничивается только локусом *FOXP3*. Так, оно также было найдено и в других генах Трег: *IL2RA(CD25)*, *CTLA4*, *Helios* and *Eos*, вместе называемых Трег-специфичными регионами деметилирования (Трег-Рд) [183]. Трег-Рд также тесно связаны с такими активирующими Трег генами, как *IKZF2*, *IKZF4*, *CD25* и *CTLA4*. В неактивированных Трег не было отмечено особой взаимосвязи FOXP3-связывающих регионов с генами-супрессорами и генами-активаторами, однако в активированных Трег была отмечена сильная связь FOXP3-специфичных регионов с такими генами-супрессорами, как *IL2*, *IFNG* и *ZAP70* [169;194]. Это

активирует экспрессию Трег-Рд-зависимых генов путем связывания с их промотерами (вместе с другими факторами транскрипции: RUNX1/CBF $\beta$  и Eos) после активации Трег [177].

Таким образом, Трег-специфичный фактор транскрипции с участием *FOXP3* и других факторов транскрипции способен влиять на экспрессию Трег-специфичных генов, поддерживая функциональную активность и стабильность Трег. Кроме того, несмотря на экспрессию Трег-клетками CD25 и CTLA4, эпигенетические изменения, в частности, Трег-специфичное CpG-гипометилирование делают возможной дифференцировку Трег и обычных активированных Т-клеток на геномном уровне, например, на локусе *CD25* или *CTLA4* [97;174].

Нехватка Трег-специфичного CTLA-4 приводит к развитию аутоиммунных/воспалительных болезней. Ключевым механизмом CTLA-4-опосредованной супрессии является то, что экспрессированные Трег CTLA-4 снижают экспрессию CD80 и CD86 с помощью антигенпрезентирующих клеток (дендритических и В-клеток). Трег CTLA-4 конкурирует с CD28 за связывание с CD80/CD86, а также снижает их количество на поверхности антигенпрезентирующих клеток путем трансэндоцитоза [187].

#### **1.4. Роль Т-клеток в патогенезе вульгарного псориаза**

Дисбаланс между регуляторными и эффекторными клетками приводит к неадекватному иммунному ответу при псориазе и является центральным звеном в патогенезе этого заболевания [82;146].

При псориазе были выявлены изменения уровня Трег в периферической крови и коже, однако полученные результаты противоречивы. Karamehic J. et al. (2014) продемонстрировали снижение уровня CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Трег в крови пациентов с псориазом, по сравнению с контрольной группой, но это не коррелировало с тяжестью течения заболевания [150]. В схожем исследовании Pawlaczyk M. et al.

(2010) также продемонстрировали статистически значимое снижение уровня Трег с помощью проточной цитометрии у больных средне-тяжелым псориазом [181].

Zhang J. et al. (2016), установили более высокий уровень Трег у пациентов в периферической крови во время обострения псориаза, по сравнению с контрольной группой [215]. Хайрутдинов В.Р. и соавт. (2011) также выявили высокий уровень Трег-клеток в периферической крови больных псориазом в прогрессирующей стадии, по сравнению со здоровыми донорами. Одновременно в стадии ремиссии у больных псориазом уровень Трег-клеток был выше, чем у здоровых доноров, а значимой разницы между уровнем Трег в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось. Параллельно с этим было установлено, что количество мРНК FOXP3+ в очагах высыпаний в прогрессирующей стадии в 10 раз больше, чем в коже здоровых доноров [81]. В то же время Saito C. et al. (2009) [192] и Furuhashi T. et al. (2013) [124] не выявили разницы в процентном соотношении уровня Трег в крови больных псориазом и здоровых людей.

Yan K.-X. et al. (2010) предположили, что разница в числе Трег-клеток может быть обусловлена разными формами заболевания. Так, более высокий уровень FOXP3+Трег наблюдался в бляшках при экссудативном псориазе, по сравнению с высыпаниями при каплевидном псориазе [210].

В исследовании, осуществленном Zhang H.Y. et al. (2015) было выявлено снижение численности клеток с маркерами CD39+FOXP3+ при пустулезной форме псориаза и при псориазической эритродермии. Авторы отметили рост уровня этих клеток по мере увеличения продолжительности заболевания [214].

Fujimura T. et al. (2008) обнаружили в эпидермисе больных псориазом больше CD3+, CD4+ и CD25+FOXP3+Трег, чем в дерме. В очагах высыпаний на коже отмечалась гиперпролиферация кератиноцитов, высокий уровень провоспалительных цитокинов с макрофагами, а также Th<sub>1</sub> Th<sub>2</sub>-клеточная пролиферация, как у псориазоподобного фенотипа [123]. Было продемонстрировано, что Трег-клетки ингибируют провоспалительную активность макрофагов, являющуюся главным эффекторным звеном TNF-

опосредованной иммунной реакции при псориазе. В то же время FOXP3+ клетки нередко были представлены в эпидермисе и дерме у здоровых людей [55;123].

Keijsers R.R. et al. (2013) провели биопсию дежурных бляшек у 9 больных псориазом. Материал был взят из центральной и периферической части очагов, а также с участка кожи, прилегающего к псориатической бляшке, и участка здоровой кожи. В гистологическом материале здоровой кожи выявлялось увеличение уровня клеток, содержащих маркеры CD3+, CD4+ и FOXP3+, по сравнению с кожей из псориатических очагов. У 7 из 9 пациентов соотношение FOXP3+Трег/ CD4+ Т-клеток было выше в биоптате из внешне здоровой кожи, нежели непосредственно из псориатических бляшек и кожи, прилегавшей к ним. Более того, экспрессия IL-17 коррелировала с количеством тучных клеток, но не с уровнем CD4+клеток. Высокий показатель FOXP3/CD4 в коже вне псориатических бляшек свидетельствовал об иммунотолерантности, в то же время в коже, прилегающей к псориатическим бляшкам и в участках здоровой кожи этот же показатель свидетельствовал о высокой активности эффекторных клеток, запускающих процесс воспаления [152].

Таким образом, вопрос о зависимости между уровнем Трег и отдельными клиническими формами псориаза, а также о значимости их влияния на состояние иммунной системы больного остается открытым.

Вполне возможно, что полученные несоответствия связаны с различными факторами: стадией развития псориаза (активное распространение заболевания по сравнению со стабилизацией процесса), тяжестью клинической картины и местом биопсии (центр или края бляшки). Кроме того, расхождение в вышеприведенных данных может свидетельствовать о том, что для патогенеза псориаза решающую роль может играть не столько изменение количества Трег, сколько их дисфункция [55;109].

Было выявлено, что выделенные из псориатических бляшек Трег не могут в адекватной степени подавлять активность Тэфф в ответ на аллоантиген-специфическую или поликлональную TCR-стимуляцию [55;151].

Sugiyama H. et al. (2005) наблюдали снижение функциональной активности Трег, но данные были зафиксированы только у трех пациентов с псориазом [202]. CD4+CD25+Трег, выделенные из псориазных очагов, при последующем их введении пациентам с псориазом не обладали способностью подавлять эффекторную активность Th1 иммунных клеток в коже. И, наоборот, выделенные из периферической крови здоровых пациентов CD4+CD25+Трег вполне активно подавляли гиперактивные Th1 иммунных клеток больных псориазом *in vitro* [98;99;100;149].

Вместе с тем Zhang K. et al. (2008) сообщают о том, что Трег из гематопоэтических клеток у пациентов с псориазом имеют низкую способность контролировать активацию CD4+CD25- Т-клеток, по сравнению с Трег у здоровых пациентов [213]. Таким образом, гиперпролиферация клеток при псориазе *in vivo* является следствием нарушения активности Трег в крови и псориазных бляшках.

Одним из механизмов ослабления супрессивной функции Трег в псориазных бляшках является наличие в ней провоспалительных цитокинов. Обнаружено, что высокий уровень ИЛ-6 подавляет активность Трег [131].

В нескольких исследованиях была показана обратная зависимость между активностью Трег-клеток и экспрессией CD127 [96;159;199]. Это может быть следствием нарушения экспрессии CD127 на поверхности CD4+CD25+лимфоцитов [124].

Zhao M. et al. (2014) выявили способность CD4+клеток экспрессировать на своей поверхности miR-210 (микроРНК – это эндогенные некодирующие РНК), которая ингибирует экспрессию FOXP3, и тем самым дестабилизирует функциональную активность Трег, не снижая при этом их активность [216].

В добавок к вышеуказанному это приводит к увеличению продукции IFN- $\gamma$  и IL-17, а также к снижению продукции IL-10 и TGF- $\beta$  CD4+Т-клетками. В свою очередь, Wang H. et al. (2008) на примере CD18<sup>гипо</sup>-PL/J мышей обнаружили, что причиной дисфункции Трег является нокаут гена *CD18*, что вызывает патологическую гиперпролиферацию Т-клеток при псориазе [208]. Такое

снижение экспрессии CD18 на поверхности CD4+CD25+CD127<sup>low</sup>Tрег приводит к снижению функциональной активности и повышению пролиферации Трег-клеток. Дисфункция Трег может быть обратима при введении CD18+Трег-клеток мышам с CD18-дефектом [208]. Yang L. et al. (2016) обнаружили основной для Трег путь фосфорилирования белка STAT3, который приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-21, IL-23) и последующей активации Тэфф-клеток. Также была выявлена способность Трег, выделенных из крови псориатических больных, продуцировать IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-17 [211].

### **1.5. Th17 и Т-регуляторные клетки при псориазе**

В результате исследований установили, что при псориазе происходит нарушение баланса между Th1 и Th2, а также между Th17 и Трег. По имеющимся данным, интерлейкин-6, необходимый для дифференцировки клеток, ингибирует активацию и пролиферацию Th17 и способствует нормализации баланса между Трег и Th17 [112;154]. Th17-клетки – подтип CD4+ Т-клеток, экспрессирующие род-специфический транскрипционный фактор ROR  $\gamma$ t и секретирующие характерный профиль цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17Ф, ИЛ-21 и ИЛ-22. Они играют важную роль в иммунном ответе на внеклеточные патогены, а также в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в том числе псориаза [112;114;139].

В основании дисбаланса Th17/Трег у больных псориазом лежит гиперактивация Th17 [112]. Priyadarssini M. et al. (2016) продемонстрировали возможные при псориазе нарушения по фенотипу Т-клеток с увеличением уровня Th1/Th17 и опосредованному снижению по Th2/Трег по сравнению со здоровыми людьми. Авторы наблюдали прямую зависимость между Th1/Th17 соотношением и индексом PASI. Эти выводы свидетельствовали в пользу теории иммунной дисрегуляции при псориазе и связью между Th1/Th17-фенотипом и тяжестью заболевания [185].



Образование Th17-лимфоцитов функционально связано с продукцией FOXP3+Трег-клеток и они же способствуют синтезу TGF- $\beta$  наивными Т-клетками. Будучи активированными при участии TGF- $\beta$  или TGF- $\beta$ +IL-6, наивные Т-клетки начинают одновременно повышать уровень экспрессии транскрипционных факторов FOXP3 и ROR $\gamma$ t, которые, как было доказано, могут взаимодействовать и друг с другом напрямую [55;160;217].

Таким образом, имея общего предшественника, Трег и Th17 постоянно находятся в состоянии конкурентной борьбы за увеличение своей популяции, что можно рассматривать как один из вариантов контроля за численностью Трег и Th17 [55].

У больных псориазом, нарушение функциональной активности Трег вызывает гиперактивацию Th1 и Th17, которая в свою очередь дает толчок для воспалительного процесса [55;161;167].

Zhang J. et al. (2016) выявили увеличение числа Th17 и FOXP3+Трег как в крови больных псориазом, так и в псориазных бляшках, что коррелировало с тяжестью клинической картины. Зависимость между индексом PASI и соотношением Th17/Трег в очагах поражения была оценена как обратная, в то время как зависимость между PASI и соотношением Th17/Трег в крови – прямая [215].

Тем не менее, было установлено, что выделенные из псориазных очагов FOXP3+Трег могут дифференцироваться в провоспалительные IL-17A-позитивные Th17, которые экспрессируют на своей поверхности три маркера IL-17A+, FOXP3+ и CD4+. Они могут оказывать значительное влияние на развитие заболевания. Эти клетки продуцируют IL-17A и IL-22, а также демонстрируют способность к экспрессии ROR $\gamma$ t. При тяжелом течении псориаза экспрессия ROR $\gamma$ t возрастает, а экспрессия FOXP3 Трег-клетками снижается, что дает основание предположить, что Трег скорее участвуют в поддержании воспаления, нежели его подавлении [55;100;200].

## 1.6. Терапия псориаза и Т-регуляторные клетки

Именно понимание ключевой роли ИЛ-23/17 изменило парадигму патогенетической модели и способствовало появлению таргетных препаратов в виде моноклональных антител (мАТ), блокирующих сигнальные пути при псориазе. На сегодняшний день в лечении псориаза используются моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт др.), интерлейкинам 12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб и бродалумаб), а также к ИЛ-23p19 (гуселькумаб) [20;32;33;36;39;41;42;57;82;94;119;134;180]. Появление данной группы препаратов в значительной степени изменило прогноз при псориазе за счет возможности длительного контроля над течением заболевания [4].

В последние годы стало известно, что стратегия по увеличению числа Трег (за счет расширения антиген-специфического или поликлонального FOXP3+ и усиления их супрессивной активности) может быть эффективна в лечении аутоиммунных и других воспалительных заболеваний или в подавлении нежелательных иммунных реакций при трансплантации органов [194].

В ходе многочисленных исследований было показано, что Трег-клетки реагируют на медикаментозную терапию псориаза, а продолжительная ремиссия связана со стабилизацией Трег-клеток и наступлением баланса между патогенетическими клетками-памяти и эффекторными клетками [149].

Лечение препаратами анти-ФНО (особенно этанерцептом) увеличивает количество Трег, одновременно снижая уровни ИЛ-6 и ИЛ-22, что отражается на клинической эффективности проводимого лечения [110]. В обзоре Олисовой О.Ю. и соавт. (2019) приведены данные, что по окончании терапии моноклональными антителами (инфликсимаб, этанерцепт) у больных псориазом наблюдается повышение уровня CD4+CD25+FOXP3+ клеток как в крови, и в коже [54]. Такие же данные были продемонстрированы и при лечении адалимумабом [150;185]. Quaglino P. et al. (2011) выявили, что терапия этанерцептом способствует подавлению избыточной супрессорной активности со

стороны Th1/Th17 по отношению к Трег-клеткам [186]. Более того, на стимуляцию активности Трег-клеток могут влиять анти-TNF механизмы [190].

Так, алексацетт ингибирует Тэфф-клетки путем апоптоза Т-клеток, за счет высвобождения гранзимов НК-клетками. Апоптоз запускается под действием Трег-клеток и, в свою очередь, приводит к ремиссии [149]. Furuhashi T. et al. (2013) оценили уровень Трег-клеток в крови больных псориазом до и после фототерапии. Исходно, пациенты с индексом PASI $\geq$ 90 имели в крови гораздо большее количество Трег-клеток, чем пациенты с меньшим PASI. Было показано, что УФБ-терапия способна индуцировать продукцию Трег-клеток [124]. К схожему заключению пришли и Kubo R. et al. (2017), доказавшие, что ПУВА-терапия существенно повышает количество Трег-клеток в крови и возвращает функциональную активность Трег-клеток в нормальное состояние у больных псориазом [156]. Разница в количестве Трег-клеток у пациентов при получении различных видов терапии может объяснить, почему при некоторых подходах к лечению (метотрексат или циклоспорин) ремиссия непродолжительная, а при других (алефацетт и УФБ) более продолжительная [146]. И, что более важно, определение уровня Трег-клеток может помочь спрогнозировать эффективность той или иной терапии [112;190].

Kotb I.S. et al. (2018) провели сравнительную оценку эффективности регулирования уровня Трег клеток у больных псориазом на фоне разных терапевтических методик: фототерапии узкополосным ультрафиолетовым излучением (УФБ-311нм), адалимумабом и локальным применением комбинации бетамезона и кальципотриола. По результатам проточной цитометрии в первом случае отмечался рост числа Трег-клеток как в периферической крови, так и в псориазных очагах. При приеме адалимумаба число Трег оставалось неизменным, а положительная динамика со стороны клинической картины объяснялась снижением уровня Th17. На фоне местной терапии отмечалось как снижение уровня Th17, так и повышение уровня Трег [155].

Описана взаимосвязь между витамином D и Трег-клетками при псориазе. Целью исследования было выявление корреляции между циркулирующими в

крови Трег-клетками и PASI. Было продемонстрировано, что низкий титр индуцирует активность Th1, Th17, and Th22, а свою способность влиять на иммунные реакции витамин D частично реализует благодаря своему воздействию на Трег-клетки [167]. Небезынтересны и результаты исследования Ma H.L. et al. (2010), посвященного эффекту анти-TNF-терапии. Они выявили, что нейтрализация TNF- $\alpha$  не способствует продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-21 и IL-22), но подавляет экспрессию FOXP3 в коже и снижает численность FOXP3+Трег-клеток [164].

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что несмотря на то, что в последние годы накоплен достаточный материал, подтверждающий многообразие иммунологических феноменов при псориазе, механизмы иммунных нарушений при данной патологии и природа антигенной стимуляции псориаза до конца не изучены. Данный вывод подтверждается противоречивыми сведениями об эффективности иммуномодулирующих препаратов у больных с псориазом. Проблема патогенеза псориаза представляет значительный исследовательский интерес для понимания молекулярных, клеточных и иммунологических механизмов, лежащих в основе различных клинико-патогенетических вариантов заболевания [71]. До сих пор открытым остается вопрос, что же является первичным: гиперактивация Т-лимфоцитов с последующим каскадом иммунных реакций или гиперпролиферация кератиноцитов [76]. Вышесказанное ставит вопрос дальнейшего изучения патогенеза псориаза в линейку приоритетных, что обусловлено увеличением заболеваемости и распространенности заболеваемости, утяжелением его течения.

