

<https://doi.org/10.25208/vdv1314>



# Анализ уровня регуляторных T-клеток периферической крови как критерий оценки эффективности терапии и прогностический маркер продолжительности ремиссии псориаза

© Олисова О.Ю., Гудова В.В.\*

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
119435, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Обоснование.** Регуляторные T-клетки играют ключевую роль в патогенезе псориаза. Их более подробное изучение открывает перспективы в создании эффективных методов лечения и диагностики псориаза.

**Цель исследования.** Обосновать возможность применения анализа уровня T<sub>рег</sub>-клеток для оценки эффективности терапии вульгарного псориаза (ВП) и в качестве маркера продолжительности ремиссии.

**Методы.** В исследовании участвовали 60 пациентов с ВП (25 мужчин, 35 женщин) в возрасте 18–55 лет. У 28 больных отмечалась прогрессирующая, у 19 — стационарная, у 13 — регрессирующая стадия. Для определения степени тяжести для каждого пациента высчитывался индекс PASI. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания (42 пациента — менее 20 лет, 18 пациентов — 20 лет и более). Для каждого участника исследования определялся уровень субпопуляции T<sub>рег</sub> CD4+CD25+FOXP3+CD127low при помощи метода проточной цитометрии. Мы также провели наблюдение за пациентами с ВП на протяжении двух лет после завершения курса фототерапии УФБ-311 нм для оценки продолжительности ремиссии. В качестве контрольной группы нами были обследованы 42 здоровых донора, соответствующих больным основной группы по возрасту. Для статистической обработки использовалась программа Statsoft Statistica 8.0. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В ходе исследования установлено, что показатель относительного количества T<sub>рег</sub>-клеток в периферической крови ( $2,84 \pm 1,00\%$ ) значимо ниже по сравнению с группой контроля здоровых доноров ( $4,02 \pm 0,73\%$ ). Продемонстрировано, что уровни T<sub>рег</sub>-клеток при обострении ВП последовательно повышаются от прогрессирующей ( $2,59 \pm 0,68\%$ ), стационарной ( $2,82 \pm 1,55\%$ ) и до регрессирующей стадии ( $3,68 \pm 1,62\%$ ); при давности заболевания менее 20 лет уровень T<sub>рег</sub> был выше ( $3,42 \pm 1,11\%$ ), чем у болеющих более 20 лет ( $2,31 \pm 0,62\%$ ). Также была выявлена обратная корреляция ( $r = -0,39$ ) между PASI и уровнем T<sub>рег</sub>. После фототерапии улучшение клинической картины сопровождалось статистически значимым приростом уровня T<sub>рег</sub> ( $2,11 \pm 0,61\%$  до начала и  $3,43 \pm 1,02\%$  после курса терапии,  $p < 0,05$ ). При наблюдении больных после курса УФБ-311 нм в течение 24 месяцев выявлена прямая зависимость между приростом уровня T<sub>рег</sub>-клеток и продолжительностью ремиссии ( $r = 0,88$ ), что позволяет рассматривать уровни T<sub>рег</sub>-клеток как терапевтические и прогностические маркеры.

**Заключение.** Полученные данные наглядно демонстрируют возможность применения анализа уровня T<sub>рег</sub>-клеток у больных ВП в качестве маркера эффективности терапии и прогностического фактора продолжительности терапии. Подобный подход позволит сделать терапию ВП максимально персонализированной.

**Ключевые слова:** псориаз, аутоиммунное заболевание, регуляторные T-клетки, фототерапия.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Олисова О.Ю., Гудова В.В. Анализ уровня регуляторных T-клеток периферической крови как критерий оценки эффективности терапии и прогностический маркер продолжительности ремиссии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(3):34–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1314>



# The peripheral blood regulatory T-cells analysis as a criterion for assessing the therapy efficacy and a prognostic marker for the duration of remission of psoriasis

© Olga Yu. Olisova, Vladislava V. Gudova\*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

**Background.** The recently discovered regulatory T-cells CD4+CD25+FOXP3+CD127low (T<sub>reg</sub>-cells) plays an important role in sustaining immune tolerance. These cells demonstrated a significant tremendous potential in suppressing the pathological immune response associated with various autoimmune diseases, including psoriasis vulgaris (VP).

**Aims.** To find the role of T<sub>reg</sub>-cells in VP pathogenesis and to show the possible use of the T<sub>reg</sub>-cells analysis for diagnosis, remission duration prediction and measurement of therapeutic effectiveness.

**Materials and methods.** We studied 60 VP patients (35 females and 25 males) aged 18–55. The patients were diagnosed with VP at advanced, remedial and retrogressive phases (28, 19 and 13 participants, respectively). The disease severity was assessed with the PASI (Psoriasis Area and Severity Index). The patients were stratified into two groups based on disease duration (less than 20 years, *n* = 42; over 20 years, *n* = 28). The study involved 12 VP patients in the advanced stage, whose T<sub>reg</sub> level was tested prior and after 311 nm UVB course. We followed up the VP patients for two years following the UVB-311 nm phototherapy course to assess the remission duration and the relapse frequency.

