Экспрессия молекул адгезии, связанных с миграцией лейкоцитов, у больных псориазом

С.Л. КАШУТИН[1], С.И. ДАНИЛОВ[2], Е.Н. ВЕРЕЩАГИНА[1]

[1]Северный государственный медицинский университет, Архангельск; [2]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Expression of adhesion molecules associated with leukocyte migration in patients with psoriasis

S.L. KASHUTIN, S.I. DANILOV, E.N. VERESHCHAGINA

Northern State Medical University, Arkhangelsk; I.I. Mechnikov State Medical Academy, S. Petersburg

Представлены данные по уровню экспрессии нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами молекул адгезии у больных псориазом. Выявлен низкий уровень экспрессии на лейкоцитах молекул L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1.

Ключевые слова: псориаз, миграция лейкоцитов, молекулы адгезии.

The paper presents data on the expression of neutrophil, monocyte, and lymphocyte adhesion molecules in patients with psoriasis. The low expression of the molecules of L-selectin, LFA-1, ICAM-1, LFA-3, and PECAM-1 on the leukocytes has been revealed.

Key words: psoriasis, leukocyte migration, adhesion molecules.

К настоящему времени накоплен обширный материал, свидетельствующий о значимости иммунных, эндокринных, метаболических нарушений, роли генетического фактора в развитии псориаза [1—6].

Среди многообразия выявленных реакций установлено, что в основе псориаза лежит повышенная пролиферация кератиноцитов, опосредованная активированными Т-лимфоцитами. Значимость Т-лимфоцитов — $CD4^+$- и $CD8^+$-субпопуляций — в патогенезе заболевания подтверждается участием их в формировании псориатического инфильтрата, терапевтической эффективностью циклоспорина и моноклональных антител к CD3, CD4 и интерлейкина-1b (ИЛ-1β), а также токсина DAB389, специфичного в отношении рецептора к ИЛ-2 [7—10].

Активация Т-лимфоцитов связана с наличием антигенов. Предполагается существование у больных псориазом аутоантигена или даже спектра аутоантигенов с высокой специфичностью экспрессии в коже. В результате запускается пролиферация Т-клеток, которая функционально расширяет клон так, чтобы в циркуляцию, а затем непосредственно в кожу поступило достаточно клеток для реакции с аутоантигеном [11—14]. В этом случае возникает необходимость в изучении особенностей механизма миграции лейкоцитов в очаг поражения при псориазе. Как известно, процесс миграции лейкоцитов из микроциркуляторного русла связан с молекулами адгезии, которые могут стать клинически значимыми мишенями в противовоспалительной терапии.

Материал и методы

Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 больных (39 женщин, 43 мужчин) в возрасте от 20 до 70 лет с вульгарным и экссудативным псориазом. Давность заболевания составила от 3 мес до 10 лет. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц (28 женщин, 22 мужчины). На проточном цитометре FC-500 («Beckman Coulter») определяли экспрессию L-селектина (CD62L), LFA-1 (CD11a), ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58), PECAM-1 (CD31) на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 13.0. Распределение параметров было ненормальным, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (Md) и межквартильного интервала (C25; C75). Вероятность различий

© Коллектив авторов, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;4:86

[1]e-mail: sergeycash@yandex.ru
[2]Тел.: +7 (812) 543-9634

оценивали по непараметрическому критерию Колмогорова—Смирнова. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Средние результаты исследования экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах у практически здоровых лиц и больных псориазом представлены в **таблице**. Экспрессия L-селектина, с которым связывают начальные взаимодействия между лейкоцитами и эндотелием, была низкой у больных псориазом на всех изучаемых клетках: в большей степени на нейтрофилах [с $2{,}08 \cdot 10^9$ клеток/л (0,15; 3,05) до $1{,}52 \cdot 10^9$ клеток/л (1,02; 2,06); Z=1,16, p=0,11] и моноцитах [с $1{,}39 \cdot 10^9$ клеток/л (0,23; 2,05) до $1{,}03 \cdot 10^9$ клеток/л (0,36; 1,59); Z=0,93; p=0,29], в меньшей – на лимфоцитах [с $3{,}2 \cdot 10^8$ клеток/л (0,09; 1,05) до $2{,}8 \cdot 10^8$ клеток/л (0,09; 0,63); Z=1,01, p=0,21].