В настоящий момент имеющаяся в литературных источниках информация о роли различных типов Трег-клеток в патогенезе псориаза крайне противоречива и требует дальнейшего изучения. Не до конца изучено и значение Трег для тяжести и стадийности кожного процесса. Однако уже сейчас понятно, что Трег-клетки и их функциональная активность играют ключевую роль в поддержании иммунотолерантности, что открывает перспективы в разработке новых методов лечения псориаза [55;176].

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отдела клеточных технологий и регенеративной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России в период с 2017 по 2019 гг.

### **2.1. Клинические методы исследования**

#### **2.1.1. Общая характеристика больных вульгарным псориазом**

В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом «Вульгарный псориаз» (женщин – 35 (58,3%), мужчин – 25 (41,7%) в возрасте 18–55 лет (средний возраст  $36,0 \pm 9,6$  лет), наблюдавшихся в Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) [58].

Обследование пациентов, согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и терапии псориаза (2015), заключалось в изучении:

- 1) жалоб (зуд, жжение, сухость кожных покровов, шелушение);
- 2) анамнеза (возраст, пол, длительность заболевания, предшествующая терапия и ее эффективность, наследственный анамнез);
- 3) клинической картины с определением стадии заболевания (прогрессирующая, стационарная, регрессирующая), сезонности обострений (осенне-зимняя, летняя, смешанная форма) и степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая);

4) результатов лабораторных методов исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ИФА крови на ВИЧ-инфекцию, HBsAg, HCV, сифилис).

При установлении продолжительности заболевания отсчет производился с момента появления первых симптомов вульгарного псориаза (ВП).

С целью исключения сопутствующей патологии пациенты были консультированы терапевтом, эндокринологом; по показаниям им были назначены инструментальные методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, почек, органов малого таза, ЭКГ, ФГ органов грудной клетки) [2]. Особое внимание уделяли наличию коморбидных заболеваний (сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром).

Критериями включения пациентов в настоящее исследование являлись:

- 1) возраст от 18 до 55 лет;
- 2) пол: мужской и женский;
- 3) диагноз: вульгарный псориаз;
- 4) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) активные системные бактериальные, вирусные или грибковые инфекции; СПИД, гепатит В, гепатит С или положительные результаты тестов на антитела к ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С;
- 2) лечение системными кортикостероидами, синтетическими ретиноидами в течение 1 месяца до исходного уровня;
- 3) лечение иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклоспорин А) и иммуноглобулинами и/или моноклональными антителами в анамнезе [56];
- 4) наличие какого-либо аутоиммунного заболевания;
- 5) псориазическая эритродермия, псориазический артрит, псориазическая ониходистрофия;
- 6) злокачественные новообразования;

- 7) уровень печеночных ферментов в 2,5 раза и выше верхней границы нормы;
- 8) тяжелые или острые сердечно-сосудистые и легочные заболевания;
- 9) почечная недостаточность (клиренс креатинина [eGFR] < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>);
- 10) туберкулез;
- 11) неконтролируемый сахарный диабет (уровень гликемии более 8,5 ммоль/л);
- 12) выраженная депрессия или попытки суицида;
- 13) беременные или лактирующие женщины.

Пациенты были исключены из исследования при изъявлении желания прекратить участие в нем, а также при несоблюдении режима, назначенной схемы обследования и лечения.

### **2.1.2. Оценка степени тяжести кожного процесса**

Для оценки распространенности и степени выраженности кожных проявлений использовали индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index) [12], Индекс был предложен Т. Frederiksson и и. Pettersson в 1978 г. и в настоящее время широко используется в клинических исследованиях [122;145].

При определении PASI учитывается выраженность поражения кожи отдельно в каждой из анатомических областей тела — головы, верхних конечностей, туловища, нижних конечностей, так что общее значение PASI представляет собой сумму PASI этих четырех областей кожного покрова. Степень выраженности псориатических изменений: эритемы, инфильтрации, шелушения — оценивается по шкале от 0 до 4, где 0 — отсутствие изменений, 1 — незначительно выраженные, 2 — умеренно выраженные, 3 — выраженные, 4 — очень выраженные изменения (Рисунок 2) [44].

Голова							Верхние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема	0	1	2	3	4		Эритема	0	1	2	3	4	
Инфильтрация	0	1	2	3	4		Инфильтрация	0	1	2	3	4	
Шелушение	0	1	2	3	4		Шелушение	0	1	2	3	4	
Туловище							Нижние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема	0	1	2	3	4		Эритема	0	1	2	3	4	
Инфильтрация	0	1	2	3	4		Инфильтрация	0	1	2	3	4	
Шелушение	0	1	2	3	4		Шелушение	0	1	2	3	4	
Область	Эритема	Шелушение	Инфильтрация	Площадь поражения	Весовой коэффициент	PASI							
Голова					0,1								
Руки					0,2								
Туловище					0,3								
Ноги					0,4								

Рисунок 2 – Индекс площади поражения псориазом (PASI)

Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное — 72. Псориаз считается легким, если значение PASI составляет менее 10, средней степени тяжести — при значении PASI от 10 до 20 и тяжелым при значении PASI более 20 [44;188].

## 2.2. Лабораторные методы исследования

### 2.2.1. Определение уровня регуляторных Т-клеток периферической крови методом проточной цитометрии

Исследование крови 60 больных ВП до лечения проводилось с использованием метода проточной цитометрии на базе отдела клеточных технологий и регенеративной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

В контрольную группу вошли 42 здоровых донора, соответствующих больным ВП по возрастному и половому составу [58].



Для проведения данного метода периферическую кровь (5–10мл) больных ВП и здоровых доноров набирали в пробирки с антикоагулянтом КЗЭДТА. Для оценки количества клеток  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  T-клеток, клеточную суспензию окрашивали с использованием набора реагентов для иммунофенотипирования 7-Color Immunophenotyping Kit, human компании Miltenyi Biotec, Германия. Цитометрический анализ T-регуляторных лимфоцитов  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  проводили на проточном цитометре MACSQuant (Miltenyi Biotec, Германия) (Рисунок 3) [58]. Результатом анализа является процентное содержание позитивных по специфическим маркерам клеток субпопуляции T-лимфоцитов.



Рисунок 3 – Проточный цитометр MACSQuant (Miltenyi Biotec, Германия)

Также при помощи изучения уровня Трег в периферической крови нами была определена оценка эффективности фототерапии у больных ВП. Для этого было проведено сравнение показателя численности Трег в периферической крови до и после проведенного курса УФБ 311 нм, состоящего из 15–20 процедур, у 20 пациентов в прогрессирующей и стационарной стадии ВП [56]. На основании полученных результатов проводился анализ прироста субпопуляции исследуемых Т-лимфоцитов.

### **2.2.2. Принцип работы и схема проточного цитометра**

В работе применялся метод проточной цитометрии, в основе которого лежит измерение параметров каждой отдельно взятой клетки. Суспензию предварительно окрашенных флуоресцирующими красителями (в роли красителей выступают моноклональные антитела, конъюгированные с флуоресцентной меткой) клеток под давлением прогоняют через капилляр. Клетки, подхваченные потоком жидкости, выстраиваются друг за другом, образуя «цепочку» – принцип гидродинамического фокусирования, благодаря которому создаются условия ламинарного потока без перемешивания суспензии клеток с обтекающей жидкостью [18].

Когда такую струю пересекает сфокусированный лазерный луч, в точке пересечения потока и луча одновременно оказывается, как правило, только одна клетка, что позволяет избежать артефактов, связанных с разной удаленностью клеток от точки пересечения лазерного луча с потоком [18].

Высококчувствительные датчики, расположенные вблизи проточной ячейки, фиксируют рассеивание света под углом от 2 до 19°, которое называется прямым или малоугловым светорассеиванием (FSC) и под углом 90° – боковое светорассеивание (SSC) [18].

Таким образом, иммуноцитофлюориметрический анализ клеток производится по следующим основным параметрам:

1. FSC (forward side scatter) – показатель прямого светорассеяния, который характеризует размеры клеток [25].

2. SSC (side scatter) — показатель бокового светорассеяния, который отражает оптическую неоднородность цитоплазмы клеток, характер клеточных включений и гранулярность клетки [25].

Использование этого параметра позволяет судить о соотношении размеров ядра и цитоплазмы [25].

Анализ получаемой информации дает возможность разделить лейкоциты периферической крови на три популяции – лимфоциты, моноциты и гранулоциты. Лимфоциты характеризуются наименьшими размерами, наиболее крупные клетки – гранулоциты, моноциты – занимают промежуточное положение по параметрам FSC. Наиболее низкие характеристики SSC имеют лимфоциты, промежуточные – моноциты и высокие показатели SSC – гранулоциты [27].

Использование нескольких флюоресцентных меток позволяет проводить одновременный двух-, трехцветный и более анализ, так как каждый флюорохром при прохождении через луч лазера испускает свет различной длины волны [27].

### **2.3. Методы лечения больных вульгарным псориазом, вошедших в исследование**

Пациентам с легкой степенью тяжести амбулаторно назначалась топическая терапия (кортикостероидные кремы, аналоги витамина D).

После взятия крови для определения уровня Т-регуляторных клеток в периферической крови больным со средней и тяжелой степенью была назначена топическая и системная терапия: инъекции метотрексата (n=10; 16,7%), ПУВА-терапия (n=13; 21,7%), ПУВА+неотигазон (Ре-ПУВА) (n=7; 11,7%), УФБ-311 нм (n=20; 33,3%) (Рисунок 4).

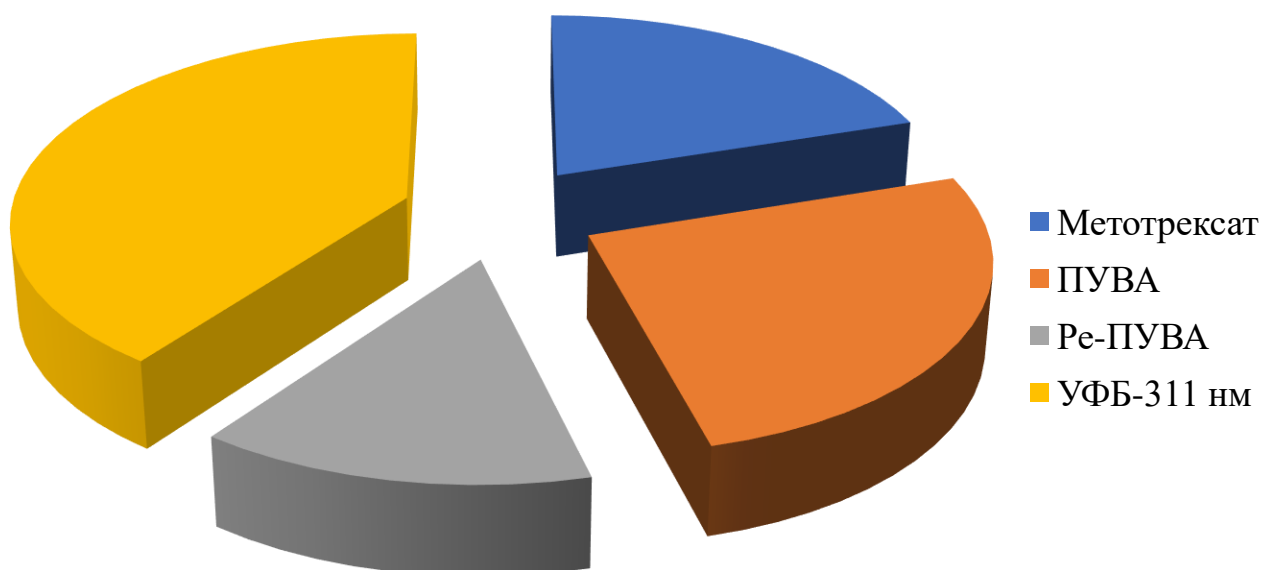


Рисунок 4 – Распределение пациентов с вульгарным псориазом по видам терапии

Метотрексат пациенты получали в дозе 25 мг/нед внутримышечно в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 10 мг (по 1 таблетке 2 раза в день), кроме дней инъекций метотрексата [68].

Неотигазон назначался в зависимости от массы тела (0,3–0,5 мг на кг) 20–25 мг один раз в сутки в комбинации с ПУВА-терапией. После выписки больные ВП продолжили терапию метотрексатом и неотигазоном по определенной схеме.

Проводился мониторинг клинического и биохимического анализа крови до лечения и в дальнейшем каждые 2 недели.

### 2.3.1. Методика проведения УФБ 311 нм и ПУВА-терапии

Процедуры проводились в кабине для общего облучения (“Waldmann UV7002”, Germany) с люминисцентными лампами (Phillips TL 100w\10R) (Рисунок 5), позволяющей выполнять как УФБ-терапию 311 нм, так и ПУВА-терапию.



Рисунок 5 – Фотокабина для общего облучения (“Waldmann UV7001K”, Germany)

Фототерапию УФБ-лучами 311 нм больным вульгарным псориазом проводили 4 раза в неделю (понедельник, вторник, четверг, пятница) [68]. Для определения начальных доз облучения устанавливали тип кожи по проф. Владимирову В.В. [10]: I – покраснение на ультрафиолетовое облучение без последующего загара; II – покраснение и загар; III – загар без предварительного покраснения. Больных с первым типом на фототерапию не брали. У больных со II типом начальная доза составляла 0,1 Дж/см<sup>2</sup>, с III типом – 0,2 Дж/см<sup>2</sup>.

С каждой последующей процедурой разовую дозу увеличивали на 0,1 Дж/см<sup>2</sup> с целью снижения риска побочных реакций и сохранения эффективности лечения. Отмечалась легкая эритема через 5—8 ч после процедуры, которая самостоятельно разрешалась на протяжении суток. В случае достижения клинического эффекта (высыпания бледнели и уплощались) дозу излучения оставляли без изменений вплоть до окончания курса терапии. В случае пропуска сеанса фототерапии разовую дозу оставляли на том же уровне, что и на предыдущей процедуре. При развитии фотодерматита проведение сеансов прекращали до разрешения эритемы; возобновляли – со сниженной на 0,1 Дж/см<sup>2</sup> дозы излучения.

Фотохимиотерапию (ПУВА-терапия) проводили по методике 4-разового облучения в неделю [68]. В качестве фотосенсибилизатора для ПУВА-терапии использовали 8-метоксипсорален из расчета 1 мг/кг за 2 часа до процедуры. Лечение начинали с дозы УФА 0,5–1 Дж/см<sup>2</sup> и повышали разовую дозу облучения на 1 Дж/см<sup>2</sup> каждые 2 процедуры. При комбинации ПУВА-терапии и неотигозона проводили Ре-ПУВА по той же методике 4-разового облучения в неделю.

До проведения фототерапии пациенты были тщательно обследованы для исключения возможных противопоказаний: злокачественные новообразования кожи и/или внутренних органов в анамнезе или в момент обследования; заболевания, связанные с повышенной чувствительностью к действию света; катаракта; декомпенсированный сахарный диабет; узловые образования молочной, щитовидной, предстательной железы, матки; гемобластозы;

декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек; беременность, период лактации.

### 2.3.2. Оценка эффективности УФБ 311 нм

Клиническая эффективность курса фототерапии 311 нм также оценивалась с помощью индекса PASI, а именно по величине снижения значения PASI в процентах, которая рассчитывалась по формуле:

$$\frac{\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения}}{\text{PASI до лечения}} \times 100\%$$

Редукция показателя PASI интерпретировалась следующим образом:

- 1) PASI 100–90 – полная или частичная клиническая ремиссия;
- 2) PASI 89–75 – значительное улучшение;
- 3) PASI 74–50 – незначительное улучшение;
- 4) PASI < 49 – без эффекта [68;105].

Для оценки клинического результата были сделаны фотографии пациентов с ВП до и после проведенной терапии. Также проводилось проспективное наблюдение за больными ВП на протяжении 2 лет (104 недели) после терапии.

Кроме того, эффективность курса фототерапии УФБ 311 нм оценивалась на основании изменения численного показателя уровня Трег-клеток периферической крови.

## 2.4. Метод статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводился на компьютере с использованием стандартных программ Microsoft Excel и Statsoft Statistica 8.0 [89].

Для количественных данных рассчитывались средние значения (M), стандартные отклонения (M±σ), медиана и квантили: нижний – LQ25 и верхний –

UQ75. Взаимосвязь двух признаков анализировалась при помощи корреляционного анализа по Спирмену, с вычислением коэффициента корреляции  $r$  [89].

Для сравнения количественных переменных при нормальном распределении признака применяли  $t$ -критерий Стьюдента, а в случае отличия распределения от нормального –  $T$ -критерий Уилкоксона. Для сравнения качественных переменных применяли точный критерий Фишера [89].

Порог статистической значимости ( $p$ ) был установлен на уровне 0,05 [89].



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-anamнестическая характеристика больных вульгарным псориазом

Под нашим наблюдением с 2017 по 2019 год находилось 60 пациентов с ВП, из них 35 (58,3%) женщин и 25 (41,7%) мужчин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст  $36,0 \pm 9,6$ ). Соотношение женщин и мужчин составило 1,4:1 (Рисунок 6).

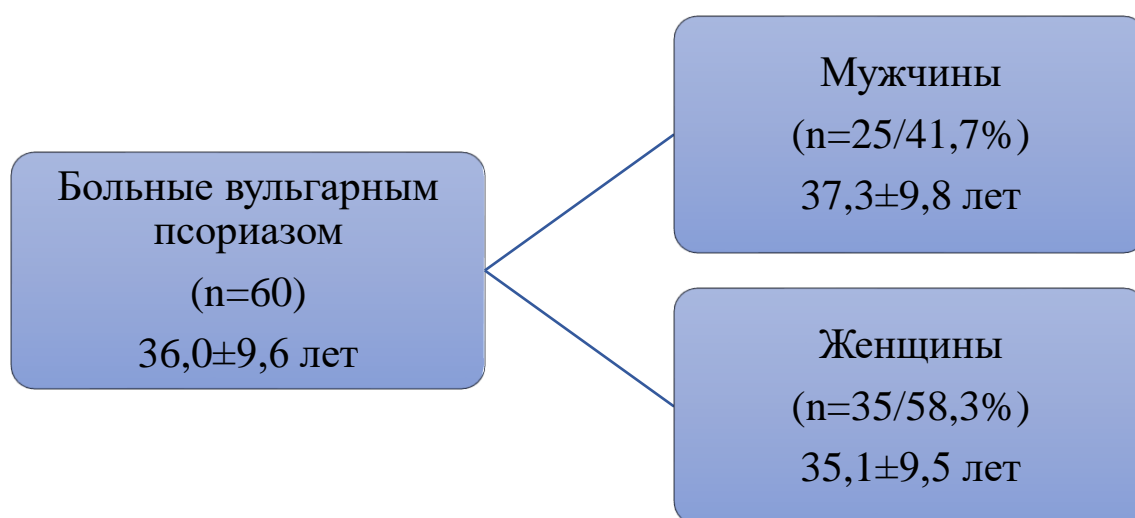


Рисунок 6 – Распределение больных вульгарным псориазом по полу и возрасту

В контрольную группу вошли 42 здоровых донора, соответствующих больным по возрастному и половому составу. Среди здоровых лиц также преобладали женщины – 1,3:1, возраст находился в пределах от 18 до 55 лет и в среднем составил  $35,3 \pm 8,5$  лет (Рисунок 7).