**Results.** We found lower levels of Treg in patients in the study group. T<sub>reg</sub> peripheral blood levels in VP patients and in HD were 2.84 ± 1.00% and 4.02 ± 0.73%, respectively. The T<sub>reg</sub> levels were 2.59 ± 0.68%, 2.82 ± 1.55% and 3.68 ± 1.62% at advanced, remedial and retrogressive stages, respectively. The patients with the VP history less than 20 years demonstrated T<sub>reg</sub> level of 3.42 ± 1.11% and 2.31 ± 0.62% for patients with VP history over 20 years. We found an inverse correlation between the T<sub>reg</sub> subpopulation CD4+CD25+FOXP3+CD127low and the VP severity level evaluated with PASI (*r* = -0.39). The UVB-311 nm phototherapy resulted in the significant T<sub>reg</sub> level increase in 12 patients (2.11 ± 0.61% and 3.43 ± 1.02% prior and after therapy, respectively). Subsequently, we revealed the direct correlation (*r* = 0.88) between the T<sub>reg</sub> cell level increase in patients prior and after the phototherapy and the duration of remission in this group of the VP patients.

**Conclusions.** We found decreased in T<sub>reg</sub> levels in VP patients compared to HD and revealed correlation between T<sub>reg</sub>-cells level in VP patients and VP phases, duration and the severity of the clinical picture. We demonstrated T<sub>reg</sub> feasibility as a laboratory indicator of VP therapy treatment with the example of 311 nm UVB and as a predict factor of remission duration.

**Keywords:** psoriasis, autoimmune disease, T-lymphocytes, phototherapy.

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Olisova OYu, Gudova VV. The peripheral blood regulatory T-cells analysis as a criterion for assessing the therapy efficacy and a prognostic marker for the duration of remission of psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(3):34–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1314>



## Обоснование

Псориаз — хроническое кожное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинической картины и оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов [1, 2]. В настоящий момент продолжают активные дискуссии об аутоиммунной природе псориаза и роли регуляторных Т-клеток, а именно субпопуляции  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$  ( $T_{per}$ ), в патогенезе заболевания. Регуляторные Т-клетки ( $T_{per}$ ) функционируют в качестве противояска эффекторных Т- и В-лимфоцитов и являются важным звеном в поддержании иммуноtolерантности. Качественный и количественный анализ Т-регуляторных клеток уже продемонстрировал свою эффективность при изучении патогенеза таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диабет 1-го типа и рассеянный склероз — при всех этих заболеваниях выявлялся дефект  $T_{per}$ -клеток [3–8]. Выявленный дефект может быть связан как с возможным нарушением функциональной активности  $T_{per}$  [9], так и с неустойчивостью  $T_{per}$ -клеток в очаге аутоиммунного воспаления. Дополнительную роль в нарушении функциональной активности может сыграть наличие патогенетических Т-клеток, которые становятся резистентными к  $T_{per}$ -опосредованной супрессии [10].

При изучении роли  $T_{per}$ -клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний дополнительно производилась количественная оценка уровня гена белка транскрипционного фактора FOXP3, важного элемента супрессивной функции  $T_{per}$  [11, 12]. Было выявлено, что снижение функциональной активности  $T_{per}$  коррелирует со снижением уровня FOXP3. Более того, иммунодефицитный IPEX-синдром (Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии), рассматриваемый в рамках аутоиммунного процесса, обусловлен мутацией гена FOXP3 [13]. Все эти данные подтверждают теорию о том, что неисправность FOXP3 приводит к остро протекающему воспалительному процессу как у мышей, так и у людей [11].

Для  $T_{per}$ -клеток специфическими маркерами являются  $CD4+CD25+FOXP3+CD127^{low}$ . Известно, что  $T_{per}$ -клетки экспрессируют на поверхности низкий уровень рецептора к ИЛ-7 ( $CD127$ ) [14,15]. При этом экспрессия  $CD127$  обратно коррелирует с экспрессией FOXP3 и супрессивной активностью  $CD25^{high}$  Trег [16]. Нативные ( $nT_{per}$ )  $CD4+CD25+FOXP3+$  зарождаются в тимусе, тогда как индуцированные  $T_{per}$  могут образовываться в периферической крови из циркулирующих  $CD4+CD25^{low}FOXP3-$  Т-клеток [17].

На мышиных моделях была продемонстрирована способность  $T_{per}$  ингибировать как запуск, так и прогрессирование уже некоторое время протекающего аутоиммунного процесса [19–22]. Так, например, выращенные *ex vivo*  $CD4+CD25+$  Т-клетки обладают выраженной *in vitro* супрессивной способностью даже в присутствии параллельно выращенных *ex vivo* Т-эффекторных клеток.

Еще одним аргументом в пользу теории о ключевой роли  $T_{per}$ -клеток в поддержании иммуноtolерантности является эффективность адоптивной терапии с использованием  $nT_{per}$ -клеток для лечения различных аутоиммунных заболеваний [21]. В частности, Kohm и соавт. [18] продемонстрировали роль  $T_{per}$ -клеток в ингибировании обострения экспериментального аутоиммунного

энцефаломиелита у мышей типа C57BL/6 с использованием MOG35–55-специфической мышинной модели рассеянного склероза (РС).

