

УДК 612.112:616.517

РОЛЬ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ В МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ В КАПИЛЛЯРЫ ПАПУЛЫ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

© 2018 г. С. Л. Кашутин, А. К. Шерстенникова, *В. И. Николаев, В. С. Неклюдова,
Л. Л. Шагров, Н. А. Шутский, *С. В. Ключарева, *В. А. Пирятинская

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск;
*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Процессы миграции лейкоцитов в псориазическую папулу являются важными механизмами в развитии иммунных реактивных изменений. Актуальность их исследования обусловлена поиском клинически значимых мишеней для противовоспалительной терапии, в роли которых могут выступать молекулы адгезии. *Цель* исследования – изучение роли молекул адгезии в механизмах миграции лейкоцитов крови в капилляры папулы у больных псориазом. *Методы*. Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 пациентов, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом, и 50 практически здоровых лиц (контрольная группа). На мазках венозной крови, взятой из кубитальной вены, и крови, полученной в виде феномена точечного кровотечения псориазической триады, локализованной на предплечье, определяли содержание нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. Осуществляли их морфологическую дифференцировку. На проточном цитометре FC-500 фирмы BeckmanCoulter (США) определяли количество нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов венозной крови, содержащих молекулы L-селектина (CD62L), LFA-1 (CD11a), LFA-3 (CD58), ICAM-1 (CD54), PECAM-1– (CD31). *Результаты*. Установлено, что капиллярная кровь псориазической папулы характеризуется более низким содержанием нейтрофилов с преобладанием 2-сегментных форм; содержанием моноцитов, в 3 раза превышающим уровень венозной крови за счет увеличения содержания полиморфно-ядерных форм; а также увеличением количества больших лимфоцитов. На этапе «роллинга» у больных псориазом наблюдалась тенденция к увеличению концентрации нейтрофилов, несущих молекулу L-селектина. Выявлено понижение экспрессии молекул ICAM-1 и LFA-3 на нейтрофилах, участвующих в этапе «прочной адгезии». На этапе «трансмиграции» зафиксировано статистически значимое снижение концентрации молекулы PECAM-1 на нейтрофилах. *Выводы*. Механизмы экспрессии молекул адгезии у разных популяций лейкоцитов различаются, что обеспечивает точную настройку миграции сквозь эндотелий. Эти реакции ведут к прогрессированию иммунного воспаления, каждая стадия которого имеет свои маркеры – клеточные молекулы адгезии.

Ключевые слова: нейтрофилы лимфоциты, моноциты, молекулы адгезии, псориаз

THE ROLE OF ADHESION MOLECULES IN THE MIGRATION OF LEUKOCYTES FROM THE BLOOD TO THE CAPILLARIES OF PAPULES IN PATIENTS WITH PSORIASIS

S. L. Kashutin, A. K. Sherstennikova, *V. I. Nikolaev, V. S. Neklyudova, L. L. Shagrov,
N. A. Shutsky, *S. V. Klyuchareva, *V. A. Pyryatynsky

Northern State Medical University, Arkhangelsk;
*North-Western I. I. Mechnikov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The processes of leukocytes' migration to the psoriatic papule are important mechanisms in the development of immune reactive changes. The research relevance is determined by search for clinically significant targets for anti-inflammatory therapy (for ex. adhesion molecules). *The aim* of the study was to investigate the role of adhesion molecules in the mechanisms of blood leukocytes migration to papule capillaries in patients with psoriasis. *Methods*: Clinical immunological examination of 82 patients suffering from psoriasis vulgaris and exudative and 50 practically healthy people (a control group) was carried out. The content of neutrophils, monocytes, and lymphocytes was determined on the smears of venous blood and blood obtained as a phenomenon of pinpoint bleeding of the psoriatic triad localized on forearm. Their morphological differentiation was performed. The number of neutrophils, monocytes and lymphocytes of venous blood containing molecules of L-selectin (CD62L), LFA-1 (CD11a), LFA-3 (CD58), ICAM-1 (CD54), PECAM-1- (CD31) was determined on a flow cytometer FC-500, BeckmanCoulter (USA). *Results*: It was stated that the capillary blood of psoriatic papules was characterized by a lower content of neutrophils with a predominance of 2-segmental forms; the content of monocytes was 3 times higher than the level of venous blood due to an increase in the level of polymorphonuclear forms; as well as an increase in the number of large lymphocytes. At the stage of "rolling" an increasing tendency to the concentration of neutrophils carrying the l-selectin molecule were observed in patients with psoriasis. A decrease in the expression of ICAM-1 and LFA-3 molecules on neutrophils involved in the "stable adhesion" stage was revealed. A statistically significant decrease in the concentration of PECAM-1 molecule on neutrophils was stated at the "transmigration" stage. *Conclusions*: The mechanisms of adhesion molecule expression in different leukocyte populations differ, which ensures accurate adjustment of migration through the endothelium. These reactions lead to the progression of immune inflammation, each stage of which has its own markers, such as cellular adhesion molecules.

