

УДК 616.155.3:616.517

ПОПУЛЯЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, НЕСУЩИХ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ, У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

© 2017 г. А. К. Шерстенникова, С. Л. Кашутин, *В. И. Николаев, В. С. Неклюдова,
Л. Л. Шагров, *С. В. Ключарева, *В. А. Пирятинская

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Миграция лейкоцитов через эндотелий сосудов микроциркуляторного русла регулируется молекулами адгезии. Принимая во внимание важную роль процессов миграции лейкоцитов в кожу при псориазе, сведения о концентрации молекул адгезии на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах с учетом их морфологических особенностей представляют собой не только теоретический, но и практический интерес, поскольку изучение механизмов миграции лейкоцитов необходимо для прогнозирования течения заболевания и обоснования поиска новых эффективных методов лечения. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение миграции лейкоцитов, несущих молекулы адгезии, из периферической крови в кожу при псориазе и их роль в развитии патологического процесса. Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 больных вульгарными и эксудативными формами псориаза в прогрессирующую и стационарную стадии (39 женщин и 43 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет. Длительность заболевания составила от 3 месяцев до 10 лет. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц (28 женщин и 22 мужчины), не имеющих на момент обследования острых заболеваний или обострения хронических. Проводили микроскопическое исследование мазка венозной крови, анализировали сегментограммы нейтрофилов, лимфоцитограммы, моноцитограммы, наряду с этим определяли содержание лейкоцитов, экспрессирующих рецепторы к молекулам адгезии. В условиях гиперпролиферации кератиноцитов, что и наблюдается при псориазе, регистрировали снижение в периферической крови числа нейтрофилов, несущих молекулы L-селектина, ICAM-1, LFA-1, LFA-3, PECAM-1. Уровень лимфоцитов с молекулами ICAM-1, LFA-3 незначительно увеличивался, но уменьшалось число лимфоцитов с молекулами L-селектина, LFA-1, PECAM-1. Изменения в уровне моноцитов, несущих молекулы адгезии, отсутствовали. Результаты статистического анализа позволили оценить взаимосвязь лейкоцитов периферической крови, несущих молекулы адгезии, с их морфологическими особенностями у больных псориазом.

Ключевые слова: лейкоциты, молекулы адгезии, псориаз

THE POPULATIONS OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES CARRYING ADHESION MOLECULES, IN PATIENTS WITH PSORIASIS

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

Northern State Medical University, Arkhangelsk

*North-Western State Medical University named by I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Migration of leukocytes through the endothelium of microcirculation is regulated by adhesion molecules. Taking into account the important role of leukocytes migration processes into the skin of patients with psoriasis information about the concentration of adhesion molecules on neutrophils, monocytes and lymphocytes considering their morphological features has not only theoretical but also practical interest, because regulation of this process gives new possibilities for therapy. The study of leukocytes migration mechanisms is necessary for predicting the course of the disease and justifying the search for new effective methods of treatment. The purpose of this research was to investigate the migration of leukocytes carrying adhesion molecules from the peripheral blood to the skin in psoriasis and their role in the development of the pathological process. The clinical and immunological examination of 82 patients with vulgar and exudative psoriasis in the progressive and inpatient stage (39 women and 43 men) aged 20 to 60 years was carried out. Duration of the disease was from 3 months to 10 years. As a control group, 50 practically healthy people were examined (28 women and 22 men). Microscopic venous blood smear was carried out, the segmentogram of neutrophils, lymphocytograms, monocytes were analyzed and at the same time the content of leukocytes expressing receptors for adhesion molecules was determined. Under conditions of hyperproliferation of keratinocytes, as observed in psoriasis, a decrease in the number of neutrophils carrying L-selectin molecules, ICAM-1, LFA-1, LFA-3, PECAM-1 was registered. The level of lymphocytes with the molecules of ICAM-1, LFA-3 slightly increased, but a number of lymphocytes with molecules of L-selectin, LFA-1, PECAM-1 decreased. Changes in the level of monocytes carrying adhesion molecules were absent. The results of the statistical analysis allowed assessing the relationship of peripheral blood leukocytes carrying adhesion molecules, with their morphological characteristics in patients with psoriasis.

Keywords: leukocytes, adhesion molecules, psoriasis

Библиографическая ссылка:

Шерстенникова А. К., Кашутин С. Л., Николаев В. И., Неклюдова В. С., Шагров Л. Л., Ключарева С. В., Пирятинская В. А. Популяция лейкоцитов периферической крови, несущих молекулы адгезии, у больных псориазом // Экология человека. 2017. № 12. С. 45–52.

Sherstennikova A. K., Kashutin S. L., Nikolaev V. I., Neklyudova V. S., Shagrov L. L., Klyuchareva S. V., Pyryatynsky V. A. The Populations of Peripheral Blood Leukocytes Carrying Adhesion Molecules, in Patients with Psoriasis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 12, pp. 45-52.

Миграция лейкоцитов через эндотелий сосудов микроциркуляторного русла регулируется молекулами адгезии [4, 18]. Процесс миграции лейкоцитов в ткани представляет собой трехступенчатый процесс, включающий скольжение — роллинг — лейкоцитов по поверхности эндотелия с последующей фазой прочной адгезии и заканчивающийся фазой трансмиграции лейкоцитов через эндотелий [15, 19].

