

УДК 616-092

Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе

Олисова О.Ю.¹, Кочергин Н.Г.¹, Парамонов А.А.¹, Логинов В.И.², Бурденный А.М.², Каюмова Л.Н.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Актуальность. Актуальной задачей для современных исследователей является поиск и анализ механизмов развития иммунозависимых заболеваний на молекулярном уровне. Это способствует обнаружению и разработке новых терапевтических мишеней, а также методов воздействия на них. Одним из таких заболеваний, которое представляет особый интерес в данном аспекте, является псориаз. Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, важную роль в патогенезе которого отводят Т-клеткам. Для псориаза характерны воспалительные инфильтраты в коже. В ряде исследований было показано, что в дермальных структурах пациентов, больных псориазом, обнаруживается повышение содержания некоторых клонов Т-клеток, несущих определенные Т-клеточные рецепторы. Однако большинство исследований репертуаров Т-клеточных рецепторов при псориазе выполнялось на малых выборках пациентов, также мало внимания уделялось взаимосвязям данных репертуаров с клиническими характеристиками заболевания.

Цели: на основании изучения результатов анализа массивного секвенирования нового поколения репертуара Т-клеточных рецепторов выявить специфические комбинации последовательностей, кодирующие Т-клеточные рецепторы, ассоциированные с псориазом в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Методы. В исследовании использован метод секвенирования нового поколения (NGS). В нашем исследовании мы на достаточной выборке (n = 20) исследовали репертуар Т-клеточных рецепторов у больных псориазом в пораженной и непораженной коже, а также проводили сравнение репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе с таковым в коже здоровых людей.

Результаты. Было показано, что у больных псориазом в пораженной коже содержится больше уникальных последовательностей Т-клеточных рецепторов по сравнению с непораженной кожей, а также по сравнению с кожей здоровых людей. Был обнаружен ряд последовательностей Т-клеточных рецепторов, присущих больным псориазом, а также показан ряд корреляций между количеством данных последовательностей в пораженной коже и индексом распространенности и тяжести псориаза (PASI).

Заключение: Данные результаты способствуют лучшему пониманию патогенеза псориаза и открывают возможности для изучения потенциальных терапевтических мишеней при данном заболевании.

Ключевые слова: высокопроизводительное секвенирование; псориаз; репертуар Т-клеточных рецепторов.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Парамонов А.А., Логинов В.И., Бурденный А.М., Каюмова Л.Н. Клинико-генетические ассоциации репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе. Название. Патогенез. 2023; 21(2): 47-54.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.47-54

Для корреспонденции: Парамонов Алексей Александрович, e-mail: paramonov_aleksey@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.03.2023

Clinical and genetic associations of T-cell receptors repertoire in psoriasis

Olisova O.Yu.¹, Kochergin N.G.¹, Paramonov A.A.¹, Loginov V.I.², Burdenny A.M.², Kayumova L.N.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Background. An urgent task for modern researchers is to identify and analyze the mechanisms of immune-dependent diseases at the molecular level. This contributes to the discovery and development of new therapeutic targets, as well as methods of influencing them. A disease of particular interest in this aspect is psoriasis. Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, in the pathogenesis of which an important role is attributed to T cells. Psoriasis is characterized by inflammatory infiltrates in the skin. A number of studies have found an increased content of some clones of T cells carrying certain T-cell receptors in dermal structures of patients with psoriasis. However, most studies of T-cell receptor repertoires in psoriasis have been performed on small patient samples, and little attention has been paid to the relationship of these repertoires with clinical characteristics of the disease.

Aims: To identify specific sequence combinations encoding the T-cell receptors associated with psoriasis as a potential therapeutic target based on the results of a new generation of massive sequencing analysis of the T-cell receptor repertoire.

Methods. The study used a next-generation sequencing (NGS) method. In our study, we examined the repertoire of T-cell receptors in psoriasis patients in affected and unaffected skin in a sufficient sample ($n = 20$) and compared the repertoire of T-cell receptors in psoriasis patients with that in the skin of healthy subjects.

Results. It was shown that psoriasis patients had more unique T-cell receptor sequences in the affected skin compared to unaffected skin, as well as compared to the skin of healthy subjects. A number of T-cell receptor sequences unique to psoriasis patients were found, and a number of moderate strength correlations between the number of these sequences in the affected skin and the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) were shown.

Conclusion: These results contribute to a better understanding of the pathogenesis of psoriasis and open opportunities for studying potential therapeutic targets in psoriasis.

Keywords: high-throughput sequencing; psoriasis; T-cell receptor repertoire.

