

УДК 616-092:612

Д.Г. Купцова¹, С.В. Петричук¹, Н.Н. Мурашкин^{1,2,3},
Т.В. Радыгина¹, О.В. Курбатова¹

СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ CD4⁺ И CD8⁺ КЛЕТОК ПАМЯТИ И УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ У ДЕТЕЙ

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Российская Федерация;

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента РФ, г. Москва, Российская Федерация;

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет),
г. Москва, Российская Федерация

Резюме. При псориазе в иммунной системе формируются Т-клетки памяти, которые способствуют развитию рецидивов заболевания. В присутствии вторичного воздействия антигена CD4⁺ и CD8⁺ клетки памяти начинают интенсивно пролиферировать и развивать более устойчивый и сильный иммунный ответ. В иммунопатогенезе псориаза отмечается дисбаланс цитокинов. **Цель** — изучить содержание субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти в периферической крови и циркулирующих цитокинов у детей с псориазом. **Материалы и методы** — обследовано 114 детей с вульгарным псориазом на разной патогенетической терапии в возрасте от 5 до 18 лет. Результаты исследования получены методом проточной цитофлуориметрии и мультиплексным анализом по технологии xMAP. Анализ полученных данных проводили с использованием Statistica 10.0. **Результаты.** Получено, что содержание наивных и центральных Т-клеток памяти достоверно выше, чем аналогичных CD8⁺ клеток памяти, а количество эффекторных CD8⁺ достоверно выше, чем CD4⁺ у детей с псориазом ($p < 0,05$). Выявлены достоверные зависимости клеток памяти от возраста и длительности заболевания. Показана зависимость количества эффекторных и терминально-дифференцированных клеток памяти от типа терапии. Выявлен повышенный уровень IL-12p70, IL-22, IL-28A, GM-CSF, IL-13, IL-4, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-27, TNF α в сыворотке крови и их связь с количеством клеток памяти и тяжестью псориаза по PASI. **Заключение.** Изучение иммунологической памяти позволит более детально понять иммунопатогенез псориаза, найти новые эффективные методы лечения и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: псориаз, дети, клетки памяти, цитокины, патогенетическая терапия, проточная цитометрия

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Купцова Дарья Геннадьевна

dg.kuptsova@gmail.com

Дата поступления 16.06.2022 г.

Образец цитирования:

Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н., Радыгина Т.В., Курбатова О.В. Содержание субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти и уровень циркулирующих цитокинов при псориазе у детей. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 163–172, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-163-172

Введение

Псориаз представляет собой хроническое, иммуноопосредованное, рецидивирующее, воспалительное заболевание кожи, клинически характеризующееся проявлением четко очерченных эритематозных папул или бляшек, покрытых серебристо-белыми чешуйками [3, 5]. Согласно современным представлениям псориаз является системным заболеванием [14, 15].

В развитии и поддержании воспаления при псориазе особое значение отводится различным популяциям Т-лимфоцитов и провоспалительным цитокинам [6, 7]. После первичного контакта наивных Т-клеток с антигеном в иммунной системе формируется большое количество различных субпопуляций короткоживущих эффекторных клеток, часть из которых подвергается клеточной гибели, а часть выживших Т-клеток, в конечном итоге, остается в организме, формируя иммунологическую память [9, 12]. Долгоживущие Т-клетки памяти в присутствии вторичного воздействия антигена начинают интенсивно пролиферировать и развивать более устойчивый и сильный иммунный ответ [4]. Сохранение Т-клеток памяти после дебюта псориаза объясняет его неизлечимость и рецидивирующее течение [4, 10, 13].

Т-клетки памяти представляют собой гетерогенную популяцию клеток, классически отличающихся экспрессией изоформы CD45R0⁺ взамен CD45RA⁺ [8, 12]. Подмножества CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти в периферической крови характеризуются экспрессией СС-хемокинового рецептора 7 (CCR7 - CD197) и L-селектина (CD62L). Клетки памяти представлены тремя основными субпопуляциями: циркулирующими эффекторными и центральными Т-клетками памяти, а также тканерезидентными клетками памяти [1]. Считается, что при псориазе резидентные CD4⁺ Т-клетки, продуцируя провоспалительные цитокины IL-17 и IL-22, вовлекают кератиноциты в процесс воспаления, а CD8⁺ клетки памяти усиливают воспаление в очагах поражения, привлекая в кожу другие иммунные клетки [10,11].