Роллинг лейкоцитов опосредуется низкоаффинными рецепторами — селектинами, в том числе L-селектинами [17]. Фаза прочной адгезии реализуется с участием молекул ICAM-1, LFA-1, LFA-3 [20]. Собственно миграция лейкоцитов через эндотелий связана с экспрессией молекул PECAM [16].

Сведения о концентрациях молекул адгезии на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах в условиях гиперпролиферации кератиноцитов единичны и противоречивы [8, 9, 14, 17]. В литературе нет сведений относительно уровня экспрессии молекул адгезии в зависимости от морфологических особенностей нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Таким образом, следует признать, что литературные данные по этому вопросу явно недостаточны, а сама проблема находится в стадии накопления фактов [18]. Принимая во внимание громадную физиологическую роль процессов миграции лейкоцитов из микроциркуляторного русла в ткани, сведения о концентрации молекул адгезии на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах с учетом их морфологических особенностей представляют, несомненно, теоретический и практический интерес [7].

Углубленное изучение процессов миграции иммунокомпетентных клеток, а также условий, при которых может активизироваться или замедляться миграция, является особенно важным для понимания механизмов миграционной активности иммунокомпетентных клеток [5, 6, 12]. Практическая значимость работы заключается в том, что изучение механизмов миграции лейкоцитов необходимо для прогнозирования течения заболевания и обоснования поиска новых эффективных методов лечения. Все перечисленное определяет безусловную актуальность, перспективность и практическую значимость научного поиска механизмов регуляции миграционной активности иммунокомпетентных клеток [10, 13]. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение миграции лейкоцитов, несущих молекулы адгезии, из периферической крови в кожу при псориазе и их роль в развитии патологического процесса.

Методы

Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 больных вульгарными и экссудативными формами псориаза в прогрессирующую и стационарную стадии (39 женщин и 43 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет. Длительность заболевания составила от 3 месяцев до 10 лет. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц (28 женщин и 22 мужчины), не имеющих на момент обследования острых хронических заболеваний или их обострения. Обследование проводили с письменного

согласия респондентов, с соблюдением основных норм биомедицинской 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).

Тип исследования — одномоментное поперечное. Критерии включения пациентов в исследование: возраст 20–60 лет, наличие псориаза вульгарной и экссудативной форм в прогрессирующей и стационарной стадиях, весенне-зимней формы; наличие информированного согласия пациента. Критерии исключения: лица возраста до 20 и старше 60 лет; наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной систем с функциональными нарушениями и/или в стадии суб- и декомпенсации; наличие иных клинических форм псориаза: летняя форма псориаза, псориаз эритродермия, инверсный и пустулезный псориаз, псориаз ладоней и подошв; отказ от проведения исследования на первом и последующих этапах; отсутствие информированного согласия; отказ пациента после проведения обследования предоставить свои данные для статистической обработки.

Венозную кровь для исследования брали утром натощак. На проточном цитометре FC-500 фирмы Beckman Coulter определяли удельный вес нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, содержащих молекулы L-селектина (CD62L), ICAM-1 (CD54), LFA-1 (CD11a), LFA-3 (CD58), PECAM-1 (CD31).

На мазке крови, зафиксированном смесью Никифорова и окрашенном по Романовскому — Гимзе, определяли удельный вес нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов [11]. В микроскопическом мазке венозной крови подсчитывали среднее количество фрагментов ядра у 100 нейтрофильных лейкоцитов [2]. В соответствии с методом, предложенным О. П. Григоровой [1], дифференцировали моноциты по морфологии ядра на промоноциты, собственно моноциты и полиморфно-ядерные моноциты. При изучении лимфоцитограммы дифференцировали лимфоциты по величине клетки с учетом размеров цитоплазмы: малые лимфоциты — до 8 мкм, средние — от 8 до 12 мкм, большие — больше 12 мкм [3].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью «SPSS 13.0 for Windows». Распределение параметров было ненормальным, в связи с чем описание выборок осуществляли с помощью подсчета медианы (Md) и межквартильного интервала (Q_1 ; Q_3). Вероятность различий оценивали по непараметрическим критериям Колмогорова — Смирнова, Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Спирмена и расчетом уровня значимости.

Результаты

У больных псориазом по сравнению с контрольной группой регистрировали незначительную тенденцию

к снижению общего содержания нейтрофилов (с $3,90 \cdot 10^9$ кл/л (3,02; 4,78) до $3,51 \cdot 10^9$ кл/л (2,89; 4,58); $Z = 0,79$; $p = 0,55$) и лимфоцитов (с $2,56 \cdot 10^9$ кл/л (2,05; 3,20) до $2,22 \cdot 10^9$ кл/л (1,85; 3,00); $Z = 1,23$; $p = 0,09$), при этом изменений концентрации моноцитов в периферической крови ($0,35 \cdot 10^9$ кл/л (0,22; 0,54) и $0,36 \cdot 10^9$ кл/л (0,21; 0,53); $Z = 1,13$; $p = 0,19$) не наблюдали.