For citation: Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Paramonov A.A., Loginov V.I., Burdennyi A.M., Kayumova L.N. [Clinical and genetic associations of T-cell receptors repertoire in psoriasis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(2): 47-54. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.47-54

For correspondence: Author Paramonov Alexey Alexandrovich, e-mail: paramonov_aleksey@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 20.03.2023

Введение

Псориаз – аутовоспалительное кожное заболевание многофакторной природы, в патогенезе которого весомую долю занимают генетические, метаболические, иммунологические и другие факторы. Данный дерматоз характеризуется повышенной пролиферацией клеток кожи, нарушением ороговения, воспалением в коже, а также развитием патологических процессов в различных органах и системах (коморбидности). В популяции псориаз встречается с частотой 2-3%, его распространенность выше у жителей Крайнего Севера [1]. Во всем мире растет с каждым годом число тяжелых форм заболевания, в том числе и тех, которые могут приводить к инвалидности человека (псориатический артрит, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз) [1]. В патогенезе псориаза большое значение уделяют Т-лимфоцитам. Приобретенный иммунный ответ осуществляется за счет данных клеток, которые распознают и уничтожают объекты, несущие чужеродные антигены. Т-лимфоциты имеют на поверхности специальные рецепторы для распознавания этих антигенов.

Т-клеточный рецептор является ключевой характеристикой Т-лимфоцита и представляет из себя белковую субстанцию из двух связанных между собой цепей. Для одного вида Т-клеток, так называемых Th2, характерны α и β цепи Т-клеточных рецепторов, а для другого вида Т-клеток, Th1, – γ и δ . Каждая цепь (α , β , γ , δ) состоит из расположенных снаружи вариационного и константного доменов, трансмембранного домена и короткого цитоплазматического участка [2].

Т-лимфоциты несут в себе ряд генов из суперсемейства иммуноглобулинов, которые способны создавать огромное разнообразие (репертуар) Т-клеточных рецепторов. В результате так называемой V(D)J-рекомбинации ряд генов из суперсемейства иммуноглобулинов вырезается и изменяется. Каждый ген состоит из набора сегментов, расположенных близко друг к другу. В процессе рекомбинации в ряде сегментов происходит удаление случайного числа нуклеотидов с концов сегментов и вставка произвольной длины между конца-

ми сегментов. Чтобы предотвратить aberrantную экспрессию, гены Т-клеточных рецепторов перестраиваются в определенной последовательности, так что $\alpha\beta$ Т-клетка не может коэкспрессировать рецептор $\gamma\delta$. Это обеспечивается сплайсингом локуса δ в $\alpha\beta$ Т-клетках, что позволяет транскрибировать только неспаренную γ -цепь в $\alpha\beta$ Т-клетках.

Во время созревания Т-клеток идет рекомбинация генов для β и $\gamma:\delta$ цепей одновременно. Если γ и δ цепи появляются раньше β цепи, то образованный $\gamma:\delta$ рецептор даёт сигнал об остановке реорганизации генов β цепи и появляется $\gamma:\delta$ Т-лимфоцит [2]. Если β цепь появляется раньше комплекса $\gamma:\delta$, то она образует комплекс с α цепью и появляется $\alpha:\beta$ рецептор, который сигнализирует клетке об остановке рекомбинации генов β , γ и δ цепей и запуске пролиферации [2].

Т-клеткам стали уделять большое значение в патогенезе псориаза после того, как была продемонстрирована высокая эффективность циклоспорина для его лечения [2]. В ряде исследований показано, что подтипы клеток Th17 и Tc17 являются одними из ключевых участников в развитии и поддержании воспаления при псориазе, а высокая эффективность современной терапии, направленной на ось ИЛ-17/ИЛ-23, подтверждает эти данные [2-9]. Однако, в ряде исследований продемонстрированы и другие источники запуска выработки ИЛ-17 как важного медиатора воспаления при псориазе [2].

В ряде исследований было показано, что при псориазе важную роль имеют $\gamma\delta$ Т-клетки, которые могут быть источником ИЛ-17 [10-13]. Среди изученных разновидностей $\gamma\delta$ Т-клеток особое внимание уделялось находящимся в коже $\gamma\delta 2$ Т-клеткам [14]. В других исследованиях было продемонстрировано повышение содержания ряда последовательностей Т-клеточного рецептора $\alpha\beta$ в коже больных псориазом. Результаты данных исследований весьма противоречивы и это, вероятно, связано с тем, что они были проведены на малых выборках пациентов и с отсутствием сводных данных по другим исследованиям.