Статистически достоверная низкая экспрессия рецептора LFA-1 на нейтрофилах [с $2{,}56 \cdot 10^9$ клеток/л (1,68; 3,06) до $2{,}11 \cdot 10^9$ клеток/л (1,7; 2,78) Z=1,53; p=0,01], моноцитах [с $2{,}38 \cdot 10^9$ клеток/л (1,62; 3,04) до $2{,}15 \cdot 10^9$ клеток/л (1,56; 2,79); Z=1,43; p=0,02] и лимфоцитах [с $1{,}54 \cdot 10^9$ клеток/л (0,27; 2,14) до $1{,}29 \cdot 10^9$ клеток/л (0,83; 2,21); Z=1,68, p=0,005] сопровождалась снижением экспрессии его лиганда — ICAM-1 на всех изучаемых лейкоцитах, но только на моноцитах низкий уровень экспрессии молекулы ICAM-1 был статистически достоверным [$1{,}73 \cdot 10^9$ клеток/л (1,08; 2,55) против $2{,}29 \cdot 10^9$ клеток/л (1,05; 2,99); Z=1,47; p=0,02].

У больных псориазом также регистрировали тенденцию к низкому содержанию рецептора LFA-3 на всех изучаемых клетках-нейтрофилах [с $2{,}29 \cdot 10^9$ клеток/л (1,05; 2,88) до $1{,}73 \cdot 10^9$ клеток/л (1,08; 2,55); Z=1,29; p=0,05], моноцитах [$2{,}35 \cdot 10^9$ клеток/л (1,31; 2,95) до $1{,}92 \cdot 10^9$ клеток/л (1,30; 2,87); Z=1,15; p=0,11] и лимфоцитах [с $1{,}60 \cdot 10^9$ клеток/л (0,42; 2,67) до $1{,}36 \cdot 10^9$ клеток/л (0,46; 1,91); Z=0,78; p=0,49].

Статистически достоверный низкий уровень экспрессии рецептора PECAM-1, от которого зависит трансэндотелиальная миграция, наблюдали только на лимфоцитах [с $4{,}2 \cdot 10^8$ клеток/л (0,13; 0,75) до $2{,}0 \cdot 10^8$ клеток/л (0,06; 0,40); Z=1,42; p=0,02]. На нейтрофилах и моноцитах регистрировали лишь тенденцию к его снижению.

Таким образом, в соответствии со средними результатами у больных псориазом наблюдается снижение уровня экспрессии на лейкоцитах L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1.

Анализ изучаемых показателей у больных псориазом в зависимости от пола позволил выявить различия в уровне экспрессии молекул адгезии **(рисунок)**. Различия касались более низкого содержания у женщин нейтрофилов с рецепторами LFA-3 [$1{,}48 \cdot 10^9$ клеток/л (0,86; 2,87) против $1{,}85 \cdot 10^9$ клеток/л (1,38; 2,47); Z=1,38; p=0,03], моноцитов, экспрессирующих молекулу ICAM-1 [$1{,}48 \cdot 10^9$ клеток/л (0,86; 2,87) против $1{,}85 \cdot 10^9$ клеток/л (1,38; 2,47); Z=1,38; p=0,03] и лимфоцитов с молекулами L-селектина [$2{,}20 \cdot 10^8$ клеток/л (0,05; 0,65) против $3{,}40 \cdot 10^8$ клеток/л (0,12; 0,62); Z=1,39; p=0,01] и ICAM-1 [$3{,}10 \cdot 10^8$ клеток/л (0,09; 1,0) против $5{,}40 \cdot 10^8$ клеток/л (0,27; 1,02); Z=1,46; p=0,01].

Таким образом, у женщин, больных псориазом, в отличие от мужчин наблюдается снижение уровня экспрессии рецепторов LFA-3 на нейтрофилах, ICAM-1 на моноцитах, L-селектина и ICAM-1 на лимфоцитах.