При наличии псориазических высыпаний в прогрессирующую и стационарную стадии выявляли снижение концентрации в периферической крови нейтрофилов и лимфоцитов, несущих молекулы L-селектина (с $2,43 \cdot 10^9$ кл/л (1,34; 3,63) до $2,20 \cdot 10^9$ кл/л (1,39; 2,99); $Z = 1,15$; $p = 0,14$, и с $0,32 \cdot 10^9$ кл/л (0,12; 0,64) до $0,24 \cdot 10^9$ кл/л (0,06; 0,57); $Z = 1,15$; $p = 0,12$) соответственно. В то же время в содержании моноцитов, имеющих данную молекулу, изменений не регистрировали ($0,08 \cdot 10^9$ кл/л (0,02; 0,24) против $0,08 \cdot 10^9$ кл/л (0,05; 0,18); $Z = 0,71$; $p = 0,88$).

В условиях гиперпролиферации кератиноцитов уровень нейтрофилов, несущих молекулу ICAM-1, имел тенденцию к снижению (с $1,91 \cdot 10^9$ кл/л (1,16; 2,85) до $1,58 \cdot 10^9$ кл/л (0,71; 2,62); $Z = 0,94$; $p = 0,33$), тогда как содержание лимфоцитов с данной молекулой, наоборот, увеличивалось (с $0,29 \cdot 10^9$ кл/л (0,10; 0,68) до $0,33 \cdot 10^9$ кл/л (0,12; 0,85); $Z = 0,77$; $p = 0,58$). Изменений в концентрации моноцитов, имеющих молекулу ICAM-1, не регистрировали.

Если снижение абсолютного числа нейтрофилов с молекулой LFA-1 было в виде тенденции (с $3,67 \cdot 10^9$ кл/л (2,85; 4,60) до $3,25 \cdot 10^9$ кл/л (2,24; 4,36); $Z = 0,99$; $p = 0,27$), то снижение концентрации лимфоцитов, имеющих данную молекулу, было статистически значимым (с $1,73 \cdot 10^9$ кл/л (1,15; 2,27) до $1,26 \cdot 10^9$ кл/л (0,68; 2,16); $Z = 1,68$; $p = 0,007$). Изменения в содержании моноцитов с молекулой LFA-1 не наблюдали.

Наряду с появлением псориазической сыпи выявляли статистически значимое снижение концентрации нейтрофилов с молекулой LFA-3 (с $3,14 \cdot 10^9$ кл/л (1,77; 4,55) до $2,32 \cdot 10^9$ кл/л (1,43; 3,65); $Z = 1,46$; $p = 0,02$), при этом увеличение содержания лимфоцитов, несущих LFA-3, было только в виде тенденции (с $0,91 \cdot 10^9$ кл/л (0,31; 2,28) до $1,11 \cdot 10^9$ кл/л (0,18; 1,79); $Z = 0,77$; $p = 0,58$). Изменения в содержании моноцитов с молекулой LFA-3 не наблюдали.

Подобную ситуацию регистрировали в отношении молекулы PECAM-1: на фоне тенденции к снижению концентрации нейтрофилов с молекулой PECAM-1 (с $3,53 \cdot 10^9$ кл/л (2,59; 4,47) до $3,0 \cdot 10^9$ кл/л (2,20; 3,76); $Z = 0,95$; $p = 0,31$). Отмечали статистически значимое уменьшение числа лимфоцитов (с $0,41 \cdot 10^9$ кл/л (0,13; 0,75) до $0,20 \cdot 10^9$ кл/л (0,06; 0,4); $Z = 1,41$; $p = 0,03$) и без изменений уровня моноцитов с молекулой PECAM-1.

Таким образом, развитие псориазического процесса сопровождается снижением в периферической крови числа нейтрофилов, несущих молекулы L-селектина, ICAM-1, LFA-1, LFA-3, PECAM-1; уровень лимфо-

цитов с молекулами ICAM-1, LFA-3 незначительно увеличивается, но уменьшается число лимфоцитов с молекулами L-селектина, LFA-1, PECAM-1; изменения в уровне моноцитов, несущих молекулы адгезии, отсутствуют.

Анализ сегментограммы показал, что в периферической крови регистрировали статистически значимое снижение нейтрофилов с 4 (с $1,13 \cdot 10^9$ кл/л (0,9; 1,59) до $1,01 \cdot 10^9$ кл/л (0,67; 1,43); $Z = 1,56$; $p = 0,01$) и 5 (с $0,55 \cdot 10^9$ кл/л (0,38; 0,68) до $0,3 \cdot 10^9$ кл/л (0,13; 0,50); $Z = 2,45$; $p = 0,001$) сегментами в ядре.

При оценке лимфоцитограммы (рис. 1) установлено, что в венозной крови у больных псориазом в сравнении с группой контроля различий в содержании малых и средних лимфоцитов не выявлено: $0,78 \cdot 10^9$ кл/л (0,50; 1,08) против $0,63 \cdot 10^9$ кл/л (0,40; 1,07); $Z = 0,85$; $p = 0,45$, и ($0,94 \cdot 10^9$ кл/л (0,69; 1,37) против $1,04 \cdot 10^9$ кл/л (0,81; 1,41); $Z = 0,89$; $p = 0,39$). При этом наблюдаемое снижение концентрации больших лимфоцитов было статистически значимым: с $0,25 \cdot 10^9$ кл/л (0,11; 0,39) до $0,03 \cdot 10^9$ кл/л (0,1; 0,16); $Z = 2,45$; $p = 0,001$.

