

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>

Роль CLA⁺T-клеток в развитии кожных заболеваний

Патрушев А. В. *, Самцов А. В., Никитин В. Ю., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухарев А. В., Сухина И. А.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Дано представление о CLA⁺T-лимфоцитах, являющихся особой субпопуляцией клеток с тропностью к коже. Рассмотрены вопросы созревания, миграции и функциональных особенностей CLA⁺T-клеток. Особое внимание уделено различным фенотипам T-клеток памяти. Обобщены современные данные, касающиеся роли CLA⁺T-клеток в патогенезе аутоиммунных и аллергических дерматозов, а также злокачественных опухолей кожи. Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения CLA⁺T-лимфоцитов для детального понимания механизмов развития и поиска вариантов таргетной терапии при псориазе, атопическом дерматите, лимфомах кожи и других кожных заболеваниях.

Ключевые слова: **CLA, кожный лимфоцитарный антиген, T-клетки памяти, T-клеточноопосредованные заболевания, псориаз, атопический дерматит, лимфомы кожи**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Патрушев А. В., Самцов А. В., Никитин В. Ю., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухарев А. В., Сухина И. А. Роль CLA⁺T-клеток в развитии кожных заболеваний. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):20–29. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>

Origin, function and role in the development of skin diseases CLA⁺T-lymphocytes

Aleksandr V. Patrushev*, Aleksey V. Samtsov, Vladimir Yu. Nikitin, Andrey M. Ivanov, Oksana P. Gumilevskaya, Aleksey V. Sukharev, Irina A. Sukhina

S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The idea of CLA⁺T-lymphocytes, which are a special subpopulation of cells with a tropic to the skin, is given. The issues of maturation, migration and functional features of CLA⁺T-cells are considered. Special attention is paid to the different phenotype of memory T-cells. Modern data concerning the role of CLA⁺T-cells in the pathogenesis of autoimmune and allergic dermatoses, as well as malignant skin tumors are also presented. The conclusion about the necessity of further study of CLA⁺T-lymphocytes for detailed understanding of pathogenesis and search of variants of targeted therapy in psoriasis, atopic dermatitis, skin lymphomas and other skin diseases is made.

Keywords: CLA, cutaneous lymphocyte antigen, T-memory cells, T-cell-mediated diseases, psoriasis, atopic dermatitis, skin lymphomas

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Patrushev A. V., Samtsov A. V., Nikitin V. Yu., Ivanov A. M., Gumilevskaya O. P., Sukharev A. V., Sukhina I. A. Origin, function and role in the development of skin diseases CLA⁺T-lymphocytes. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(3):20–29. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>

■ В настоящее время сложилось представление об особой субпопуляции Т-лимфоцитов, реализующих свою функцию в коже. На клеточной мембране таких клеток экспрессирована молекула кожного лимфоцитарного антигена (CLA, cutaneous lymphocyte antigen). CLA представляет собой дисульфид-связанный гомодимер белка массой 140 кДа, распознаваемый уникальным моноклональным антителом HECA-452. Данный маркер имеется на Т-клетках кожи, субпопуляциях Т-клеток периферической крови, NK-клетках, В-клетках памяти, дендритных клетках, а также на моноцитах, гранулоцитах и активированных эндотелиальных клетках [1, 2].

Доказательством существования субпопуляции «кожных» лимфоцитов стали результаты исследований Picker L.J. и соавт., которые показали, что при воспалительных поражениях кожи большинство Т-лимфоцитов (80–90 %) имеют на плазмалемме молекулу CLA. Тогда как в пуле циркулирующих Т-клеток в крови, напротив, CLA⁺Т-клетки составляют только 10–15 % и никогда не превышают 5 % лимфоцитов в других местах хронического воспаления (гастрит, дуоденит, колит, гепатит, миокардит, пневмонит, артрит) и лимфоидных тканях (селезенка, лимфатические узлы, аппендикс, небные миндалины) [3].

Еще несколько свидетельств существования автономной иммунной системы кожи содержатся в представленных ниже исследованиях. Rossiter H. и соавт. *in vitro* изучали клоны Т-хелперов 2-го типа (Th2), специфичные для антигенов *Dermatophagoides pteronyssinus*, входящих в состав домашней пыли. Th2-лимфоциты были получены из очага аллергического воспаления кожи пациента, положительно реагирующего на внутрикожное введение этого агента. Выяснено, что данные клетки показали очень высокую гомогенную экспрессию CLA (почти в 500 раз выше, чем клоны Т-клеток, полученные из периферической крови) и специфически связывались с рекомбинантным Е-селектином. Авторы сделали следующий вывод: у сенсibilизированных индивидуумов антигенспецифические Т-клетки экспрессируют высокие уровни CLA и мигрируют в кожу сразу после внутрикожного введения аллергена [4].

В другой работе также *in vitro* исследовали специфический ответ CLA⁺ и CLA⁻ CD45R0⁺Т-клеток памяти на связанные с кожей аллергены при atopическом дерматите (АтД) и контактном дерматите (КД), которые представляют собой два хорошо изученных Т-клеточно-опосредованных дерматоза. В то время как у пациентов с АтД CLA⁺Т-клетки преимущественно реагировали на антигены клещей домашней пыли, а у больных КД — на никель, CLA⁻Т-клетки практически не активировались в обоих случаях. При этом такой системно действующий антиген, как столбнячный анатоксин, индуцировал пролиферативный ответ как у CLA⁺, так и у CLA⁻клеток. Интересно, что ответ на антигены клещей домашней пыли у больных бронхиальной астмой был получен преимущественно в CLA⁻популяции. Это указывает на участие других хоуминг рецепторов для тканей слизистой оболочки [5].

Pitzalis C. и соавт. изучали миграцию Т-клеток в разные участки воспаления (кожа и синовиальная оболочка) у одного и того же человека. В исследование включались больные псориазом с поражением кожи. Применялись иммуногистохимические

и иммунофлуоресцентные методы для определения экспрессии CLA и его лиганда Е-селектина. Выяснено, что молекула CLA определяет тканеспецифический хоуминг клеток, так как CLA⁺Т-лимфоциты преимущественно накапливались в коже, а не в суставе [6].