При изучении патогенеза вульгарного псориаза (ВП) отдельным вопросом остается зависимость стадий течения ВП от уровня  $T_{per}$ -клеток в периферической крови. Ранее Хайрутдинов и соавт. [24] выявили более высокий уровень  $T_{per}$ -клеток в периферической крови больных псориазом в прогрессирующей стадии по сравнению со здоровыми донорами. Более того, значимой разницы между уровнем  $T_{per}$  в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось вовсе. Вместе с тем было установлено, что количество мРНК FOXP3+ в очагах высыпаний в прогрессирующей стадии в 10 раз больше, чем в коже здоровых доноров.

Будучи ключевым звеном патогенеза псориаза,  $T_{per}$ -клетки количественно реагируют на медикаментозную терапию. Более того, продолжительная ремиссия связана со стабилизацией  $T_{per}$ -клеток и наступлением баланса между патогенетическими клетками памяти и эффекторными клетками [25]. По окончании терапии моноклональными антителами (инфликсимаб, этанерцепт, эфализумаб) у больных псориазом наблюдается повышение уровня  $CD4+CD25+FOXP3+$  клеток как в крови, так и в коже. Схожие данные были получены и при лечении адалимумабом [26–28]. В свою очередь, Quagliano и соавт. [28] выявили, что терапия этанерцептом способствует подавлению избыточной супрессорной активности со стороны Th1/Th17 по отношению к  $T_{per}$ -клеткам. Furuhashi и соавт. [12] оценили уровень  $T_{per}$ -клеток в крови больных псориазом до и после фототерапии. Исходно пациенты с индексом PASI > 90 имели в крови гораздо большее количество  $T_{per}$ -клеток, чем пациенты с меньшим PASI. Были получены данные о том, что УФБ-терапия способна индуцировать продукцию  $T_{per}$ -клеток [25]. В другом исследовании Kubo и соавт. [30] доказали, что ПУВА-терапия существенно повышает количество  $T_{per}$ -клеток в крови и возвращает функциональную активность  $T_{per}$ -клеток в нормальное состояние у больных псориазом. Разница в количественном приросте числа  $T_{per}$ -клеток у пациентов при получении различных видов терапии может объяснить, почему при некоторых подходах к лечению (метотрексат или циклоспорин) ремиссия менее продолжительная, чем при других (алефацепт и УФБ) [25]. И, что более важно, определение уровня  $T_{per}$ -клеток может помочь спрогнозировать эффективность выбранной терапии [26, 29]. Так, Kotb и соавт. [31] провели сравнительную оценку эффективности регулирования уровня  $T_{per}$ -клеток у больных псориазом на фоне разных терапевтических методик: фототерапии узкополосным ультрафиолетовым излучением (УФБ-311 нм), адалимумабом и локальным применением комбинации бетамезона и кальципотриола. По результатам проточной цитометрии в первом случае отмечался рост числа  $T_{per}$ -клеток как в периферической крови, так и в псориазных очагах. При приеме адалимумаба число  $T_{per}$  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  $T_{per}$ .

**Цель исследования:** обосновать клиническими и иммунологическими методами применение анализа уровня  $T_{\text{per}}$ -клеток как критерия оценки эффективности терапии вульгарного псориаза (ВП) и возможного маркера продолжительности ремиссии после проведенного курса терапии.

**Методы**

В проспективном наблюдательном контролируемом исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз (ВП)» (женщин — 35, мужчин — 25) в возрасте от 18 до 55 лет, наблюдавшихся в Клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Сеченовского Университета. У 28 больных отмечалась прогрессирующая, у 19 — стационарная, у 13 — регрессирующая стадия. Критерием исключения являлось наличие у исследуемых больных псориазической эритродермии, псориазического артрита, аутоиммунных заболеваний, кроме ВП, лечение системными кортикостероидами в течение последнего месяца, а также лечение иммуносупрессивными препаратами и иммуноглобулинами и/или моноклональными антителами в анамнезе. Для определения степени тяжести для каждого пациента высчитывался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У 10 больных индекс PASI составил  $7,57 \pm 2,32\%$ , что соответствовало легкой степени тяжести, у 22 пациентов индекс был равен  $16,42 \pm 2,73\%$ , что свидетельствовало о средней степени тяжести, и у 28 больных он составлял  $27,41 \pm 6,11\%$ , что указывало на тяжелое течение ВП. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания (42 пациента — менее 20 лет, 18 пациентов — 20 лет и более).

Для каждого участника исследования определялся уровень субпопуляции  $T_{\text{per}}$  CD4+CD25+FOXP3+CD127low в периферической крови. Для этого периферическую кровь (5–10 мл) больных ВП, находящихся на разных клинических стадиях, и здоровых доноров набирали в пробирки с антикоагулянтом К3 ЭДТА. Окрашивание лимфоцитов соответствующими антителами проводили с использованием набора реагентов для иммунофенотипирования 7-Color-Immunophenotyping Kit, human компании Miltenyi Biotec, Германия. Цитометрический анализ T-регуляторных лимфоцитов CD4+CD25+FOXP3+CD127low проводили на проточном цитометре MACS Quant (Miltenyi Biotec, Германия). Для статистической обработки использовалась программа Statsoft Statistica 8.0. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

В качестве наглядной демонстрации возможности применения анализа уровня  $T_{\text{per}}$ -клеток для оценки эффективности той или иной терапевтической методики мы решили наглядно показать, как при помощи определения уровня  $T_{\text{per}}$ -клеток можно оценить эффективность фототерапии ВП. В исследовании приняли участие 20 пациентов, находящихся в прогрессирующей и стационарной стадиях, у которых уровень  $T_{\text{per}}$ -клеток в периферической крови определили дважды: до и после курса УФБ-311 нм, состоящего из 15–20 процедур.