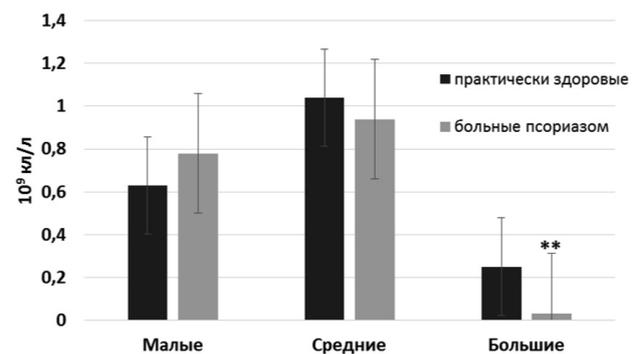


Рис. 1. Лимфоцитограмма у практически здоровых и больных псориазом

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 (Md); ** – $p \leq 0,01$, сравнение между практически здоровыми и больными псориазом (непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова).

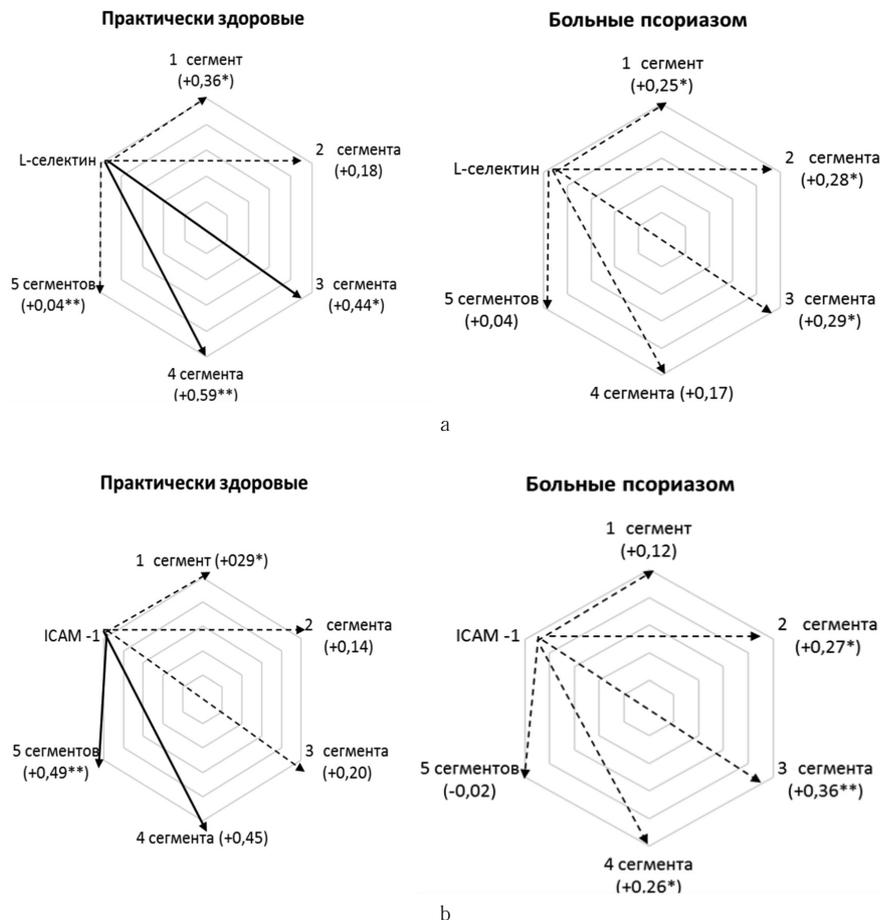
Анализ моноцитограммы (рис. 2) продемонстрировал, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов наблюдается увеличение в крови содержания промоноцитов (с $0,09 \cdot 10^9$ кл/л (0,05; 0,14) до $0,12 \cdot 10^9$ кл/л (0,07; 0,20); $Z = 1,07$; $p = 0,20$) при снижении концентрации собственно моноцитов (с $0,12 \cdot 10^9$ кл/л (0,07; 0,20) до $0,10 \cdot 10^9$ кл/л (0,05; 0,18); $Z = 0,75$; $p = 0,61$) без существенных изменений в уровне полиморфно-ядерных моноцитов ($0,12 \cdot 10^9$ кл/л (0,06; 0,20) и $0,12 \cdot 10^9$ кл/л (0,07; 0,20); $Z = 0,38$; $p = 0,99$).