Key words: neutrophils, lymphocytes, monocytes, adhesion molecules, psoriasis

Библиографическая ссылка:

Кашутин С. Л., Шерстенникова А. К., Николаев В. И., Неклюдова В. С., Шагров Л. Л., Шутский Н. А., Ключарева С. В., Пирятинская В. А. Роль молекул адгезии в миграции лейкоцитов крови в капилляры папулы у больных псориазом // Экология человека. 2018. № 11. С. 37–43.

Kashutin S. L., Sherstennikova A. K., Nikolaev V. I., Neklyudova V. S., Shagrov L. L., Shutsky N. A., Klyuchareva S. V., Pyryatynsky V. A. The Role of Adhesion Molecules in the Migration of Leukocytes from the Blood to the Capillaries of Papules in Patients with Psoriasis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 11, pp. 37-43.

Формирование псориазической папулы связано, с одной стороны, с изменением кинетики кератиноцитов, проявляющимся акантозом, гиперкератозом и паракератозом, а также папилломатозом, с другой — с инфильтрацией сосочков дермы и эпидермиса, в меньшей степени верхних отделов сетчатой дермы нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами [5, 8].

Движение лейкоцитов в очаг поражения начинается с серии адгезионных событий, каждое из которых касается лейкоцитов определенного типа: нейтрофилов, моноцитов или лимфоцитов. Нейтрофильные лейкоциты, покинув микроциркуляторное русло, больше в него никогда не возвращаются, тогда как моноциты и лимфоциты возвратиться способны [7].

Процесс миграции лейкоцитов в ткани представляет собой трехступенчатый процесс, включающий скольжение — «роллинг» — лейкоцитов по поверхности эндотелия с последующей фазой «прочной адгезии» и заканчивающийся фазой «трансммиграции» лейкоцитов через эндотелий капилляров [3, 4]. Циркулирующие адгезионные молекулы способствуют миграции в очаг воспаления и закреплению лейкоцитов на эндотелии. Молекула L-селектина опосредует эффект «катящихся» лейкоцитов вдоль сосудистой стенки микроциркуляторного русла — феномен, который многие исследователи рассматривают как «первый шаг» адгезии лейкоцитов к эндотелию, что, в свою очередь, приводит к их накоплению в зоне воспаления. Молекула ICAM-1 способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, связываясь с LFA-1 и LFA-3, а также в механизмах взаимодействия антигенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами (формирование иммунного сигнала). Полагают, что под влиянием клеточных молекул адгезии ICAM-1 прогрессирует дисфункция эндотелия, что ведет к развитию воспаления в сосудистой стенке, инфильтрации ее лейкоцитами. Молекула PECAM-1 играет важную роль в процессе трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, Блокирование PECAM-1 (CD31) моноклональными антителами приводит к «задержке» лейкоцитов на апикальной поверхности эндотелиальной клетки [15].

Гистогематогенный обмен в коже осуществляется в капиллярах артериального типа, локализующихся в сосочках дермы, кожных железах и волосных фолликулах, а также в посткапиллярных венулах, локализующихся в верхних отделах сетчатой дермы [11–14]. Следует отметить, что волосные фолликулы и кожные железы в псориазический процесс не вовлечены [6].

С учетом того, что процессы миграции клеток крови из микроциркуляторного русла являются немаловажным механизмом в развитии иммунных реактивных изменений, определяющих сохранение гомеостаза, сведения относительно соотношения уровня и качества иммунных реакций в коже и периферической крови представляют, несомненно, теоретический и практический интерес. С одной стороны, соотношение уровня и качества иммунных реактивных реакций в коже с таковыми во внутренней среде организма позволяет судить о влиянии кожи как иммунного органа. С другой стороны, необходимость в изучении

механизмов миграции и рециркуляции обусловлена поиском клинически значимых мишеней для противовоспалительной терапии, в роли которых могут выступать молекулы адгезии.

Значимость результатов исследования в определенной степени обусловлена адекватностью выбранной методики. Исходя из этого, целью исследования было изучение роли молекул адгезии в механизмах миграции лейкоцитов крови в капилляры папулы у больных псориазом. Капиллярная кровь с поверхности псориазической папулы выделяется в ходе определения псориазической триады, когда последовательно при поскабливании появляются феномены стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения [5, 11].

Методы

Проведено клиничко-иммунологическое обследование 82 пациентов (39 женщин и 43 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии. Давность заболевания составила от 3 месяцев до 10 лет. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц (28 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет, не имеющих на момент обследования острых хронических заболеваний или их обострения. Различий по полу не было установлено.

Обследование проводили с письменного согласия респондентов, с соблюдением основных норм биоэтической этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями на 2008 год).

На мазках венозной крови, взятой из кубитальной вены, и крови, полученной в виде феномена точечного кровотечения псориазической триады с поверхности псориазической папулы, локализованной на предплечье, зафиксированных в смеси Никифорова и окрашенных по Романовскому — Гимзе, определяли содержание нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов. В микроскопическом мазке венозной крови и крови, выделяемой с поверхности псориазической папулы, подсчитывали среднее количество фрагментов ядра у 100 нейтрофильных лейкоцитов. Индекс сегментации нейтрофилов изучали по формуле [2]:

$$\text{Индекс сегментации} = \frac{1x + 2x + 3x + 4x + 5x}{100},$$

где x — количество сегментов в ядре нейтрофила.