Дополнительно мы провели наблюдение за пациентами с ВП на протяжении двух лет после завершения курса фототерапии УФБ-311 нм для оценки продолжительности ремиссии.

В качестве контрольной группы нами были обследованы 42 здоровых донора, соответствующих больным основной группы по возрасту и полу. Для этого у участников группы однократно был исследован уровень  $T_{\text{per}}$ -клеток сыворотки периферической крови.

*Этическая экспертиза*

Протокол заседания локального комитета по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №09-17 от 11.10.2017. Все участники исследования выразили письменное информированное добровольное согласие.

**Результаты**

В результате проведенного исследования было установлено, что в крови всех обследованных больных ВП число регуляторных T-клеток CD4+CD25+FOXP3+CD127low ( $T_{\text{per}}$ ) было снижено относительно здоровых лиц. Количество  $T_{\text{per}}$  в периферической крови больных ВП составило  $2,84 \pm 1,00\%$ , в то время как в крови здоровых доноров —  $4,02 \pm 0,73\%$ .

При анализе крови больных ВП на разных стадиях заболевания (прогрессирующей, стационарной, регрессирующей) было установлено, что количество  $T_{\text{per}}$  возрастало по мере регрессирования процесса. Так, в прогрессирующей стадии количество  $T_{\text{per}}$  составило  $2,59 \pm 0,68\%$ , в стационарной стадии отмечался прирост  $T_{\text{per}}$  до  $2,82 \pm 1,55\%$  ( $p < 0,05$ ). Максимальное количество  $T_{\text{per}}$  наблюдалось в регрессирующей стадии  $3,68 \pm 1,62\%$  (рис. 1).