Корреляционный анализ (рис. 3а) на этапе роллинга у больных псориазом показал наличие значимых корреляций между уровнем экспрессии L-селектина с концентрацией нейтрофилов с 1, 2 и 3 сегментами в



Рис. 2. Моноцитограмма (промоноциты, собственно моноциты, полиморфно-ядерные моноциты) у практически здоровых лиц и больных псориазом

ядре. Напротив, в контрольной группе между концентрацией нейтрофилов с L-селектином и содержанием нейтрофилов с 2 сегментами значимых корреляций не выявлено, но определена значимая связь между содержанием нейтрофилов с L-селектином и нейтрофилами с 3, 4 и 5 сегментами в ядре. Существенные различия были отмечены в отношении нейтрофилов, экспрессирующих молекулу ICAM-1: у больных псориазом в отличие от контрольной группы регистрировались статистически значимые корреляции с содержанием нейтрофилов с 2, 3 и 4 сегментами в ядре и исчезли в случае, когда нейтрофилы имели 5 и более сегментов (рис. 3b). На этапе прочной адгезии количество нейтрофилов с молекулой LFA-1 коррелировало с концентрацией нейтрофилов с 1, 2, 3, 4 и 5 сегментами в ядре как у больных псориазом, так и у здоровых лиц, с той разницей, что у больных псориазом наблюдалось ослабление корреляционных связей (рис. 3с). Между содержанием нейтрофилов с рецепторами LFA-3 выявлены корреляции с концентрациями нейтрофилов, содержащих 1, 2, 3 и 4 сегмента в ядре как у больных псориазом, так и у здоровых лиц. Корреляций с нейтрофилами, содержащими 5 сегментов в ядре, не прослеживалось ни у больных псориазом, ни в группе контроля (рис. 3d). На этапе трансмиграции у практически здоровых регистрировали значимые корреляции между содержанием нейтрофилов, имеющих рецепторы PECAM-1, с концентрацией нейтрофилов, содержащих 1, 2, 3,



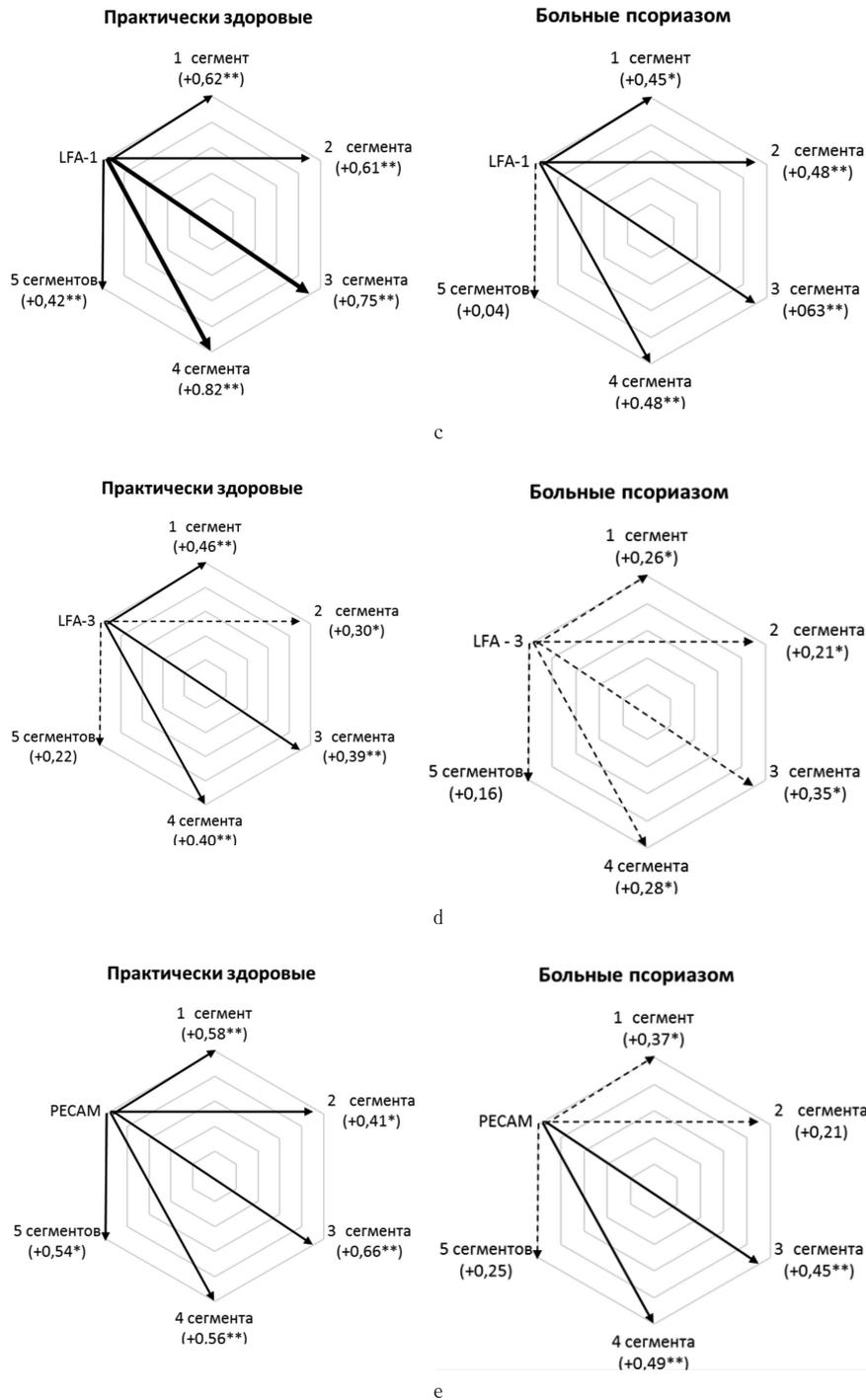


Рис. 3. Корреляция между содержанием молекул адгезии L-селектина (CD62L) – а, ICAM-1 (CD54) – б, LFA-1 (CD11a) – с, LFA-3 (CD58) – д, PECAM-1 (CD31) – е на нейтрофилах и сегментацией ядер нейтрофильных лейкоцитов

Условные обозначения: слабая связь – стрелка со штрихами; умеренная связь – стрелка средней толщины; высокая связь – стрелка толстая. В скобках указаны корреляционные значения по Спирмену и значимость коэффициента корреляции * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$.