В соответствии с методом, предложенным О. П. Григоровой [1], проводили дифференцировку моноцитов по морфологии ядра на промоноциты, собственно моноциты и полиморфно-ядерные моноциты. При изучении лимфоцитогаммы дифференцировали лимфоциты по величине клетки с учетом размеров цитоплазмы: малые лимфоциты — до 8 мкм, средние

– от 8 до 12 мкм, большие – больше 12 мкм [9].

На проточном цитометре FC-500 фирмы BeckmanCoulter (США) определяли количество нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов венозной крови, содержащих молекулы L-селектина (CD62L, FITC), LFA-1 – *Lymphocyte Function-Associated antigen, 1* (CD11a, FITC), LFA-3 – *Lymphocyte Function-Associated antigen, 3* (CD58, FITC), ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule-1* (CD54, FITC), PECAM-1 – *Platelet/Endothelium Cell Adhesion Molecule* (CD31, FITC).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью SPSS 13.0 for Windows. Распределение параметров было ненормальным, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (Me) и межквартильного интервала (25 и 75 процентиля). Вероятность различий оценивали по непараметрическим критериям Колмогорова – Смирнова (Z) и Вилкоксона (W). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ρ).

Результаты

Непосредственно в очаге поражения – в крови псориатической папулы концентрация нейтрофильных лейкоцитов (рис. 1) была заметно ниже, чем в венозной: 36,32 (22,86; 43,02) % против 56,0 (51,0; 63,0) %; W = -3,81; p = 0,001. В сегментограмме крови, выделяемой с поверхности псориатической папулы (рис. 2), содержание 2-сегментных форм нейтрофилов выше, чем в венозной: 25,65 (17,29; 35,57) % против 14,0 (10,0; 23,0) %; W = -3,29; p = 0,001, в то время как концентрации 3- и 4-сегментоядерных форм нейтрофилов практически одинаковы: 40,66 (33,65; 50,91) % и 41,0 (34,0; 48,0) %; W = 0,78; p = 0,43 и 17,17 (7,27; 27,45) % и 27,0 (22,0; 34,0) %; W = -0,28; p = 0,77. Индекс сегментации в крови псориатической папулы был несколько ниже, чем в венозной крови: 2,83 (2,46; 3,04) против 3,17 (2,96; 3,43); W = -0,78; p = 0,43.

Концентрация моноцитов (см. рис. 1) в капиллярной крови псориатической папулы была выше, чем в венозной: 18,67 (15,83; 24,0) % против 6,0

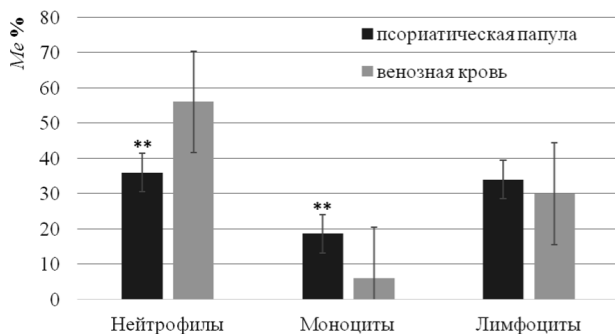


Рис. 1. Соотношение нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в капиллярной крови псориатической папулы и венозной крови больных псориазом
Примечания: по оси абсцисс – группы лейкоцитов; по оси ординат – содержание в процентах (Me); ** – p ≤ 0,001 (непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова).

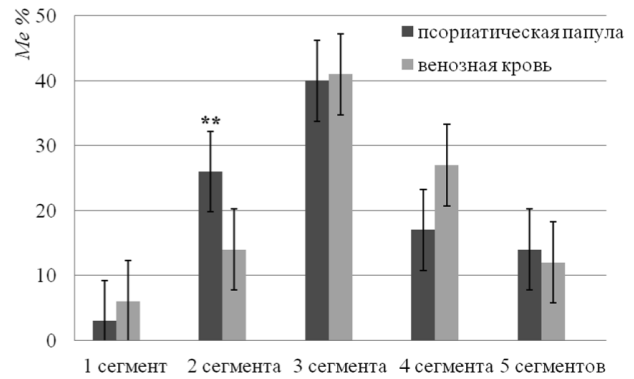


Рис. 2. Сегментограмма нейтрофилов капиллярной крови псориатической папулы и венозной крови больных псориазом
Примечания: по оси абсцисс – группы нейтрофилов в зависимости от количества сегментов; по оси ординат – содержание нейтрофилов в процентах (Me); ** – p ≤ 0,001 (непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова).

(4,0; 8,0) %; W = -3,40; p = 0,001. Более высоким содержанием становилось за счет статистически значимого повышения концентрации полиморфноядерных моноцитов – 65,15 (56,12; 74,58) % против 36,0 (30,5; 40,5) %; W = -3,29; p = 0,001, тогда как промоноциты практически не выявлялись, из-за чего медиана содержания этих клеток составила 0 (0; 6) %; W = -3,29; p = 0,001. Содержание собственно моноцитов было одинаковым в псориатической папуле и венозной крови: 34 (24; 36) % и 30 (22; 34) %; W = 0,65; p = 0,78 (рис. 3).