Значительная роль в иммунопатогенезе псориаза отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [7, 10, 14]. При псориазе описано повышение экспрессии многих цитокинов, в частности, IL-1 β , IL-6, IL-12p70, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23, TNF α [2, 7, 14].

Цель исследования — изучить содержание субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти в периферической крови и циркулирующих цитокинов у детей с псориазом.

Материалы и методы

В исследование включены 76 пациентов с обыкновенным вульгарным псориазом (36 девочек и 40 мальчиков) в возрасте от 5 до 18 лет (Me 12,3 (9,3–15,6)). Для всех детей проведен сбор анамнеза заболевания, включающий возраст детей, длительность заболевания псориазом в годах, тяжесть псориаза по PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и тип проводимой терапии. Для детей старше 12 лет (n=82) провели сравнение показателей CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти в зависимости от типа проводимой терапии: 1 группа (n=17) — пациенты, получавшие наружные кортикостероиды и эмоленты с кератолитическим действием; 2 группа (n=12) — системную терапию метотрексатом; 3 группа (n=53) — генно-инженерные биологические препараты (адалимумаб, этанерцепт). Исследование выполнено на базе лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, обследование и лечение пациентов проводилось в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki, 2013) и одобрено локальным этическим комитетом (протокол №2 от 14.02.2020). При обследовании детей получено письменное информированное согласие родителей.

Для анализа содержания субпопуляций Т-клеток памяти использовали периферическую кровь, взятую натощак в пробирки с антикоагулянтом К2ЭДТА. Пробоподготовка включала в себя инкубирование 100 мкл цельной крови с 10 мкл моноклональных антител (МАТ), меченых флуорохромами в течении 20 минут в темном месте. Использовали следующие МАТ: CD4, CD8 — FITC (Beckman Coulter, США); CD45R0 - PE, CD197 — APC, CD3 — PerCP (Sony Biotechnology, США). Лизирование эритроцитов проводили с использованием BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences, США). Запись полученных образцов выполняли на проточном цитофлуориметре NovoCyte 3000 (ACEA Biosciences, США).

Методом пошагового гейтирования проводили выделение следующих субпопуляций памяти: $CD3^+CD4^+CD45R0^-CD197(CCR7)^+$ — наивные Т-хелперы (T_{NAIVE}); $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^+$ — центральные Т-клетки памяти (T_{CM}); $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^-$ — эффекторные Т-клетки памяти (T_{EM}); $CD3^+CD4^+CD45R0^-CD197(CCR7)^-$ — терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки (T_{EMRA}); $CD3^+CD8^+CD45R0^-CD197(CCR7)^+$ — наивные цитотоксические Т-лимфоциты ($T_{cyt_{NAIVE}}$); $CD3^+CD8^+CD45R0^+CD197(CCR7)^+$ — центральные цитотоксические Т-лимфоциты ($T_{cyt_{CM}}$); $CD3^+CD8^+CD45R0^+CD197(CCR7)^-$ — эффекторные цитотоксические Т-лимфоциты ($T_{cyt_{EM}}$); $CD3^+CD8^+CD45R0^-CD197(CCR7)^-$ — терминально-дифференцированные эффекторные цитотоксические Т-лимфоциты ($T_{cyt_{EMRA}}$).

Методом мультиплексного анализа по технологии xMAP в сыворотке крови у 88 детей с псориазом определяли уровень 25 цитокинов с использованием набора MILLIPLEX MAP Human Th17 (Millipore, Германия) включающий определение: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28A, IL-31, IL-33, GM-CSF, IFN γ , CCL20/MIP-3 α , TNF α и TNF β . Считывание образцов и анализ данных выполняли на приборе Bio-plex 200 (Bio-Rad, США).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде: медиана (нижний–верхний квартили) — Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Непараметрическим критерием Манна-Уитни оценивали достоверность различий между независимыми группами. Для зависимых переменных использовали критерий знаков. На основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена (ρ) оценивали связь уровня циркулирующих цитокинов и содержания субпопуляций клеток памяти. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка относительного количества субпопуляций $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток памяти в периферической крови у детей с псориазом показала наибольшее содержание наивных клеток памяти (табл. 1). Количество T_{NAIVE} , T_{CM} достоверно выше чем $T_{cyt_{NAIVE}}$, $T_{cyt_{CM}}$ соответственно (табл. 1). Получено, что содержание $T_{cyt_{EM}}$ и $T_{cyt_{EMRA}}$ достоверно выше, чем в аналогичных субпопуляциях Т-хелперов (табл. 1).