Уровень CLA на поверхности клеток регулируется ферментом α(1,3)-фукозилтрансферазой VII, которая осуществляет посттрансляционную модификацию Р-селектинового гликопротеинового лиганда 1 (PSGL-1), экспрессируемого большинством лейкоцитов периферической крови. PSGL-1 — это гликопротеин клеточной поверхности, существующий в виде различных изоформ, которые отличаются определенным положением сайтов сиалилирования, фукозилирования и сульфатирования на их N-концах. Изоформы PSGL-1 показывают различную аффинность по отношению к Р, L и Е-селектину. В частности, Т-клетки, у которых обнаруживается CLA-позитивная изоформа, могут связывать и взаимодействовать с Е-, и с Р-селектином, тогда как Т-клетки, экспрессирующие PSGL-1 без углеводного CLA-эпитопа, связывают только Р-селектин [2, 7–10].

CLA — это больше, чем просто маркер, который идентифицирует специфичные для кожи Т-клетки. Это молекула адгезии, которая участвует в начальном этапе рекрутирования лимфоцитов посредством быстрых взаимодействий с Е- и Р-селектинами на поверхности активированных эндотелиальных клеток в кожных посткапиллярных венах. В результате движение лимфоцитов замедляется, они переходят в режим «качения», или роллинга (перекатывания лимфоцита вдоль сосудистой стенки). Тем самым создаются предпосылки для активации интегринов (LFA-1 — лимфоцитарный функциональный антиген 1 и VLA-4 — очень поздний антиген 4) соответствующими хемокинами, а также их высокоаффинного связывания с молекулами адгезии эндотелиальных клеток (ICAM-1 — межклеточная молекула адгезии 1 и VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1). На завершающем этапе происходит миграция лимфоцитов между эндотелиальными клетками в ткани [2, 11–14].

CLA⁺Т-клетки образуются из наивных Т-лимфоцитов (НТЛ) во вторичных лимфоидных органах, после контакта с антиген-презентирующими клетками (АПК), несущими на клеточной мембране подходящий антиген и соответствующие костимулирующие молекулы. После взаимодействия с антигеном НТЛ активируются и пролиферируют с образованием клона лимфоцитов, настроенных на конкретный антиген и соответственно обладающих одинаковым Т-клеточным рецептором. По всей видимости, существует определенная специализация вторичных лимфоидных органов, поэтому только в лимфатических узлах, дренирующих кожу, в основном образуются CLA⁺Т-клетки [15–20].

Популяция премированных (распознавших антиген) CLA⁺Т-клеток дифференцируется в короткоживущие Т-клетки-эффекторы (CD4⁺ и CD8⁺), мигрирующие в кожу и взаимодействующие с антигеном (фенотип CD45RA⁺CD45R0^{-/-}CCR7⁻CD62L^{+/+}CD69⁺), а также длительно живущие Т-клетки памяти (ТКП), среди которых выделяют клетки центральной памяти (фенотип CD45RA⁻CD45R0⁺CCR7⁺CD62L⁺), эффекторной памяти (фенотип CD45RA⁻CD45R0⁺CCR7⁻CD62L⁻) и, недавно выделенные, рециркулирующие ТКП (фенотип CD4⁺CD44^{high}CCR7^{int/+}CD62L^{int}CD69⁻CD103^{+/+}CCR4^{+/+}).

Большинство эффекторных Т-клеток впоследствии погибают путем апоптоза, а гетерогенный пул Т-клеток памяти обеспечивает местную и системную защиту в случае повторного заражения чужеродными микроорганизмами. Центральные ТКП обращаются через вторичные лимфоидные органы, эффекторные (периферические) между кожей и системным кровотоком, а рециркулирующие ТКП мигрируют из кожи в дренирующие лимфоузлы, откуда затем попадают в циркуляцию, другие периферические лимфатические узлы и участки неспецифического воспаления в коже [20–23].

Не менее важным является перепрограммирование поверхностных хоуминг-рецепторов, которые позволяют ТКП/эффекторам мигрировать в периферические ткани, где может быть обнаружен соответствующий антиген. Проникновения Т-лимфоцитов в кожу также связано с системой CCL 27/CCR 10. CCL 27 или STACK (cutaneous T-cell-attracting chemokine), молекулы которого в небольшом количестве постоянно продуцируются в коже эпидермальными кератиноцитами и, находясь на поверхности дермальных эндотелиальных клеток, селективно связывают CCR10⁺CLA⁺Т-клетки памяти крови. В случае развития иммунного воспаления продукция CCL 27 возрастает [24–26]. Другим значимым взаимодействием является связывание хемокина CCL 17 (TARC, thymus and activation regulated chemokine) с соответствующим рецептором CCR4 на CLA⁺Т-клетках [27].

В последнее время стали выделять также отдельную популяцию резидентных Т-клеток памяти (РТКП), не осуществляющих рециркуляцию в системе кожа→лимфоузлы→кровь→кожа. Эти клетки имеют фенотип CD45R0⁺CCR7⁻CD69⁺CD103⁺ и могут сохраняться в течение длительного времени в тканях, не выходя в кровотоки [28–31]. После повторного попадания антигена РТКП способствуют быстрой защите путем секреции цитокинов, которые стимулируют местный врожденный иммунитет и помогают рекрутировать Т-клетки из крови [32, 33].

Однако не во всех случаях необходимо привлечение лимфоцитов из кровотока для борьбы с инфекционным агентом или образования воспалительного инфильтрата. Например, было показано, что в клинически не измененной коже больных псориазом при ее пересадке иммунодефицитным мышам развивались псориазные поражения или спонтанно (в ответ на травму, вызванную трансплантацией), или при стимуляции фактором некроза опухоли-α. [34]. Khairutdinov V. R. и соавт. в своей работе доказали возможность интрадермальной пролиферации Т-клеток в коже больных псориазом при двойном иммуногистохимическом окрашивании образцов на маркеры CD3ε и Ki67. Оказалось, что около 30 % всех пролиферирующих клеток в дерме в прогрессирующей период заболевания оказались именно Т-клетками. Также авторами был установлен факт сохранения большого количества CD45R0⁺Т-клеток в разрешившихся псориазных бляшках [35]. Возможно, как раз эти РТКП могут активироваться в период очередного обострения заболевания и вызывать развитие псориазического поражения.