4, 5 и более сегментов в ядре. У больных псориазом корреляционные связи ослабевали и даже отсутствовали в случае с нейтрофилами, содержащими 2 и 5 сегментов в ядре (рис. 3е).

Корреляционный анализ лимфоцитов на этапе *роллинга* у больных псориазом показал отсутствие значимых корреляций между содержанием лимфоцитов с молекулой L-селектина и концентрацией

малых, средних и больших лимфоцитов, тогда как в группе контроля между концентрациями средних по размеру лимфоцитов и лимфоцитами с молекулой L-селектина выявлена статистически значимая корреляция ($r = 0,35$; $p = 0,01$). Существенные различия были отмечены в отношении лимфоцитов, имеющих молекулу ICAM-1: у больных псориазом в отличие от контрольной группы регистрировались статистически

значимые корреляции с содержанием средних ($r = 0,29$; $p = 0,013$) и больших лимфоцитов ($r = 0,39$; $p = 0,005$). На этапе прочной адгезии количество лимфоцитов с LFA-1 коррелировало с концентрацией средних лимфоцитов как у больных псориазом ($r = 0,50$; $p = 0,001$), так и у здоровых лиц ($r = 0,57$; $p = 0,001$). Различие состояло в том, что у больных псориазом была отмечена корреляция с большими лимфоцитами ($r = 0,41$; $p = 0,003$) и не было, как в группе контроля, корреляций с концентрацией малых лимфоцитов. Между содержанием лимфоцитов с LFA-3 выявлены корреляции с концентрациями средних лимфоцитов как у больных псориазом ($r = 0,49$; $p = 0,001$), так и у здоровых лиц ($r = 0,43$; $p = 0,01$). Отличительной особенностью было то, что у больных псориазом наблюдалась корреляция LFA-3 с большими лимфоцитами ($r = 0,59$; $p = 0,001$), которой не было в группе контроля. На этапе трансмиграции у больных псориазом выявлены статистически значимые корреляции между уровнем лимфоцитов с молекулой PECAM-1 и концентрациями средних ($r = 0,34$; $p = 0,01$) и больших лимфоцитов ($r = 0,47$; $p = 0,001$). В группе контроля статистически значимых корреляций не выявлено.

Корреляционный анализ моноцитов показал, что в условиях псориаза концентрация промоноцитов коррелировала только с содержанием моноцитов с молекулами LFA-1 и ICAM-1 ($r = 0,39$; $p = 0,005$ и $r = 0,43$; $p = 0,002$), в то же время у собственно моноцитов появилась корреляция с концентрацией моноцитов, содержащих молекулу LFA-3 ($r = 0,38$; $p = 0,03$), а у полиморфно-ядерных моноцитов еще и содержанием моноцитов с молекулой PECAM-1 ($r = 0,45$; $p = 0,03$).

Обсуждение результатов

Накопленный в настоящее время фактический материал показывает, что функциональные возможности нейтрофильных лейкоцитов выходят за пределы традиционного понимания как о клетках только системы противомикробной защиты организма [2]. Имеется достаточно много свидетельств о роли нейтрофилов в представлении антигенов и аутоантигенов моноцитам и лимфоцитам, влиянии на антителообразование, а также возможности регулировать функции иммунокомпетентных клеток через продукцию цитокинов [8, 9].

На основании полученных данных можно утверждать, что в прогрессирующую и стационарную стадии псориаза циркулирующие нейтрофильные лейкоциты имеют на своей поверхности молекулы адгезии — L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3, PECAM-1. Если учитывать, что в сосудистом русле существуют два почти равных пула нейтрофилов: циркулирующий и пристеночный, а при заборе венозной крови сосчитывается только циркулирующий пул, можно полагать, что у больных псориазом, впрочем как и в группе контроля, уже на уровне нейтрофилов циркулирующего пула имеются все необходимые