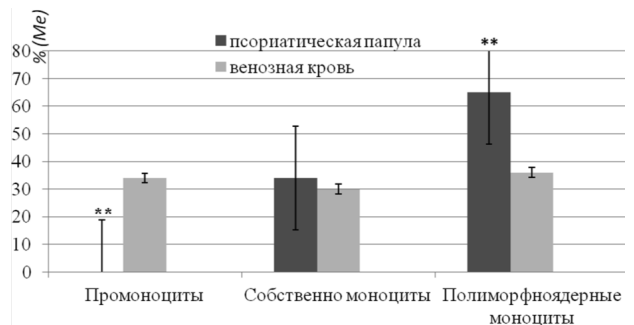


Рис. 3. Моноцитогамма капиллярной крови псориатической папулы и венозной крови больных псориазом
Примечания: по оси абсцисс – группы моноцитов в зависимости от морфологии ядра; по оси ординат – содержание моноцитов в процентах (Me); ** – p ≤ 0,001 (непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова).

Сравнение концентрации лимфоцитов (см. рис. 1) капиллярной крови, выделяемой с поверхности псориатической папулы и венозной крови, показало отсутствие различий в содержании общего количества лимфоцитов (34,0 (28,0; 43,0) % и 30,53 (26,83; 45,22) %; W = 0,01; p = 0,89), а также малых (33,0 (23,0; 50,0) % и 32,77 (18,41; 45,46) %; W = -0,72; p = 0,47) и средних (44,0 (37,0; 50,0) % и 47,12 (36,75; 58,87) %; W = -1,41; p = 0,15) лимфоцитов. Отличительным было заметное нарастание концентрации больших лимфоцитов (рис. 4) в капиллярной крови (19,10 (10,75; 25,3) % против 2,0 (0,1; 6,0) %; W = -3,11; p = 0,002).

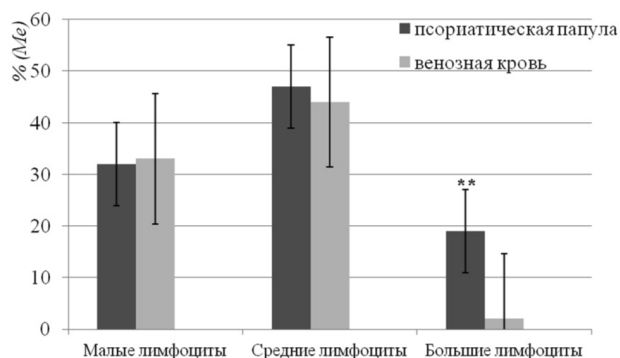


Рис. 4. Лимфоцитогрaмма капиллярной крови псориазной папулы и венозной крови больных псориазом

Примечания: по оси абсцисс – группы лимфоцитов в зависимости от величины их клетки с учетом размеров цитоплазмы: малые лимфоциты – до 8 мкм, средние – 8–12 мкм, большие – больше 12 мкм; по оси ординат – содержание лимфоцитов в процентах (Me); ** – $p \leq 0,001$ (непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова).

Таким образом, капиллярная кровь псориазной папулы характеризуется более низким уровнем общего количества нейтрофилов на фоне высокого содержания 2-сегментных форм и тенденцией к снижению индекса сегментации нейтрофилов; содержанием моноцитов, в 3 раза превышающим уровень венозной крови за счет увеличения уровня полиморфно-ядерных форм на фоне резкого снижения концентрации промоноцитов; а также увеличением количества больших лимфоцитов.

С учетом того, что процессы миграции лейкоцитов связаны с молекулами адгезии [7], нами изучено содержание нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов венозной крови, имеющих молекулы адгезии, у больных псориазом и у практически здоровых лиц.

У больных псориазом по сравнению с группой контроля на этапе «роллинга» наблюдалась тенденция к увеличению концентрации нейтрофилов, несущих молекулу L-селектина (рис. 5). Отмечалось понижение экспрессии молекул ICAM-1 и LFA-3 на нейтрофилах, участвующих в этапе «прочной адгезии», при этом значимых различий в содержании молекулы LFA-1 на нейтрофилах не наблюдали. На этапе «трансмиграции» было выявлено статистически значимое

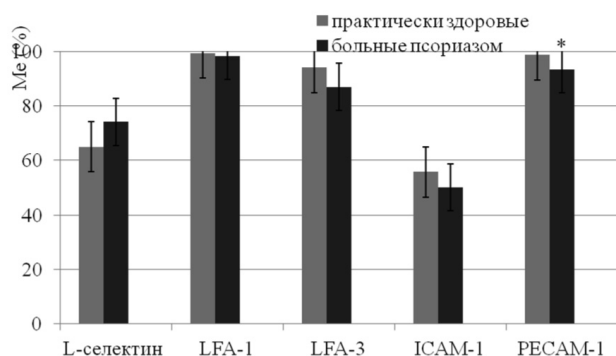


Рис. 5. Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии, у практически здоровых лиц и больных псориазом, Me (Q25; Q75)

Примечание. * – $p \leq 0,05$ (непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова).