CLA⁺Т-клетки нормальной кожи в основном представляют собой клетки памяти CD45R0⁺, одновременно экспрессирующие адресные молекулы CCR6 и CCR4, а также имеющие удивительно разнообразный репер-

туар Т-клеточных рецепторов. Большинство (90 %) клеток сосредоточено в дерме вокруг посткапиллярных венул поверхностного сплетения, меньшее количество, в основном CD8⁺Т-клетки, в эпидермисе. При подсчете Т-клеток оказалось, что их количество в нормальной коже очень велико и составляет около 20 миллиардов (~ 1×10⁶ штук на 1 см² поверхности), это почти в два раза больше, чем количество Т-клеток в крови. При этом 98 % CLA⁺Т-клеток находится в неизменной коже в состоянии покоя. Таким образом, в нормальной коже имеется большой пул ТКП, которые могут инициировать и поддерживать иммунные реакции в отсутствие рекрутирования Т-клеток из крови [17, 36–38].

Функционально популяция CLA⁺Т-клеток неоднородна и включает в себя, в частности, Th1⁻, Th2⁻, цитотоксические и регуляторные клетки. В той или иной степени все они участвуют в развитии многих воспалительных заболеваний кожи (псориаз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, алопеция, витилиго, токсикодермия, плоский лишай и др.), болезни трансплантата против хозяина, а также злокачественных новообразований [3, 39–41].

Псориаз. Псориазом страдает более 2 % населения Земли. Морфологическим субстратом дерматоза является гиперпролиферация эпидермиса и воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из Т-лимфоцитов. Первым серьезным доказательством иммунного патогенеза псориаза стал положительный эффект от лечения циклоспорином А, который блокирует активированные CD4⁺-лимфоциты [42]. Также роль Т-клеток при этом заболевании была продемонстрирована после достижения ремиссии при тяжелом псориазе на фоне терапии препаратом, сочетающим в своей структуре два белка — человеческого интерлейкин-2 и фрагменты дифтерийного токсина. Это лекарство также избирательно блокирует пролиферацию активированных лимфоцитов [43].

Практически все Т-клетки, обнаруживаемые в кожном инфильтрате больных псориазом, имеют фенотип CLA⁺ [6, 44]. Имеются данные, что доля CD4⁺Т-клеток в сравнении с CD8⁺Т-клетками значительно больше (74 против 24 %), при этом обе популяции характеризуются повышенной продукцией γ-интерферона [45]. Считается, что CD4⁺Т-лимфоциты инициируют воспалительный процесс, а CD8⁺Т-клетки его поддерживают, могут сохраняться в коже и активироваться при встрече с антигеном, так как имеют выраженную моноклональность (олигоклональность) Т-клеточного рецептора [46]. Это объясняет, почему псориаз у пациентов с ВИЧ может быстро прогрессировать даже при сильно сниженном количестве CD4⁺Т-лимфоцитов [47].

В одной из работ было показано, что накопление CLA-положительных клеток в коже происходило до очевидной гиперпролиферации эпидермиса (до развития клинически определяемых высыпаний), что говорит о важной роли этой популяции клеток в патогенезе болезни [48].

Одним из основных триггеров псориаза является инфекция *Streptococcus pyogenes*. Ангина или обострения хронического тонзиллита могут приводить к началу заболевания или провоцировать рецидивы. Предполагается, что CLA⁺Т-клетки в данном случае генерируются в миндалинах под действием суперантигена стрептококка и мигрируют в кожу, вызывая развитие псориазических

высыпаний. Так, есть доказательства того, что некоторые CLA⁺T-клетки в коже и небных миндалинах у одних и тех же пациентов имеют одинаковые варианты β-цепи T-клеточного рецептора, а значит, одно происхождение. Также показано, что циркулирующие CLA⁺CD8⁺T-клетки у больных псориазом, развившимся после обострений тонзиллита, могут взаимодействовать как с пептидами кератина в коже, так и с гомологичными последовательностями стрептококкового белка М6. При этом их процентное содержание в периферической крови коррелирует с тяжестью заболевания [49–53].

Эффективность некоторых терапевтических мероприятий также была связана с изменением количества определенных популяций CLA⁺T-клеток. Singh T. P. и соавт. на мышинной модели псориаза продемонстрировали увеличение поступления регуляторных (CLA⁺CD4⁺CD25⁺) клеток в дренирующие пораженную кожу лимфатические узлы после проведения ПУВА-терапии [54]. В другом исследовании отмечалась корреляция между снижением CLA⁺T-клеток в процессе лечения и долгосрочной клинической эффективностью у больных псориазом после курса бальнеофототерапии [55]. Jokai H. и соавт. предложили использовать динамику CLA⁺T-клеток в качестве прогностического маркера долгосрочной терапии ингибиторами ФНО-α, так как отметили значительное увеличение экспрессии CLA на CD4⁺- и CD8⁺-клетках крови в начальный период лечения (к 6-й неделе) именно в группе больных, сохранивших PASI > 90 к 24-й неделе исследования [56]. Все представленные результаты подчеркивают потенциальную прогностическую значимость CLA-молекулы при различных методах лечения псориаза.

Атопический дерматит. Данное заболевание можно рассматривать как избыточную кожную иммунную реакцию на экологические антигены. У больных АТД активировано гуморальное звено иммунитета посредством повышенной продукции Th2-лимфоцитов и IgE-антител [57].

Доказательством важной роли T-клеток в развитии АТД является тот факт, что на сегодняшний день препараты, действующие на иммуноопосредованные механизмы — кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, — являются наиболее эффективными средствами лечения данного дерматоза. При этом циркулирующие CLA⁺T-клетки (преимущественно Th2-фенотипа) принимают непосредственное участие в патогенезе, так как распознают причинно значимые аллергены или бактериальные молекулы [58, 59].

Стафилококковые и стрептококковые суперантигены при их инкубации с мононуклеарными клетками периферической крови стимулируют выработку ими IL-12, который индуцирует пролиферацию CLA⁺T-клеток. Также IL-12 способен усиливать экспрессию CLA на лимфоцитах после предварительного действия на них митогена фитогемагглютинаина. Интересен тот факт, что клетки, несущие на своей поверхности интегрин αEβ7, контролирующей миграцию лимфоцитов в слизистые оболочки, в аналогичных условиях не подвергаются бласт-трансформации [60]. Данное обстоятельство может объяснять ухудшение течения как АТД, так и других суперантигензависимых заболеваний при наличии очагов хронической инфекции в организме.