В ходе сбора семейного анамнеза было установлено, что у 22/60 (37%) больных псориаз был диагностирован у одного из родственников.

При опросе 25 (41,7%) пациентов не смогли связать начало заболевания с каким-либо провоцирующим фактором. Среди оставшихся 35 (58,3%) пациентов наиболее частым триггером являлся стресс ( $n=23$ ; 38,3%). Также были отмечены

такие провоцирующие факторы, как инфекции (n=6; 10%), обострение имевшихся хронических заболеваний (n=4; 6,7%), эпизодическое злоупотребление алкоголем (n=2; 3,3%).

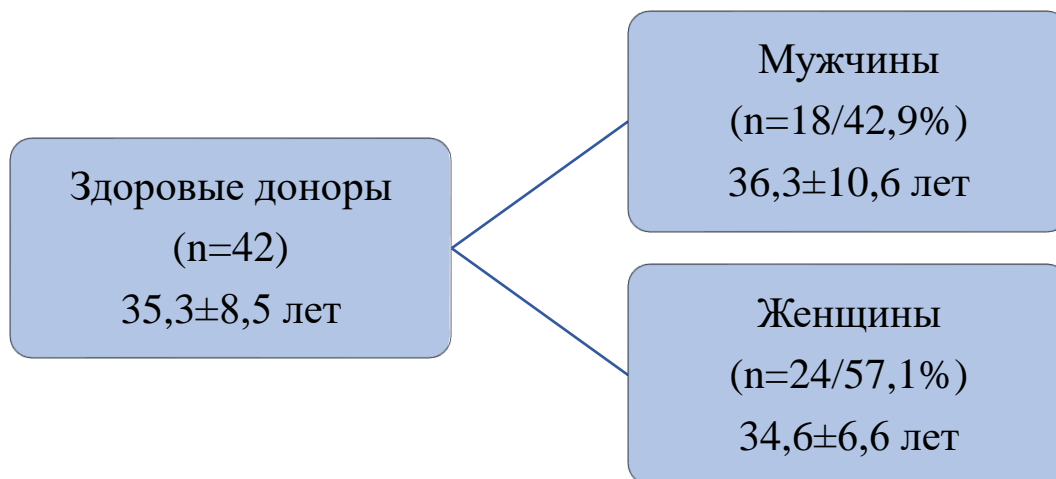


Рисунок 7 – Распределение здоровых лиц по полу и возрасту

Наличие коморбидных состояний утяжеляло течение ВП у 20 (33,3%) исследуемых больных. Было отмечено наличие:

- 1) ожирения I и II степени (n=7; 11,7% и n=5; 8,3% соответственно),
- 2) артериальной гипертензии I–II степени (n=10; 16,7% и n=6; 10%),
- 3) нарушения толерантности к глюкозе (n=7; 11,7%),
- 4) компенсированного сахарного диабета II типа (n=5; 8,3%),
- 5) метаболического синдрома (n=12; 20%).

Среди сопутствующих заболеваний у больных ВП были диагностированы: заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, хронический панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) (n=25; 41,7%), очаги хронической инфекции в ротовой полости (кариес, пародонтоз) (n=19; 31,7%), заболевания органов зрения (миопия, гиперметропия) (n=18; 30%), Лор-патология (хронический тонзиллит, гайморит) (n=7; 11,7%), заболевания мочеполовой системы (эрозия шейки матки, хронический простатит) (n=5; 8,3%) (Рисунок 8).

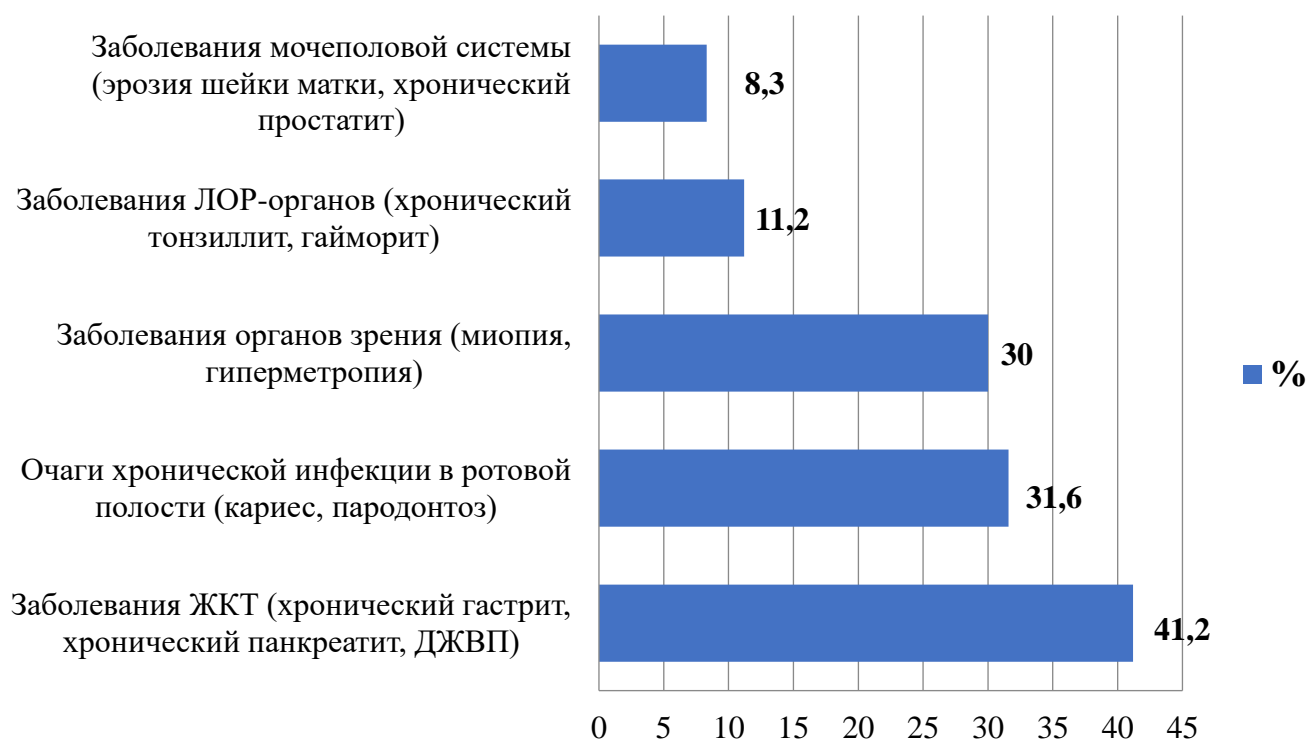


Рисунок 8 – Распределение сопутствующих заболеваний у больных вульгарным псориазом

Кожный процесс носил ограниченный ( $n=10$ ; 16,7%) или распространенный ( $n=50$ ; 83,3%) характер в виде инфильтрированных бляшек ( $n=38$ ; 63,3%), папул и бляшек ( $n=22$ ; 36,7%), выраженного средне- и крупнопластинчатого шелушения с вовлечением кожи туловища ( $n=49$ ; 81,7%), конечностей ( $n=46$ ; 76,6%), волосистой части головы и лица ( $n=25$ ; 41,7%) и ладоней ( $n=8$ ; 13,3%).

В соответствии с поставленными задачами, больные ВП были разделены на группы по трем клинико-anamнестическим параметрам: стадиям, степени тяжести и длительности заболевания.

У 28 (46,7%) из 60 больных была выявлена прогрессирующая, у 19 (31,7%) – стационарная, у 13 (21,7%) – регрессирующая стадия ВП (Рисунок 9).

С учетом сезонности обострений пациенты были разделены на три группы: у 41 (51,7%) пациента отмечалась зимняя форма, у 8 (13,3%) – летняя, у 11 (35%) – смешанная (Рисунок 10).

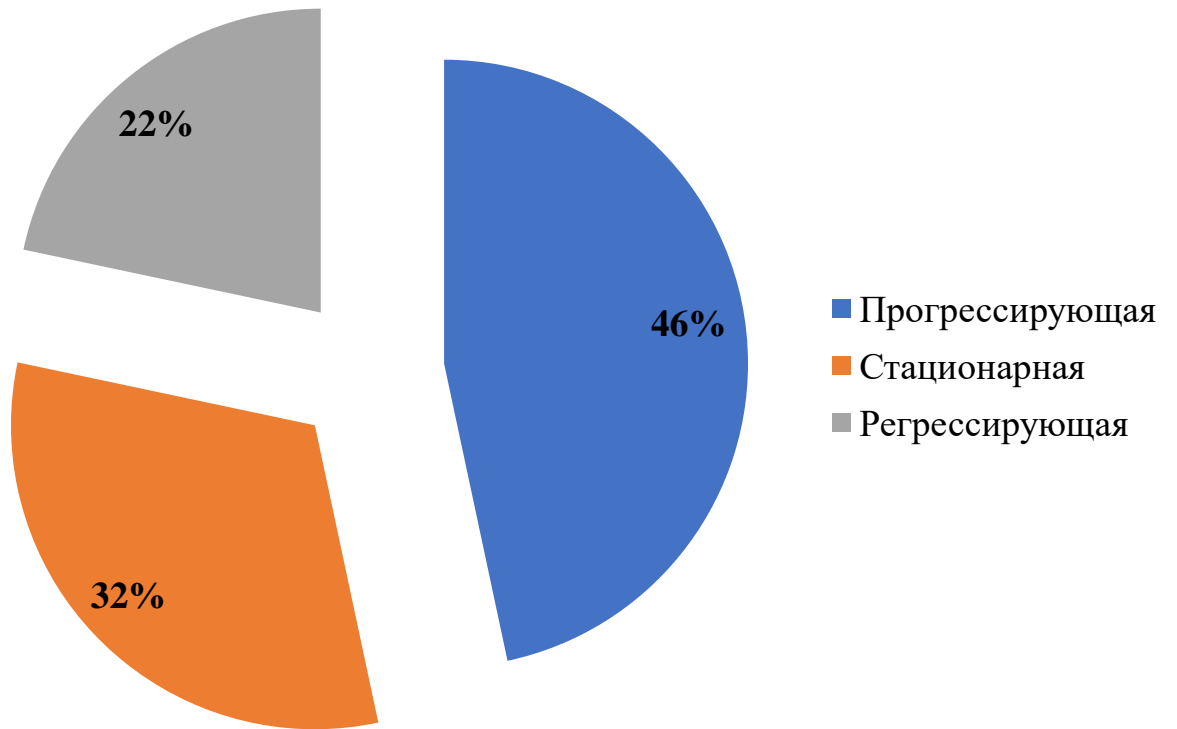


Рисунок 9 – Распределение больных вульгарным псориазом по стадиям

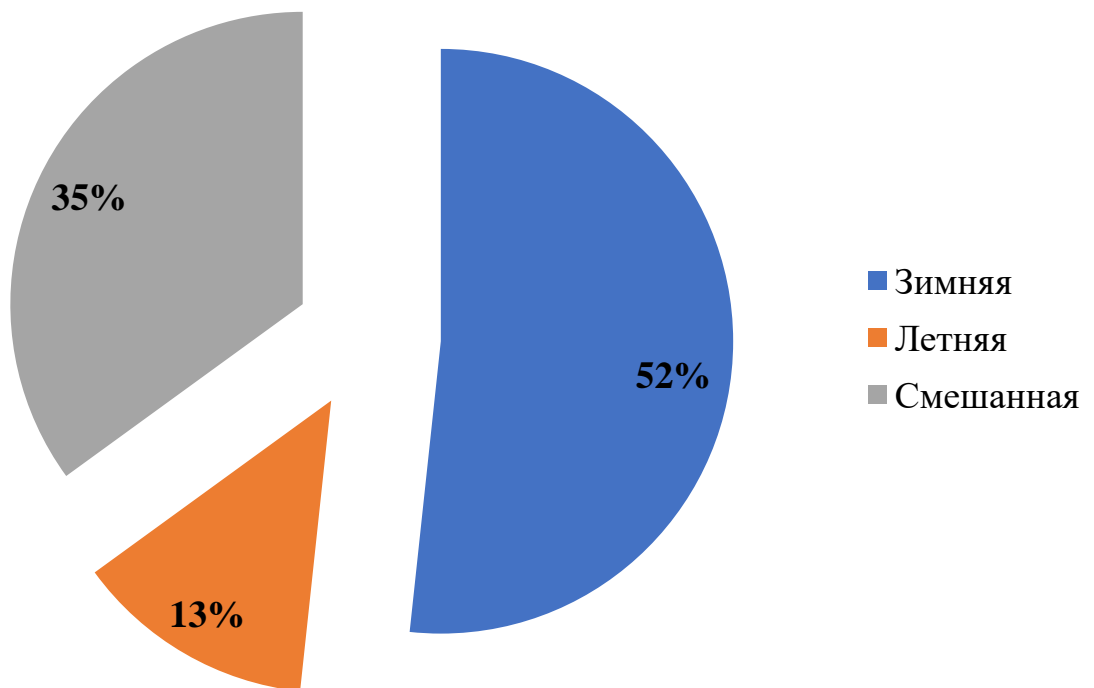


Рисунок 10 – Распределение больных с учетом сезонности обострений

Давность заболевания у исследуемых пациентов варьировала от 4 до 396 месяцев (в среднем составила  $127 \pm 86,85$  месяцев). Таким образом, были сформированы две группы больных по длительности течения ВП. Первую группу составили 42 (70%) больных, страдающих ВП менее 20 лет (240 месяцев), вторую – 18 (30%) больных, страдающих ВП 20 лет и более (Рисунок 11).

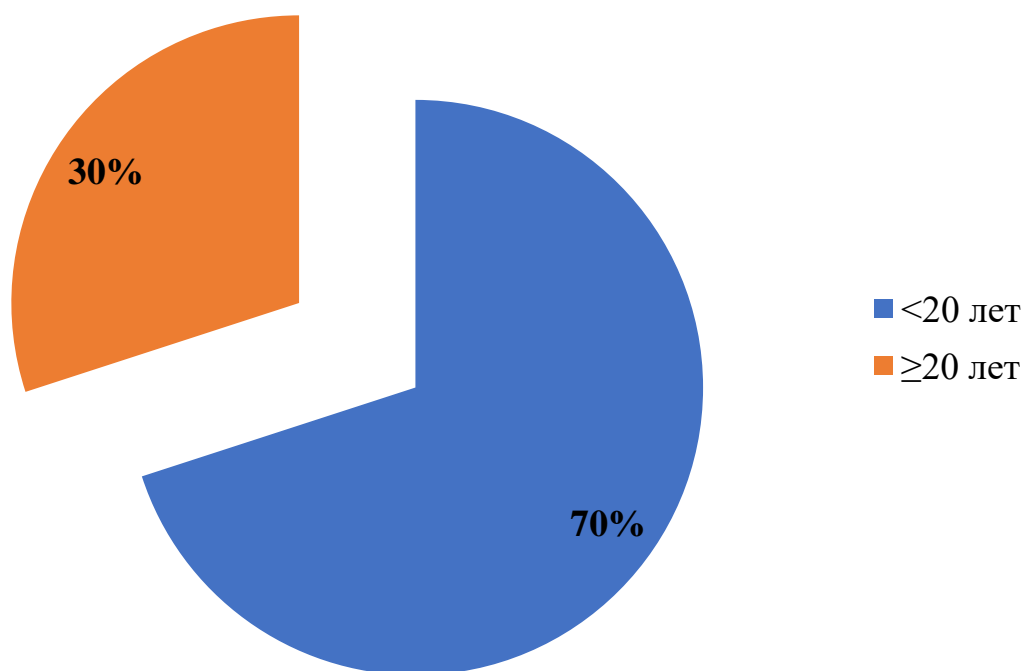


Рисунок 11 – Распределение больных вульгарным псориазом по продолжительности заболевания

Для каждого пациента с ВП был рассчитан индекс PASI (в среднем –  $18,1 \pm 4,41$ ), с помощью которого в дальнейшем участники исследования были разделены на три группы по степени тяжести кожного процесса. У 10 (16,7%) больных индекс PASI составил  $7,57 \pm 2,32$ , что соответствовало лёгкой степени тяжести; у 22 (36,7%) пациентов индекс был равен  $16,42 \pm 2,73$ , что свидетельствовало средней степени тяжести; у 28 (46,7%) больного он составлял  $27,41 \pm 6,11$ , что указывало на тяжелое течение ВП (Рисунок 12) [58].