снижение концентрации молекулы PECAM-1 на нейтрофилах (с 98,72 (92,09; 99,53) % до 93,44 (57,49; 97,71) %; $Z = 2,25$; $p = 0,001$) у больных псориазом. В отношении экспрессии молекул адгезии на моноцитах (табл. 1) и лимфоцитах (табл. 2) статистически значимых различий в группах сравнения не регистрировали ни на этапе роллинга, ни на этапе прочной адгезии, ни на этапе трансэндотелиальной миграции.

Таблица 1

Содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, у практически здоровых лиц и больных псориазом Me (Q25; Q75)

Показатель, %	Практически здоровые n=50	Больные псориазом n=69	Уровень значимости различий (p)
L-селектин (CD62L)	42,2 (14,82; 60,0)	40,68 (10,55; 63,83)	$Z=0,58$; $p=0,88$
LFA-1 (CD11a)	99,72 (92,75; 100,0)	98,34 (89,32; 100,0)	$Z=0,94$; $p=0,33$
ICAM-1 (CD54)	94,11 (77,08; 100,0)	93,81 (65,62; 100,0)	$Z=0,67$; $p=0,75$
LFA-3 (CD58)	88,88 (61,33; 96,83)	87,59 (45,55; 97,05)	$Z=0,66$; $p=0,77$
PECAM-1 (CD31)	97,5 (80,0; 98,75)	95,23 (49,31; 99,26)	$Z=0,91$; $p=0,37$

Таблица 2

Содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, у практически здоровых лиц и больных псориазом Me (Q25; Q75)

Показатель, %	Практически здоровые n=50	Больные псориазом n=69	Уровень значимости различий (p)
L-селектин (CD62L)	9,9 (4,9; 17,5)	13,8 (6,0; 30,6)	$Z=0,81$; $p=0,51$
LFA-1 (CD11a)	65,6 (45,9; 78,7)	65,8 (46,3; 79,5)	$Z=0,46$; $p=0,98$
ICAM-1 (CD54)	9,4 (1,1; 21,3)	24,7 (8,4; 41,5)	$Z=1,34$; $p=0,05$
LFA-3 (CD58)	63,0 (15,4; 82,7)	64,1 (32,0; 84,6)	$Z=0,56$; $p=0,91$
PECAM-1 (CD31)	12,1 (3,2; 20,2)	8,5 (4,4; 16,4)	$Z=0,58$; $p=0,88$

Различия были выявлены посредством корреляционного анализа. На первом этапе миграции («роллинга») у больных псориазом отмечалось присутствие слабых статистически значимых корреляций уровня экспрессии L-селектина с концентрацией 1-, 2- и 3-сегментных форм нейтрофилов (рис. 6), при этом с концентрацией 4-сегментных форм нейтрофилов корреляций не было, что является отличием от контрольной группы, в которой определена статистически значимая связь содержания нейтрофилов с концентрациями L-селектина и 4-сегментных форм нейтрофилов. В отношении популяции моноцитов, несущих молекулу L-селектина, статистически значимых корреляций не наблюдалось. При изучении содержания лимфоцитов, несущих молекулы адгезии, и их морфологических особенностей, корреляционный анализ показал отсутствие значимых связей с молекулой L-селектина и концентрацией малых, средних

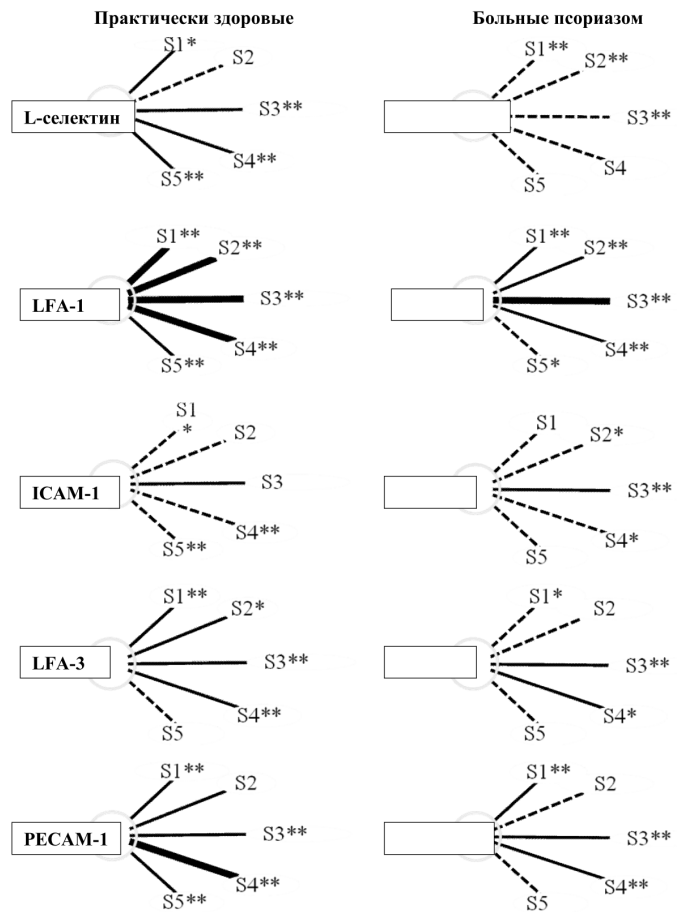


Рис. 6. Корреляционный анализ между содержанием молекул адгезии L-селектина, ICAM-1, LFA-1, LFA-3, PECAM-1 на нейтрофилах и сегментацией (S) ядер нейтрофильных лейкоцитов. *Примечание.* Уровни значимости коэффициентов корреляции: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$. Корреляционные связи были приняты за сильные – сплошная толстая линия, средние – сплошная линия, слабые – штрихованная линия.