Швейцарские ученые показали, что CLA⁺CD45R0⁺T-клетки периферической крови больных АТД активиру-

ются *in vivo* и играют ключевую роль в аллергическом воспалении путем продуцирования IL-13 и индукции синтеза IgE аутологичными B-клетками. Напротив, CLA⁺T-клетки памяти могут оказывать иммунозащитные свойства по отношению к аллергену благодаря высокой секреции IFN-гамма и индукции образования IgG4 [61].

Циркулирующие CLA⁺T-клетки проникают в соответствующие участки кожи под действием определенных хемокинов, рецепторы к которым имеются на поверхности клеток. Содержание в сыворотке таких хемокинов, как CCL17, CCL22 и CCL27, положительно коррелирует с клинической тяжестью АТД [62]. Кроме того, было показано, что циркулирующие CLA⁺T-клетки при АТД могут спонтанно продуцировать цитокины Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) без необходимой активации TCR [63, 64], а значит, они были ранее активированы, постоянно рециркулируя между кожей и кровью. Данный факт подтверждается исследованием Harpers E. G. и соавт., в котором блокада LFA-1 (интегрин, необходимый для трансмиграции CLA⁺-лимфоцитов через эндотелий посткапиллярных венул) биологическим препаратом efalizumab приводила к накоплению этих клеток в кровообращении [65].

Как известно, стресс является важным триггером в развитии АТД, реализующим свое действие, в частности, через выработку нейропептидов, уровень которых повышается как в крови, так и в коже. Было показано, что у больных АТД пептид, связанный с геном кальцитонина, непосредственно активирует CLA⁺T-клетки, в результате чего усиливается продукция ими IL-13 [66]. В другом исследовании выявлена взаимосвязь между состоянием психического напряжения у пациентов и увеличением количества CLA⁺T-клеток в крови [67].

В последнее время расширились представления о механизмах возникновения зуда при АТД. Они связаны с IL-31, который продуцируют преимущественно CLA⁺Th2-клетки, в том числе и под действием различных суперантигенов. Кератиноциты человека, активированные IL-31, начинают продуцировать различные типы хемокинов (CCL17, CCL22) и соответственно привлекать в кожу CLA⁺T-клетки. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что антитела против IL-31 являются новым потенциальным терапевтическим подходом для лечения зуда при АТД [68, 69].

Таким образом, циркулирующие CLA⁺T-клетки с потенциалом распознавания различных аллергенов постоянно присутствуют в периферической крови больных АТД. Эти тропные к коже T-лимфоциты привлекаются в очаг воспаления посредством хемокинов и молекул адгезии, находящихся на поверхности эндотелиальных клеток. При этом существующая положительная корреляционная связь между клинической тяжестью течения заболевания и концентрацией в сыворотке хемокинов предполагает постоянное поступление CLA⁺T-клеток в кожу во время обострения дерматоза.

Аллергический дерматит. В основе патогенеза аллергического контактного дерматита лежит опосредуемый T-клетками кожный иммунный ответ на низкомолекулярные химические вещества, называемые гаптенами. При контакте гаптены проникают в кожу и затем могут быть ковалентно присоединены к аминокислотным остаткам на белках или к самой молекуле главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Клетки

Лангерганса или дермальные дендритные клетки перерабатывают образованный полный антиген, мигрируют в региональные лимфатические узлы и представляют его наивным Т-клеткам. Затем следует гаптен-специфическая селективная пролиферация CD4⁺- и CD8⁺-клеток (фаза сенсибилизации). Повторное попадание соответствующего гаптена в кожу вызывает развитие эффекторной фазы контактной гиперчувствительности (КГЧ), которая клинически проявляется развитием экзематозного воспаления [70].

Имеются данные о том, что специализированные субпопуляции Т-лимфоцитов с регуляторной функцией (Treg) модулируют иммунные ответы на гаптены, предотвращая появление реакций КГЧ. Кроме того, величина воспалительной реакции у лиц, подверженных КГЧ, также жестко регулируется не только истощением/апоптозом эффекторного пула Т-клеток в местах попадания аллергена, но и действием Т-регуляторных клеток. Примерно 30 % циркулирующих CD25⁺Treg экспрессируют молекулу CLA, а значит, отвечают за «кожный» сектор иммунных реакций. В подтверждение этому у здоровых лиц CD25⁺CLA⁺Treg в сравнении с CD25⁺CLA⁻Treg были более эффективными в подавлении ответа на никель CD25⁻Т-клеток. Кроме того, 60 % CD25⁺Treg в периферической крови экспрессируют на поверхности хемокиновый рецептор CCR7 и ингибируют наивную активацию Т-клеток в ответ на никель. Таким образом, CD25⁺Т-клетки активно регулируют специфические для никеля ответы Т-клеток у здоровых людей и могут играть критическую роль в поддержании состояния «молчащего воспаления» для разнообразных веществ, проникающих в кожу [71, 72].

Было показано, что подавляющее большинство инфильтрирующих кожу клеток как в эпидермисе, так и в дерме при КД представлены CLA⁺CD3⁺-клетками. При этом две трети принадлежит к CD4⁺-популяции и одна треть — к CD8⁺. CD8⁺Т-клетки взаимодействуют с антигеном, а CD4⁺Т-клетки поддерживают воспаление посредством продукции таких цитокинов, как IL-17, IL-22 и IFN-γ. Т-клетки в очагах поражения КД в основном экспрессируют αβ-рецептор Т-клеток, небольшое количество (11,9 на 1 мм² дермы) — γδ-рецептор. Двойное окрашивание с маркером пролиферации Ki-67 и CD3⁺ дало отрицательные результаты, что свидетельствует о том, что увеличение Т-клеток в очагах поражения при КД связано с их притоком из периферической крови, а не с локальной пролиферацией резидентных Т-клеток [73, 74].