Таблица 1
Относительное количество (%) субпопуляций $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток памяти у детей с псориазом в периферической крови (n=114), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})
Table 1
The number (%) of $CD4^+$ and $CD8^+$ memory cell subpopulations in children with psoriasis in peripheral blood

Показатели Parameters	$CD4^+$	$CD8^+$	ρ
Наивные клетки памяти (T_{NAIVE}) / Naive memory cells	60,7 (51,5-69,6)	53,3 (41,2-63,4)	0,000
Центральные клетки памяти (T_{CM}) / Central memory cells	21,7 (17,9-26,3)	3,4 (2,4-4,9)	0,000
Эффекторные клетки памяти (T_{EM}) / Effector memory cells	12,3 (9-17,4)	19,0 (12,4-26,6)	0,001
Терминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти (T_{EMRA}) / Terminal-differentiated effector cells	2,8 (1,9-4,5)	20,7 (16,2-27,7)	0,000

ρ — статистически значимые различия, критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$) / statistically significant differences, Mann–Whitney U test ($p < 0.05$)

У детей с псориазом выявлено достоверное снижение относительного количества T_{NAIVE} ($p=0,000$) при увеличении содержания T_{CM} ($p=0,017$), T_{EM} ($p=0,000$), T_{EMRA} ($p=0,05$) и $T_{cyt_{CM}}$ ($p=0,006$) с возрастом.

Длительность заболевания псориазом у обследованных детей составляла от 2 месяцев до 15 лет. Оценка содержания субпопуляций $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток памяти у детей с псориазом показала достоверное снижение T_{NAIVE} ($p=0,005$), $T_{cyt_{NAIVE}}$ ($p=0,04$) и достоверное увеличение содержания T_{CM} ($p=0,009$) и $T_{cyt_{CM}}$ ($p=0,004$) с увеличением длительности заболевания.

Тяжесть псориаза по PASI для обследованных детей составляла от 0 до 68 (Me 16,3 (8-26)). Пря-

мой зависимости индекса PASI и содержания субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти в периферической крови на данной выборке пациентов не выявлено.

На следующем этапе мы анализировали количество клеток памяти у детей с псориазом старше 12 лет, получавших терапию наружными кортикостероидами (группа 1), системную терапию метотрексатом (группа 2) и генно-инженерные биологические препараты — блокаторы TNF α (группа 3).

Содержание T_{NAIVE} у детей 1 группы составило — Ме 50,3 (49; 58), 2 группы — Ме 66,3 (52; 70), 3 группы — Ме 57,6 (51; 68) и было достоверно выше у детей 2 группы относительно группы 1 (p=0,012). Количество T_{cut}_{NAIVE} у детей 1 группы составило — Ме 45,6 (38; 61), 2 группы — Ме 60,5 (52; 67), 3 группы — Ме 46,1 (39; 61) и было достоверно выше у детей 2 группы относительно группы 1 (p=0,005). Достоверных различий по содержанию центральных клеток памяти у детей на разных типах терапии не выявлено.

У детей на терапии наружными кортикостероидами содержание T_{EM} и T_{EMRA} было достоверно выше, чем в группе 2 и 3 (рис. 1А, Б). В группе 3 выявлено достоверно более высокое содержание T_{cut}_{EM} и T_{cut}_{EMRA} относительно группы 2 (рис. 1В, Г). Стоит отметить, что по количеству CD8⁺ клеток памяти дети, получавшие наружные кортикостероиды и анти-TNF терапию, не отличались, но выявлен большой разброс показателей в обеих группах (рис. 1В, Г).