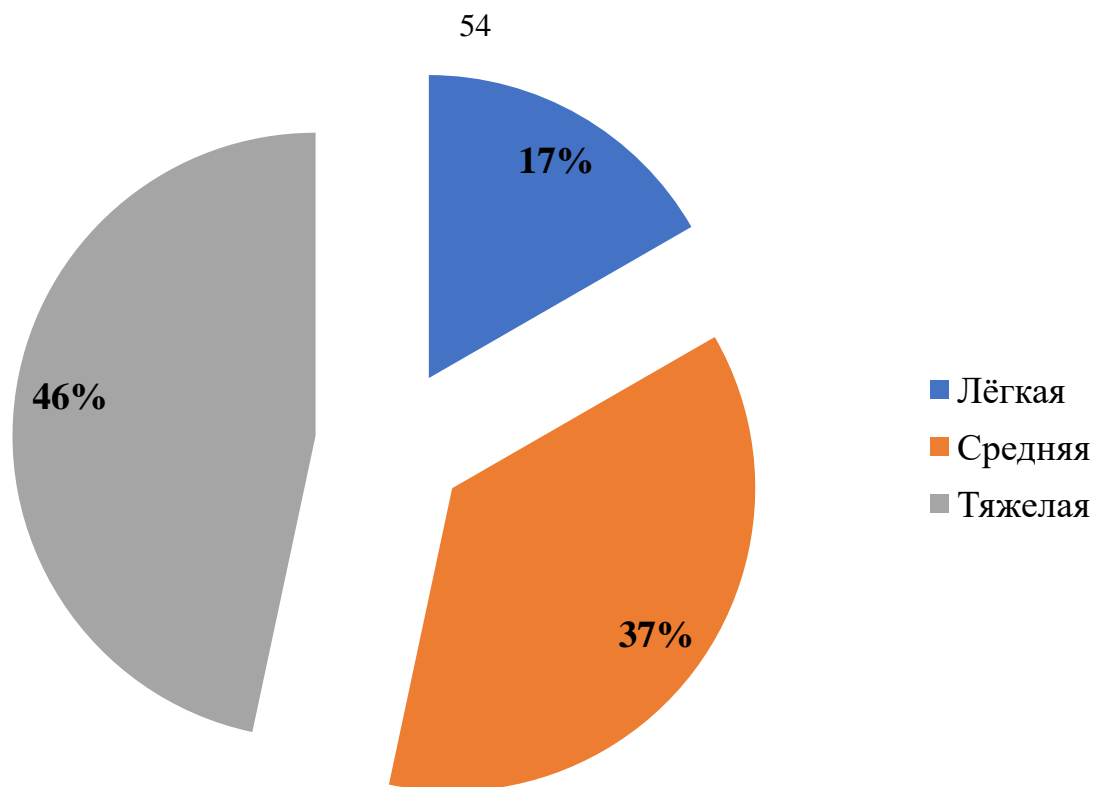


Рисунок 12 – Распределение больных вульгарным псориазом по степени тяжести

Был проведен анализ предшествовавшего лечения исследуемых пациентов на протяжении всего периода заболевания. Среди наружных методов лечения всем пациентам (n=60; 100%) назначались ГКС, в том числе и комбинированные препараты, содержащие кератолитические компоненты, а также аналоги витамина D<sub>3</sub> (кальцитриол) [2]. Большинство больных (n=52; 74,3%) на момент участия в исследовании уже имели опыт применения фототерапии в виде курсов УФБ-311нм и ПУВА-терапии. Стоит отметить, что при наличии более тяжелого кожного процесса с инфильтрированными толстыми бляшками, выраженным шелушением предпочтение отдавалось ПУВА-терапии. У нескольких (n=4; 6,7%) пациентов с тяжелым течением ВП был опыт лечения с помощью синтетических ретиноидов (неотигазона), однако последнее применение их датировалось более чем за год до начала участия в исследовании. Пациенты, когда-либо получавшие метотрексат, циклоспорин А или биологические препараты, в исследование не включались. Только лишь после взятия крови для определения уровня Т-регуляторных клеток в периферической крови пациентам со средним и тяжелым течением ВП была назначена системная и/или фототерапия: инъекции

метотрексата (n=10; 16,7%), ПУВА-терапия (n=13; 21,7%), ПУВА+неотигазон (Ре-ПУВА) (n=7; 11,7%), УФБ-311 нм (n=20; 33,3%) (Рисунок 4).

### **3.2. Оценка уровня CD4+CD25+FOXP3+CD127<sup>low</sup>T-клеток (Трег) в периферической крови больных вульгарным псориазом**

Следующим этапом нашей работы явилось определение субпопуляции регуляторных CD4+CD25+FOXP3+CD127<sup>low</sup>T-клеток, характерными маркерами которых являются постоянная экспрессия на мембране клетки альфа-цепи рецептора IL-2 - CD25+ и экспрессия продукта гена FOXP3, который кодирует дифференцировку и функциональную активность этих клеток [18;171].

У пациентов с ВП относительное количество Трег в периферической крови составило  $2,84 \pm 1,00\%$ , в то время как у здоровых доноров –  $4,02 \pm 0,73\%$ . При сопоставлении уровня Трег у больных ВП на разных стадиях отмечалось, что минимальное количество указанной субпопуляции T-лимфоцитов отмечается в прогрессирующей стадии ( $2,59 \pm 0,68\%$ ), затем начинает нарастать в стационарной ( $2,82 \pm 1,55\%$ ) и значительно повышается к моменту наступления регрессирующей стадии ( $3,68 \pm 1,62\%$ ) ( $p < 0,05$ ) [58]. Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что у пациентов с ВП уровень Трег в периферической крови ниже, чем у здоровых доноров. Изменение уровня Трег на разных стадиях ВП отражено на Рисунке 13.

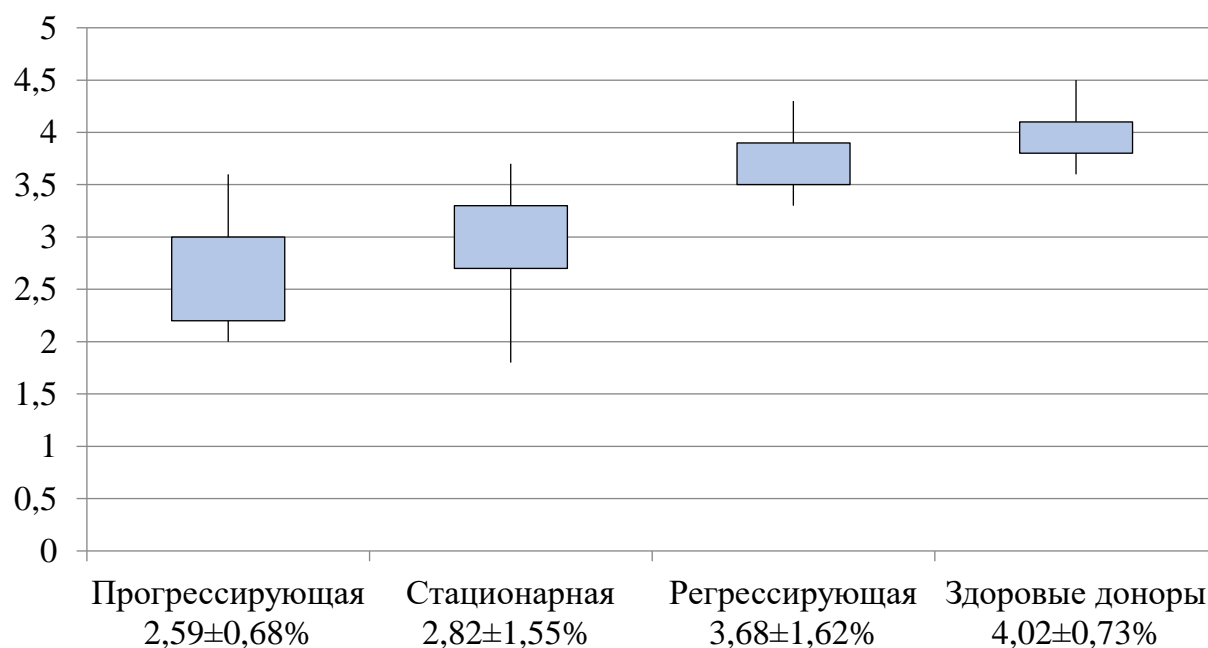


Рисунок 13 – Изменение уровня Трег на разных стадиях вульгарного псориаза и у здоровых доноров

Кроме того, нами была изучена зависимость уровня Трег в периферической крови больных ВП от тяжести течения заболевания, исходя из индекса PASI. В результате была выявлена обратная корреляция ( $r = -0,39$ ) между уровнем Трег и индексом PASI (Рисунок 14) [56].

Таким образом, было установлено, что чем ниже уровень регуляторных клеток, тем тяжелее протекает заболевание.

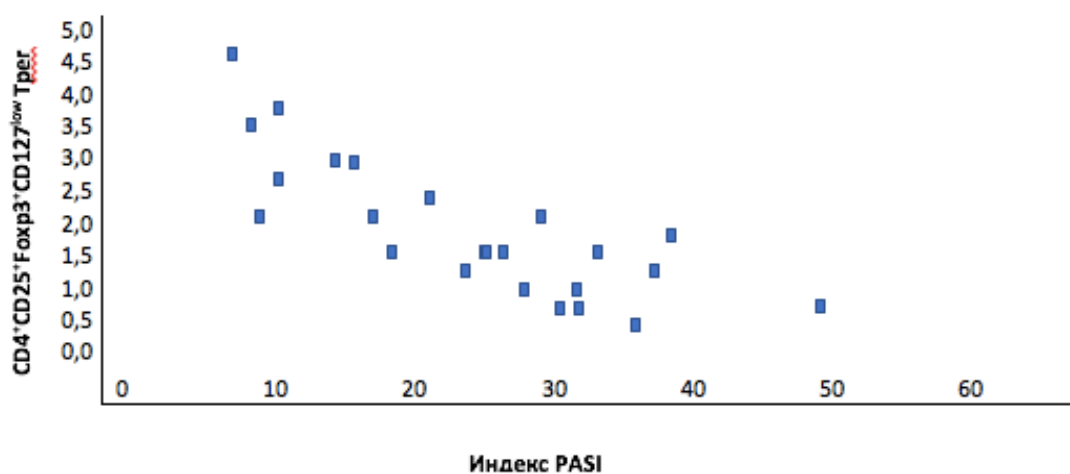


Рисунок 14 – Корреляция уровня  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$ Трег с тяжестью течения вульгарного псориаза



Нами также был изучен уровень исследуемой субпопуляции Т-клеток у пациентов с ВП в зависимости от длительности заболевания. Пациенты были разделены на две группы: к первой группе относились страдающие ВП менее 20 лет; ко второй – 20 лет и более [58]. Было обнаружено, что в группе с меньшей продолжительностью заболевания уровень Трег выше, чем у больных с длительно протекающим ВП ( $3,42 \pm 1,11\%$  и  $2,31 \pm 0,62\%$ , соответственно) (Рисунок 15).

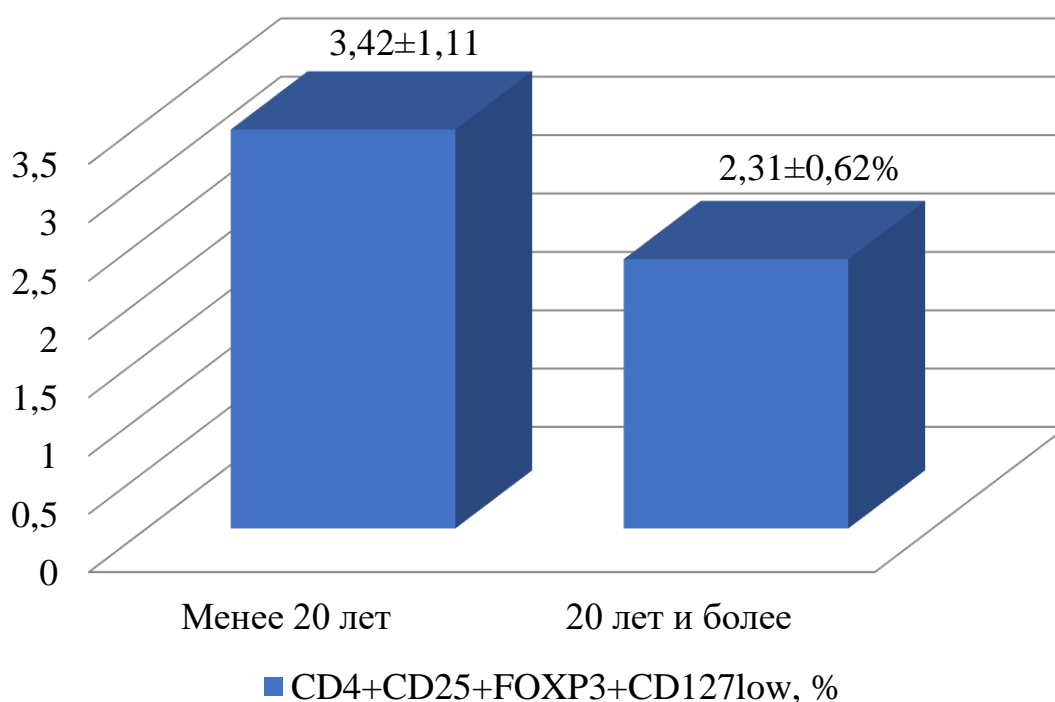


Рисунок 15 – Уровень Трег у пациентов с вульгарным псориазом в зависимости от длительности заболевания

Установлено, что уровень  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$ Трег находится в обратной корреляционной связи с продолжительностью заболевания ( $r = -0,46$ ) (Рисунок 16).

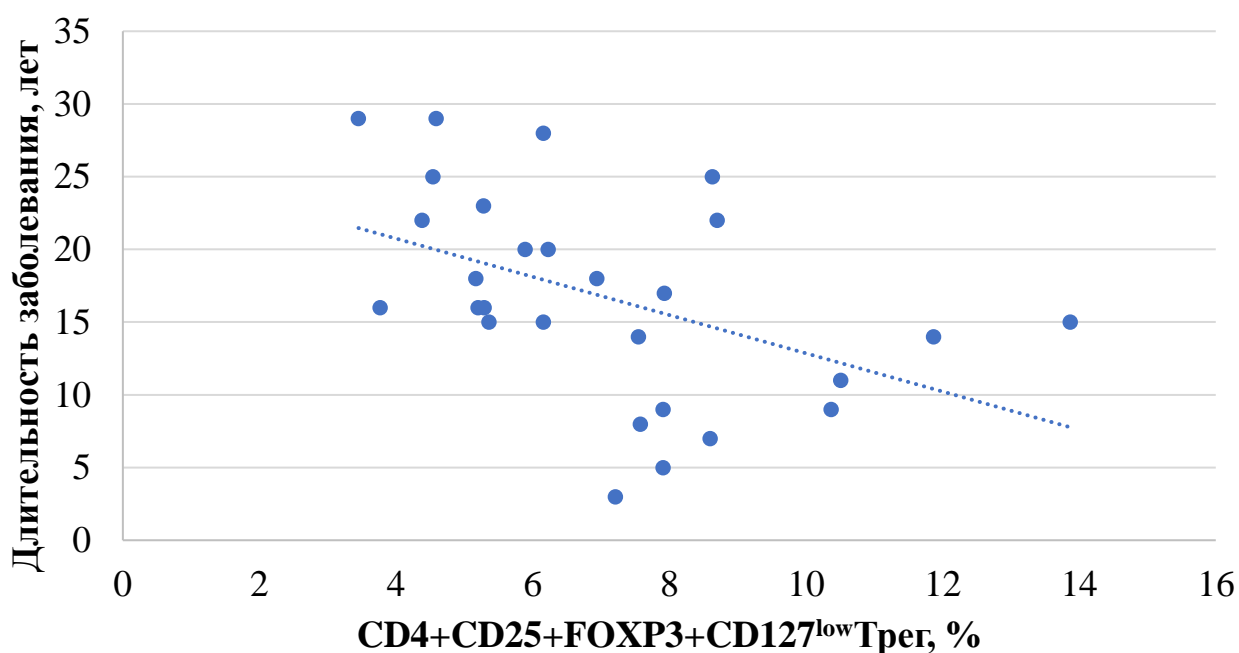


Рисунок 16 – Обратная корреляционная связь ( $r=-0,46$ ) между длительностью вульгарного псориаза и уровнем CD4+CD25+FOXP3+CD127<sup>low</sup>T-клеток

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня Трег-клеток в периферической крови больных ВП на разных стадиях заболевания по сравнению со здоровыми донорами, а также о связи уровня Трег с длительностью и тяжестью заболевания [55;58].

### 3.3. Определение уровня Трег-клеток у больных вульгарным псориазом до и после курса фототерапии УФБ-311нм

Одной из наших задач было обосновать возможность использования анализа уровня Трег-клеток для оценки эффективности лечения ВП на примере фототерапии УФБ-311 нм. Для этого у 20 (33,3%) больных ВП, которым был показан курс фототерапии, дважды определялся уровень Трег в периферической крови: до начала и после лечения.

Среди исследуемых было 14 (70%) женщин и 6 (30%) мужчин в возрасте 39 (31–48) лет. Прогрессирующая стадия заболевания диагностирована у 13 (65%) больных, стационарная – у 7 (35%), средняя степень тяжести – у 20 (100%) больных. У 9 (45%) больных второй группы наблюдался II фототип, у 11 (55%) –

III фототип (по В.В. Владимирову [10]). Средний показатель индекса PASI у пациентов, получавших УФБ-311 нм, составил  $15,9 \pm 4,8$ .

Начальная доза УФБ-311 нм составляла  $0,05-0,1$  Дж/см<sup>2</sup>, суммарная –  $19,5$  Дж/см<sup>2</sup> (от  $14,5$  до  $24$  Дж/см<sup>2</sup>). Количество процедур на курс составляло  $15-20$ , длительность терапии –  $4-5$  недель в зависимости от степени тяжести ВП. Максимальная разовая доза варьировала от  $1,1$  до  $1,4$  Дж/см<sup>2</sup> (в среднем  $1,2$  Дж/см<sup>2</sup>) [68].

Анализируя эффект УФБ-311 нм пациентов, к 4–5-й неделе отмечалось уменьшение среднего значения показателя индекса PASI с  $15,9 \pm 4,8$  до  $2,1 \pm 1,7$  ( $p < 0,01$ ).

При изучении клинической эффективности было отмечено, что  $7/20$  (35%) больных ВП достигли снижения PASI на 75%,  $9/20$  (45%) – снижения PASI на 90%,  $4/20$  (20%) испытуемых – снижения PASI на 100% (Рисунок 17).