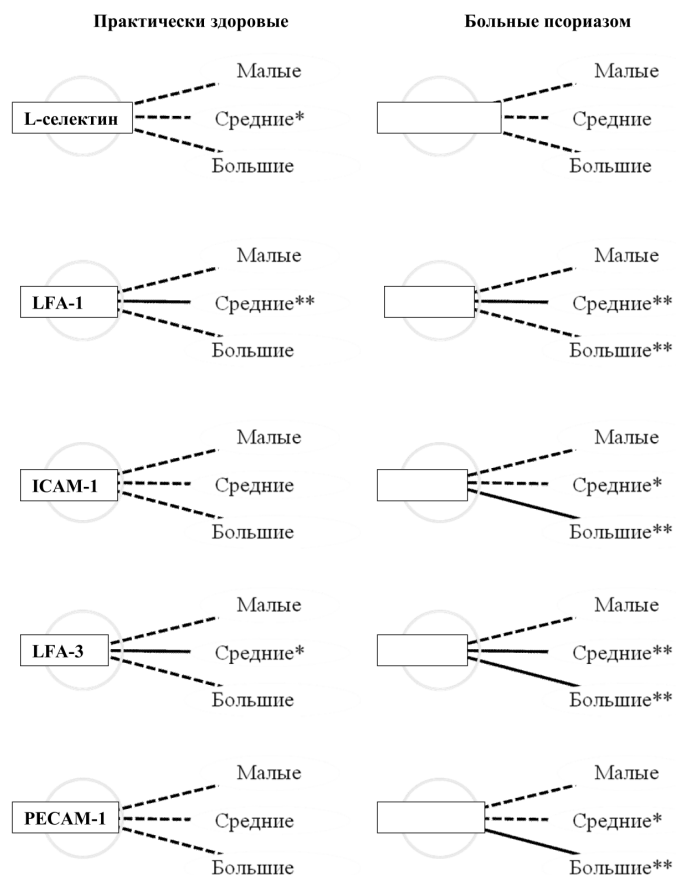


Рис. 7. Корреляция между содержанием молекул адгезии L-селектина, ICAM-1, LFA-1, LFA-3, PECAM-1 на лимфоцитах и размером их цитоплазмы (Малые, Средние и Большие). *Примечание.* Уровни значимости коэффициентов корреляции: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$. Корреляционные связи были приняты за средние – сплошная линия, слабые – штрихованная линия.

и больших лимфоцитов у больных псориазом (рис. 7). Однако в группе практически здоровых людей выявлена средняя статистически значимая корреляция между молекулой L-селектина и средними по размеру лимфоцитами ($p = 0,35$; $p = 0,01$).

На этапе «прочной адгезии» корреляционный анализ показал наличие статистически значимых связей молекул LFA-1, LFA-3 с 1-, 2-, 3-, 4-сегментными формами нейтрофилов как у больных псориазом, так и у практически здоровых лиц с той разницей, что у больных псориазом наблюдалось ослабление корреляционных связей (см. рис. 6). Были выявлены статистически значимые корреляции между уровнем экспрессии молекулы ICAM-1 и концентрациями 2-, 3-, 4-сегментных форм нейтрофилов у больных псориазом. Относительно моноцитов корреляционный анализ показал наличие связей только промоноцитов с молекулами LFA-1 и ICAM-1 ($p = 0,39$; $p = 0,005$ и $p = 0,43$; $p = 0,002$), при этом у собственно моноцитов появилась корреляция с молекулой LFA-3 ($p = 0,38$; $p = 0,03$). Корреляционный анализ в отношении лимфоцитов, имеющих молекулу ICAM-1, показал статистически значимые связи с содержанием средних ($p = 0,29$; $p = 0,013$) и больших лимфоцитов ($p = 0,39$; $p = 0,005$) у больных псориазом (см. рис. 7). Количество лимфоцитов с LFA-1 также коррелировало с концентрацией средних лимфоцитов как у больных псориазом ($p = 0,50$; $p = 0,001$), так и у здоровых лиц ($p = 0,57$; $p = 0,001$). Отмечалась корреляция с большими лимфоцитами ($p = 0,41$; $p = 0,003$) только у больных псориазом, и не было ее с малыми лимфоцитами в группах сравнения. Содержание лимфоцитов с LFA-3 коррелировало с концентрациями средних лимфоцитов как у больных псориазом ($p = 0,49$; $p = 0,001$), так и у здоровых лиц ($p = 0,43$; $p = 0,01$). Отличительной особенностью было то, что у больных псориазом наблюдалась корреляция LFA-3 с большими лимфоцитами ($p = 0,59$; $p = 0,001$), которой не было в группе контроля.