Обсуждение

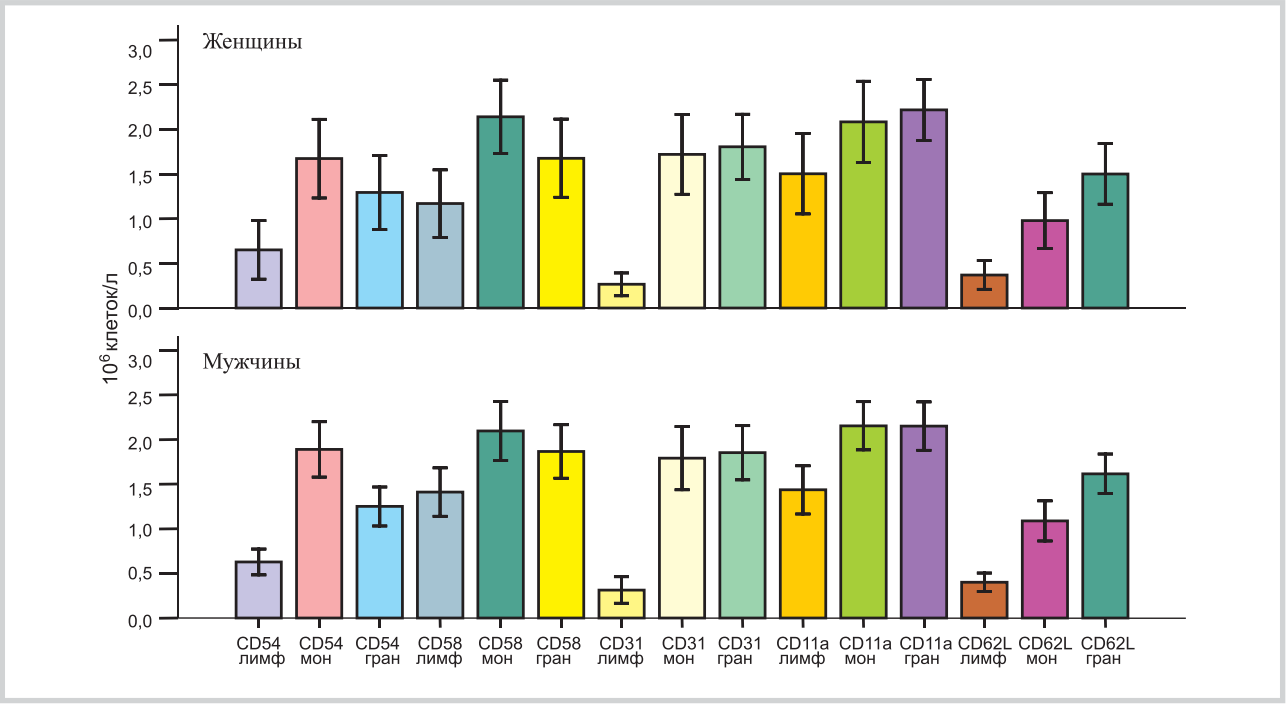
Миграция лейкоцитов из микроциркуляторного русла в очаг поражения представляет серию адгезионных событий, включающую фазы скольжения, прочной адгезии и трансмиграции лейкоцитов через эндотелиальный барьер [15—18].

Фаза скольжения происходит без активации лейкоцитов и обеспечивается взаимодействием селектинов, в том числе L-селектина. Низкий уровень его экспрессии у больных псориазом на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах позволяет предположить взаимосвязанное снижение, что подтверждается сильными корреляциями между низким содержанием нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов с молекулой L-селектина на их мембране (ρ=0,58—0,61; p<0,01).