Другие воспалительные заболевания кожи. Болезнь «трансплантата против хозяина» является распространенным и тяжелым осложнением аллогенной трансплантации костного мозга. Патогенез реакции заключается в повреждении Т-клетками донора тканей реципиента [75, 76]. Наиболее часто поражаются два органа: кожа и желудочно-кишечный тракт. При этом развитие поражений связано с различными подгруппами Т-клеток памяти: в случае кожной формы реакции «трансплантат против хозяина» (КФТПХ) Т-клетки являются позитивными по CLA, тогда как в случае вовлечения желудочно-кишечного тракта — отрицательными по CLA, но экспрессируют α4β7-интегрин [77]. Важную роль играют также регуляторные CLA⁺Т-клетки, которые предотвращают развитие острой КФТПХ, и поэтому их количество можно использовать для прогнозирования

возникновения данного осложнения перед трансплантацией, а также подбора рациональной профилактической фармакотерапии после операции с целью повышения выживаемости пациентов [78, 79].

В настоящее время считают, что в механизме патогенеза системной склеродермии, особенно на ранней воспалительной стадии, участвуют CLA⁺CD8⁺Т-клетки, продуцирующие ИЛ-13, которые мигрируют в кожу и стимулируют фибробласты к синтезу белков внеклеточного матрикса [80].

Развитие многих токсикодермий, в частности на бета-лактамы, антиконвульсанты, диуретики и др., связано именно с CLA⁺Т-клетками памяти. Молекула CLA служит для этих активированных клеток проводником в кожу, где возникает иммунное воспаление [81, 82].

Опухоли кожи. Молекула CLA участвует в локальном иммунном ответе организма в кожных новообразованиях. Установлено, что все лимфоциты, окружающие и инфильтрирующие как первично возникающие в коже, так и метастатические опухоли, имели фенотип CD43⁺/CD20⁻ и большинство экспрессировали маркер памяти/эффектора CD45R0. Экспрессия CLA обнаруживается у 10–80 % (в среднем 50 %) Т-клеток, связанных с первичными кожными новообразованиями (включая меланомы и плоскоклеточные карциномы), но отсутствует при метастазах. В целом результаты показывают, что Т-клетки памяти CLA⁺ являются основным компонентом иммунного ответа организма к кожным новообразованиям и, скорее всего, попадают в кожу по специфическим для органа механизмам, а не зависят от конкретного вида опухоли. Отсутствие ответа CLA⁺Т-клеток на кожные метастазы предполагает, что для привлечения этой субпопуляции может потребоваться вовлечение эпидермиса [83].

Другой причиной является отсутствие экспрессии молекул адгезии на клетках эндотелия сосудов внутри границ опухоли (Е-селектина, Р-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1), необходимых для захвата лимфоцитов [84]. Агонист толл-подобных рецепторов 7-го типа имиквимод показал способность к индукции Е-селектина в сосудах опухоли и рекрутированию CLA⁺CD8⁺Т-клеток [85]. В связи с этим препараты типа имиквимод, действие которых ассоциировано с повышением миграционной способности противоопухолевых CLA⁺Т-клеток, могут быть использованы в лечении некоторых злокачественных новообразований кожи.

Характерным примером важности точного фенотипического определения популяции опухолевых клеток является разграничение таких вариантов Т-клеточной лимфомы кожи, как грибовидный микоз (ГМ) и синдром Сезари (СС). Синдром Сезари рассматривался как лейкоэмическая форма ГМ, при котором происходит накопление злокачественных лимфоцитов в крови (более 1000 в 1 мм³). Известно, что в обоих случаях пролиферирующим субстратом в основном являются Т-хелперы памяти (CD4⁺CD45R0⁺), экспрессирующие CLA, а значит, тропные к коже [86, 87].

Однако заболевания существенно различаются по клиническому течению (ГМ имеет длительное стадийное развитие, СС проявляется быстрым возникновением эритродермии с лимфаденопатией) и прогнозу (относительно благоприятный при ГМ и плохой с быстрым летальным исходом при СС). К тому же недавно были описаны случаи СС без обязательного клинического

проявления в виде эритродермии, а проявляющиеся только сильным общим кожным зудом. Оказалось, что описанные особенности связаны с различным происхождением опухолевых клеток. В случае ГМ aberrантные Т-лимфоциты относятся к популяции резидентных клеток эффекторной памяти ($CLA^{high}CCR4^{high}CCR7^{-}CD62L^{-}CD27^{-}$), а при СС — к фенотипу центральной памяти ($CCR7^{+}L\text{-селектин}^{+}CD27^{+}$). Таким образом, в случае ГМ пролиферирующие клетки не имеют «хоуминг»-рецепторов для осуществления миграции в лимфатические узлы, но при этом сильно экспрессируют CCR4 и CLA, что позволяет им длительное время находиться в эпидермисе и дерме. В противовес этому при СС происходит преимущественное накопление измененных лимфоцитов в системном кровотоке и лимфатических узлах [88].

Необходимо отметить, что дальнейшие исследования этого вопроса показали чрезвычайную пластичность фенотипа клеток Сезари, который может быть представлен не только Т-клетками центральной памяти, но также наивными Т-клетками и даже Т-клетками эффекторной памяти. При этом функционально клетки Сезари могут дифференцироваться в Th2, Treg или Th17, что, по всей видимости, обуславливает разнообразную клиническую картину и наличие переходных вариантов между ГМ и СС [89].

Заключение. Отличительной особенностью приобретенного иммунитета является высокая специфичность и развитие иммунологической памяти. Это значит, что на каждую крупную чужеродную молекулу белка, липида или полисахарида возможна выработка уникальных гуморальных (антитела) и клеточных (Т-лимфоциты) факторов. При этом после ликвидации патогена в организме сохраняется пул Т- и В-клеток памяти, предотвращающих повторное заражение или способствующих быстрой элиминации данного конкретного возбудителя.

Инфекционные агенты чаще всего проникают в организм через кожу, а также слизистые оболочки дыхательного и пищеварительного трактов. Стало известно, что место проникновения антигена влияет на локализацию вырабатывающихся Т-лимфоцитов, а значит, иммунную систему можно разделить на несколько автономных подсистем — «кожную», «пищеварительную», «дыхательную». Попадание лимфоцитов в кожу регулируется экспрессией гликопротеина CLA на их поверхности, а также появлением молекулы E-селектина на эндотелии посткапиллярных венул поверхностного сосудистого сплетения. В сочетании с определенным набором хемокинов в очаге поражения данный механизм позволяет инфильтрировать кожу определенным Т-клеткам.