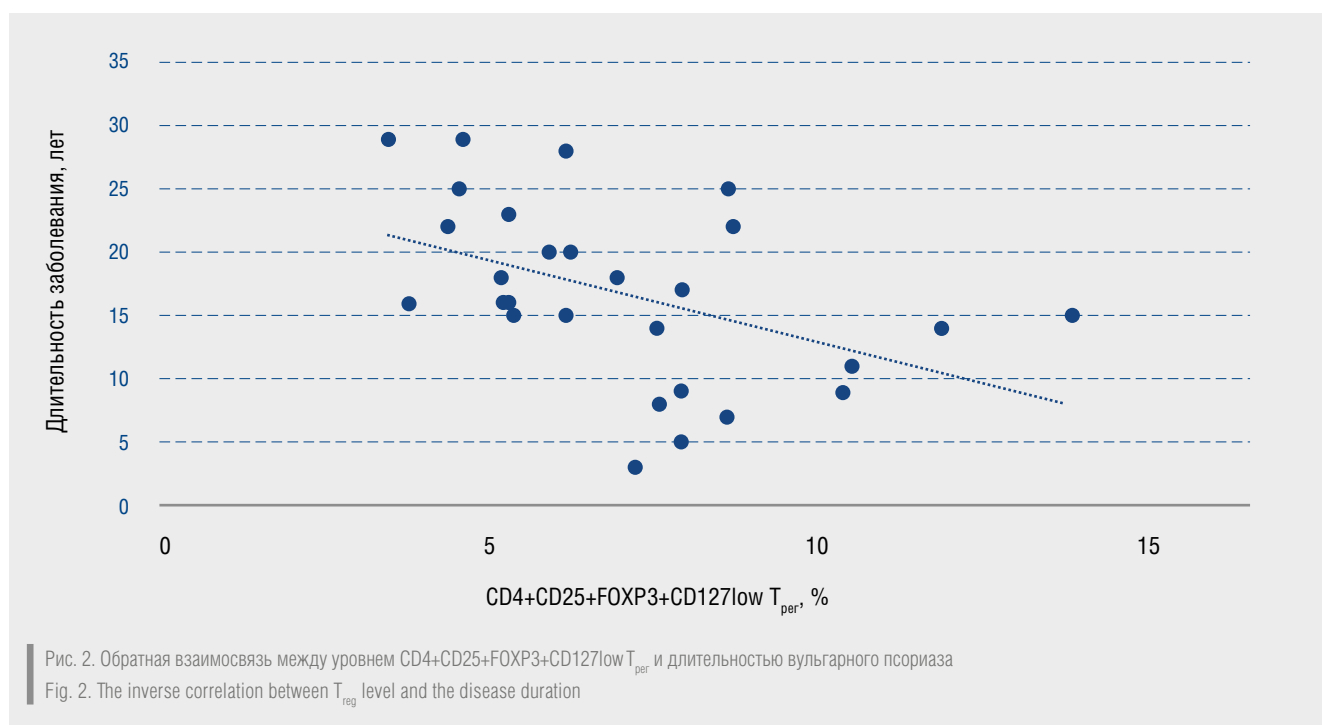
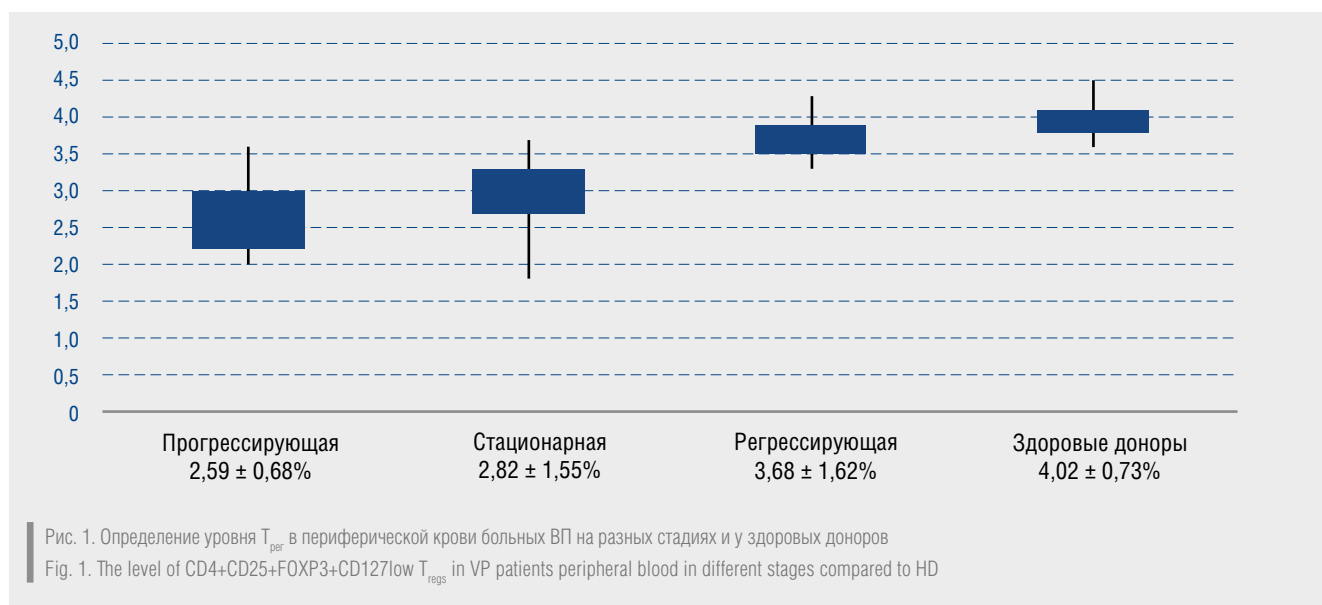
Также в ходе исследования нами было сопоставлено количество  $T_{\text{per}}$  у больных с разной продолжительностью заболевания. Было установлено, что количество  $T_{\text{per}}$  обратно пропорционально длительности процесса. У группы пациентов, страдающих ВП менее 20 лет, показатель составил  $3,42 \pm 1,11\%$ , а у страдающих 20 лет и более —  $2,31 \pm 0,62\%$ . Таким образом, установлена обратная корреляционная зависимость ( $r = -0,46$ ) между количеством  $T_{\text{per}}$  в периферической крови и длительностью заболевания: чем больше протекает ВП, тем ниже уровень  $T_{\text{per}}$  (рис. 2).

Также нами была обнаружена обратная корреляция между количеством субпопуляции  $T_{\text{per}}$  CD4+CD25+FOXP3+CD127low и степенью тяжести ВП, которая оценивалась при помощи индекса PASI ( $r = -0,39$ ): чем тяжелее процесс, тем ниже уровень  $T_{\text{per}}$  в периферической крови пациентов (рис. 3).

По окончании курса фототерапии УФБ-311 нм у 20 пациентов отмечался достоверно значимый прирост уровня  $T_{\text{per}}$  ( $2,11 \pm 0,61\%$  до начала терапии и  $3,43 \pm 1,02\%$  после).

При дальнейшем наблюдении за пациентами, прошедшими курс фототерапии УФБ-311 нм, было установлено, что 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%) пациентов обострение возникло спустя 19–20 месяцев ремиссии. На протяжении 24 месяцев после окончания курса фототерапии обострения не отмечалось только у 1 (5%) пациента (рис. 4).

В ходе дальнейшего наблюдения за пациентами, прошедшими курс фототерапии УФБ-311 нм, нами была выявлена прямая корреляция ( $r = 0,88$ ) между



приростом уровня T<sub>рег</sub>-клеток до начала и по окончании курса фототерапии с продолжительностью ремиссии (таблица, рис. 5).