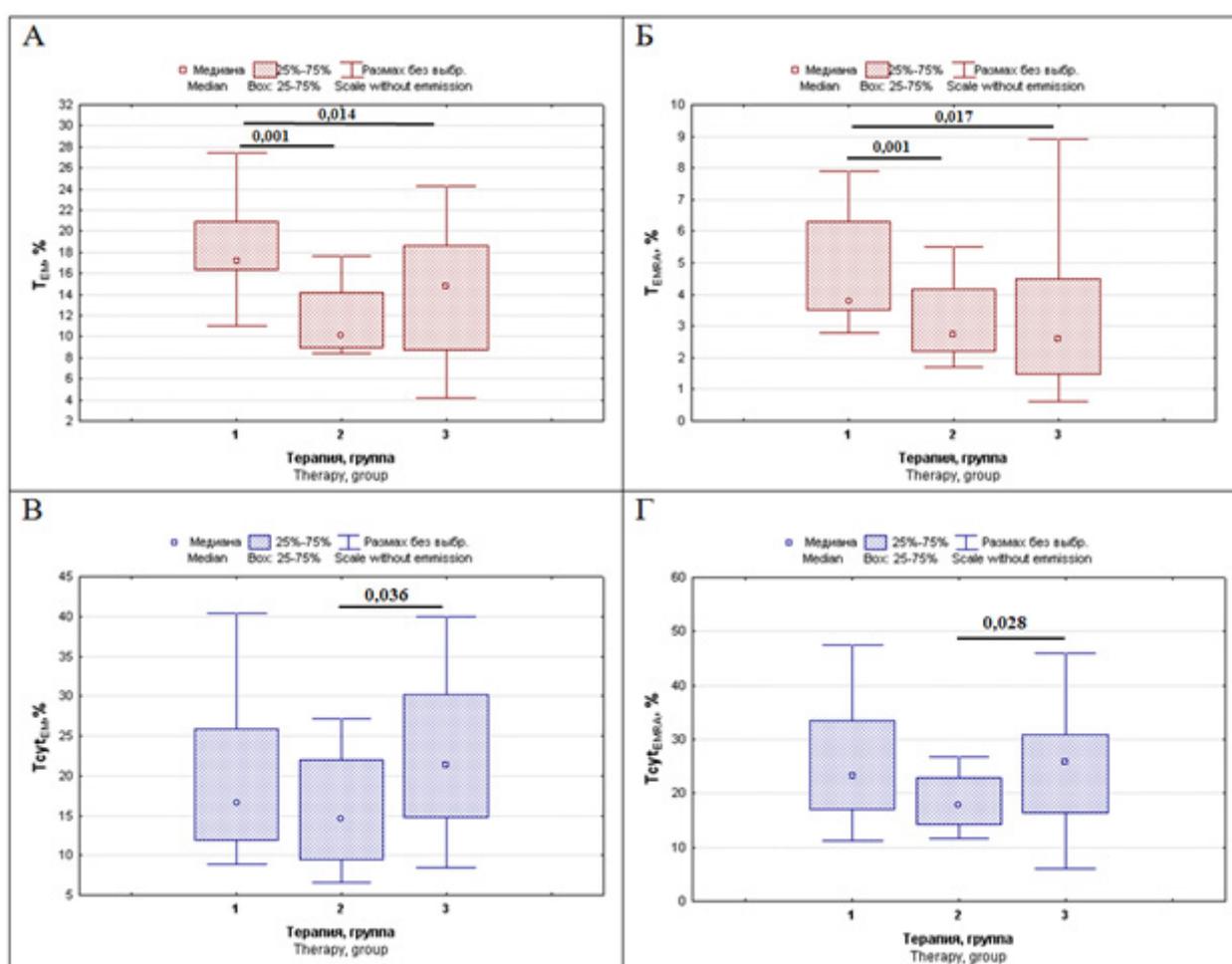


Рисунок 1. Содержание T_{EM} (А), T_{EMRA} (Б), T_{cut}_{EM} (В) и T_{cut}_{EMRA} (Г) у детей с псориазом на терапии наружными кортикостероидами (группа 1), метотрексатом (группа 2) и ГИБП (группа 3)

Figure 1. The number of T_{EM} (A), T_{EMRA} (B), T_{cut}_{EM} (C) and T_{cut}_{EMRA} (D) in children with psoriasis on treatment with external corticosteroids (group 1), methotrexate (group 2) and biologics (group 3)