Исправно работающая в случае бактерий, вирусов и других патогенов система приобретенного иммунитета может давать сбой при развитии аутоиммунных

и аллергических заболеваний. С одной стороны, в процессе созревания иммунных клеток возможен срыв аутоотолерантности и развитие ответа против собственных антигенов. С другой — развитие реакций гиперчувствительности на поступающие в организм низкомолекулярные вещества (гаптены). Однако принцип попадания лимфоцитов в кожу остается неизменным, только клетки, несущие CLA, способны вызывать повреждение клеток эпидермиса и (или) дермы. Клинические проявления и течение заболевания в данном случае будут определяться несколькими факторами: фенотипом $CLA^{+}T$ -клеток и их цитокиновым профилем, типом антигена и генетической составляющей.

Циркулирующие $CLA^{+}T$ -клетки представляют собой обособленную популяцию, проявляющую специфичность по отношению к кожным патогенам/аллергенам/аутоантигенам, а иммунофенотип определяет их функцию и определенную локализацию при патологическом процессе. Обзор научной литературы показал, что детальный анализ периферических $CLA^{+}T$ -клеток необходим для лучшего понимания целого ряда Т-клеточноопосредованных кожных заболеваний. Важным является определение путей миграции и условий активации $CLA^{+}T$ -клеток для подбора необходимого варианта терапии. При этом возможен вариант повышения экспрессии CLA на Т-лимфоцитах, например с целью более эффективного разрушения злокачественных опухолей кожи, а также вариант блокирования CLA и других молекул адгезии, для уменьшения инфильтрации кожи при воспалительных дерматозах.

$CLA^{+}T$ -клетки могут служить прогностическим биомаркером для эффективности назначаемой биологической терапии. Определение $CLA^{+}T$ -клеток в разные периоды патологического процесса может коррелировать со стадией заболевания. Также необходимо изучение количества $CLA^{+}T$ -клеток с целью дифференцирования патогенетических механизмов при конкретном обострении дерматоза, так как активация и пролиферации клеток может происходить только в коже или носить системный характер с вовлечением вторичных лимфоидных органов.

Выводы

1. Предварительные результаты исследований показали значимость циркулирующих $CLA^{+}T$ -клеток при различных Т-клеточноопосредованных заболеваниях кожи. Их количество и фенотип могут быть источником информации о тяжести, клинической форме и стадии заболевания, а также служить маркером эффективности проводимой терапии.

2. Дальнейшие клинические и фундаментальные исследования необходимы для подтверждения выдвинутой гипотезы о роли $CLA^{+}T$ -клеток в развитии аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также злокачественных опухолей кожи. ■