Анализ репертуара Т-клеточных рецепторов чаще всего проводят с использованием ПЦР-амплификации области, определяющей комплементарность Т-клеточного рецептора – CDR3. CDR3 является наиболее разнообразной областью Т-клеточного рецептора и наиболее важной для распознавания антигена. Данный метод используется для характеристики Т-клеточных репертуаров при псориазе [15-17].

Однако, на сегодняшний день антиген или иная причина образования воспалительного инфильтрата в коже при псориазе не установлена, поэтому возможным путем её определения может стать выявление специфических комбинаций Т-клеточных рецепторов, связанных с заболеванием, при выявлении специфического антигена, который вызывает ошибочное реагирование Т-клеток. Разработка лекарственной терапии, имеющей цель заблокировать ошибочную реакцию Т-клеток, позволит добиться существенных успехов в лечении аутоиммунных заболеваний. Поэтому внимание современных исследований уже сейчас должно быть направлено на исследование Т-клеточных рецепторов при псориазе.

В будущем исследование репертуара Т-клеточных рецепторов даст возможность проводить мониторинг протекания ряда болезней и их динамики под действием проводимого лечения. Более того, изучение репертуара Т-клеточных рецепторов может использоваться для множества других кожных заболеваний, например экземы, атопического дерматита и ряда других заболеваний, связанных с неправильным распознаванием белковых субстанций рецепторами Т-клеток.

Цель исследования: на основании изучения результатов анализа массивного секвенирования нового поколения установить особенности репертуара Т-клеточных рецепторов в пораженной и непораженной коже у пациентов с псориазом.

Материалы и методы исследования

Для изучения репертуара Т-клеточных рецепторов у больных псориазом в пораженной и непораженной коже было отобрано 20 человек, у которых был диагностирован вульгарный псориаз, а также отобрано 7 человек из группы здоровых добровольцев, у которых псориаз отсутствовал.

Пациенты, включенные в исследование, проходили обследование и лечение в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Все пациенты и здоровые добровольцы подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 11–14 от 12.11.2014.

Забор биоптатов кожи проводили под местной анестезией 2% раствора лидокаина. Образцы отбирали из участков кожи с наибольшей яркостью высыпаний, остротой процесса и шелушением. Из непораженной кожи – на расстоянии 3-4 см от видимых псориатических высыпаний. Измельчение биоптата осуществлялось на лабораторном гомогенизаторе Tissue Lyser LT (QIAGEN, США) до полной гомогенизации образца. РНК получали с помощью набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Библиотеки кДНК на основе полученной РНК синтезировали методом быстрой амплификации 5'-концов кДНК (5'-RACE) с набором реактивов Mint-2 cDNA synthesis kit (Евроген) в соответствии с рекомендациями производителя. Визуализацию продуктов реакции проводили с помощью электрофореза фрагментов ДНК, выделенной из биоптатов кожи после каждого раунда ПЦР. Для подготовки к секвенированию применялся набор NEBNext DNA Library Prep Master Mix Set for Illumina (NEB, США). Подготовленная библиотека секвенирована на аппарате Illumina HiSeq 2000, длина прочтения составила 100 нуклеотидов.

Индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) позволяет комплексно оценить эритему, инфильтрацию, шелушение и площадь псориатических высыпаний. Данный индекс рассчитывался по методике, приведенной в клинических рекомендациях по лечению больных псориазом [18].

Оценку разнообразия репертуара Т-клеточных рецепторов проводили с помощью индекса разнообразия Шеннона, который рассчитывали по следующей формуле:

$$H = - \sum_{i=1}^S p_i \cdot \ln p_i$$

где H – индекс разнообразия Шеннона; Σ – сумма клонов от 1 до S ; S – количество клонов, $p_i = n_i/N$ – доля определенной последовательности, \ln – натуральный логарифм, n_i – численность i -ой последовательности, N – общая численность последовательностей.

Для обработки данных секвенирования использовали программу MIGEC. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 13 и SPSS Statistics 17.0, Mann-Whitney U Test Calculator. Проводили расчеты медиан и квартилей (Me [Q25; Q75]), коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, значений U -критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования

Общее количество прочтений CDR3 для β -цепи составило $9,7 \times 10^7$. Наибольшее количество уникальных последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, определяется в очагах пораженной кожи у больных псориазом (ПК) по сравнению с

не пораженной псориазом кожей (НК) и кожей здоровых добровольцев (З). На **рис. 1** показано сравнительное число уникальных последовательностей, кодирующих CDR3 для β -цепи TCR в 0,2 см² образца эпитопа кожи.