Уровни экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах у практически здоровых и больных псориазом [Md (C25; C75)]

Молекулы адгезии, 10^9 клеток/л	Нейтрофилы		Моноциты		Лимфоциты	
	ПЗ (n=50)	БП (n=82)	ПЗ (n=50)	БП (n=82)	ПЗ (n=50)	БП (n=82)
L-селектин	2,08 (0,15; 3,05)	1,52 (1,02; 2,06)	1,39 (0,23; 2,05)	1,03 (0,36; 1,59)	0,32 (0,09; 1,05)	0,28 (0,09; 0,63)
LFA-1	2,56 (1,68; 3,06)	2,11** (1,7; 2,78)	2,38 (1,62, 3,04)	2,15$^+$ (1,56; 2,79)	1,54 (0,27; 2,14)	1,29^{xx} (0,83; 2,21)
ICAM-1	1,58 (0,92, 2,23)	1,34 (0,59, 1,82)	2,29 (1,05, 2,99)	1,73$^+$ (1,08, 2,55)	0,48 (0,26, 1,12)	0,42 (0,19, 0,99)
LFA-3	2,29 (1,05; 2,88)	1,73* (1,08; 2,55)	2,35 (1,31; 2,95)	1,92 (1,30; 2,87)	1,60 (0,42; 2,67)	1,36 (0,46; 1,91)
PECAM-1	2,33 (1,54; 3,01)	1,84 (1,28; 2,45)	2,17 (1,48; 3,01)	1,89 (0,86; 2,41)	0,42 (0,13; 0,75)	0,20^x (0,06; 0,40)

Примечание. ПЗ — практически здоровые, БП — больные псориазом. Уровни значимости различий (p) по сравнению с ПЗ: *p<0,05, **p<0,01 — молекулы адгезии нейтрофилов; ^+p<0,05 — молекулы адгезии моноцитов; ^xp<0,05, ^{xx}p<0,01 — молекулы адгезии лимфоцитов.



Уровни экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах у больных псориазом в зависимости от пола.

Фаза прочной адгезии лейкоцитов опосредована усилением способности лейкоцитарных интегринов связываться с лигандами из суперсемейства иммуноглобулинов на эндотелиальных клетках. Обеспечивается данная фаза путем экспрессии молекул LFA-1 и LFA-3. Учитывая то, что лигандом для LFA-1 является молекула ICAM-1, низкая экспрессия рецептора LFA-1 у больных псориазом связана со снижением концентрации ICAM-1. Иными словами, низкий уровень экспрессии рецептора связан с низким уровнем экспрессии его лиганда, что свидетельствует о наличии прямой регуляции между лигандом и его рецептором. Особенно четко данная зависимость проявляется у нейтрофилов (ρ=0,58; p<0,01) и моноцитов (ρ=0,61; p<0,01). Корреляция между уровнем экспрессии LFA-1 и ICAM-1 на лимфоцитах менее выражена (ρ=0,34; p<0,01). Молекулы LFA-1, LFA-3 и ICAM-1 участвуют в антиген-опосредованной активации Т-лимфоцитов и непосредственных клеточных взаимодействиях Т- и В-лимфоцитов [19, 20]. Низкий уровень экспрессии лимфоцитами LFA-1 коррелирует с низким содержанием нейтрофилов (ρ=0,55; p<0,01) и моноцитов, имеющих молекулу ICAM-1 (ρ=0,51; p<0,01).

За фазой прочной адгезии следует фаза трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Процесс трансмиграции опосредуется не только взаимодействиями молекул LFA-1 и ICAM-1, но и молекулой PECAM-1, уровень экспрессии которой также снижен, особенно на лимфоцитах. Учитывая наличие сильных прямых корреляций между содержанием нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, экспрессирующих молекулу PECAM-1 (ρ=0,55—0,62; p<0,01), создается впечатление, что снижение экспрессии данной молекулы на лейкоцитах взаимосвязано.

Вероятно, взаимосвязанное снижение экспрессии молекул адгезии на мембранах лейкоцитов у больных псориазом может быть в результате шеддинга — слущивания рецепторов с клеточной поверхности [20, 21]. Существенное снижение экспрессии некоторых молекул адгезии у женщин позволяет предположить, что у них шеддинг протекает более активно, чем у мужчин. Повышенные уровни циркулирующих молекул адгезии описаны при разных видах патологии: сепсисе, системной красной волчанке, склеродермии. Учитывая, что растворимые молекулы адгезии могут выполнять функции цитокинов, связываясь со своими лигандами (рецепторами), потеря молекул адгезии с поверхности клеток может быть одной из форм негативной регуляции воспаления [22—24].