возможности для трансмиграции [7, 13]. Снижение абсолютного количества нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии, может быть связано либо с уменьшением поступления их из красного костного мозга в кровь, либо повышением интенсивности миграции из крови в ткань, в частности в кожу. В случае снижения поступления нейтрофилов из красного костного мозга изменения в структуре сегментограммы касались бы резкого увеличения незрелых форм, т. е. односегментных нейтрофилов [2]. В соответствии с полученными данными при псориазе, наоборот, регистрировали увеличение 2 и 3 сегментных форм, что не подтверждает версии о снижении поступления нейтрофилов из красного костного мозга в периферическую кровь. В пользу повышенной миграционной активности нейтрофилов из крови в ткань может свидетельствовать наличие положительных статистически значимых корреляций между концентрациями 2 и 3 сегментных форм нейтрофилов с содержанием нейтрофилов с молекулами L-селектина, ICAM-1, LFA-1, LFA-3, PECAM-1. Кроме того, в пользу повышенной миграционной активности нейтрофилов из крови в кожу также свидетельствует скопление нейтрофилов в эпидермисе псориазической папулы, определяемые как псевдоабсцессы Мунро [1]. В свою очередь, известно, что адгезия, вызванная селектинами, обратима, кратковременна и малоэффективна. Более прочную и необратимую адгезию нейтрофилов на эндотелии обуславливают β_2 -интегрины, к которым относится молекула LFA-1 [14]. В соответствии с результатами исследования при псориазе число нейтрофилов циркулирующего пула с молекулой LFA-1 превышало число нейтрофилов с молекулой L-селектина ($3,25 \cdot 10^9$ кл/л (2,24; 4,36) против $2,20 \cdot 10^9$ кл/л (1,39; 2,99); $W = -6,58$; $p = 0,0001$). Учитывая возможность протеолитического отщепления молекулы L-селектина при экспрессии на нейтрофилах β_2 -интегринов на клеточной поверхности, что определяется как шеддинг-феномен, можно предполагать, что шеддинг молекул L-селектина при псориазе проявляется среди нейтрофилов циркулирующего пула достаточно активно и связан с необходимостью более интенсивной миграции нейтрофилов в ткань [6, 13].

В условиях псориаза содержание малых лимфоцитов не изменялось. Не было и статистически значимых корреляций между концентрациями малых лимфоцитов и лимфоцитов, несущих молекулы L-селектина, ICAM-1, LFA-1, LFA-3 и PECAM-1. В связи с этим можно предполагать отсутствие существенной роли малых лимфоцитов в патогенезе гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе. Изменений в концентрации средних лимфоцитов у больных псориазом не регистрировали. Корреляции между содержаниями средних лимфоцитов и лимфоцитов, имеющих молекулы LFA-1 и LFA-3, наблюдали как у больных псориазом, так и в группе контроля. Отличием являлось то, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов отмечены статистически значимые

корреляции между уровнями средних лимфоцитов и лимфоцитов с молекулами ICAM-1 и PECAM-1. Наибольшие изменения касались содержания в венозной крови больших лимфоцитов, уровень, которых был существенно снижен. Как известно, большие лимфоциты являются свидетельством лимфопролиферации [8, 15]. Складывается впечатление, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов либо лимфопролиферативная реакция снижается, либо увеличивается миграция именно больших, но не средних, а тем более малых лимфоцитов. В пользу увеличения миграционной активности больших лимфоцитов может указывать тот факт, что хронический воспалительный процесс сопровождается лимфопролиферацией, и псориаз в этом смысле не исключение [7, 10, 13]. С другой стороны, наличие статистически значимых корреляций между концентрациями больших лимфоцитов и лимфоцитов, несущих молекулы ICAM-1, LFA-1, LFA-3 и PECAM-1, при отсутствии таковых корреляций в группе контроля может указывать на преимущественную миграцию лимфоцитов, вступивших в лимфопролиферацию.

В условиях гиперпролиферации кератиноцитов наблюдалось снижение удельного веса собственно моноцитов и значимая корреляция их с концентрацией моноцитов, несущих молекулу ICAM-1, что может указывать на готовность к миграции собственно моноцитов.

Таким образом, изучение механизмов миграционной активности лейкоцитов из периферической крови в кожу при псориазе представляет собой не только теоретический, но и практический интерес, поскольку регуляция данного процесса дает новые возможности в терапии.

Список литературы

1. Григорова О. П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма. М.: Медгиз, 1958. 106 с.
2. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001. 278 с.
3. Зак К. П., Киндзельский Л. П., Бутенко А. К. Большие гранулодержащие лимфоциты и патологические процессы. Киев: Наукова думка, 1992. 205 с.
4. Иванов А. Н., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45, № 4. С. 34–49.
5. Игнатьева С. Н., Кубасов Р. В. Метаболические адаптационные возможности организма к обучению у студентов медицинского ВУЗа на Европейском Севере // Вестник РАМН. 2014. № 11–12. С. 84–88.
6. Карякина О. Е., Добродеева Л. К. Взаимосвязь шеддинга рецепторов лимфоцитов с параметрами иммунологической реактивности у жителей Севера // Экология человека. 2016. № 10. С. 29–34.
7. Кхедри Ф., Курников Г. Ю., Варшавская Л. В., Новиков В. В. Сывороточный уровень растворимых дифференцировочных молекул адгезии и их гетерокомплексов при псориазе // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 5. С. 135.
8. Патракеева В. П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови // Экология человека. 2015. № 12. С. 28–33.

9. Пинегин Б. В. Нейтрофилы: структура и функция // Иммунология. 2007. Т. 28, № 6. С. 374–384.

10. Серебрякова И. С., Данилов С. И. Роль коррекции иммунологических нарушений в комплексной терапии больных ладонно-подошвенным псориазом // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. № 3 (40). С. 183–184.

11. Тодоров Й. Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1968. 784 с.

12. Щёголева Л. С., Сергеева Т. Б., Шаикова Е. Ю., Филиппова О. Е., Поповская Е. В. Особенность иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп приполярного региона // Экология человека. 2016. № 8. С. 15–20.