Индекс разнообразия Шеннона (H), рассчитанный для репертуара Т-клеточных рецепторов по фрагменту CDR3 для β -цепи у больных псориазом оказался несколько выше, чем у здоровых добровольцев. Его значения для больных псориазом и для здоровых добровольцев составили 2,35 [2,175 2,5] и 1,5 [1,4; 1,625] соответственно ($p < 0,05$).

Также был обнаружен ряд последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, которые соответствовали следующим критериям: 1) обнаружива-

лись у больных псориазом и отсутствовали у здоровых добровольцев, 2) преобладали в пораженной коже у больных псориазом. Некоторые последовательности присутствовали практически у всех обследуемых (до 90%: 18 из 20 человек, включенных в исследование). Также была определена аминокислотная структура для данных последовательностей. Обнаруженные последовательности, которые соответствовали перечисленным выше критериям представлены в **табл. 1**.

Далее были рассчитаны доли содержания данных последовательностей в пораженной (ПК) и непораженной коже (НК) у больных псориазом. Для некоторых последовательностей превышение их содержания в пораженной коже (ПК/НК) доходило до нескольких тысяч раз. Данные представлены в **табл. 2**.

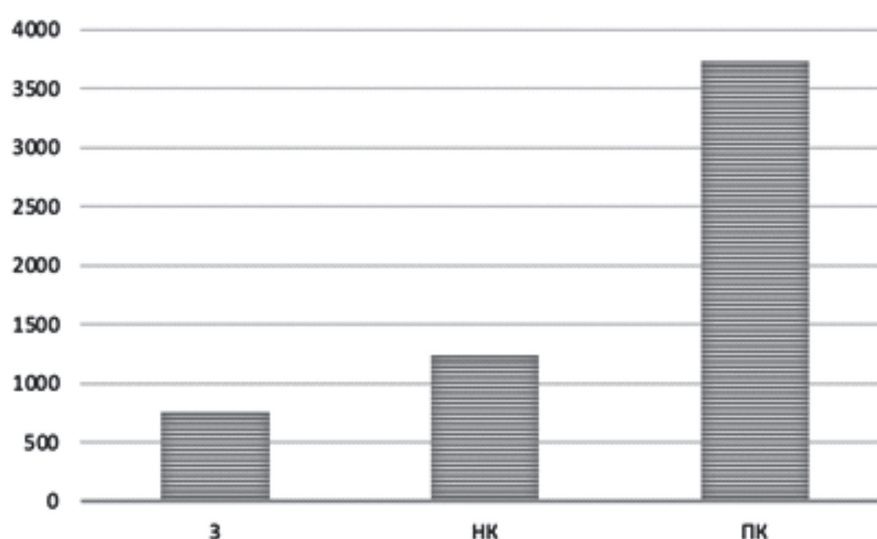


Рис. 1. Количество уникальных последовательностей, кодирующих CDR3 для β -цепи TCR в коже здоровых добровольцев (З), непораженной (НК) и пораженной (ПК) коже пациентов с псориазом, определяемых по β -цепи.

Таблица 1.

Нуклеотидные и аминокислотные последовательности Т-клеточных рецепторов, которые обнаруживались в коже у больных псориазом и отсутствовали у здоровых добровольцев

Количество пациентов, чел. (%)	Нуклеотидная последовательность	Аминокислотная последовательность
18 (90%)	TGTGCCAGCAGATCCGGGACAGGGAGCAATCAG	CASRSGTGSNQ
18 (90%)	TGTGCTAGTGCCCCGAGACAGGGATCTATGGCTACACCTTC	CASGPETGIYGYTF
18 (90%)	TGTGCCAGCAGC TTTCAAGGTTATACCCAGTAC	CASSFQGYTQY
17 (85%)	TGTGCCAGCAGCCTTAGCGGTCAAGTTATTATAGAC	CASSLSGQVIID
17 (85%)	TGTGCCAGCAGTTCGGGCCTGCTTGATCAGCCCCAGCATTTT	CASSSGLLDQPQHF
14 (70%)	TGTGCCAGCAGCTCCCTTACTCTAGACGGAACACTGAAGCTTTC	CASSLYSRRNTEAF
12 (60%)	TGTGCCAGCAGTACCCCAACGGGACTATCAGACACAGATACGCAG	CASSTPTGLSDTDTQ
11 (55%)	TGTGCCAGCAGCGTAGGACAGGGTCTCGACGAGCAG	CASSVQGLDEQ
9 (45%)	TGTGCCAGCAGCGTTGTTTACGGATCTATTCGCAGATCG	CASSVYGSIRRS
9 (45%)	TGTGCCAGCAGCTACCCAGAAGGACAGGGAGCCTACGAG	CASSYPEGQAYE
9 (45%)	TGTGCCAGCAGTACTCCCCGGGGGAACTGAAGCTTTCTTT	CASSYSPGGNTEAFF
9 (45%)	TGTGCCAGCTGGGACGCGATTGTTGGTTCAAGATATTT	CASWDAIVGSRY