Мультиплексным методом у 88 детей с псориазом проведена оценка уровня циркулирующих цитокинов. Максимальная концентрация наблюдалась у IL-23 и достигала 8300 пг/мл. Уровень цитокинов семейства IL-12 составил: IL-23 — Ме 1025 (706; 2046) пг/мл, IL-27 — Ме 624 (492; 779) пг/мл, IL-12p70 – Ме 2,5 (2,2; 3,0) пг/мл. Отмечено значительное повышение уровня следующих цитокинов: IL-22 – Ме 947 (655; 1755) пг/мл, IL-28A – Ме 267 (207; 413) пг/мл, GM-CSF – Ме 255

(212; 337) пг/мл, IL-13 – Me 128 (59; 243) пг/мл, IL-4 – Me 95 (78; 124) пг/мл. Выявлен повышенный уровень TNF α – Me 18 (12; 24) пг/мл, максимальная концентрация достигала 82 пг/мл. В семействе IL-17 наибольшие значения получены для IL-17F — Me 29 (15; 60) пг/мл, тогда как уровень IL-17A составил — Me 0,41 (0,23; 0,84) пг/мл.

У обследованных детей установлена прямая зависимость уровня TNF α и тяжести псориаза по PASI ($r=0,25$; $p=0,02$).

Проведенный анализ уровня циркулирующих цитокинов и содержания субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена показал прямую корреляционную связь IL-17A, IL-15, IL-12p70, TNF α и содержания T_{NAIVE}, а также умеренную прямую связь TNF α и Tcyt_{EM} (табл. 2). Получена обратная корреляционная связь между: IL-17A, IL-17F, IL-15, TNF α и T_{EM}; IL-17A, IL-17F, IL-15 и T_{CM}; IL-4 и T_{NAIVE} (табл. 2).

Таблица 2
Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (ρ) между уровнем циркулирующих цитокинов и содержанием CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти у детей с вульгарным псориазом (n=88)
Table 2
Spearman rank correlation coefficients between circulating cytokine levels and CD4⁺ and CD8⁺ memory cell content in children with psoriasis vulgaris

Показатели / Parameters	T _{NAIVE}	T _{CM}	T _{EM}	Tcyt _{EM}
IL-4	-0,31*	0,23	0,21	0,02
IL-12p70	0,43*	-0,29	-0,41*	0,21
IL-15	0,45*	-0,37*	-0,45*	0,04
IL-17A	0,47*	-0,38*	-0,46*	0,08
IL-17F	0,29	-0,32*	-0,32*	-0,01
TNF α	0,34*	-0,27	-0,31*	0,33*

* статистически значимые различия, ($p<0,05$) / statistically significant differences, ($p<0,05$)

Обсуждение

Содержание субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти в периферической крови у детей с псориазом характеризуется преобладанием наивных клеток, которые снижаются на фоне увеличения центральных клеток памяти с возрастом. Полученный результат соотносится с данными других исследований о возрастной динамике клеток памяти [8]. У детей с псориазом отмечались более высокие показатели эффекторных и терминально-дифференцированных CD8⁺ клеток памяти по сравнению с CD4⁺, возможно, это обусловлено присутствием большого количества CD8⁺ клеток памяти в псориазных бляшках [11, 13].

В отличие от результатов В.Р. Хайрутдинова и соавт., которые выявили зависимость тяжести псориаза и содержания клеток памяти в коже у взрослых пациентов, мы не получили достоверной зависимости PASI и циркулирующих клеток памяти у детей [4].

Мы оценили содержание субпопуляций клеток памяти у детей с псориазом на разных типах терапии и выявили, что количество эффекторных и терминально-дифференцированных эффекторных CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти зависит от типа терапии: наименьшее количество этих клеток выявлено в группе детей на терапии метотрексатом.