Выводы

У больных псориазом наблюдается взаимосвязанное снижение экспрессии на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1, что может способствовать ограничению миграции лейкоцитов в очаг поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Самцов А.В., Левин М.Я., Латий О.В.* Состояние иммунной системы и аутоиммунные реакции у больных псориазом. Журн дерматол венерол и косметол 1998; 1: 31—33.
2. *Маркушева Л.И., Савина М.И., Тихонов Ю.В. и др.* Нарушение обмена веществ в лимфоцитах. Вестн дерматол и венерол 2000; 5: 7—10.
3. *Курников Г.Ю., Абалихина Е.П., Копытова Т.В.* Липидный состав липопротеинов высокой плотности у больных. Клин лаб диагн 2003; 11: 16—18.
4. *Пинсон И.Я., Довжанский С.И., Берщанская А.М.* К вопросу о патогенезе псориаза. Рос журн кожн и вен бол 2006; 2: 24—27.
5. *Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Мошкалов А.В., Имянитов Е.Н.* Современные представления об иммунных механизмах псориаза. Вестн дерматол и венерол 2007; 1: 3—7.
6. *Сухарев А.В., Назаров Р.Н., Юрчик М.И., Патрушев А.В.* Вульгарный псориаз: особенности патогенеза и терапии. Рос журн кож и вен бол 2009; 2: 23—27.
7. *Sigmundsdottir H., Gudjonsson J.E., Jonsdottir I., Valdimarsson H.* The frequncy of CLA $CD8^+$ Tcells in the blood of psoriasis patients correlates closely with the severity of their disease. Clin Exp Immunol 2001; 126: 2: 365—369.
8. *Schon M., Behmenburg C., Denzer D., Scon M.P.* Pathogenic function of IL-1b in psoriasiform skin lesions of flaky skin (fsn/fsn) mice. Clin Exp Immunol 2001; 123: 3: 505—510.
9. *Ghoreschi K., Rocken M.* Immunopathogenese der Psoriasis. JDDG 2003; 1: 7: 524—532.
10. *Gudjonsson J.E., Jonhnson A., Sigmundsdottir H.* Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004; 135: 1: 1—8.
11. *Козинц Г.И., Макаров В.А.* Исследование системы крови в клинической практике. М: Триада-Х 1997; 480.
12. *Формен Дж.К.* Тромбоциты. Руководство по иммунофармакологии Под ред М.М. Дейла, Дж.К. Формена. М: Медицина 1998; 49—60.
13. *Пухальский А.Л., Кузьменко Л.Г.* Основы общей иммунологии. Методическое пособие по курсу клинической общей иммунологии. Под ред. проф. Т.И. Гришиной. М: Academia 1998; 56.
14. *Бонекох Б.* Псориаз. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. М: МЕДпресс 2009; 392—407.
15. *Фрейдлин И.С.* Иммунная система и ее дефекты. СПб: НТФФ «Полисан» 1998; 111.
16. *Butcher E.* Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. Cell 1991; 67: 1033—1036.
17. *Jung U., Norman K., Scharffeter-Kochanek K. et al.* Transit time of ieukicytes roiling through venules controls cytokine-induced inflammatory cell recruitment in vivo. J Clin Invest 1998; 102: 1526—1533.
18. *Luu N., Rainger G., Nash G.* Kinetics of the different steps during neutrophil migration through cultured endothelial monolayers treated with tumor necrosis factor alpha. J Vascular Res 1999; 36: 477—485.
19. *Hall B., Joiner K.* Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defences. Immunology Today 1991; 12: 22.
20. *Springer T.* Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell 1994; 76: 301—312.
21. *Soares M.P., Seldon M. P., Gregoire I. P. et al.* Heme oxygenase-1 modulates the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation. J Immunol 2004; 172: 6: 3553—3563.
22. *Bevilacqua M.* Endothelial cell-leukocyte adhesion molecules. An Rev Immunol 1993; 11: 767—773.
23. *Powrie R, Coffman R.* Cytokine regulation of T cell function: potential for therapeutic intervention. Immunology Today 1993; 14: 270—275.
24. *Steinman R., Swanson J.* The endocytic activity of dendritic cells. J Exp Med 1995; 182: 283—288.