Корреляционный анализ на этапе «трансмиграции» показал ослабление и даже отсутствие связей молекулы PECAM-1 с 2-сегментными формами нейтрофил у больных псориазом (см. рис. 6), в то время как у практически здоровых лиц регистрировали статистически значимые корреляции с концентрацией нейтрофилов, содержащих 1, 2, 3, 4 и более сегментов в ядре.

Установлено наличие статистически значимых связей только полиморфно-ядерных моноцитов с молекулой PECAM-1 ($p = 0,45$; $p = 0,03$). Статистически значимые корреляции выявлены между уровнем лимфоцитов с молекулой PECAM-1 и концентрациями средних ($p = 0,34$; $p = 0,01$) и больших лимфоцитов ($p = 0,47$; $p = 0,001$) в группе больных псориазом (см. рис. 7).

Обсуждение результатов

Резкое снижение концентрации нейтрофильных лейкоцитов после миграции в псориазную папулу может отражать высокий уровень дезактивации нейтрофилов в очаге поражения кожи. Кроме того,

заслуживает внимания факт увеличения 2-сегментных форм нейтрофилов в крови, выделяемой с поверхности псориазической папулы (см. рис. 2). В этом случае создается впечатление, что именно нейтрофилы с 2 сегментами более активны в плане миграции. О пользе повышенной миграционной активности нейтрофилов в псориазную папулу может свидетельствовать наличие положительных статистически значимых корреляций между концентрациями 2- и 3-сегментных форм нейтрофилов и содержанием нейтрофилов с молекулами L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3, PECAM-1 (см. рис. 6).

Таким образом, при псориазе наблюдается усиленная миграция нейтрофилов в псориазную папулу, о чем может свидетельствовать снижение числа нейтрофилов в венозной крови с молекулами L-селектина, LFA-3, ICAM-1 и PECAM-1.

В капиллярной крови псориазической папулы нарастает концентрация моноцитов за счет полиморфно-ядерных форм и снижается уровень промоноцитов. Известно, что именно промоноциты обладают способностью к пролиферации, а также, пройдя дифференцировку, преобразуются через собственно моноциты в полиморфно-ядерные моноциты [2]. Тот факт, что концентрация промоноцитов в венозной крови нарастает, а в крови, выделяемой с поверхности папул, снижается (рис. 3), а также наличие статистически значимых корреляций с молекулами адгезии LFA-1 и ICAM-1, проявляющих свои функции на этапах прочной адгезии и миграции, дают возможность предполагать, с одной стороны, усиленную миграцию промоноцитов в псориазную папулу, а с другой — усиленную пролиферацию и дифференцировку их именно в псориазную папулу.

Наибольшие изменения касались содержания в венозной крови больших лимфоцитов, уровень которых существенно был снижен, тогда как в псориазической папуле, наоборот, резко повышен. Как известно, большие лимфоциты являются свидетельством лимфопролиферации [7, 10]. Складывается впечатление, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов увеличивается миграция именно больших, но не средних, а тем более малых лимфоцитов. Подтверждением увеличения миграционной активности больших лимфоцитов может служить тот факт, что воспалительный процесс сопровождается лимфопролиферацией, и псориаз в этом смысле не исключение [8]. К тому же наличие статистически значимых корреляций между концентрациями больших лимфоцитов (см. рис. 7) и уровнями лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1, при отсутствии таковых корреляций в группе сравнения может дополнительно указывать на преимущественную миграцию лимфоцитов, вступивших в лимфопролиферацию.

Таким образом, механизмы экспрессии молекул адгезии у разных популяций лейкоцитов различаются, что обеспечивает точную настройку миграции сквозь эндотелий. Сложно взаимодействуя между собой, эти реакции ведут к прогрессированию иммунного

воспаления, каждая стадия которого имеет свои маркеры, таковыми являются клеточные молекулы адгезии. Изучение механизмов миграции лейкоцитов обуславливает поиск новых клинически значимых мишеней для противовоспалительной терапии, в роли которых могут выступать молекулы адгезии.

Авторство

Кашутин С. Л. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретацию данных, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Шерстеникова А. К. внесла существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию данных, в концепцию и дизайн исследования, подготовила первый вариант статьи; Николаев В. И., Неклюдова В. С. участвовали в анализе и интерпретации данных; Шагров Л. Л., Шутский Н. А. внесли существенный вклад в сбор первичных данных, Ключарева С. В. и Пирятинская В. А. внесли существенный вклад в интерпретацию данных статьи.

Кашутин Сергей Леонидович — SPIN 7623-7216; ORCID 0000-0002-2687-3059

Шерстеникова Александра Константиновна — SPIN 7473-3278; ORCID 0000-0001-8576-6459

Николаев Валентин Иванович — SPIN 3871-4801; ORCID 0000-0001-7494-6497

Неклюдова Виктория Сергеевна — SPIN 3364-2284; ORCID 0000-0001-6669-2992

Шагров Леонид Леонидович — SPIN 3842-2145; ORCID 0000-0003-2655-9649

Шутский Никита Алексеевич — SPIN 1430-4970; ORCID 0000-0003-0979-1569

Ключарева Светлана Викторовна — SPIN 9701-1400; ORCID 0000-0003-0801-6181

Пирятинская Вера Андреевна — SPIN 9274-7322; ORCID 0000-0002-3166-522X

Список литературы / References

1. Антонишкис Ю. А. Моноцитогрaмма как способ функциональной оценки системы мононуклеарных фагоцитов после радиационного воздействия // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008. № 2 (22). С. 243–254.