Обсуждение

На следующем этапе был осуществлен поиск ассоциаций между превышением содержания данных нуклеотидных последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, и клиническими параметрами заболевания, рассчитанными по значению индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI). Данные представлены на **рис. 2**. В результате были обнаружены корреляции для некоторых последовательностей с индексом PASI: чем выше было превышение доли содержания нуклеотидной последовательности в пораженной коже по сравнению с непораженной, тем выше было значение индекса PASI.

В данном исследовании было показано, что количество уникальных последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы, в поражённой коже больных псориазом, превышает таковое в непоражённой коже у данных больных, а также превышает количество данных последовательностей у здоровых добровольцев с отсутствием псориаза. Это наблюдение позволило высказать предположение о том, что в поражённую кожу мигрируют определённые клоны Т-клеток, несущие на своей поверхности определённые Т-клеточные

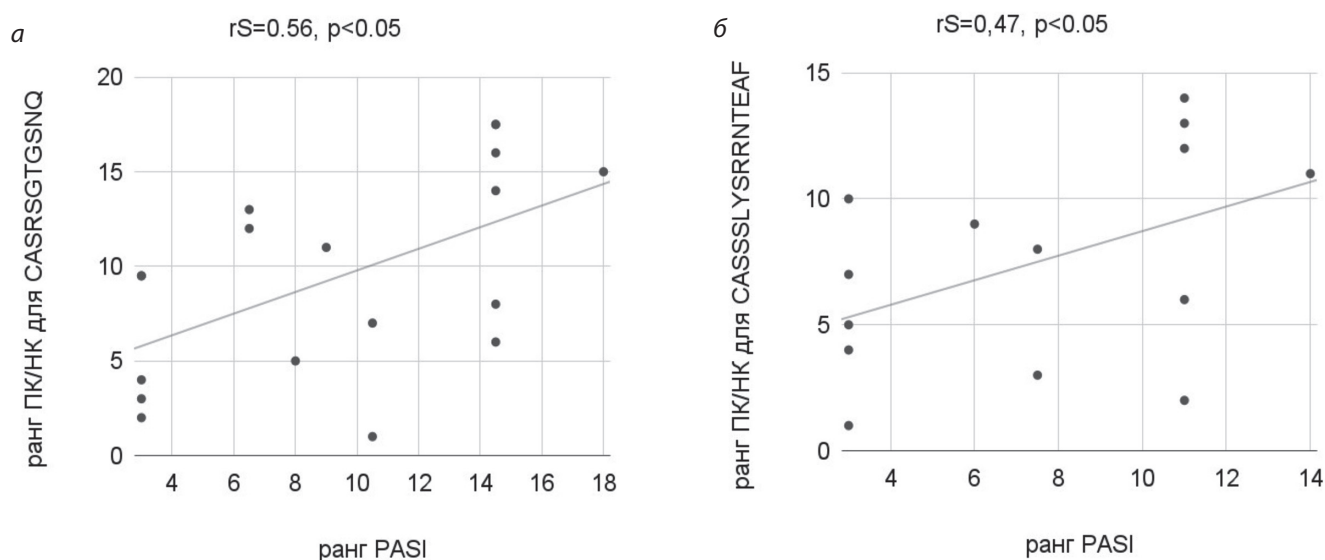


Рис. 2. Результаты поиска взаимосвязей между превышением содержания нуклеотидных последовательностей в пораженной коже (ПК/НК) и значением индекса PASI. Представлены значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена а) для последовательности CASRSGTGSNQ, б) для последовательности CASSLYSRRNTEAF.

Таблица 2.