В развитии воспаления при псориазе особое значение имеет дисбаланс циркулирующих цитокинов. В нашем исследовании у детей с псориазом отмечено значительное повышение цитокинов, относящихся к семейству IL-12 (IL-12p70, IL-23, IL-27), которые продуцируются дендритными и другими антигенпрезентирующими клетками [7, 14]. Данный факт согласуется с тем, что IL-23 усиливает пролиферацию и нарушает дифференцировку кератиноцитов, приводя к формированию характерных псориазных высыпаний на коже и акантозу эпидермиса [2, 10]. Выявлен повышенный уровень IL-17 и IL-22, что согласуется с данными других авторов о ведущей роли этих цитокинов в прогрессировании иммуновоспалительного процесса [7, 15]. Повышение концентрации IL-22 нарушает терминальную дифференцировку кератиноцитов, тем самым вызывая характерные

нарушения в эпидермисе при псориазе [6, 10]. Показано увеличение IL-4 и IL-13, относящихся к семейству IL-4, что может быть обусловлено способностью блокировать спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, TNF α моноцитами и макрофагами, повышая одновременно продукцию GM-CSF и M-CSF этими клетками [7, 11]. Повышение IL-28 в нашем исследовании, возможно, обусловлено его ролью в адаптивном иммунном ответе и способностью увеличивать цитотоксический потенциал в CD8⁺ Т-клеток [10, 15].

Полученные нами результаты о повышении уровня TNF α в сыворотке крови и его корреляции с PASI у детей с псориазом согласуются с данными других исследователей о важной роли этого цитокина в инициации и поддержании активности иммунной системы и воспалительной реакции кожи [7, 11, 12]. Проведенный нами анализ уровня циркулирующих цитокинов и содержания субпопуляций клеток памяти показал прямую корреляционную связь IL-17A, IL-15, IL-12p70, TNF α и содержания T_{NAIVE}, а также умеренную прямую связь TNF α и Tc_{EM}.

Заключение

Дальнейшее изучение функциональных свойств клеток иммунологической памяти позволит более детально понять иммунопатогенез псориаза, найти новые эффективные методы лечения и улучшить качество жизни пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барковская М.Ш., Блинова Е.А., Гришина Л.В., Леонова М.И., Непомнящих В.М., Демина Д.В., Козлов В.А. Содержание CD4⁺ и CD8⁺ эффекторных клеток памяти и пролиферативная активность Т-лимфоцитов при бронхиальной астме // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. -№3. – С. 503–516. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-503-516>
2. Камиллов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М., Разумная Ф.Г., Муфазалова Л.Ф. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–5. – С. 1065–1071 <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37518>
3. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, №6. – С. 444–451. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2146>
4. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А. Ф., Пискунова А. Л., Мухина М.С., Тарасенко Г.Н., Самцов А.В. Роль CD45RA⁺, CD45RO⁺-лимфоцитов в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - Т. 15. - №6. - С. 30–35. doi: 10.17816/dv36747
5. Armstrong, A. W., Read, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA, 2020, Vol. 323, no. 19, pp. 1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
6. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. International journal of molecular sciences, 2018, Vol. 19, no. 1, pp. 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796128/>
7. de Alcantara, C. C., Reiche, E., & Simão, A. Cytokines in psoriasis. Advances in clinical chemistry, 2021. Vol. 100, pp. 171–204. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.004>
8. Farber, D. L., Yudanin, N. A., & Restifo, N. P. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. Nature reviews. Immunology, 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 24–35. <https://doi.org/10.1038/nri3567>
9. Kumar, B. V., Connors, T. J., Farber, D. L. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. Immunity, 2018, Vol. 48, no. 2, pp.202–213. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>
10. Lanna, C., Mancini, M., Gaziano, R., Cannizzaro, M. V., Galluzzo, M., Talamonti, M., Rovella, V., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Melino, G., Wang, Y., Shi, Y., Campione, E., & Bianchi, L. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. Cell cycle, 2019, Vol. 18, no. 20, pp. 2581–2589. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1653099>
11. Owczarczyk Saczonek, A., Krajewska-Włodarczyk, M., Kasproicz-Furmańczyk, M., Placek, W. Immunological Memory of Psoriatic Lesions. International journal of molecular sciences, 2020, Vol. 21, no. 2, pp. 1-11. <https://doi.org/10.3390/ijms21020625>
12. Raphael, I., Joern, R. R., Forsthuber, T. G. Memory CD4⁺ T-Cells in Immunity and Autoimmune

Diseases. Cells, 2020, Vol. 9, no. 3, pp. 531. <https://doi.org/10.3390/cells9030531>