Литература/References

1. Hunger R. E., Yawalkar N., Braathen L. R., et al. The HECA-452 epitope is highly expressed on lymph cells derived from human skin. *Br J Dermatol.* 1999;141(3):565–569.
2. Fuhlbrigge R. C., Kieffer J. D., Armerding D., et al. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature.* 1997;389(6654):978–981.
3. Picker L. J., Michie S. A., Rott L. S., et al. A Unique Phenotype of Skin-associated Lymphocytes in Humans. *Am J Pathol.* 1990;136(5):1053–1068.
4. Rossiter H., van Reijnsen F., Mudde G. C., et al. Skin disease-related T cells bind to endothelial selectins: expression of cutaneous lymphocyte antigen (CLA) predicts E-selectin but not P-selectin binding. *Eur J Immunol.* 1994;24(1):205–210.
5. Santamaria Babi L. F., Perez Soler M. T., Hauser C., et al. Skin-homing T cells in human cutaneous allergic inflammation. *Immunol Res.* 1995;14(4):317–324.
6. Pitzalis C., Cauli A., Pipitone N., et al. Cutaneous lymphocyte antigen-positive T lymphocytes preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):137–145.
7. Модлин Р. Л., Ким Д., Маурер Д. и др. Врожденный и адаптивный иммунитет кожи. В: *Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012;I:99–120.* [Modlin R. L., Kim J., Maurer D., et al. Innate and Adaptive Immunity in the Skin. In: *Fitzpatrick Dermatology in clinical practice: 3 v. Trans. with English; Ed. Acad. A. A. Kubanova. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znaniy, 2012;I:99–120.* (In Russ.)]
8. McEver R. P., Cummings R. D. Role of PSGL-1 Binding to Selectins in Leukocyte Recruitment. *J Clin Invest.* 1997;100(3):485–492.
9. Borges E., Pendl G., Eytner R., et al. The binding of T cell-expressed P-selectin glycoprotein ligand-1 to E- and P-selectin is differentially regulated. *J Biol Chem.* 1997;272(45):28786–28792.
10. Lo C. Y., Antonopoulos A., Gupta R. et al. Competition between core-2 GlcNAc-transferase and ST6GalNAc-transferase regulates the synthesis of the leukocyte selectin ligand on human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Biol Chem.* 2013;288(20):13974–13987.
11. Robert C., Fuhlbrigge, Sandra L. King, Robert Sackstein, et al. CD43 is a ligand for E-selectin on CLA+ human T cells. *Blood.* 2006;107(4):1421–1426.
12. Santamaria Babi L. F., Moser R., Perez Soler M. T., et al. Migration of skin-homing T cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), the very late antigen-4 (VLA-4), and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol.* 1995;154(4):1543–1550.
13. Picker L. J., Kishimoto T. K., Smith C. W., et al. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature.* 1991;349:796–799.
14. Sackstein R. The lymphocyte homing receptors: gatekeepers of the multistep paradigm. *Curr Opin Hematol.* 2005;12(6):444–450.
15. Picker L. J., Treer J. R., Ferguson-Darnell B., et al. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J. Immunol.* 1993;150:1122–1136.
16. Picker L. J., Martin R. J., Trumble A., et al. Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory/effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. *Eur J Immunol.* 1994;24(6):1269–1277.
17. Schaerli P., Moser B. Chemokines: control of primary and memory T-cell traffic. *Immunol Res.* 2005;31(1):57–74.
18. Butcher E.C., Picker L.J. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science.* 1996;272(5258):60–66.
19. Robert C., Kupper T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *The New England Journal of Medicine.* 1999;341(24):1817–1828.
20. Mora J. R., von Andrian U. H. T-cell homing specificity and plasticity: new concepts and future challenges. *Trends Immunol.* 2006;3:235–243.
21. Hudak S., Hagen M., Liu Y., et al. Immune Surveillance and Effector Functions of CCR10+ Skin Homing T Cells. *J Immunol* August. 2002;169 (3):1189–1196.
22. Bromley S. K., Yan S., Tomura M., et al. Recirculating memory T cells are a unique subset of CD4+ T cells with a distinct phenotype and migratory pattern. *J Immunol.* 2013;190(3):970–976.
23. Sallusto F., Lenig D., Förster R., et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999;401(6754):708–712.
24. Janine Morales, Bernhard Homey, Alain P. Vicari, et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(25):14470–14475.
25. Homey B., Alenius, H., Muller A., et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med.* 2002;8:157–165.
26. Kagami S., Sugaya M., Minatani Y., et al. Elevated serum CTACK/CCL27 levels in CTCL. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1189–1191.
27. Петзельбауэр П., Пенг Л., Робер Д. С. Эндотелий при воспалении и ангиогенез. В: *Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012;II:1729–1743.* [Petzelbauer P., Peng S. L., Pober J. S. Endothelium in Inflammation and Angiogenesis. In: *Fitzpatrick Dermatology in clinical practice: 3 v. Trans. with English; Ed. Acad. A. A. Kubanova. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znaniy, 2012;II:1729–1743.* (In Russ.)]
28. Gaide O. Skin memory: the clinical implications. *Rev Med Suisse.* 2016;12(512):631–634.
29. Mueller S. N., Mackay L. K. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:79–89.
30. Zaid A., Hor J. L., Christo S. N., et al. Chemokine Receptor-Dependent Control of Skin Tissue-Resident Memory T Cell Formation. *J Immunol.* 2017, published online. <http://www.jimmunol.org/content/suppl/2017/08/30/jimmunol.170057> (accessed February 28, 2018).
31. Griffith J. W., Sokol C. L., Luster A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2014;32:659–702.
32. Schenkel J. M., Fraser K. A., Veys V., et al. Sensing and alarm function of resident memory CD8+ T cells. *Nat Immunol.* 2013;14:509–513.
33. Ariotti S., Hogenbirk M. A., Dijkgraaf F. E., et al. T cell memory. Skin-resident memory CD8+ T cells trigger a state of tissue-wide pathogen alert. *Science.* 2014;346:101–105.
34. Boyman O., Hefti H. P., Conrad C., et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med.* 2004;199:731–736.
35. Khairutdinov V. R., Mikhailichenko A. F., Belousova I. E., et al. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):41–44.
36. Matos T. R., Rie M. A. Discovery of skin lymphocytes was a game changer in experimental dermatology. *Exp Dermatol.* 2017;26(8):683–684.
37. Kunstfeld R., Lechleitner S., Gröger M., et al. HECA-452+ T cells migrate through superficial vascular plexus but not through deep vascular-plexus endothelium. *J Invest Dermatol.* 1997;108(3):343–348.
38. Bos J. D., Kapsenberg M. L. The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunol Today.* 1993;2:75–78.
39. Teraki Y., Picker L. J. Independent regulation of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression and cytokine synthesis phenotype during human CD4+ memory T cell differentiation. *J. Immunol.* 1997;159:6018–6029.
40. Lellem A., Colantonio L., D'Ambrosio D. Skin-versus gut-skewed homing receptor expression and intrinsic CCR4 expression on