13. Gudjonsson J. E., Jonhson A., Sigmundsdottir H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis // Clin. Exp. Immunol. 2004. Vol. 135 (1). P. 1–8.

14. Hayashida K., Bartlett A. H., Chen Y., Park P. W. Molecular and cellular mechanisms of ectodomain shedding // Anat. Rec. 2010. Vol. 293 (6). P. 925.

15. Muller W. A. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes // Circ. Res. 2009. Vol. 105 (3). P. 223–230.

16. Privratsky J. R., Paddock C. M., Florey O., Newman D. K., Muller W. A., Newman P. J. Relative contribution of PECAM-1 adhesion and signaling to the maintenance of vascular integrity // J. Cell Sci. 2011. Vol. 124 (pt. 9). P. 1477–1485.

17. Raymond N. DNAM-1 and PVR regulate monocyte migration through endothelial junction // J. Exp. Med. 2004. Vol. 199. P. 1331.

18. Smith C. J. Adhesion molecules and receptors // Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 121. P. 375.

19. Wallez Y., Huber P. Endothelial adherens and tight junction in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis // Biochim. Biophys. 2008. Vol. 1778 (3). P. 794.

20. Witkowska A. M., Borawska M. H. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview // Eur. Cytok. Netw. 2004. Vol. 15. P. 91.

References

1. Grigorova O. P. *Rol' monotsitarnoi sistemy v reaktivnosti organizma* [The role of the monocytic system in the reactivity of the organism]. Moscow, 1958, 106 p.
2. Dolgushin I. I., Buharin O. V. *Neitrofil'y i gomeostaz* [Neutrophils and homeostasis]. Yekaterinburg, 2001, 278 p.
3. Zak K. P., Kindzel'skii L. P., Butenko A. K. *Bol'shie granuloso-derzhashchie limfotsity i patologicheskie protsessy* [Large granulo- containing lymphocytes and pathological processes]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1992, 205 p.
4. Ivanov A. N., Norkin I. A., Puchin'yan D. M. Adhesive molecules of vascular endothelium. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* [Successes of Physiological Sciences]. 2014, 45 (4), pp. 34-49. [in Russian]
5. Ignat'eva S. N., Kubasov R. V. The metabolic adaptive capacity of the organism to the training of medical students in the European North. *Vestnik RAMN* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2014, 11-12, pp. 84-88. [in Russian]
6. Karyakina O. E., Dobrodeeva L. K. Correlation of the Shedding of Lymphocytes Receptors with Parameters of Immunologic Reactivity in Residents of the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 10, pp. 29-34. [in Russian]
7. Khedri F., Kurnikov G. Ju., Varshavskaya L. V., Novikov V. V. Serum level of soluble differentiation of adhesion molecules and heterocomplexes in psoriasis. *Meditinskaya*

- immunologiya* [Medical Immunology]. 2015, 17 (5), pp. 135. [in Russian]
8. Patrakeeva V. P. Cytokine Regulation of Proliferative Activity of Peripheral Blood Cells. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 28-33. [in Russian]
9. Pinegin B. V. Neutrophils: structure and function. *Immunologiya* [Immunology]. 2007, 28 (6), pp. 374-84. [in Russian]
10. Serebryakova I. S., Danilov S. I. The role of correction of immunological disorders in the treatment of patients with Palmar-plantar psoriasis. *Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina* [Preventive and Clinical Medicine]. 2011, 3 (40), pp. 183-184. [in Russian]
11. Todorov J. T. *Klinicheskie laboratornye issledovaniia v pediatrii* [Clinical laboratory studies in pediatric]. Sofiya, 1968, 784 p.
12. Shchegoleva L. S., Sergeeva T. B., Shashkova E. J., Filippova O. E., Popovskaya E. V. Peculiarity of Immunological Activity of Peripheral Blood in Persons of Different Age Groups in Polar Regions. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 8, pp. 15-20. [in Russian]
13. Gudjonsson J. E., Jonhson A., Sigmundsdottir H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin. Exp. Immunol.* 2004, 135 (1), pp. 1-8.
14. Hayashida K., Bartlett A. H., Chen Y., Park P. W. Molecular and cellular mechanisms of ectodomain shedding. *Anat. Rec.* 2010, 293 (6), pp. 925.
15. Muller W. A. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ. Res.* 2009, 105 (3), pp. 223-230.
16. Privratsky J. R., Paddock C. M., Florey O., Newman D. K., Muller W. A., Newman P. J. Relative contribution of PECAM-1 adhesion and signaling to the maintenance of vascular integrity. *J. Cell Sci.* 2011, 124 (pt. 9), pp. 1477-1485.
17. Reymond N. DNAM-1 and PVR regulate monocyte migration through endothelial junction. *J. Exp. Med.* 2004, 199, pp. 1331.
18. Smith C. J. Adhesion molecules and receptors. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008, 121, pp. 375.
19. Wallez Y., Huber P. Endothelial adherens and tight junction in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis. *J Biochim. Biophys.* 2008, 1778 (3), pp. 794.
20. Witkowska A. M., Borawska M. H. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *J. Eur. Cytok. Netw.* 2004, 15, pp. 91.

Контактная информация:

Шерстенникова Александра Константиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
E-mail: a.sherstennikova@yandex.ru