### Обсуждение

В ходе исследования нами не было установлено, что количество T<sub>рег</sub>-клеток в крови больных ВП превышает количество T<sub>рег</sub>-клеток в крови здоровых доноров. Полученные результаты не подтверждают ранее полученные отечественными исследователями В.Р. Хайрудиновым и соавт. [24] результаты, что может объясняться использованием в настоящем исследовании более современных и потому более чувствительных реагентов, а также иными критериями включения в исследование пациентов с псориазом, в частности, по возрастному

признаку и клиническим формам псориаза. Также нами было установлено, что количество T<sub>рег</sub>-клеток в сыворотке периферической крови больных ВП постепенно нарастает при переходе прогрессирующей стадии в стационарную и затем в регрессирующую. Эти данные подтверждают ранее выдвинутую теорию иностранных авторов о влиянии T<sub>рег</sub>-клеток на стадийность ВП [32].

Нами была продемонстрирована обратная корреляция между длительностью заболевания и количеством T<sub>рег</sub>-клеток, содержащихся в периферической крови больных ВП, что также находит свое подтверждение в исследованиях патогенеза других аутоиммунных заболеваний [33]. Возможно, что длительно протекающий аутоиммунный процесс вызывает истощение регуляторных механизмов у данной категории

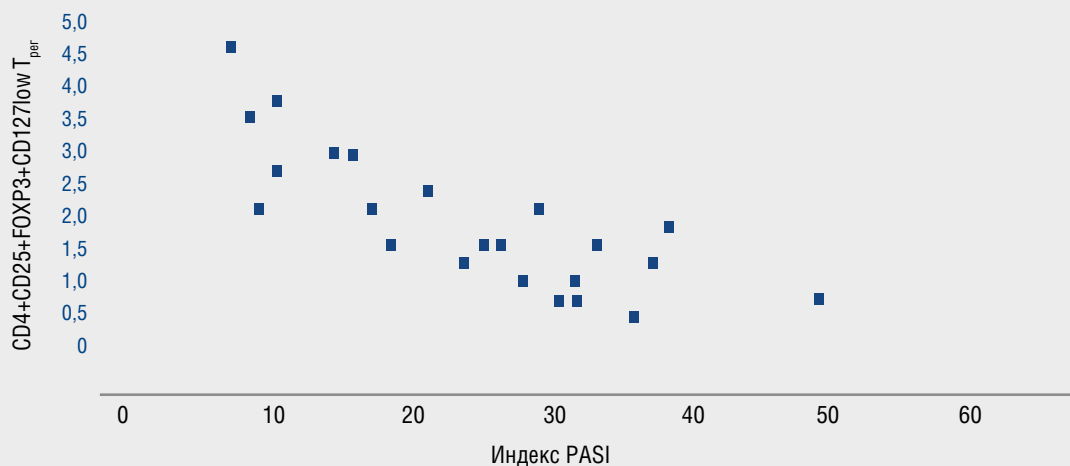


Рис. 3. Обратная корреляция ( $r = -0,39$ ) между уровнем CD4+CD25+FOXP3+CD127low T<sub>рег</sub> и тяжестью вульгарного псориаза  
 Fig. 3. The inverse correlation between T<sub>рег</sub> level and the disease duration

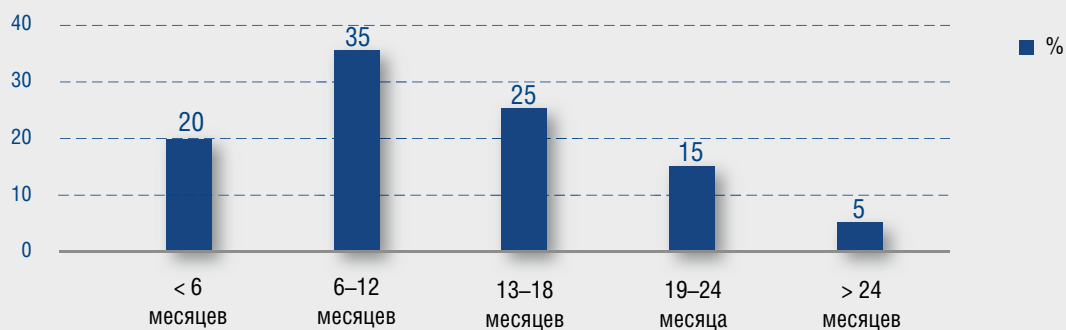


Рис. 4. Распределение больных вульгарным псориазом, получавших фототерапию УФБ 311 нм, по продолжительности ремиссии  
 Fig. 4. Distribution of the patients with psoriasis vulgaris who received UVB 311 nm phototherapy by the remission duration