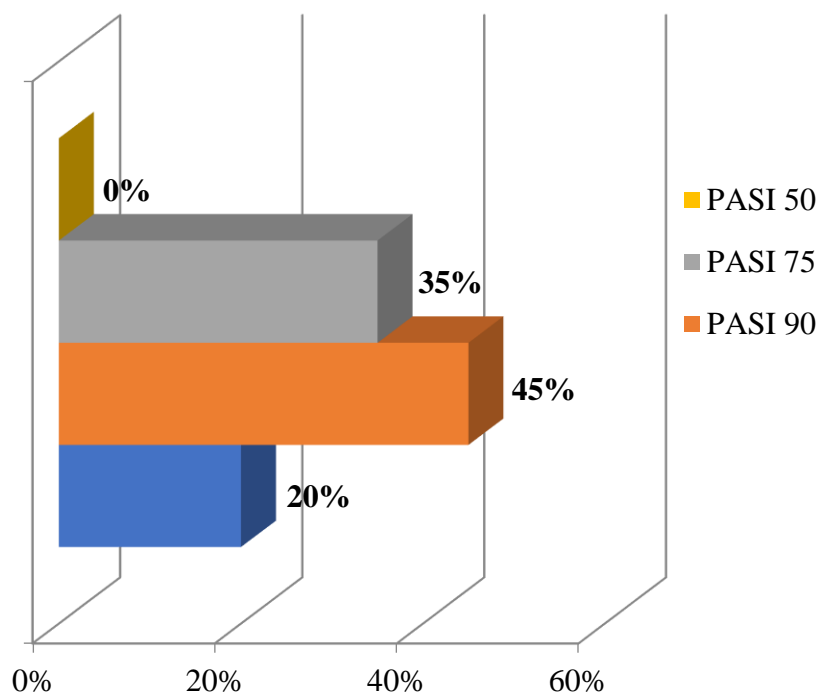


Рисунок 17 – Результаты клинической эффективности фототерапии больных вульгарным псориазом (%) с использованием индекса PASI на 4–5-й неделе

По окончании курса фототерапии УФБ-311 нм был отмечен достоверно

значимый прирост уровня CD4+CD25+FOXP3+CD127<sup>low</sup>T-клеток ( $3,43 \pm 1,02\%$ ,  $p \leq 0,05$ ) в сравнении с таковым до начала лечения ( $2,11 \pm 0,61\%$ ) (Рисунок 18) [58].

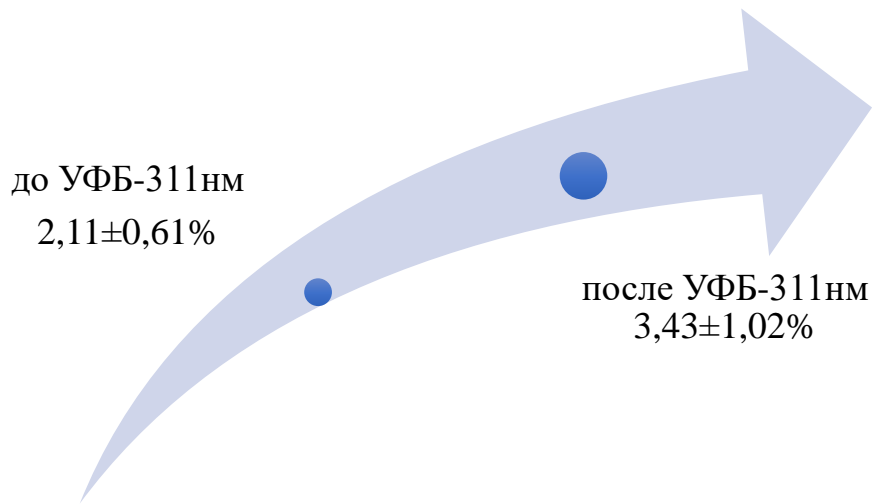


Рисунок 18 – Уровень Трег в периферической крови до и после курса УФБ-311 нм [58]

Кроме того, был достигнут эффект от лечения больных ВП с помощью ПУВА, Ре-ПУВА и метотрексата (Рисунок 19). После выписки терапия была продолжена по определенной схеме вплоть до достижения полной клинической ремиссии.

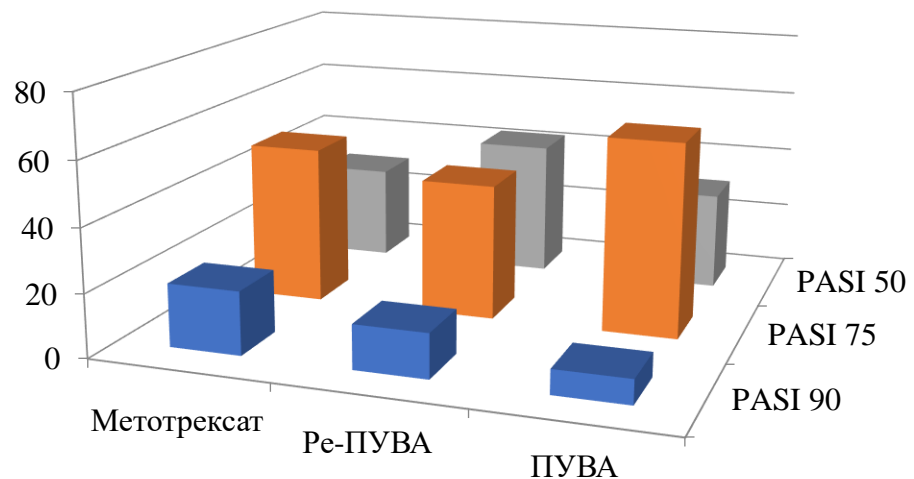


Рисунок 19 – Результаты клинической эффективности терапии больных вульгарным псориазом (%) с использованием индекса PASI через 4 недели

Приводим фото пациентов с ВП до и после проводимого курса фототерапии УФБ-311 нм (Рисунок 20–22).



Рисунок 20 – Пациент В., 27 лет. Вульгарный псориаз, средняя степень тяжести (до и после 16 процедур УФБ-терапии 311 нм)



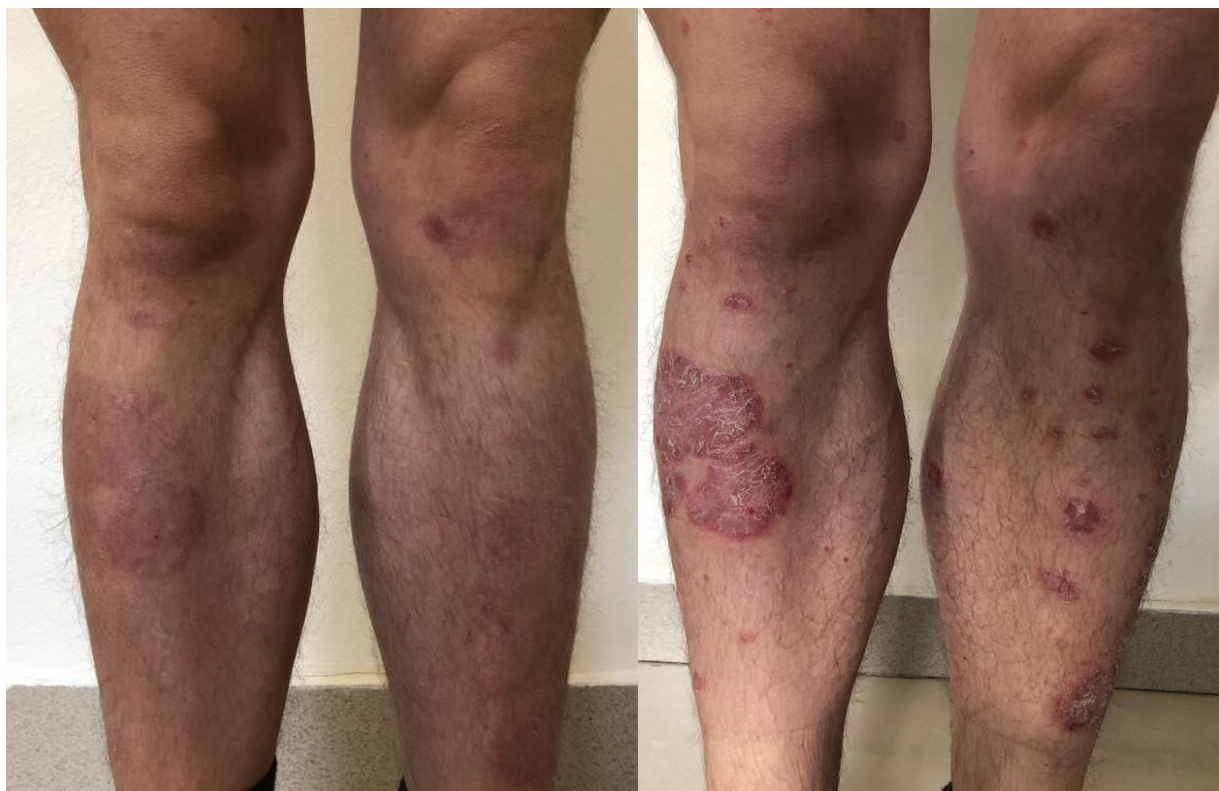


Рисунок 21 – Пациент С., 29 лет. Вульгарный псориаз, средняя степень тяжести  
(до и после 18 процедур УФБ-терапии 311 нм)



Рисунок 22 – Пациент Н., 32 лет. Вульгарный псориаз, средняя степень тяжести  
(до и после 15 процедур УФБ-терапии 311 нм)

### 3.4. Оценка эффективности фототерапии УФБ 311 нм больных вульгарным псориазом по определению уровня Трег-клеток в периферической крови

Проводилось наблюдение за пациентами с ВП на протяжении двух лет после окончания курса фототерапии УФБ-311 нм для оценки длительности ремиссии и влияния на частоту возникновения рецидивов [58;68].

У 4 (20%) пациентов обострение наступило менее чем через 6 месяцев после окончания фототерапии. У 7 (35%) человек обострение возникло через 6–12 месяцев. У 5 (25%) пациентов ремиссия продолжалась более 12, но менее 18 месяцев. У 3 (15%) пациента обострение возникло спустя 19–20 месяцев ремиссии. На протяжении 24 месяцев после окончания курса фототерапии обострения не отмечалось только у 1 (5%) пациента (Рисунок 23) [58].

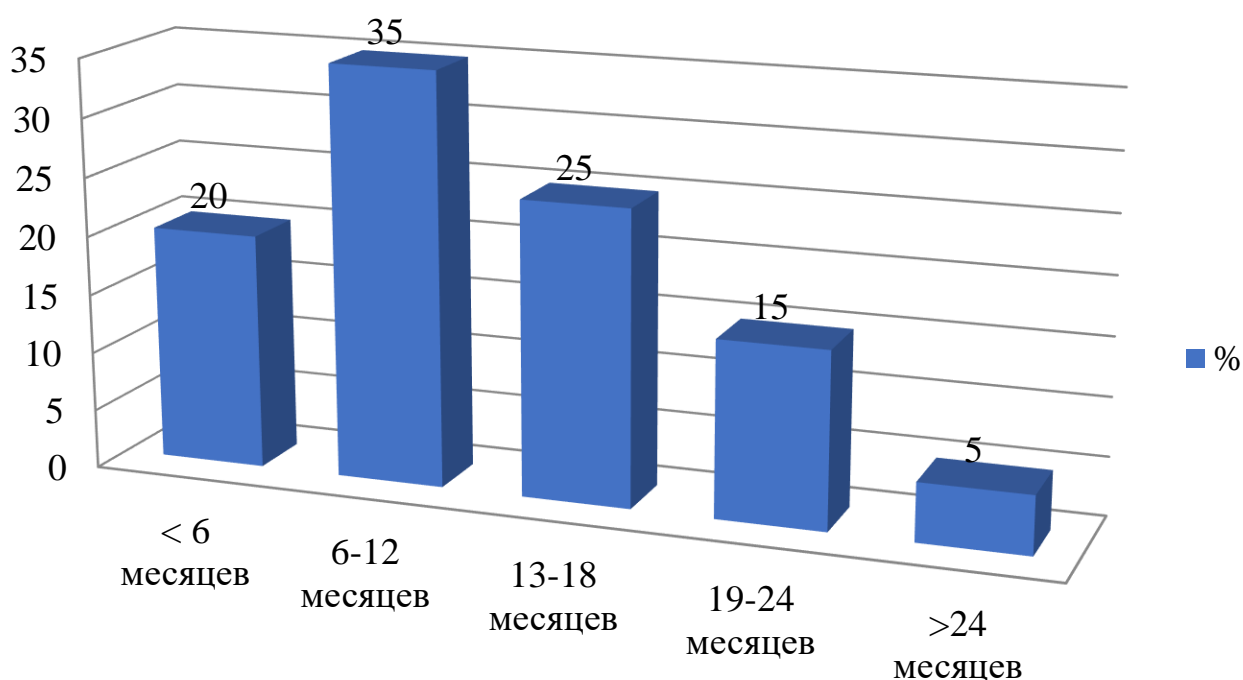


Рисунок 23 – Распределение больных вульгарным псориазом, получавших фототерапию УФБ 311 нм, по продолжительности ремиссии

В дальнейшем была изучена связь прироста уровня Трег-клеток у пациентов до начала и по окончании курса фототерапии с продолжительностью ремиссии у данной группы больных ВП [58]. По результатам была выявлена прямая корреляция ( $r=0,88$ ) между вышеуказанными показателями (Таблица 2, Рисунок 24). Было установлено, чем больше прирост уровня  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  Т-клеток, тем более продолжительная ремиссия отмечалась у пациентов с ВП [68].

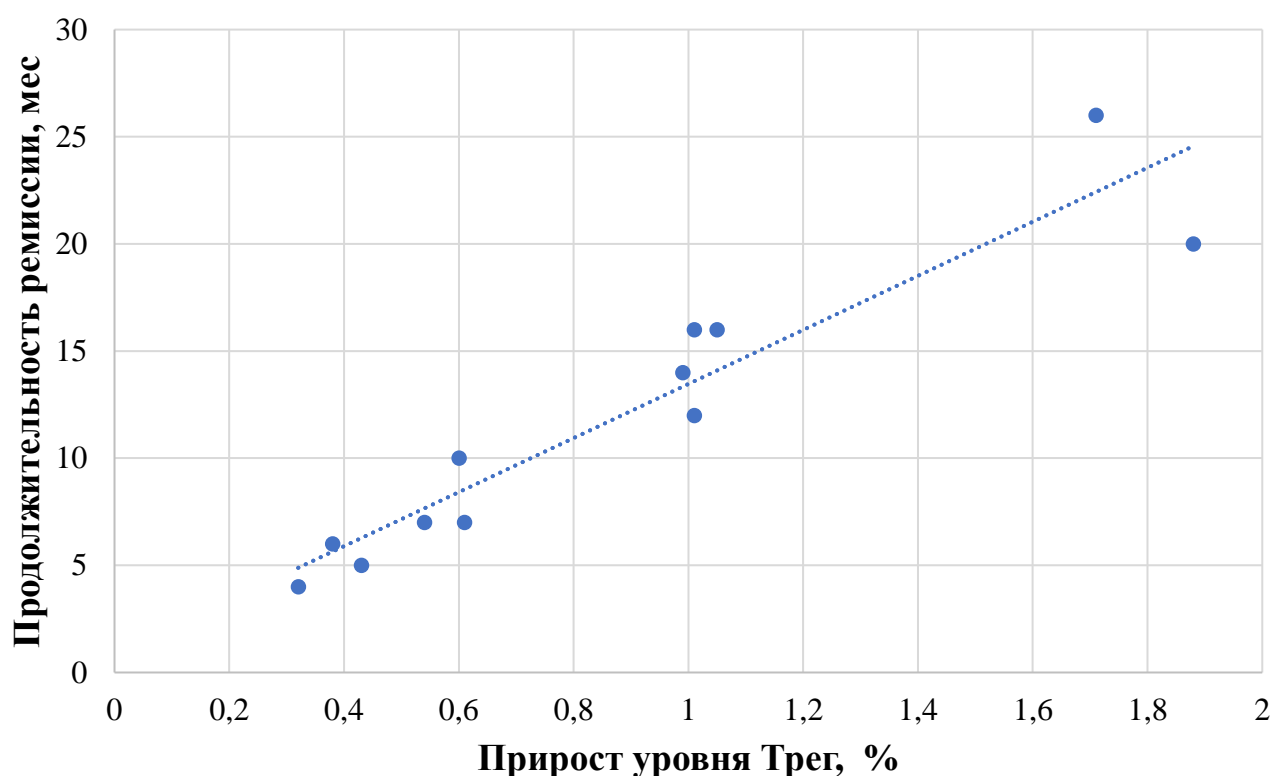


Рисунок 24 – Прямая корреляционная связь ( $r=0,88$ ) между приростом уровня  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  Т-клеток после фототерапии УФБ 311 нм и продолжительностью ремиссии у больных вульгарным псориазом [58]



Таблица 2 – Прирост уровня Трег и продолжительность ремиссии у больных вульгарным псориазом после фототерапии УФБ 311 нм [58]

Пациент №	Прирост уровня Трег (Трег до лечения – Трег после лечения)	Продолжительность ремиссии, месяцы
1	0,32	4
2	0,43	4
3	0,41	5
4	0,52	5
5	0,38	6
6	0,61	7
7	0,54	7
8	0,6	10
9	0,58	10
10	0,64	11
11	0,72	11
12	1,01	12
13	0,99	14
14	1,05	16
15	1,01	16
16	1,12	17
17	1,63	19
18	1,72	20
19	1,88	20
20	1,71	26

Таким образом, на примере фототерапии УФБ-311 нм показано, как анализ прироста уровня Трег-клеток может быть использован для оценки эффективности терапии больных ВП, а также в качестве прогностического критерия для определения продолжительности ремиссии ВП.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь одним из самых распространенных дерматозов аутоиммунной природы, псориаз по-прежнему является объектом пристального внимания со стороны ученых и практикующих врачей по всему миру. На сегодняшний день на долю псориаза приходится приблизительно 15–20 % от всех обращений в практике врача-дерматовенеролога [74]. Большинство авторов сходятся во мнении, что развитие патологических процессов при вульгарном псориазе не ограничивается поражением только кожи, а ведет также и к нарушению функций разных органов [9;50;99]. Помимо псориатического артрита и псориаза ногтей, дерматоз имеет ряд общих иммунологических признаков и с другими патогенетически сложными заболеваниями, такими как сахарный диабет второго типа, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы [30;175]. Кроме того, целый ряд исследований посвящен связи псориаза с психическими расстройствами [28;119].