13. Tokura, Y., Phadungsaksawasdi, P., Kurihara, K., Fujiyama, T., & Honda, T. Pathophysiology of Skin Resident Memory T Cells. *Frontiers in immunology*, 2021, Vol. 11, no. 618897, pp. 1-19 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.618897>

14. Vičić, M., Kaštelan, M., Brajac, I., Sotošek, V., Massari, L. P. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 2021, Vol. 22, no. 21, pp.1-14. <https://doi.org/10.3390/ijms222111574> стр 1-14

15. Yamanaka, K., Yamamoto, O., Honda, T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *The Journal of dermatology*, 2021, Vol. 48, no. 6, pp. 722–731. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15913>

Авторы

Купцова Дарья Геннадьевна

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ

Младший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр. 2, стр.1

dg.kuptsova@gmail.com

Петричук Светлана Валентиновна

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ

Доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр. 2, стр.1

cito@list.ru

Мурашкин Николай Николаевич

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ

Доктор медицинских наук, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии и заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет)

Профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр. 2, стр.1

m_nn2001@mail.ru

Радыгина Татьяна Вячеславовна

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр. 2, стр.1

tvradigina@mail.ru

Курбатова Ольга Владимировна

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии
119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр. 2, стр.1
putintseva@mail.ru

**D.G. Kuptsova¹, S.V. Petrichuk¹, N.N. Murashkin^{1,2,3}, T.V. Radigina¹,
O.V. Kurbatova¹**

CONTENTS OF CD4⁺ AND CD8⁺ MEMORY CELL SUBPOPULATIONS AND CIRCULATING CYTOKINE LEVELS IN PSORIASIS IN CHILDREN

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs,
Moscow, Russian Federation;

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. In psoriasis, memory T cells form in the immune system and contribute to the development of disease recurrence. In the presence of secondary antigen exposure, CD4⁺ and CD8⁺ memory cells begin to proliferate intensively and develop a more sustained and stronger immune response. There is an imbalance of cytokines in the immunopathogenesis of psoriasis. **The aim** was to study the content of CD4⁺ and CD8⁺ memory cell subpopulations in peripheral blood and circulating cytokines in children with psoriasis. **Materials and methods** — 114 children with vulgar psoriasis on different pathogenetic therapies between 5 and 18 years of age were examined. The results were obtained by flow cytofluorimetry and multiplex analysis using xMAP technology. Analysis of the data obtained was performed using Statistica 10.0. **Results.** We found that the content of naïve and central memory T-cells was significantly higher than similar CD8⁺ memory cells, and the number of effector CD8⁺ cells was significantly higher than CD4⁺ in children with psoriasis (p<0.05). The dependence of memory cells on the age and duration of the disease was found to be significant. The number of effector and terminally differentiated memory cells was shown to depend on the type of therapy. Elevated serum levels of IL-12p70, IL-22, IL-28A, GM-CSF, IL-13, IL-4, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-27, TNF α and their association with memory cell count, and psoriasis severity according to PASI were found. **Conclusion.** The study of immunological memory will allow a more detailed understanding of the immunopathogenesis of psoriasis, finding new effective treatments and improving patients' quality of life.

Keywords: psoriasis, children, memory cells, cytokines, pathogenetic therapy, flow cytometry

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Daria G. Kuptsova

dg.kuptsova@gmail.com

Received 16.06.2022

For citation:

Kuptsova D.G., Petrichu S.V., Murashkin N.N., Radigina T.V., Kurbatova O.V. Contents of CD4⁺ and CD8⁺ memory cell subpopulations and circulating cytokine levels in psoriasis in children. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 163–172. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-163-172 (In Russ)

REFERENCE

1. Barkovskaya M.S., Blinova E.A., Grishina L.V., Leonova M.I., Nepomniashchikch V.M., Demina D.V., Kozlov V.A. Contents of CD4⁺ and CD8⁺ effector memory cells and proliferative activity T-lymphocyte in bronchial asthma. Medical Immunology, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 503-516. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-503-516> (In Russ)