Доли наиболее представленных нуклеотидных последовательностей CDR3-участков для β -цепи TCR, представленность которых в пораженной коже была значительно выше, чем в непораженной коже, и которые отсутствовали в коже здоровых добровольцев (Me [Q25; Q75])

Доля в образце		Отношение ПК/НК	Аминокислотная последовательность
Пораженная кожа (ПК)	Непораженная кожа (НК)		
0,00782 [0,00212; 0,01378]	6,98E-05 [1,21E-05; 2,32E-04]	112	CASRSGTGSNQ
0,00757 [0,00652; 0,01371]	1,22E-06 [8,34E-07; 4,21E-05]	6204	CASGPETGIYGYTF
0,00738 [0,00323; 0,0137]	9,89E-07 [1,35E-07; 4,43E-05]	7462	CASSFQGYTQY
0,00522 [0,00147; 0,08324]	7,69E-06 [2,47E-08; 7,11E-04]	678	CASSLSGQVIID
0,005 [0,00376; 0,09478]	3,95E-07 [1,34E-08; 3,56E-06]	12658	CASSGLLDQPQHF
0,00486 [0,00156; 0,08341]	1,67E-06 [8,34E-07; 4,21E-05]	2910	CASSLYSRRNTEAF
0,0046 [0,00223; 0,009348]	8,38E-07 [8,34E-07; 4,21E-05]	5489	CASSTPTGLSDTDTQ
0,00283 [0,00067; 0,01328]	4,45E-06 [2,54E-07; 8,54E-04]	635	CASSVGQLDEQ
0,00211 [0,002; 0,0137]	3,84E-06 [8,34E-07; 4,21E-05]	549	CASSVYGSIRRS
0,00198 [0,00094; 0,0137]	8,55E-07 [7,33E-07; 5,87E-06]	2310	CASSYPEGQGAYE
0,00123 [0,00032; 0,01084]	6,67E-07 [1,31E-07; 8,13E-05]	1844	CASSYSPGGNTEAFF
0,00110 [0,00047; 0,00561]	3,35E-07 [8,65E-08; 5,88E-06]	3283	CASWDAIVGSRY

рецепторы, которые могут отвечать за распознавание в коже одного или нескольких антигенов, ассоциированных с псориазом.

Кроме того, повышенное значение индекса разнообразия Шеннона (H), рассчитанного для репертуара Т-клеточных рецепторов у больных псориазом по сравнению со здоровыми добровольцами, свидетельствует о том, что в коже больных псориазом имеются в небольшом количестве клонотипы Т-клеток, сильно выдающиеся по количеству среди всех других клонотипов Т-клеток, а также о том, что в коже при данном заболевании присутствует большое количество клонотипов Т-клеток, представленных в незначительном количестве. Таким образом, распределение клонотипов Т-клеток при псориазе неравномерное. Данный факт дополнительно свидетельствует о том, что в пораженную кожу мигрируют определенные клоны Т-клеток.

Определить последовательность, кодирующую Т-клеточный рецептор, общую для всех 20 больных псориазом нам не удалось. Однако был обнаружен ряд последовательностей, общих для большинства пациентов из выборки. Так, некоторые последовательности обнаруживались у 90% больных (18 человек из 20). Данное наблюдение может говорить о том, что в коже отсутствует единый, общий для псориаза антиген. Возможно, что их присутствует несколько или о том, что данные антигены могут варьировать от пациента к пациенту.

Сравнительное изучение количества последовательностей, кодирующих Т-клеточные рецепторы в поражённой и непоражённой коже, показало наличие ряда последовательностей, присутствовавших только у больных псориазом, при этом представленность данных последовательностей в поражённой коже было значительно выше. Данное наблюдение может говорить о том, что обнаруженные последовательности имеют патогенетическую связь с развитием и поддержанием воспаления при псориазе.

Для ряда последовательностей было показано существование корреляций между превышением содержания данных последовательностей в поражённой коже по сравнению с непоражённой и индексом распространённости и тяжести псориаза (PASI). Данное наблюдение дополнительно подтверждает патогенетическую связь обнаруженных последовательностей с развитием и поддержанием воспаления при псориазе.

Заключение

Таким образом, были выявлены отдельные последовательности Т-клеточных рецепторов, представленность которых в поражённой коже значимо выше, чем в непоражённой коже, при положительной корреляции с показателями индекса PASI: чем больше превышение представленности данных последовательностей в поражённой коже по сравнению с непоражённой, тем выше тяжесть кожных проявлений заболевания, оценива-

емая по индексу PASI, что свидетельствует об ассоциации данных последовательностей с псориазом.

Кроме того, репертуар Т-клеточных рецепторов больных вульгарным псориазом характеризуется большим разнообразием по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, что свидетельствует о тенденции к формированию поликлонального воспалительного инфильтрата при псориазе.

Авторский вклад

Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г. — общее руководство, написание текста, анализ результатов; Парамонов А.А., Каюмова Л.Н. — написание текста, анализ результатов; Логинов В.И., Бурденный А.М. — редакторская правка, научное консультирование.