На актуальность изучения псориаза указывает и рост заболеваемости среди лиц молодого, трудоспособного возраста, увеличение процента тяжелых, а порой и инвалидизирующих форм [91]. Все это заставляет ученых искать новые способы лечения псориаза, направленные на основные звенья патогенеза, в частности на поддержание баланса между эффекторными и регуляторными Т-клетками. Последние исследования показали, что одну из ведущих ролей в патогенезе псориаза играет нарушение функций Т-регуляторных клеток (Трег), основной задачей которых является контроль за силой и продолжительностью иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-киллеров) и поддержание иммунотолерантности [55]. Как ранее было показано, при изучении других аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет 2 типа, красная волчанка, рассеянный склероз, РТПХ), во многом дисбаланс развивается за счет снижения численности регуляторных Т-клеток. Более того, учеными было продемонстрировано, что воздействие на это звено иммунитета с последующим повышением уровня Трег в крови больных позволяет добиться улучшения

клинической картины и достижения продолжительной ремиссии, вместе с тем снизив частоту развития побочных эффектов от терапии [19;26;130;163].

На основании вышеизложенного целью нашего исследования явилось обоснование возможности применения Т-регуляторных клеток в качестве персонифицированного терапевтического подхода при вульгарном псориазе на основе изучения их уровней в зависимости от клиничко-анамнестических особенностей больных и как маркеров для терапевтических и прогностических оценок.

В соответствии с поставленной целью первой задачей исследования было изучить клиничко-анамнестическую характеристику больных с ВП и сопоставить с показателями CD4+CD25+FOXP3+CD127<sup>low</sup> Трег в периферической крови [58].

В исследование было включено 60 больных вульгарным псориазом (25 (41,7%) мужчин и 35 (58,3%) женщин), наблюдавшихся в Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета в период с 2017 по 2019 гг. Для контроля в исследование была включена группа здоровых доноров, состоящая из 42 человек (18 (42,9%) мужчин и 27 (57,1%) женщин), не имеющих в анамнезе каких-либо кожных или аутоиммунных заболеваний. Все больные псориазом, так же, как и в группе контроля, были молодого, трудоспособного возраста (от 18 до 55 лет). Средний возраст в группе больных ВП составил  $36,0 \pm 9,6$ , контрольной группы –  $35,3 \pm 8,5$  лет.

Только у 22/60 (37%) больных семейный анамнез был отягощен (псориаз был диагностирован у кого-либо из родственников).

Нами также было выявлено, что 35 (58,3%) больных ВП связывали манифестацию процесса с каким-либо провоцирующим фактором: преимущественно со стрессом (n=23; 38,3%), инфекционными заболеваниями (n=6; 10%), обострением хронических заболеваний (n=4; 6,7%), злоупотреблением алкоголя (n=2; 3,3%)

Среди 60 больных ВП у 28 (46,7%) человек была выявлена прогрессирующая, у 19 (31,7%) – стационарная, у 13 (21,7%) – регрессирующая стадия ВП. Продолжительность ВП в группе больных варьировалась от 4 до 396

месяцев. Исходя из продолжительности процесса, больные ВП были разделены на две группы: в первой – с момента появления первых признаков заболевания прошло менее 20 лет ( $n=42$ ; 70%), во второй – 20 лет и более ( $n=18$ ; 30%).

Для каждого больного ВП был рассчитан индекс PASI (в среднем –  $18,1 \pm 4,41$ ), в соответствии с которым обследуемые были распределены на три группы по степени тяжести кожного процесса: 10 (16,7%) больных с легкой степенью тяжести ( $7,57 \pm 2,32$ ); 22 (36,7%) – со средней ( $16,42 \pm 2,73$ ), 28 (46,7%) – с тяжелым течением ВП ( $27,41 \pm 6,11$ ).

Среди сопутствующих заболеваний у больных ВП встречались заболевания ЖКТ (41,7%), очаги хронической инфекции в ротовой полости (31,7%), заболевания органов зрения (30%), Лор-заболевания (11,7%), заболевания мочеполовой системы (8,3%).

В качестве наружной терапии в большинстве своем пациенты получали ГКС препараты, в некоторых случаях содержащие кератолитики (салициловую кислоту, мочевины), а также аналоги витамина D<sub>3</sub> (кальцитриол). Большинству больных был показан курс фототерапии (УФБ 311 нм или ПУВА-терапии). Пациенты, когда-либо получавшие метотрексат, циклоспорин А или биологические препараты, в исследование включены не были.

Для лечения пациентов в зависимости от степени тяжести применялась системная терапия (уже после взятия крови для определения уровня Трег-клеток): инъекции метотрексата ( $n=10$ ; 16,7%), ПУВА-терапия ( $n=13$ ; 21,7%), ПУВА+неотигазон (Ре-ПУВА) ( $n=7$ ; 11,7%), УФБ-311 нм ( $n=20$ ; 33,3%).

Таким образом, в исследование вошли пациенты обоих полов, с клиническим течением ВП разной степени тяжести, длительности, на разных стадиях процесса, что обеспечило возможность для сопоставления уровня регуляторных Т-клеток у различных по тому или иному признаку больных ВП на последующих этапах исследования.

Следующей задачей было оценить уровни Трег-клеток у больных вульгарным псориазом в зависимости от стадии кожного процесса, тяжести клинической картины и давности заболевания [12].

Нами было установлено, что у пациентов с ВП относительный уровень Трег-клеток в периферической крови был ниже, чем у контрольной группы ( $2,84 \pm 1,00\%$  и  $4,02 \pm 0,73\%$ , соответственно). Однако при сопоставлении данных для разных стадий процесса была выявлена тенденция к увеличению уровня Трег в периферической крови. Так, для прогрессирующей стадии этот показатель составил  $2,59 \pm 0,68\%$ , для стационарной –  $2,82 \pm 1,55\%$  и  $3,68 \pm 1,62\%$  – для регрессирующей стадии.

Стоит отметить, что ранее иностранные авторы [150] продемонстрировали снижение уровня CD4+CD25+Трег в крови пациентов с псориазом, однако попыток изучить, каким образом меняется уровень данной субпопуляции на разных стадиях процесса, учеными не предпринималось. В другом исследовании [181] было выявлено статистически значимое снижение уровня Трег у больных псориазом, однако в выборку были включены лишь больные, чей индекс PASI был выше 12. По данным, полученным группой отечественных ученых [80], уровень Трег у больных псориазом был и вовсе выше, чем у здоровых доноров, а значимой разницы между уровнем Трег в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось. Определение уровня Трег в стационарной стадии и стадии ремиссии также не проводилось [55].

Нами была выявлена взаимосвязь между тяжестью клинической картины ВП и уровнем Трег-клеток в периферической крови.

Ранее зарубежными авторами уже предпринималась попытка сопоставить уровень Трег с тяжестью течения псориаза [150], однако сопоставить эти два параметра и найти взаимосвязь так и не удалось. При изучении уровня Трег у пациентов с разным индексом PASI нами была выявлена обратная корреляция между этими двумя показателями ( $r = - 0,39$ ). Таким образом, было установлено, что чем ниже уровень Трег-клеток, тем тяжелее протекает заболевание.

В ходе исследования нам удалось выявить обратную зависимость между продолжительностью заболевания и уровнем Трег-клеток.

Были проанализированы показатели в двух группах больных ВП: первая – с длительностью заболевания менее 20 лет ( $n=42$ ; 70%); вторая ( $n=18$ ; 30%) – 20 лет

и более [56]. Нами было обнаружено, что в группе с большей длительностью заболевания уровень Трег был ниже, чем при меньшей длительности процесса ( $3,42 \pm 1,11\%$  и  $2,31 \pm 0,62\%$ , соответственно). Также нами была выявлена обратная корреляционная связь между длительностью заболевания и уровнем  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  Т-клеток ( $r = - 0,46$ ). Подобная тенденция отмечалась и при изучении других аутоиммунной заболеваний [19]. Предположительно, длительно существующий аутоиммунный процесс приводит к истощению регуляторных механизмов у данной категории больных [58].

Другой задачей было оценить терапевтическую эффективность УФБ-терапии 311 нм у больных ВП по уровню Трег-клеток.

Для решения поставленной задачи из группы пациентов с ВП, которым была проведена УФБ-терапия 311 нм, нами были выбраны 20 пациентов. Было установлено, что в процессе лечения 7/20 (35%) больных ВП достигли снижения PASI на 75%, 9/20 (45%) – снижения PASI на 90%, 4/20 (20%) испытуемых – снижения PASI на 100%. До начала и после курса фототерапии у больных был изучен уровень Трег-клеток в образцах периферической крови. Было установлено, что после терапии уровень Трег-клеток у пациентов был выше, чем до ее начала ( $3,43 \pm 1,02\%$  и  $2,11 \pm 0,61\%$  соответственно).

Мы продемонстрировали, как на основании прироста уровня Трег-клеток можно спрогнозировать продолжительность ремиссии. Нами была определена прямая корреляция ( $r=0,88$ ) между приростом уровня  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  Т-клеток у больных вульгарным псориазом после фототерапии УФБ-311 нм и продолжительностью ремиссии [58]. Целесообразность применения анализа уровня Трег в качестве маркера эффективности терапии находит своё подтверждение и в исследованиях зарубежных авторов [124;149;155], отмечавших повышение уровня Трег на фоне терапии псориаза, что коррелировало с улучшением клинической картины.

Наконец, основной задачей нашего исследования было клинко-иммунологическое обоснование применения аутологичных регуляторных  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  Т-клеток для лечения больных ВП.

В ходе решения предыдущих задач нами была показана ведущая роль субпопуляции  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  Т-клеток в патогенезе псориаза в качестве главного звена поддержания иммунотолерантности. Было выявлено, что у больных ВП уровень Трег-клеток ниже, чем у здоровых людей. Более того, изменение уровня регуляторных клеток в зависимости от стадийности процесса (повышение по мере перехода от прогрессирующей к стационарной и регрессирующей стадиям) также свидетельствовал о влиянии изучаемых клеток на развитие процесса. Как и при ранее изученных аутоиммунных заболеваниях, тяжесть клинического процесса напрямую зависит от уровня Трег-клеток.

Все вышесказанное позволяет предположить, что для лечения ВП введение культивированных аутологичных регуляторных Т-клеток может оказаться крайне эффективным методом лечения. Подобная методика ранее уже продемонстрировала свою эффективность при лечении других аутоиммунных заболеваний (рассеянного склероза, сахарного диабета 2 типа, РТПХ, красной волчанки), где увеличение уровня Трег путем введения извне позволило добиться улучшения клинической картины и продления периода ремиссии [19;130;163].

## ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования установлено, что среди 60 больных вульгарным псориазом было 25 (41,7%) мужчин и 35 (58,3%) женщин от 18 до 55 лет (средний возраст  $36,0 \pm 9,6$ ). Средний показатель индекса PASI составил  $27,1 \pm 4,41$ , что соответствовало легкой (16,7%), средней (36,7%) и тяжелой (46,7%) степени тяжести. Среднегрупповой показатель относительного количества Трег-клеток в периферической крови ( $2,84 \pm 1,00\%$ ) значимо ниже по сравнению с группой контроля здоровых доноров ( $4,02 \pm 0,73\%$ ).

2. Результаты проведенного исследования показывают, что уровни Трег-клеток при обострении вульгарного псориаза последовательно повышаются от прогрессирующей ( $2,59 \pm 0,68\%$ ), стационарной ( $2,82 \pm 1,55\%$ ) и до регрессирующей стадии ( $3,68 \pm 1,62\%$ ); у больных легкой степени тяжести уровни Трег-клеток выше, чем средней и, в большей степени, тяжелой ( $41,41 \pm 8,11\%$ ,  $26,42 \pm 2,73\%$  и  $13,57 \pm 4,32\%$  соответственно); при давности заболевания менее 20 лет уровень Трег был выше ( $3,42 \pm 1,11\%$ ), чем у болеющих более 20 лет ( $2,31 \pm 0,62\%$ ).

Более высокие уровни Трег-клеток у больных вульгарным псориазом в целом больше ассоциируются с благоприятными клинико-анамнестическими характеристиками больного, нежели низкие показатели.

3. После проведенной фототерапии УФБ-311 нм было достигнуто снижение PASI на 75% у 35%, снижение PASI на 90% – у 45%, снижение PASI на 100% – у 20% больных вульгарным псориазом, что сопровождалось статистически значимым приростом уровня Трег ( $2,11 \pm 0,61$  – до начала и  $3,43 \pm 1,02$  – после курса терапии,  $p < 0,05$ ).

4. При наблюдении в отдаленные сроки больных после курса УФБ-311 нм выявлена прямая зависимость между приростом уровня Трег-клеток и продолжительностью ремиссии ( $r=0,88$ ), что позволяет рассматривать уровни Трег-клеток как терапевтические и прогностические маркеры.

5. Результаты проведенного исследования с оценкой динамики уровня Трег-клеток у больных вульгарным псориазом в зависимости от стадийности и степени



тяжести процесса являются основанием для разработки персонифицированных терапевтических подходов при псориазе на основе аутологичных регуляторных Т-клеток.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется проводить определение уровня регуляторных Т-клеток в периферической крови пациентов с вульгарным псориазом для общей оценки стадийности заболевания и тяжести клинической картины с целью подбора адекватной терапии.

2. Измерение уровня регуляторных Т-клеток можно использовать в качестве маркера эффективности терапии вульгарного псориаза для каждого пациента и прогнозировать продолжительность наступившей ремиссии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВП – вульгарный псориаз

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИФН (IFN) – интерферон

ПУВА (Psoralen + UltraViolet A) – псорален-ультрафиолет А

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

Трег – Т-регуляторные клетки

Тэфф – Т-эффекторные клетки

УФБ 311 нм – узкополосное ультрафиолетовое излучение диапазона Б спектра 311 нм

ЦОГ-I – циклооксигеназа-1

CD (кластер дифференцировки) – маркер лимфоцитов

CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4

DALY (Disability-Adjusted Life Year) – индекс, определяющий количество лет жизни с псориазом и количество потерянных лет жизни

FOXP – Forkhead Box Protein

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла

NK – натуральный киллер

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс определения площади поражения и оценки тяжести течения псориаза

PSORS (psoriasis susceptibility loci) — локусы предрасположенности к псориазу

TGF- $\beta$  (трансформирующий ростовой фактор бета) — белок, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку клеток

Th – Т-хелпер

YLD (Years Lived with Disability) – количество лет жизни с псориазом

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдеев, Р.М. Влияние факторов окружающей среды на распространенность псориаза / Р.М. Абдеев, И.М. Корсунская, Э.С. Пирузян, П.А. Ахмедова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 27–30.
2. Арсентьев, Н.С. Общая аэрокриотерапия в сочетании с узкополосной фототерапией при атопическом дерматите с учетом коморбидностей и зуда: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Арсентьев Николай Сабирович. – Москва, 2019. – 104 с.
3. Бакулев, А.Л. Псориаз как системная патология / А.Л. Бакулев, Ю.В. Шагова, И.В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – № 1. – С. 13–20.
4. Бакулев, А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 5. – С. 32–38.
5. Бакулев, А.Л. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А.Л. Бакулев, Т.В. Фитилева, Е.А. Новодержкина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 3. – С. 67–76.
6. Болевич, С.Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез / С.Б. Болевич, А.А. Уразалина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 2 (42). – С. 202–206.
7. Брынина, А.В. Роль триггерных факторов в патогенезе псориаза, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией / А.В. Брынина, Д.Ф. Хворик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 5 (52). – С. 10–14.
8. Быковская, С.Н. Анализ Т-регуляторных клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> при аутоиммунных заболеваниях / С.Н. Быковская, А.В. Карасев, А.В. Лохонина, Е.Б. Клейменова // Молекулярная медицина. – 2013. – № 3. – С. 20–28.

9. Вишняков, Н.И. Анализ триггерных факторов обострения псориаза / Н.И. Вишняков, Е.В. Соколовский, А.В. Петухова [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2002. – № 3. – С. 22–25.

10. Владимиров, В.В. Современные методы лечения псориаза / В.В. Владимиров // Дерматология. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2006. – № 1. – С. 23–27.

11. Галимова, Э.С. Молекулярно-генетическое исследование псориаза: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15 / Галимова Эльвира Сафуановна. – Уфа, 2008. – 157 с.

12. Гаранян, Л.Г. Оптимизация ведения больных вульгарным псориазом с учетом коморбидности, психического статуса и социально-экономического фактора: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Гаранян Лусинэ Гарегиновна. – Москва, 2020. – 149 с.

13. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. [Электронный ресурс] [http://med.programx.ru/bb/full/384\\_pages\\_5.html](http://med.programx.ru/bb/full/384_pages_5.html)

14. Горский, В.С. Некоторые эпидемиологические и клинические особенности протекания псориаза на территории Тульской области / В.С. Горский, А.Л. Тищенко, Н.С. Руднева // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 1. – С. 34.

15. Горский, В.С. Особенности течения псориаза на территориях Тульской области, подверженных радиоактивному загрязнению: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Горский Владимир Сергеевич. – Москва, 2013. – 129 с.

16. Дерматовенерология [Текст] : руководство для врачей / [Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С., Васенова В.Ю. и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 632 с.

17. Донцова, Е.В. Комбинированные с фототехнологиями методы в комплексном лечении больных псориазом с метаболическим синдромом: дис. ... док. мед. наук: 14.01.10; 14.03.11 / Донцова Елена Владимировна. – Воронеж, 2019. – 277 с.

18. Елисеева, Д.Д. Критерии активности патологического процесса при рассеянном склерозе по результатам исследования регуляторных Т-клеток: дис.

... канд. мед. наук: 14.01.11; 14.03.09 / Елисеева Дарья Дмитриевна. – Москва, 2011. – 120 с.

19. Елисеева, Д.Д. Клиническое значение Т-регуляторных клеток при рассеянном склерозе / Д.Д. Елисеева, И.А. Завалишин, С.Н. Быковская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 2-2. – С. 29–33.

20. Жуков, А.С. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии – клиническое обоснование / А.С. Жуков, А.А. Хотко, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – № 1. – С. 58–66.

21. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть I. [Текст] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва, 2018. – 140 с. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 07.10.2022)

22. Знаменская, Л.Ф. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации / Л.Ф. Знаменская, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова, А.А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 20–29.

23. Каганова, Н.Л. Генетические аспекты псориаза / Н.Л. Каганова, Н.В. Фриго, А.А. Кубанов, Л.Ф. Знаменская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 4. – С. 20–26.

24. Камилов, Ф.Х. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза / Ф.Х. Камилов, Н.А. Муфазалова, О.М. Капулер [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-5. – С. 1065–1071.

25. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика [Текст]: учебное пособие для студентов высшего профессионального образования по дисциплине

«Клиническая лабораторная диагностика» / А.А. Кишкун. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 996 с.

26. Корсунский, И.А. Роль регуляторных Т-клеток CD4+CD25+ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина / И.А. Корсунский, А.Г. Румянцев, С.Н. Быковская // Онкогематология. – 2008. – Т. 3. – № 3. – С. 45–51.

27. Корсунский, И.А. Роль регуляторных Т клеток CD4+CD25+FOXP3+ в развитии острой «реакции трансплантат против хозяина» у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29; 14.00.36 / Корсунский Илья Анатольевич. – Москва, 2009. – 84 с.

28. Кочергин, Н.Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 11–15.

29. Кочергин, Н.Г. Итоги работы Первой всемирной конференции по псориазу и псориастическому артриту / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова, С.Н. Кочергин // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 15. – С. 1151.

30. Кочергин, Н. Псориаз: коморбидности и комедикации / Н. Кочергин, Л. Смирнова, Н. Потекаев, У. Билалова // Врач. – 2009. – № 5. – С. 15–20.

31. Кочергин, Н.Г. Последние тренды в лечении псориаза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Лечащий врач. – 2011. – № 5. – С. 42.

32. Кочергин, Н.Г. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе / Н.Г. Кочергин, Н.Н. Потекаев, Л.М. Смирнова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 5. – С. 37–41.

33. Круглова, Л.С. Комбинированное применение устекинумаба и узкополосной фототерапии в лечении тяжелых форм псориаза / Л.С. Круглова, Е.С. Пониц, А.М. Бабушкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 385–389.

34. Кубанов, А.А. Молекулярно-генетические исследования предрасположенности к развитию псориаза среди населения Российской

Федерации: изучение полиморфизмов генов TNFAIP3, TNIP1, TYK2, REL / А.А. Кубанов, А.А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 5. – С. 73–80.

35. Кубанов, А.А. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации / А.А. Кубанов, А.А. Кубанова, А.Э. Карамова, А.А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии, 2014. – 2014. – № 6. – С. 69–76.

36. Кубанова, А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Д.Ф. Николас, Л. Пьюиг [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.

37. Кубанова, А.А. Стационарзамещающие технологии в оказании специализированной медицинской помощи больным дерматозами / А.А. Кубанова, А.А. Мартынов, М.М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 8–12.

38. Кубанова, А.А. Организация медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013–2015 гг / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 12–28.

39. Кубанова, А.А. Оценка состояния заболеваемости кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 22–33.

40. Кунгуров, Н.В. Особенности наследования псориазической болезни на основе анализа родословных / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, Э.Р. Бердникова, К.А. Чуверова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – № 3 (6). – С. 44–48.

41. Кунгуров, Н.В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 4. – С. 91–95.



42. Курдина, М.И. Антицитокиновая терапия псориаза шаг в будущее / М.И. Курдина // Фарматека, 2004. – 2004. – № 7. – С. 59–65.

43. Мансурова, Г.Т. Усовершенствование терапии псориаза с учетом генотипических особенностей организма: дис. ... канд. мед. наук / Мансурова Гулноза Тургунбаевна. – Узбекистан, 2011. – 125 с. <http://diss.natlib.uz>

44. Материкин, А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08; 14.01.10 / Материкин Александр Игоревич. – Москва, 2018. – 108 с.

45. Медицинская энциклопедия: электронный ресурс. <http://med.programx.ru> (дата обращения 11.10.2022)

46. Минеева, А.В. Результаты изучения генетических факторов предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации / А.В. Минеева, О.С. Кожушная, Л.Ф. Знаменская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С. 78–90.

47. Мишина, О.С. Анализ заболеваемости псориазом и псориатическим артритом в Российской Федерации за 2009–2011 гг / О.С. Мишина, А.С. Дворников, Е.В. Донцова // Доктор.Ру. – 2013. – № 4 (82). – С. 52–55.

48. Молочков В.А. Псориаз и псориатический артрит [Текст] / В.А. Молочков, В.В. Бадюкин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин // Москва: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. – 298 с.

49. Мяделец, В.О. Клинические признаки псориатических эритродермий / В.О. Мяделец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 113–117.

50. Немчанинова, О.Б. Роль генетических полиморфизмов в развитии псориаза / О.Б. Немчанинова, Е.Е. Мальченко, В.Н. Максимов // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 27.

51. Олисова, О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом / О.Ю. Олисова // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 185.

52. Олисова, О.Ю. Кожные и венерические болезни [Текст] : учебник для студентов образовательных организаций высшего профессионального образования, обучающихся по направлению подготовки «Лечебное дело» по дисциплине «Дерматовенерология» / [Т.А. Белоусова и др.]; под ред. О.Ю. Олисовой. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 287 с.

53. Олисова, О.Ю. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты / О.Ю. Олисова, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 214–219.

54. Олисова, О.Ю. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе / О.Ю. Олисова, В.В. Гудова, С.Н. Быковская // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 7 (382). – С. 10–14.

55. Олисова, О.Ю. Случай псориазической эритродермии и тяжелого коморбидного псориазического артрита / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Т.А. Белоусова, В.О. Никурадзе, В.В. Гудова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. – № 1-2. – С. 15–23.

56. Олисова, О.Ю. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+Foxp3+CD127<sup>low</sup> у больных вульгарным псориазом / О.Ю. Олисова, С.Н. Быковская, В.В. Гудова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 29–34.

57. Олисова, О.Ю. Эффективность секукиумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом / О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 9. – С. 6–10.

58. Олисова, О.Ю. Анализ уровня регуляторных Т-клеток периферической крови как критерий оценки эффективности терапии и прогностический маркер продолжительности ремиссии псориаза / О.Ю. Олисова, В.В. Гудова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 3. – С. 34–42.

59. Пашина, А.Г. Псориаз: этиология, патогенез, клинические проявления / А.Г. Пашина, С.А. Хейдар, Г.Б. Арутюнян, Д.Г. Джаваева // Вестник эстетической медицины. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 79–85.

60. Петренко, А. Генетика псориаза: иммунитет, барьерная функция кожи и GWAS. <https://biomolecula.ru/articles/genetika-psoriaza-immunitet-barernaia-funktsiia-kozhi-i-gwas> (дата обращения: 07.10.2022)

61. Пинегин, Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б. Пинегин // Иммунология. – 2012. – Т. 33. – № 4. – С. 213–219.

62. Пинсон, И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза / И.Я. Пинсон, С.И. Довжанский, А.М. Берщанская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 14–18.

63. Пирузян, А.Л. Молекулярная генетика псориаза / А.Л. Пирузян, Р.М. Абдеев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3. – С. 33–42.

64. Президентмед. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза: электронный ресурс. <https://www.presidentmed.ru/geneticheskie-i-immunnyie-factoryi-v-patogeneze-psoriaza.html> (дата обращения 11.10.2022)

65. Притуло, О.А. Современные представления о патогенезе псориаза / О.А. Притуло, И.В. Рычкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 141–153.

66. Прохоренков, В.И. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции / В.И. Прохоренков, Т.М. Вандышева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 3. – С. 17.

67. Родионов, А.Н. Клиническая дерматология [Текст]: иллюстрированное руководство для врачей / А.Н. Родионов, Д.В. Заславский, А.А. Сыдилов; под редакцией профессора А.Н. Родионова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 709 с.

68. Свистунова, Д.А. Эффективность комбинированной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с учетом цитокинового профиля и патоморфологических изменений в коже: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Свистунова Дарья Андреевна. – Москва, 2020. – 160 с.

69. Слесаренко, Н.А. Роль инфекционного стимула в инициации и поддержании иммунного воспаления при псориазе / Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц, К.А. Куляев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 530–537.

70. Смольникова, М.В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 211–220.

71. Смольникова, М.В. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, А.А. Барилло // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-7. – С. 1443–1447.

72. Соколовский, Е.В. Анализ заболеваемости псориазом в Санкт-Петербурге / Е.В. Соколовский, А.В. Петухова, Т.С. Смирнова [и др.] // Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 2002. – № 2. – С. 6.

73. Сумина, Д.С. Клинико-иммунологическая эффективность экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комплексном лечении псориаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Сумина Дарья Сергеевна. – Курск, 2009. – 109 с.

74. Ткаченко, С.Г. Кардиометаболический риск у больных псориазом / С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова // Дерматология и венерология. – 2010. – № 2 (48). – С. 11.

75. Толмачева, Н.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / Н.В. Толмачева, А.С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-10. – С. 2118–2121.

76. Угрюмова, Е.В. Оптимизация терапии больных псориазом при многократном применении метотрексата: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Угрюмова Елена Валентиновна. – Москва, 2010. – 160 с.

77. Филимонкова, Н.Н. Псориатическая болезнь: клинико-иммунологические варианты, патогенетическое обоснование дифференцированной терапии: автореф. дис. док. мед. наук: 14.00.36; 14.00.11 / Филимонкова Нина Николаевна. – Челябинск, 2001. – 46 с.

78. Филимонкова, Н.Н. Способ лечения каплевидного псориаза / Н.Н. Филимонкова, Е.П. Топычканова // Патент на изобретение RU 2483762 С2, 10.06.2013. Заявка № 2011123239/15 от 08.06.2011.

79. Хайрутдинов, В.Р. Ассоциация полиморфизма гена *IL12B* с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России / В.Р. Хайрутдинов, А.Ф. Михайличенко, А.А. Пискунова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 6. – С. 25–28.

80. Хайрутдинов, В.Р. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза / В.Р. Хайрутдинов, А.Ф. Михайличенко, М.С. Мухина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 78–85.

81. Хайрутдинов, В.Р. Генетический паспорт больного псориазом / В.Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 14–19.

82. Хайрутдинов, В.Р. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели, Т-лимфоцитов и дендритных клеток в патогенезе псориаза: дис. ... док. мед. наук: 14.01.10; 14.03.10 / Хайрутдинов Владислав Ринатович. – Санкт-Петербург, 2013. – 281 с.

83. Халиулин, Ю.Г. Кожные реакции на лекарства. Как распознать / Ю.Г. Халиулин, Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2018. – № 11. – С. 79.

84. Хачикян, Х.М. Псориатическая эритродермия, успешно леченная этанерцептом / Х.М. Хачикян, Ш.В. Карапетян, Г.А. Шакарян, Д.А. Арутюнян // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 82–86.

85. Чикин, В.В. Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза: дис. ... док. мед. наук: 14.01.10 / Чикин Вадим Викторович. – Москва, 2017. – 210 с.

86. Шульман, А.Я. Генетические аспекты этиологии псориаза / А.Я. Шульман // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 5. – С. 37.

87. Якубович, А.И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза / А.И. Якубович, Н.Н. Новицкая, Н.И. Баранчук // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118. – № 3. – С. 5–8.

88. Abuabara, K. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. / K. Abuabara, R.S. Azfar, D.B. Shin [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – № 163 (3). – P. 586–592.

89. Alina, A.R. Clinical features and risk factors of development and coronary heart disease progressing in patients with diabetes 2 type / A.R. Alina, L.G. Turgunova, D.B. Shin // *Bulletin of Karaganda University.* – 2013. <https://articlekz.com/en/article/14727> (дата обращения 07.10.2022)

90. Al Qassimi, S. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017 / S. AlQassimi, S. AlBrashdi, H. Galadari, M.J. Hashim // *Int J Dermatol.* – 2020. – № 59 (5). – P. 566–571.

91. Ayala-Fontánez, N. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases / N. Ayala-Fontánez, D.C. Soler, T.S. McCormick // *Psoriasis (Auckl).* – 2016. – № 6. – P. 7–32.

92. Bacchetta, R. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation / R. Bacchetta, F. Barzaghi, M.G. Roncarolo // *Ann N Y Acad Sci.* – 2018. – № 1417 (1). – P. 5–22.

93. Bahcetepe, N. The role of HLA antigens in the aetiology of psoriasis / N. Bahcetepe, Z. Kutlubay, E. Yilmaz [et al.] // *Med Glas (Zenica).* – 2013. – № 10 (2). – P. 339–342.

94. Balato, A. Effects of adalimumab therapy in adult subjects with moderate-to-severe psoriasis on Th17 pathway / A. Balato, M. Schiattarella, R. Di Caprio [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – № 28 (8). – P. 1016–1024.

95. Baliwag, J. Cytokines in psoriasis / J. Baliwag, D.H. Barnes, A. Johnston // *Cytokine.* – 2015. – № 73 (2). – P. 342–350.

96. Banham, A.H. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3(+) regulatory T cells / A.H. Banham // *Trends Immunol.* – 2006. – № 27 (12). – P. 541–544.

97. Baron, U. DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3(+) conventional T cells / U. Baron, S. Floess, G. Wieczorek [et al.] // *Eur J Immunol.* – 2007. – № 37 (9). – P. 2378–2389.

98. Birch, K.E. The immunomodulatory effects of regulatory T cells: implications for immune regulation in the skin / K.E. Birch, M. Vukmanovic-Stejic, J.R. Reed [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2005. – № 152 (3). – P. 409–417.

99. Bovenschen, H.J. Identification of lesional CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in Psoriasis / H.J. Bovenschen, I.M. van Vlijmen-Willems, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp // *Dermatology.* – 2006. – № 213 (2). – P. 111–117.

100. Bovenschen, H.J. Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A- producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – № 131 (9). – P. 1853–1860.

101. Bowcock, A.M. The genetics of psoriasis, psoriatic and atopic dermatitis / A.M. Bowcock, W.O. Cookson // *Hum Mol Genet.* – 2004. – № 13 (Spec No 1). – P. 43–55.

102. Bowcock, A.M. Getting under the skin: immunogenetics of psoriasis / A.M. Bowcock, J.G. Krueger // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – № 5 (9). – P. 699–711.

103. Bradley, J.R. TNF-mediated inflammatory disease / J.R. Bradley // *J Pathol.* – 2008. – № 214 (2). – P. 149–160.

104. Broere, F. A2 T Cell Subsets and T Cell-Mediated Immunity [Text] In: Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology: 3<sup>rd</sup> revised and extended edition / F. Broere, S.G. Apasov, M.V. Sitkovsky, W. Eden; editors M.J. Pharnham, F.P. Nijkamp, A.G. Rossi. – Birkhäuser Basel; Basel: 2011. – P. 15–27.

105. Carlin, C.S. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis / C.S. Carlin, S.R. Feldman, J.G. Krueger [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – № 50 (6). – P. 859–866.

106. Chamoun, A. [Psoriasis and depression] / A. Chamoun, L. Goudetsidis, F. Poot [et al.] // *Rev Med Brux.* – 2015. – № 36 (1). – P. 23–28.

107. Chandra, A. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis / A. Chandra, A. Ray, S. Senapati, R. Chatterjee // *Mol Immunol.* – 2015. – № 64 (2). – P. 313–323.

108. Chandran, V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S.P. Raychaudhuri // *J Autoimmun.* – 2010. – № 34 (3). – P. 314–321.

109. Chen, L. Dynamic frequency of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg cells in psoriasis vulgaris / L. Chen, Z. Shen, G. Wang [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2008. – № 51 (3). – P. 200–203.

110. Cordiali-Fei, P. Immunologic biomarkers for clinical and therapeutic management of psoriasis / P. Cordiali-Fei, L. Bianchi, C. Bonifati [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2014. – № 2014. – P. 236060.

111. Danielsen, K. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort / K. Danielsen, A.O. Olsen, T. Wilsgaard, A.S. Furberg // *Br J Dermatol.* – 2013. – № 168 (6). – P. 1303–1310.

112. Deng, Y. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review / Y. Deng, C. Chang, Q. Lu // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2016. – № 50 (3). – P. 377–389.

113. Ding, X. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities / X. Ding, T. Wang, Y. Shen [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2012. – № 22 (5). – P. 663–667.

114. Dong, C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming / C. Dong // *Nat Rev Immunol.* – 2008. – № 8 (5). – P. 337–348.

115. Dubertret, L. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey / L. Dubertret, U. Mrowietz, A. Ranki [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2006. – № 155 (4). – P. 729–736.

116. Eder, L. Trends in the Prevalence and Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Ontario, Canada: A Population-Based Study / L. Eder, J. Widdifield, C.F. Rosen [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2019. – № 71 (8). – P. 1084–1091.

117. Elder, J.T. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology / J.T. Elder, A.T. Bruce, J.E. Gudjonsson [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – № 130 (5). – P. 1213–1226.



118. England, R.J. Streptococcal tonsillitis and its association with psoriasis: a review / R.J. England, D.R. Strachan, L.C. Knight // *Clin Otolaryngol Allied Sci.* – 1997. – № 22 (6). – P. 532–535.

119. Esposito, M. Survival rate of antitumour necrosis factor- $\alpha$  treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study / M. Esposito, P. Gisondi, N. Cassano [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – № 169 (3). – P. 666–672.

120. Farber, E.M. Psoriasis and Stress. Psychoneuroimmunologic Mechanisms / E.M. Farber, G. Rein, S.W. Lanigan // *Int J Dermatol.* – 1991. – № 30 (1). – P. 8–12.

121. Fontenot, J.D. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells / J.D. Fontenot, J.P. Rasmussen, M.A. Gavin, A.Y. Rudensky // *Nat Immunol.* – 2005. – № 6 (11). – P. 1142–1151.

122. Fredriksson, T. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // *Dermatologica.* – 1978. – № 157 (4). – P. 238–244.

123. Fujimura, T. Profiles of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides / T. Fujimura, R. Okuyama, Y. Ito, S. Aiba // *Br J Dermatol.* – 2008. – № 158 (6). – P. 1256–1263.