2. Kamilov F.H., Mufazalova N.A., Kapuler O.M., Razumnaja F.G., Mufazalova L.F. Cytokine imbalance in the immunopathogenesis of psoriasis. *Fundamental research*, 2015, Vol.1, no.5, pp. 1065-1071. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37518> (In Russ)
3. Murashkin N.N., Materikin A.I., Ambarchian E.T., Epishev R.V., Opryatin L.A., Ivanov R.A., Kukoleva D.S., Kuptsova D.G., Pomazanova M.U. Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Childhood. *Current Pediatrics*, 2020, Vol. 19, no. 6, pp. 444-451. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2146> (In Russ)
4. Khairutdinov V.R., Mikhailichenko A.F., Piskunova A.L., Mukhina M.S., Tarasenko G.N., Samtsov A.V. The role of CD45RA⁺, CD45RO⁺ lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2012, Vol. 15, no. 6, pp. 30-35. doi: 10.17816/dv36747 (In Russ)
5. Armstrong, A. W., Read, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*, 2020, Vol. 323, no. 19, pp. 1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
6. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*, 2018, Vol. 19, no. 1, pp. 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796128/>
7. de Alcantara, C. C., Reiche, E., & Simão, A. Cytokines in psoriasis. *Advances in clinical chemistry*, 2021. Vol. 100, pp. 171–204. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.004>
8. Farber, D. L., Yudanin, N. A., & Restifo, N. P. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nature reviews. Immunology*, 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 24–35. <https://doi.org/10.1038/nri3567>
9. Kumar, B. V., Connors, T. J., Farber, D. L. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*, 2018, Vol. 48, no. 2, pp.202–213. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>
10. Lanna, C., Mancini, M., Gaziano, R., Cannizzaro, M. V., Galluzzo, M., Talamonti, M., Rovella, V., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Melino, G., Wang, Y., Shi, Y., Campione, E., & Bianchi, L. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. *Cell cycle*, 2019, Vol. 18, no. 20, pp. 2581–2589. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1653099>
11. Owczarczyk Saczonek, A., Krajewska-Włodarczyk, M., Kasprowicz-Furmańczyk, M., Placek, W. Immunological Memory of Psoriatic Lesions. *International journal of molecular sciences*, 2020, Vol. 21, no. 2, pp. 1-11. <https://doi.org/10.3390/ijms21020625>
12. Raphael, I., Joern, R. R., Forsthuber, T. G. Memory CD4⁺ T-Cells in Immunity and Autoimmune Diseases. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 3, pp. 531. <https://doi.org/10.3390/cells9030531>
13. Tokura, Y., Phadungsaksawasdi, P., Kurihara, K., Fujiyama, T., & Honda, T. Pathophysiology of Skin Resident Memory T Cells. *Frontiers in immunology*, 2021, Vol. 11, no. 618897, pp. 1-19 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.618897>
14. Vičić, M., Kaštelan, M., Brajac, I., Sotošek, V., Massari, L. P. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 2021, Vol. 22, no. 21, pp.1-14. <https://doi.org/10.3390/ijms222111574> ctp 1-14
15. Yamanaka, K., Yamamoto, O., Honda, T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *The Journal of dermatology*, 2021, Vol. 48, no. 6, pp. 722–731. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15913>

Authors

Daria G. Kuptsova

National Medical Research Center for Children's Health

Junior Researcher, Clinical Laboratory Physician, Laboratory of Experimental Immunology and Virology

1 bilding 2 Lomonosovsky prospect Moscow Russian Federation 119296

dg.kuptsova@gmail.com

Svetlana V. Petrichuk

National Medical Research Center for Children's Health

PhD, DM (Biology), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology

1 bilding 2 Lomonosovsky prospect Moscow Russian Federation 119296

cito@list.ru

Nikolay N. Murashkin

National Medical Research Center for Children's Health
PhD, DM (Medicine), Professor, Head of the Research Institute of Pediatrics Dermatology, Dermatology department with laser surgery unit and children's skin pathology laboratory
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs
Sechenov First Moscow State Medical University
1 bilding 2 Lomonosovsky prospect Moscow Russian Federation 119296
m_nn2001@mail.ru

Tatiana V. Radygina
National Medical Research Center for Children's Health
Ph.D. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology
1 bilding 2 Lomonosovsky prospect Moscow Russian Federation 119296
tvsradigina@mail.ru

Olga V. Kurbatova
National Medical Research Center for Children's Health
Ph.D. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology
1 bilding 2 Lomonosovsky prospect Moscow Russian Federation 119296
putintseva@mail.ru