Список литературы

1. Знаменская Л.Ф., Егорова Ю.Ю., Зитнер С.В. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 2: 13–17.
2. Ellis C.N., Fradin M.S., Messana J.M., Brown M.D., Siegel M.T., Hartley A.H., Rocher L.L., Wheeler S., Hamilton T.A., Parish T.G., et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324(5): 277–284. DOI: 10.1056/NEJM199101313240501
3. Thaçi D., Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Vanaclocha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A., Hugot S., You R., Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73(3): 400–409. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.013
4. Cheuk S., Wikén M., Blomqvist L., Nylén S., Talme T., Ståhle M., Eidsmo L. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J. Immunol.* 2014; 192(7): 3111–3120. DOI: 10.4049/jimmunol.1302313
5. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K., Puig L., Nakagawa H., Spelman L., Sigurgeirsson B., Rivas E., Tsai T.F., Wasel N., Tying S., Salko T., Hampele I., Notter M., Karpov A., Helou S., Papavassilis C.; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(4): 326–338. DOI: 10.1056/NEJMoa1314258
6. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., Kavanaugh A., Ritchlin C.T., Rahman P., van der Heijde D., Landewé R., Conaghan P.G., Gotlieb A.B., Richards H., Pricop L., Ligozio G., Patekar M., Mpfu S.; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386(9999): 1137–1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
7. Papp K.A., Leonardi C., Menter A., Ortonne J.P., Krueger J.G., Kricorian G., Aras G., Li J., Russell C.B., Thompson E.H., Baumgartner S. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(13): 1181–1189. DOI: 10.1056/NEJMoa1109017
8. Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., Langley R.G., Luger T., Ohtsuki M., Reich K., Amato D., Ball S.G., Braun D.K., Cameron G.S., Erickson J., Konrad R.J., Muram T.M., Nickoloff B.J., Osuntokun O.O., Secrest R.J., Zhao F., Mallbris L., Leonardi C.L.; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 345–356. DOI: 10.1056/NEJMoa1512711
9. Wang E.A., Suzuki E., Mavarakis E., Adamopoulos I.E. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis. *Eur. J. Rheumatol.* 2017; 4(4): 272–277. DOI: 10.5152/eurjrheum.2017.17037
10. Sivamani R.K., Goodarzi H., Garcia M.S., Raychaudhuri S.P., Wehrli L.N., Ono Y., Mavarakis E. Biologic therapies in the treatment of

- psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 44(2): 121–140. DOI: 10.1007/s12016-012-8301-7
11. Cai Y., Shen X., Ding C., Qi C., Li K., Li X., Jala V.R., Zhang H.G., Wang T., Zheng J., Yan J. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity.* 2011; 35(4): 596–610. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.08.001
 12. Yoshiki R., Kabashima K., Honda T., Nakamizo S., Sawada Y., Sugita K., Yoshioka H., Ohmori S., Malissen B., Tokura Y., Nakamura M. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(7): 1912–1921. DOI: 10.1038/jid.2014.98
 13. Hartwig T., Pantelyushin S., Croxford A.L., Kulig P., Becher B. Dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells establish long-lived memory in the skin. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45(11): 3022–3033. DOI: 10.1002/eji.201545883
 14. Laggner U., Di Meglio P., Perera G.K., Hundhausen C., Lacy K.E., Ali N., Smith C.H., Hayday A.C., Nickoloff B.J., Nestle F.O. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V γ 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J. Immunol.* 2011; 187(5): 2783–2793. DOI: 10.4049/jimmunol.1100804
 15. Chang Y.T., Liu H.N., Shiao Y.M., Lin M.W., Lee D.D., Liu M.T., Wang W.J., Wu S., Lai C.Y., Tsai S.F. A study of PSORS1C1 gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(1): 90–96. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06570.x
 16. Menssen A., Trommler P., Vollmer S., Schendel D., Albert E., G \ddot{u} rtler L., Riethm \ddot{u} ller G., Prinz J.C. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J. Immunol.* 1995; 155(8): 4078–4083.
 17. Vollmer S., Menssen A., Prinz J.C. Dominant lesional T cell receptor rearrangements persist in relapsing psoriasis but are absent from nonlesional skin: evidence for a stable antigen-specific pathogenic T cell response in psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(5): 1296–1301. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01494.x
 18. Псориаз. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_2 Дата обращения: 07.02.2023
- of two phase 3 trials. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(4): 326–338. DOI: 10.1056/NEJMoa1314258
6. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., Kavanaugh A., Ritchlin C.T., Rahman P., van der Heijde D., Landew \acute{e} R., Conaghan P.G., Gottlieb A.B., Richards H., Pricop L., Ligozio G., Patekar M., Mpfu S.; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386(9999): 1137–1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
 7. Papp K.A., Leonardi C., Menter A., Ortonne J.P., Krueger J.G., Kricorian G., Aras G., Li J., Russell C.B., Thompson E.H., Baumgartner S. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(13): 1181–1189. DOI: 10.1056/NEJMoa1109017
 8. Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., Langley R.G., Luger T., Ohtsuki M., Reich K., Amato D., Ball S.G., Braun D.K., Cameron G.S., Erickson J., Konrad R.J., Muram T.M., Nickoloff B.J., Osuntokun O.O., Secrest R.J., Zhao F., Mallbris L., Leonardi C.L.; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 345–356. DOI: 10.1056/NEJMoa1512711
 9. Wang E.A., Suzuki E., Maverakis E., Adamopoulos I.E. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis. *Eur. J. Rheumatol.* 2017; 4(4): 272–277. DOI: 10.5152/eurjrheum.2017.17037
 10. Sivamani R.K., Goodarzi H., Garcia M.S., Raychaudhuri S.P., Wehrli L.N., Ono Y., Maverakis E. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 44(2): 121–140. DOI: 10.1007/s12016-012-8301-7
 11. Cai Y., Shen X., Ding C., Qi C., Li K., Li X., Jala V.R., Zhang H.G., Wang T., Zheng J., Yan J. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity.* 2011; 35(4): 596–610. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.08.001
 12. Yoshiki R., Kabashima K., Honda T., Nakamizo S., Sawada Y., Sugita K., Yoshioka H., Ohmori S., Malissen B., Tokura Y., Nakamura M. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(7): 1912–1921. DOI: 10.1038/jid.2014.98
 13. Hartwig T., Pantelyushin S., Croxford A.L., Kulig P., Becher B. Dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells establish long-lived memory in the skin. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45(11): 3022–3033. DOI: 10.1002/eji.201545883
 14. Laggner U., Di Meglio P., Perera G.K., Hundhausen C., Lacy K.E., Ali N., Smith C.H., Hayday A.C., Nickoloff B.J., Nestle F.O. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V γ 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J. Immunol.* 2011; 187(5): 2783–2793. DOI: 10.4049/jimmunol.1100804
 15. Chang Y.T., Liu H.N., Shiao Y.M., Lin M.W., Lee D.D., Liu M.T., Wang W.J., Wu S., Lai C.Y., Tsai S.F. A study of PSORS1C1 gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(1): 90–96. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06570.x
 16. Menssen A., Trommler P., Vollmer S., Schendel D., Albert E., G \ddot{u} rtler L., Riethm \ddot{u} ller G., Prinz J.C. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J. Immunol.* 1995; 155(8): 4078–4083.
 17. Vollmer S., Menssen A., Prinz J.C. Dominant lesional T cell receptor rearrangements persist in relapsing psoriasis but are absent from nonlesional skin: evidence for a stable antigen-specific pathogenic T cell response in psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(5): 1296–1301. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01494.x
 18. [Psoriasis. Clinical guidelines]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_2 Retrieved: 07.02.2023 (in Russian)

References

1. Znamenskaya L.F., Egorova Yu.Yu., Zitner S.V. [The mechanism of realization of the biological action of the tumor necrosis factor- α in psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Dermatology and Venereology Bulletin]*. 2011; 2: 13–17. (in Russian)
2. Ellis C.N., Fradin M.S., Messana J.M., Brown M.D., Siegel M.T., Hartley A.H., Rocher L.L., Wheeler S., Hamilton T.A., Parish T.G., et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324(5): 277–284. DOI: 10.1056/NEJM199101313240501
3. Tha \acute{c} i D., Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Vanaclocha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A., Hugot S., You R., Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73(3): 400–409. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.013
4. Cheuk S., Wik \acute{e} n M., Blomqvist L., Nyl \acute{e} n S., Talme T., St \ddot{a} hle M., Eidsmo L. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J. Immunol.* 2014; 192(7): 3111–3120. DOI: 10.4049/jimmunol.1302313
5. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K., Puig L., Nakagawa H., Spelman L., Sigurgeirsson B., Rivas E., Tsai T.F., Wasel N., Tying S., Salko T., Hampele I., Notter M., Karpov A., Helou S., Papavassilis C.; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results

Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Кочергин Николай Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>

Парамонов Алексей Александрович — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-0441-314X>

Логонов Виталий Игоревич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Бурдённый Алексей Михайлович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Каюмова Ляйля Наилевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>