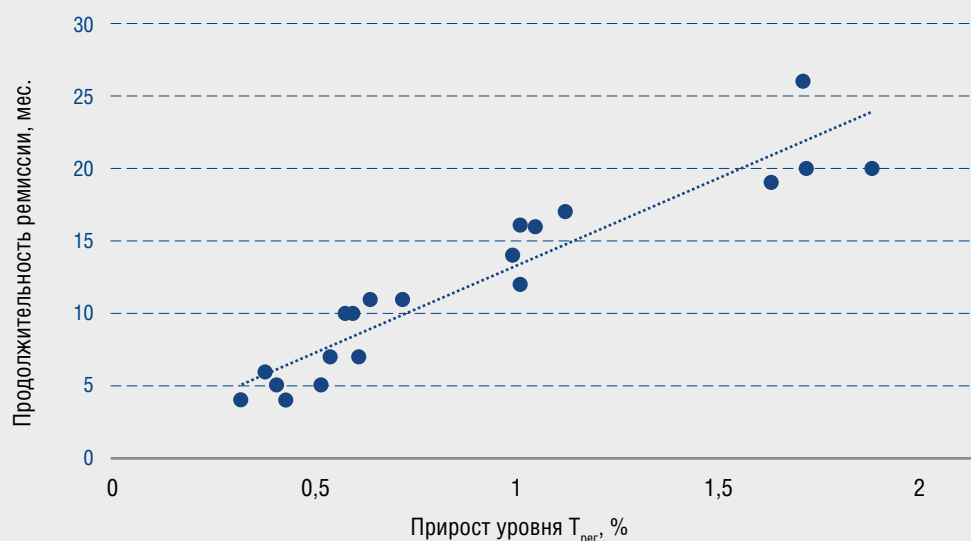


Рис. 5. Прямая корреляционная связь ( $r = 0,88$ ) между приростом уровня CD4+CD25+FOXP3+CD127low T-клеток после фототерапии УФБ 311 нм и продолжительностью ремиссии у больных вульгарным псориазом  
 Fig. 5. The direct correlation ( $r = 0.88$ ) between the level of CD4+CD25+FOXP3+CD127low T-cells following UVB 311 nm phototherapy and the remission duration in patients with psoriasis vulgaris

Таблица. Прирост уровня  $T_{\text{рег}}$  и продолжительность ремиссии у больных вульгарным псориазом после фототерапии УФБ 311 нм  
 Table.  $T_{\text{рег}}$  level increase and duration of remission in patients with psoriasis vulgaris following UVB 311 nm phototherapy

Пациент №	Прирост уровня $T_{\text{рег}}$ ( $T_{\text{рег}}$ до лечения – $T_{\text{рег}}$ 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

больных. Установленная в ходе исследования обратная корреляция между количеством  $T_{\text{рег}}$  у больных ВП и тяжестью клинической картины является следствием активации аутоиммунного процесса, что выражается в большей распространенности кожного воспалительного процесса, появлении или увеличении количества кожных псориазических высыпаний, что численно отражается при помощи индекса PASI. В этом исследовании нами была продемонстрирована возможность применения цитометрического анализа в качестве критерия оценки эффективности терапии

на примере пациентов, прошедших курс УФБ-311 в рамках терапии ВП, что хорошо соотносится с ранее проведенным исследованием Kotb и соавт. [31].

### Заключение

Все полученные данные свидетельствуют о ключевой роли  $T_{\text{рег}}$ -клеток в патогенезе ВП и дают предпосылки для разработки новых способов использования анализа  $T_{\text{рег}}$ -клеток сыворотки крови в диагностике, разработке персонализированной терапии и оценке эффективности лечения больных псориазом. ■

## Литература/References

- Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(4):214–219 [Olisova OY, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis — new facts. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017;20(4):214–219 (In Russ.))] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol. 2010;90(2):147–151. doi: 10.2340/00015555-0770
- Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang Ch, Sun Zh, Lin-Su K, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. J. Clin. Invest. 2002;109(1):131–140. doi: 10.1172/JCI13605
- de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, Patel A, Varsani H, Klein M, et al. CD4+CD25 bright regulatory T-cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. J. Immunol. 2004;172(10):6435–6443. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6435
- Crispin JC, Alcocer-Varela J, de Pablo P, Martínez A, Richaud-Patin Y, Alarcón-Segovia D. Immunoregulatory defects in patients with

systemic lupus erythematosus in clinical remission. *Lupus*. 2003;12(5):386–393. doi: 10.1191/0961203303lu368oa

6. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2007;178(4):2579–2588. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2579

7. Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, Nasonov EL, Bykovskaia SN. Reduced number and function of CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T-cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007;601:113–119. doi: 10.1007/978-0-387-72005-0\_12

8. Venken K, Hellings N, Thewissen M, Somers V, Hensen K, Rummens JL, et al. Compromised CD4+CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008;123:79–89. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02690.x

9. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T-cells in human autoimmune diseases. *Nature Rev. Immunol.* 2010;10(12):849–59. doi: 10.1038/nri2889

10. Afzali B, Edozie FC, Fazekasova H, Scottà C, Mitchell PJ, Canavan JB, et al. Comparison of regulatory T-cells in hemodialysis patients and healthy controls: implications for cell therapy in transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(8):1396–1405. doi: 10.2215/CJN.12931212

11. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. FOXP3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T-cells. *Nature Immunol.* 2003;4(4):330–336. doi: 10.1038/ni904

12. Williams LM, Rudensky AY. Maintenance of the FOXP3-dependent developmental program in mature regulatory T-cells requires continued expression of FOXP3. *Nature Immunol.* 2007;8(3):277–284. doi: 10.1038/ni1437

13. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003;15(4):430–435. doi: 10.1097/00002281-200307000-00010

14. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, et al. CD127 expression inversely correlates with FOXP3 and suppressive function of human CD4+ T<sub>reg</sub> cells. *J Exp Med.* 2006;203(7):1701–1711. doi: 10.1084/jem.20060772

15. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T-cells. *J. Exp. Med.* 2006;203(7):1693–1700. doi: 10.1084/jem.20060468

16. Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, McCune JM. Human CD4+ regulatory T-cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *Immunol Methods.* 2007;319(1-2):41–52. doi: 10.1016/j.jim.2006.10.008

17. Yadav M, Stephan S, Bluestone JA. Peripherally induced tregs — role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2013;4:232. doi: 10.3389/fimmu.2013.00232

18. Rossetti M, Spreafico R, Saidin S, Chua C, Moshref M, Leong JY, et al. Ex vivo-expanded but not in vitro-induced human regulatory T-cells are candidates for cell therapy in autoimmune diseases thanks to stable demethylation of the FOXP3 regulatory T-cell-specific demethylated region. *J. Immunol.* 2015;194(1):113–124. doi: 10.4049/jimmunol.1401145

19. Bach JF, Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:131–161. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.131

20. Kohm AP, Carpentier PA, Anger HA, Miller SD. Cutting edge: CD4+CD25+ regulatory T-cells suppress antigen-specific autoreactive

immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2002;169(9):4712–4716. doi: 10.4049/jimmunol.169.9.4712

21. Wu AJ, Hua H, Munson SH, McDevitt HO. Tumor necrosis factor-alpha regulation of CD4+CD25+ T-cell levels in NOD mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(19):12287–12292. doi: 10.1073/pnas.172382999

22. Hoffmann P, Ermann J, Edinger M, Fathman CG, Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med.* 2002;196(3):389–399. doi: 10.1084/jem.20020399

23. Miyara M, Gorochov G, Ehrenstein M, Musset L, Sakaguchi S, Amoura H. FOXP3+ regulatory T-cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(12):744–755. doi:10.1016/j.autrev.2011.05.004

24. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Мухина М.С., Самцов А.В., Иманитов Е.Н., Иванов А.М. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;87(5):78–85. [Khairytdinov VR, Michailchenko AF, Mukhina MA, Samtsov AV, Imyanitov EN, Ivanov AM. The role of T-regulatory cells in the pathogenesis of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;87(5):78–85 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1068

25. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T-cells in psoriasis. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2006;(56):193–209. doi: 10.1007/s-540-37673-9\_12

26. Richetta AG, Mattozzi C, Salvi M, Giancristoforo S, D'epiro S, Milana, et al. CD4+CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur J Dermatol.* 2011;21(3):344–348. doi: 10.1684/ejd.2011.1362

27. Keijsers RR, van der Velden HM, van Erp PE, de Boer-van Huizen RT, Joosten I, Koenen HJ, et al. Balance of T<sub>reg</sub> vs. T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1294–1302. doi: 10.1111/bjd.12236

28. Quaglino P, Bergallo M, Ponti R, Barberio E, Cicchelli S, Buffa E, et al. 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. *Dermatology.* 2011;223(1):57–67. doi: 10.1159/000330330

29. Furuhashi T, Saito C, Torii K, Nishida E, Yamazaki S, Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T-cells in psoriasis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54895. doi: 10.1371/journal.pone.0054895

30. Kubo R, Muramatsu S, Sagawa Y, Saito C, Kasuya S, Nishioka A, et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T-cells and increases activated regulatory T-cells in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2017;86(1):46–53. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.001

31. Kotb IS, Lewis BJ, Barker RN, Ormerod AD. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T-cells in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;179(1):127–135. doi: 10.1111/bjd.16336

32. Soler DC, Sugiyama H, Young AB, Massari JV, McCormick TS, Cooper KD. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clin Immunol.* 2013;149(1):111–118. doi: 10.1016/j.clim.2013.06.007

33. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н., Федорова Т.Н., Карандашов Е.Н., Трунова О.А. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+FOXP3+ у больных ремитирующим рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011;5(2):9–13. [Eliseeva DD, Zavalishin IA, Bykovskaya SN, Fedorova TN, Karandashov EN, Trunova OA. Regulatory T-cells CD4+CD25+FOXP3+ in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii* (In Russ.)]



**Участие авторов:** разработка дизайна исследования, прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию — О.Ю. Олисова; получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи — В.В. Гудова.

**Authors' participation:** concept and design development, read and approved the submission of the manuscript for publication — Olga Yu. Olisova; obtaining data for analysis, analysis of the received data, writing the text of the article — Vladislava V. Gudova.

---

### Информация об авторах

---

**\*Гудова Владислава Валерьевна** — аспирант кафедры; адрес: Россия, 119991, г. Москва, улица Трубецкая, д. 18, стр. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 1443-1090; e-mail: [lakmus1991@gmail.com](mailto:lakmus1991@gmail.com)

**Олисова Ольга Юрьевна** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

---

### Information about the authors

---

**\*Vladislava V. Gudova** — graduate student; address: 8/2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 1443-1090; e-mail: [lakmus1991@gmail.com](mailto:lakmus1991@gmail.com)

**Olga Yu. Olisova** — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 14.03.2022

Принята к публикации: 11.05.2022

Дата публикации: 15.06.2022

Submitted: 14.03.2022

Accepted: 11.05.2022

Published: 15.06.2022