124. Furuhashi, T. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis / T. Furuhashi, C. Saito, K. Torii [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (1). – P. e54895.

125. Garg, A. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders / A. Garg, M.M. Chren, L.P. Sands [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2001. – № 137 (1). – P. 53–59.

126. Gelfand, J.M. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study / J.M. Gelfand, R.S. Stern, T. Nijsten [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – № 52 (1). – P. 23–26.

127. Gelfand, J.M. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study / J.M. Gelfand, A.B. Troxel, J.D. Lewis // *Arch Dermatol.* – 2007. – № 143 (12). – P. 1493–1499.

128. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 / Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, A. Strange, F. Capon [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – № 42 (11). – P. 985–990.

129. Gladman, D.D. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program / D.D. Gladman, V. Chandman // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – № 50 (1). – P. 25–31.

130. Godebu, E. Polyclonal adaptive regulatory CD4 cells that can reverse type I diabetes become oligoclonal long-term protective memory cells / E. Godebu, D. Summers-Torres, M.M. Lin [et al.] // *J Immunol.* – 2008. – № 181 (3). – P. 1798–1805.

131. Goodman, W.A. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells / W.A. Goodman, A.D. Levine, J.V. Massari [et al.] // *J Immunol.* – 2009. – № 183 (5). – P. 3170–3176.

132. Gol-Ara, M. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis / M. Gol-Ara, F. Jadidi-Niaragh, R. Sadria [et al.] // *Arthritis*. – 2012. – № 2012. – P. 805875.

133. Griffiths, C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E. Griffiths, J.N. Baker // *Lancet*. – 2007. – № 370 (9583). – P. 263–271.

134. Griffiths, C.E. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials / C.E. Griffiths, K. Reich, M. Lebwohl [et al.] // *Lancet*. – 2015. – № 386 (9993). – P. 541–551.

135. Gudjonsson, J.E. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study / J.E. Gudjonsson, A.M. Thorarinsson, B. Sigurgeirsson [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2003. – № 149 (3). – P. 530–534.

136. Gupta, M.A. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress / M.A. Gupta, A.K. Gupta // *Acta Derm Venereol.* – 1995. – № 75 (3). – P. 240–243.

137. Gupta, R. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R. Gupta, M.G. Debbaneh, W. Liao // *Curr Dermatol Rep.* – 2014. – № 3 (1). – P. 61–78.
138. Harden, J.L. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review / J.L. Harden, J.G. Krueger, A.M. Bowcock // *J Autoimmun.* – 2015. – № 64. – P. 66–73.
139. Hawkes, J.E. Autoimmunity in Psoriasis: Evidence for Specific Autoantigens / J.E. Hawkes, J.A. Gonzalez, J.G. Krueger // *Curr Dermatol Rep.* – 2017. – № 6. – P. 104–112.
140. Hawks, J.E. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies / J.E. Hawkes, T.C. Chan, J.G. Krueger // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – № 140 (3). – P. 645–653.
141. Hawro, T. In psoriasis, levels of hope and quality of life are linked / T. Hawro, M. Maurer, M. Hawro [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2014. – № 306 (7). – P. 661–666.
142. Holm, S.J. HLA-Cw\*0602 associates more strongly to psoriasis in the Swedish population than variants of the novel 6p21.3 gene *PSORSIC3* / S.J. Holm, F. Sánchez, L.M. Carlén [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2005. – № 85 (1). – P. 2–8.
143. Huerta, C. Incidence and factors for psoriasis in the general population / C. Huerta, E. Rivero, L.A. Rodriguez // *Arch Dermatol.* – 2007. – № 143 (12). – P. 1559–1565.
144. Hunter, H.J. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? / H.J. Hunter, C.E. Griffiths, C.E. Kleyn // *Br J Dermatol.* – 2013. – № 169 (5). – P. 965–974.
145. Jacobson, C.C. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased / C.C. Jacobson, A.B. Kimball // *Br J Dermatol.* – 2004. – № 151 (2). – P. 381–387.
146. Jäger, A. Effector and regulatory T-cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation / A. Jäger, V.K. Kuchroo // *Scand J Immunol.* – 2010. – № 72 (3). – P. 173–184.

147. James, W.D. *Andrews' Diseases of the Skin: clinical dermatology* [Text] : 13<sup>th</sup> Edition / W.D. James, D. Elston, J.R. Treat, M.A. Rosenbach. – Elsevier, 2019. – 992 p.

148. Jappe, U. Superantigens and association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses / U. Jappe // *Acta Derm Venereol.* – 2000. – № 80 (5). – P. 321–328.

149. Kagen, M.H. Regulatory T cells in psoriasis / M.H. Kagen, T.S. McCormick, K.D. Cooper // *Ernst Schering Res Found Workshop.* – 2006. – № 56. – P. 193–209.

150. Karamehic, J. Immunophenotype lymphocyte of peripheral blood in patients with psoriasis / J. Karamehic, L. Zecevic, H. Resic [et al.] // *Med Arch.* – 2014. – № 68 (4). – P. 236–238.

151. Karczewski, J. New insights into the role of T cells in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis / J. Karczewski, A. Dobrowolska, A. Rychlewska-Hańczewska, Z. Adamski // *Autoimmunity.* – 2016. – № 49 (7). – P. 435–450.

152. Keijsers, R.R. Balance of Treg vs. T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin / R.R. Keijsers, H.M. van der Velden, P.E. van Erp [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – № 168 (6). – P. 1294–1302.

153. Kondelková, K. The number of immunoregulatory T cells is increased in patients with psoriasis after Goeckerman therapy / K. Kondelková, D. Vokurková, J. Krejsek [et al.] // *Acta Medica (Hradec Kralove).* – 2012. – № 55 (2). – P. 91–95.

154. Korn, T. IL-17 and Th17 Cells / T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, V.K. Kuchroo // *Annu Rev Immunol.* – 2009. – № 27. – P. 485–517.

155. Kotb, I.S. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T cells in psoriasis / I.S. Kotb, B.J. Lewis, R.N. Barker, A.D. Ormerod // *Br J Dermatol.* – 2018. – № 179 (1). – P. 127–135.

156. Kubo, R. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis / R. Kubo, S. Muramatsu, Y. Sagawa [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2017. – № 86 (1). – P. 46–53.

157. Kwon, H.H. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? / H.H. Kwon, I.H. Kwon, J.I. Youn // *Int J Dermatol.* – 2012. – № 51 (1). – P. 53–58.

158. Liu, H. CD4+CD25+ regulatory T cells in health and disease / H. Liu, B.P. Leung // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2006. – № 33 (5-6). – P. 519–524.

159. Liu, W. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells / W. Liu, A.L. Putnam, Z. Xu-Yu [et al.] // *J Exp Med.* – 2006. – № 203 (7). – P. 1701–1711.

160. Lochner, M. The Special Relationship in the Development and Function of T Helper 17 and Regulatory T Cells / M. Lochner, Z. Wang, T. Sparwasser // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2015. – № 136. – P. 99–129.

161. Lowes, M.A. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M.A. Lowes, T. Kikuchi, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2008. – № 128 (5). – P. 1207–1211.

162. Lowes M.A. Immunology of psoriasis / M.A. Lowes, M. Suárez-Fariñas, J.G. Krueger // *Annu Rev Immunol.* – 2014. – № 32. – P. 227–255.

163. Lyssuk, E.Y. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3 regulatory T cells in patient with systemic lupus erythematosus / E.Y. Lyssuk, A.V. Torgashina, S.K. Soloviev [et al.] // *Adv Exper Med Biol.* – 2007. – № 601. – P. 113–119.

164. Ma, H.L. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells / H.L. Ma, L. Napierata, N. Stedman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – № 62 (2). – P. 430–440.

165. Maciejewska–Radomska, A. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw\*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland / A. Maciejewska–Radomska, A. Szczerkowska-Dobosz, K. Rębała [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2015. – № 32 (6). – P. 455–458.

166. Mahil, S.K. Genetics of psoriasis / S.K. Mahil, F. Capon, J.N. Barker // *Dermatol Clin.* – 2015. – № 33 (1). – P. 1–11.

167. Mattozzi, C. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis / C. Mattozzi, G. Paolino, M. Salvi [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – № 20 (9). – P. 1675–1679.

168. Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents / A. Menter, N.J. Korman, C.A. Elmetts [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – № 61 (3). – P. 451–485.

169. Morikawa, H. Differential roles of epigenetic changes and FOXP3 expression in regulatory T cell-specific transcriptional regulation / H. Morikawa, N. Ohkura, A. Vandenbon [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2014. – № 111 (14). – P. 5289–5294.

170. Nair, R.P. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene / R.P. Nair, P.E. Stuart, I. Nistor [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2006. – № 78 (5). – P. 827–851.

171. Nakamura, K. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta / K. Nakamura, A. Kitani, W. Strober // *J Exp Med.* – 2001. – № 194 (5). – P. 629–644.

172. Naldi, L. Randomized clinical trials for psoriasis 1977–2000: the EDEN survey / L. Naldi, A. Svensson, T. Diepgen [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2003. – № 120 (5). – P. 738–741.

173. Nevitt, G.J. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease / G.J. Nevitt, P.E. Hutchinson // *Br J Dermatol.* – 1996. – № 135 (4). – P. 533–537.

174. Ohkura, N. T-cell receptor stimulation induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development / N. Ohkura, M. Hamaguchi, H. Morikawa [et al.] // *Immunity.* – 2012. – № 37 (5). – P. 785–799.

175. Olisova, O.Yu. The Prevalence Of Co-Morbidities In Russian Patients With Psoriasis: A Retrospective Study / O.Yu. Olisova, L.G. Garanyan // RJPBCS. – 2019. – № 10 (1). – P. 797–800.

176. Olisova, O.Yu. CD4+CD25+FoxP3+CD127LOW regulatory T cells in patients with vulgar psoriasis / O.Yu. Olisova, S.N. Bykovskaya, V.V. Gudova // Archives of Pharmacy Practice. – 2020. – № 11(2). – P. 37-41.

177. Ono, M. Foxp3 controls regulatory T-cell function by interacting with AML1/Runx1 / M. Ono, H. Yaguchi, N. Ohkura [et al.] // Nature. – 2007. – № 446 (7136). – P. 685–689.

178. O’Rielly, D.D. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis / D.D. O’Rielly, P. Rahman // Rheum Dis Clin North Am. – 2015. – № 41 (4). – P. 623–642.

179. Parisi, R. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths, D.M. Ashcroft // J Invest Dermatol. – 2010. – № 133 (2). – P. 377–385.

180. Papp, K.A. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) / K.A. Papp, R.G. Langley, M. Lebwohl [et al.] // Lancet. – 2008. – № 371 (9625). – P. 1675–1684.

181. Pawlaczyk, M. T regulatory CD4+CD25high lymphocytes in peripheral blood of patients suffering from psoriasis / M. Pawlaczyk, J. Karczewsk, K. Wiktorowicz // Adv Dermatol Alergol. – 2010. – № 27 (1). – P. 25–28.

182. Perdigoto, A.L. Inducing and Administering Tregs To Treat Human Disease / A.L. Perdigoto, L. Chatenoud, J.A. Bluestone, K.C. Herold // Front Immunol. – 2016. – № 6. – P. 654.

183. Polansky, J.K. DNA methylation controls Foxp3 gene expression / J.K. Polansky, K. Kretschmer, J. Freyer [et al.] // Eur J Immunol. – 2008. – № 38 (6). – P. 1654–1663.

184. Prinz, J.C. [The role of streptococci in psoriasis] / J.C. Prinz // Hautarzt. – 2009. – № 60 (2). – P. 109–115.

185. Priyadarssini, M. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis / M. Priyadarssini, D. Divya Priya, S. Indhumathi [et al.] // *Br J Biomed Sci.* – 2016. – № 73 (4). – P. 174–179.

186. Quaglino, P. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response / P. Quaglino, M. Bergallo, R. Ponti [et al.] // *Dermatology.* – 2011. – № 223 (1). – P. 57–67.

187. Qureshi, O.S. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 / O.S. Qureshi, Y. Zheng, K. Nakamura [et al.] // *Science.* – 2011. – № 332 (6029). – P. 600–603.

188. Radtke, M.A. Economic considerations in psoriasis management / M.A. Radtke, M. Augustin // *Clin Dermatol.* – 2008. – № 26 (5). – P. 424–431.

189. Rahman, P. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting / P. Rahman, J.T. Elder // *J Rheumatol.* – 2012. – № 39 (2). – P. 431–433.

190. Richetta, A.G. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement / A.G. Richetta, C. Mattozzi, M. Salvi [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2011. – № 21 (3). – P. 344–348.

191. Riley, J.L. Human T regulatory cell therapy: take a billion or so and call me in the morning / J.L. Riley, C.H. June, B.R. Blazar // *Immunity.* – 2009. – № 30 (5). – P. 656–665.

192. Saito, C. Bath-PUVA therapy induces circulating regulatory T cells in patients with psoriasis / C. Saito, A. Maeda, A. Morita // *J Dermatol Sci.* – 2009. – № 53 (3). – P. 231–233.

193. Sakaguchi, S. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? / S. Sakaguchi, K. Wing, Y. Onishi [et al.] // *Int Immunol.* – 2009. – № 21 (10). – P. 1105–1111.

194. Sakaguchi, S. Regulatory T-Cells and Human Disease / S. Sakaguchi, N. Mikami, J.B. Wing // *Annu Rev Immunol.* – 2020. – № 38. – P. 541–566.



195. Schmidt, A. Molecular mechanisms of treg-mediated T cell suppression / A. Schmidt, N. Oberle, P.H. Krammer // *Front Immunol.* – 2012. – № 3. – P. 51.

196. Schonmann, Y. Incidence and prevalence of psoriasis in Israel between 2011 and 2017 / Y. Schonmann, D.M. Ashcroft. I.Y.K. Iskandar [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – № 33 (11). – P. 2075–2081.

197. Setoguchi, R. Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization / R. Setoguchi, S. Hori, T. Takahashi, S. Sakaguchi // *J Exp Med.* – 2005. – № 201 (5). – P. 723–735.

198. Sitrin, J. Regulatory T cells control NK cells in an insulinitic lesion by depriving them of IL-2 / J. Sitrin, A. Ring, K.C. Garcia // *J Exp Med.* – 2013. – № 210 (6). – P. 1153–1165.

199. Smolders, J. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis / J. Smolders, M. Thewissen, E. Peelen [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – № 4 (8). – P. e6635.

200. Soler, D.C. The dark side of regulatory T cells in psoriasis / D.C. Soler, T.S. McCormick // *J Invest Dermatol.* – 2011. – № 131 (9). – P. 1785–1786.

201. Springate, D.A. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study / D.A. Springate, R. Parisi, E. Kontopantelis [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2017. – № 176 (3). – P. 650–658.

202. Sugiyama, H. Dysfunctional blood and target tissue CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation / H. Sugiyama, R. Gyulai, E. Toichi [et al.] // *J Immunol.* – 2005. – № 174 (1). – P. 164–173.

203. Takeshita, J. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management / J. Takeshita, S. Grewal, S.M. Langan [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – № 76 (3). – P. 393–403.

204. Tang, H. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis / H. Tang, X. Jin, Y. Li [et al.] // *Nat Genet.* – 2014. – № 46 (1). – P. 45–50.

205. Valdimarsson, H. Psoriasis -- as an autoimmune disease caused by molecular mimicry / H. Valdimarsson, R.H. Thorleifsdottir, S.L. Sigurdardottir [et al.] // Trends Immunol. – 2009. – № 30 (10). – P. 494–501.

206. Valeyrie-Allanore, L. Drug-induced skin, nail and hair disorders / L. Valeyrie-Allanore, B. Sassolas, J.C. Roujeau // Drug Saf. – 2007. – № 30 (11). – P. 1011–1030.

207. Villanova, F. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis / F. Villanova, P. Di Meglio, F.O. Nestle // Ann Rheum Dis. – 2013. – № 72 (Suppl 2). – P. ii104–110.

208. Wang, H. TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis / H. Wang, T. Peters, A. Sindrilaru [et al.] // J Clin Invest. – 2008. – № 118 (7). – P. 2629–2639.

209. World Health Organization. Global report on psoriasis / World Health Organization. – 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> (дата обращения 07.10.2022).

210. Yan, K.-X. Foxp3+ regulatory T cells and related cytokines differentially expressed in plaque vs. guttate psoriasis vulgaris / K.-X. Yan, X. Fang, L. Han // Br J Dermatol. – 2010. – № 163 (1). – P. 48–56.

211. Yang, L. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3 / L. Yang, B. Li, E. Dang [et al.] // J Dermatol Sci. – 2016. – № 81 (2). – P. 85–92.

212. Zeng, H. Type 1 regulatory T cells: a new mechanism of peripheral immune tolerance / H. Zeng, R. Zhang, B. Jin, L. Chen // Cell Mol Immunol. – 2015. – № 12 (5). – P. 566–571.

213. Zhang, K. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with a family history of the disorder / K. Zhang, X. Li, G. Yin [et al.] // Br J Dermatol. – 2008. – № 158 (2). – P. 298–305.

214. Zhang, H.Y. Target tissue ectoenzyme CD39/CD73-expressing Foxp3+ regulatory T cells in patients with psoriasis / H.Y. Zhang, K.X. Yan, Q. Huang // Clin Exp Dermatol. – 2015. – № 40 (2). – P. 182–191.

215. Zhang, J. IL-35 Decelerates the Inflammatory Process by Regulating Inflammatory Cytokine Secretion and M1/M2 Macrophage Ratio in Psoriasis / J. Zhang, Y. Lin, C. Li [et al.] // *J Immunol.* – 2016. – № 197 (6). – P. 2131–2144.

216. Zhao, M. Up-regulation of microRNA-210 induces immune dysfunction via targeting FOXP3 in CD4(+) T cells of psoriasis vulgaris / M. Zhao, L.T. Wang, G.P. Liang [et al.] // *Clin Immunol.* – 2014. – № 150 (1). – P. 22–30.

217. Zhou, L. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function / L. Zhou, J.E. Lopes, M.M. Chong [et al.] // *Nature.* – 2008. – № 453 (7192). – P. 236–240.