- human peripheral blood CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells. *Eur J Immunol.* 2003;33:1488–1496.
41. Davis R. E., Smoller B. R. T lymphocytes expressing HECA-452 epitope are present in cutaneous acute graft-versus-host disease and erythema multiforme, but not in acute graft-versus-host disease in gut organs. *Am J Pathol.* 1992;141:691–698.
42. Ellis C. N., Fradin M. S., Messana J. M., et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991;324:277–84.
43. Gottlieb S. L., Gilleaudeau P., Johnson R., et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med.* 1995;1:442–447.
44. Bowcock A. M., Krueger J. G. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(9):699–711.
45. Schlaak J. F., Buslau M., Jochum W., et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol.* 1994;102:145–149.
46. Chang J. C., Smith L. R., Froning K. J. et al. CD8⁺ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:9282–9286.
47. Myskowski P. L., Ahkami R. Dermatologic complications of HIV infection. *Med Clin North Am.* 1996;80:1415–1435.
48. Davison S. C., Ballsdon A., Allen M. H., et al. Early migration of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) positive T cells into evolving psoriatic plaques. *Exp Dermatol.* 2001;10:280–285.
49. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496–509.
50. Valdimarsson H., Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S.L., et al. Psoriasis — as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009;30:494–501.
51. Weitz M., Kiessling C., Friedrich M., et al. *Exp Dermatol.* 2011;20:561–567.
52. Diluvio L., Vollmer S., Besgen P. et al. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol.* 2006;176:7104–7111.
53. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B., et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol.* 2012;188:5160–5165.
54. Singh T. P., Schon M. P., Wallbrecht K., et al. 8-Methoxypsoralen plus UVA treatment increases the proportion of CLA⁺ CD25⁺CD4⁺ T cells in lymph nodes of K5.hTGFβ1 transgenic mice. *Exp Dermatol.* 2012;21:228–230.
55. Hollo P., Marschalko M., Temesvari E., et al. Follow-up analysis of circulating mononuclear cell CLA expression in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2005;39:131–133.
56. Jokai H., Szakonyi J., Kontar O., et al. Cutaneous lymphocyte-associated antigen as a novel predictive marker of TNF-alpha inhibitor biological therapy in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2013;22:221–223.
57. Robert C., Kupper T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1817–1828.
58. Santamaria-Babi L. F. Skin-Homing T Cells in Cutaneous Allergic Inflammation. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:87–97.
59. Ferran M., Santamaria-Babi L. F. Pathological Mechanisms of Skin Homing T Cells in Atopic Dermatitis. *World Allergy Organ J.* 2010;3:44–47.
60. Leung D. Y., Gately M., Trumble A. et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med.* 1995;3:747–753.
61. Akdis M., Akdis C. A., Weigl L., et al. Skin-homing, CLA⁺ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA-memory T cells. *J Immunol.* 1997;159(9):4611–4619.
62. Ferran M., Romeu E. R., Rincón C., et al. Circulating CLA⁺ T lymphocytes as peripheral cell biomarkers in T-cell-mediated skin diseases. *Exp Dermatol.* 2013;22(7):439–442.
63. Santamaria Babi L. F., Picker L. J., Perez Soler M. T., et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med.* 1995;3:1935–1940.
64. Reefer A. J., Satinover S. M., Solga M. D., et al. Analysis of CD25hiCD4⁺ “regulatory” T-cell subtypes in atopic dermatitis reveals a novel T(H)2-like population. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;3:415–422.
65. Harpers E. G., Simpson E. L., Takiguchi R. H., et al. Efalizumab therapy for atopic dermatitis causes marked increases in circulating effector memory CD4⁺ T cells that express cutaneous lymphocyte antigen. *J Invest Dermatol.* 2008;3:1173–1181.
66. Antunez C., Torres M. J., Lopez S., et al. Calcitonin gene-related peptide modulates interleukin-13 in circulating cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive T cells in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161:547–553.
67. Schmid-Ott G., Jaeger B., Meyer S., et al. Different expression of cytokine and membrane molecules by circulating lymphocytes on acute mental stress in patients with atopic dermatitis in comparison with healthy controls. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;3:455–462.
68. Dillon S., Sprecher C., Hammond A., et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;3:752–760.
69. Sonkoly E., Muller A., Lauerma A. I., et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;3:411–417.
70. Gober M. D., Gaspari A. A. Allergic contact dermatitis. *Curr Dir Autoimmun.* 2008;10:1–26.
71. Cavani A. Immune regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis and contact sensitization. *Chem Immunol Allergy.* 2008;94:93–100.
72. Cavani A., Nasorri F., Ottaviani C., et al. Human CD25⁺ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J Immunol.* 2003;171(11):5760–5768.
73. Bangert C., Friedl J., Stary G., et al. Immunopathologic Features of Allergic Contact Dermatitis in Humans: Participation of Plasmacytoid Dendritic Cells in the Pathogenesis of the Disease? *J Invest Dermatol.* 2003;121(6):1409–1418.
74. Dyring-Andersen B., Skov L., Lovendorf M. B., et al. CD4⁺ T cells producing interleukin (IL)-17, IL-22 and interferon-γ are major effector T cells in nickel allergy. *Contact Dermatitis.* 2013;68(6):339–347.
75. Ferrara J. L., Deeg H. J. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1991;324: 667–674.
76. Криволапова А. Ю., Белоусова И. Э., Смирнова И. О. и соавт. Патоморфологическая диагностика кожных проявлений реакции «трансплантат против хозяина». *Архив патологии.* 2014;(4):24–28. [Krivolapova A. Yu., Belousova I. E., Smirnova I. O., et al. Patomorfologicheskaya diagnostika kozhnykh proyavlenij reakcii “transplantat protiv hozyaina”. *Arkhiv patologii.* 2014;(4):24–28. (In Russ.)]
77. Davis R. E., Smoller B. R. T lymphocytes expressing HECA-452 epitope are present in cutaneous acute graft-versus-host disease and erythema multiforme, but not in acute graft-versus-host disease in gut organs. *Am J Pathol.* 1992;141:691–698.
78. Engelhardt B. G., Sengsayadeth S. M., Jagasia M., et al. Tissue-specific regulatory T cells: biomarker for acute graft-vs-host disease and survival. *Exp Hematol.* 2012;40:974–982.
79. Engelhardt B. G., Jagasia M., Savani B. N., et al. Regulatory T cell expression of CLA or α(4)β(7) and skin or gut acute GVHD outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:436–442.
80. Fuschiotti P., Larregina A. T., Ho J., et al. Interleukin-13-producing CD8⁺ T cells mediate dermal fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;65:236–246.
81. Blanca M., Leyva L., Torres M. J., et al. Memory to the hapten in non-immediate cutaneous allergic reactions to betalactams resides in a lymphocyte subpopulation expressing both CD45RO and CLA markers. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31:75–79.

82. Blanca M., Posadas S., Torres M. J., et al. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy*. 2000;55:998–1004.

83. Gelb A. B., Smoller B. R., Warnke R. A., et al. Lymphocytes infiltrating primary cutaneous neoplasms selectively express the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA). *Am J Pathol*. 1993;142(5):1556–1564.

84. Weishaupt C., Munoz K. N., Buzney E., et al. T-cell distribution and adhesion receptor expression in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2549–2556.

85. Clark R. A., Huang S. J., Murphy G. F., et al. Human squamous cell carcinomas evade the immune response by down-regulation of vascular E-selectin and recruitment of regulatory T cells. *J Exp Med*. 2008;205:2221–2234.

86. Girardi M., Heald P. W., Wilson L. D. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350:1978–88.

87. Jawed S. I., Myskowski P. L., Horwitz S., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1–16.

88. Campbell J. J., Clark R. A., Watanabe R., et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116(5):767–771.

89. Nicolay J. P., Felcht M., Schledzewski K., et al. Sézary syndrome: old enigmas, new targets. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(3):256–264.

Информация об авторах

Александр Владимирович Патрушев* — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

Владимир Юрьевич Никитин — д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Андрей Михайлович Иванов — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: iamvma@mail.ru

Оксана Петровна Гумилевская — д.м.н., доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: ogum@mail.ru

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: asoukharev@mail.ru

Ирина Александровна Сухина — к.б.н., преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: kinya2000@mail.ru

Information about the authors

Aleksandr V. Patrushev* — Cand. Sci. (Medicine), Research Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Aleksey V. Samstov — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

Vladimir Yu. Nikitin — Dr. Sci. (Medicine), Head of the Immunological Laboratory, Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Andrey M. Ivanov — Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: iamvma@mail.ru

Oksana P. Gumilevskaya — Dr. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Head of the Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: ogum@mail.ru

Aleksey V. Sukharev — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: asoukharev@mail.ru

Irina A. Sukhina — Cand. Sci. (Biology), Lecturer, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: ogum@mail.ru