Antonihskis Y. A. Monocytogram as a method of functional evaluation of the mononuclear phagocyte system after radiation exposure. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military Medical Academy]. 2008, 2 (22), pp. 243–54. [In Russian]

2. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001. 278 с.

Dolgushin I. I., Buharin O. V. *Neutrophils and homeostasis*. Yekaterinburg; 2001. [In Russian]

3. Караулов А. В., Кхедри Ф., Курников Г. Ю. и др. Сывороточный уровень растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости при псориазе // Иммунология. 2016. Т. 37, № 2. С. 84–89.

Karaulov A. V., Khedri F., Kurnikov G. Yu., et al. Serum level of soluble molecules of adhesion and molecules of histocompatibility in psoriasis. *Immunologiya*. 2016, 37 (2), pp. 84–89. [In Russian]

4. Кашутин С. Л., Пустынная М. В., Гудков А. Б., Данилов С. И., Ключаева С. В., Пирятинская В. А. Уровень экспрессии молекул адгезии на моноцитах в зависимости от морфологической дифференцировки их ядер // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59, № 10. С. 21–22.

Kashutin S. L., Pustynnaia M. V., Gudkov A. B., Danilov S. I., Klyuchaeva S. V., Piryatinskaya V. A. The level of expression of molecules of adhesion on monocytes depending

on morphological differentiation of nuclei. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2014, 59, iss. 10, pp. 21–22. [In Russian]

5. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас) / под ред. М. А. Пальцева, Н. Н. Потеева, И. А. Казанцевой и др. М.: Медицина, 2005. 432 с.

Clinical and morphological diagnostics of skin diseases (atlas). Eds. M. A. Paltsev, N. N. Potekayev, I. A. Kazantseva et al. Moscow, 2005, 432 p. [In Russian]

6. Кожные и венерические болезни / под ред. Ю. К. Скрипкина, А. А. Кубановой, В. Г. Акимова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 544 с.

Skin and venereal diseases. Eds. Yu. K. Skripkin, A. A. Kubanova, V. G. Akimov. Moscow, 2012, 544 p. [In Russian]

7. Фрейдлин И. С., Тотолян А. А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001. 390 с.

Freydlin I. S., Totolyan A. A. *Cells of the immune system*. Saint Petersburg, 2001, 496 p. [In Russian]

8. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., Мордовцев В. Н. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина, 2003. 496 с.

Tsvetkova G. M., Mordovtseva V. V., Vavilov A. M., Mordovtsev V. N. *Pathomorphology of skin diseases*. Moscow, 2003, 496 p. [In Russian]

9. Шибинская А. В., Френкель М. А., Купрышина Н. А., Гривцова Л. Ю. Иммунофенотипическая характеристика морфологических вариантов В-хронического лимфолейкоза // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3. С. 82–91.

Shibinskaya A. V., Frenkel M. A., Kupryshina N. A., Grivtsova L. Yu. Immunophenotypic characteristics of morphological variants of the B-clinical lymphocytic leukemia. *Vestnik RONC im. N. N. Blokhina RAMN* [Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N. N. Blokhin RAMS]. 2009, 20 (3), pp. 82–91. [In Russian]

10. Щёголева Л. С., Сидоровская О. Е., Шашкова Е. Ю., Некрасова М. В., Балашова С. Н. Адаптивный иммунный статус у представителей различных социально-профессиональных групп жителей Европейского Севера Российской Федерации // Экология человека. 2017. № 10. С. 46–51.

Shchegoleva L. S., Sidorovskaya O. E., Shashkova E. Yu., Nekrasova M. V., Balashova S. N. Adaptive immune status of representatives of various social and professional groups of inhabitants of the European North of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 10, pp. 46–51. [In Russian]

11. Houghton B. L., Holowatz L. A., Minson C. T. Influence of progesterin bioactivity on cutaneous vascular responses to passive heating. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005, 37, pp. 45–51.

12. Huang C., Gilbey M. P. A comparison of simultaneously recorded muscle and skin vasoconstrictor population activities in the rat using frequency domain analysis. *Auton. Neurosci.* 2005, 121, pp. 47–55.

13. Hubbard A. K., Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radical Biology & Medicine*. 2000, 28 (9), pp. 1379–86.

14. Kamijo Y., Okumoto T., Takeno Y. et al. Transient cutaneous vasodilatation and hypotension after drinking in dehydrated and exercising men. *J. Physiol.* 2005, 568 (pt. 2), pp. 689–698.

15. Muller W. A. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ. Res.* 2009, 105 (3), pp. 223–30.

Контактная информация:

Шерстеникова Александра Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: a.sherstennikova@yandex.ru