



РОЛЬ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Зыков А.В., Волкова Д.Е.

Введение. Ревматоидный артрит – хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое развивается по смешанному (клеточному и гуморальному) иммунопатологическому механизму. CD4+Т-клетки участвуют в распространении воспаления и повреждения тканей при РА. Зарегистрирована усиленная инфильтрация синовиальной полости преимущественно аутореактивными CD4+Т-клетками [D.J. Veale et al., 2017]. Для изучения клеточных механизмов повреждения необходимо изучить популяционные особенности CD4+Т-лимфоцитов.

Цель исследования: изучить фенотипические особенности Т-лимфоцитов в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Проанализированы образцы синовиальной жидкости (СЖ) и периферической крови (ПК), полученные от 10 пациентов с ревматоидным артритом в возрасте от 27 до 55 лет. Контрольная группа представлена здоровыми донорами. Методом проточной цитометрии на CD4+Т-лимфоцитах определяли маркеры очень ранней (CD69), ранней (CD25) и поздней активации (HLA-DR).

Результаты

Содержание лейкоцитов в СЖ у больных РА достигало $25,7 \pm 4,9 \cdot 10^9/\text{л}$, что было значительно выше, чем в периферической крови ($7,3 \pm 4,6 \cdot 10^9/\text{л}$). При этом абсолютное количество CD3+ клеток составило $10,28 \cdot 10^9/\text{л}$, что также было значительно выше, чем в ПК (рис. 1). CD4+ был обнаружен на $3 \pm 1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ Т-лимфоцитов в синовиальной жидкости, а в периферической крови на $2,3 \pm 1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ Т-лимфоцитов. Число CD8-позитивных клеток в синовиальной жидкости составляло $2,7 \pm 1 \cdot 10^9/\text{л}$, а в крови $0,9 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$. Соотношение CD4/CD8 составило 1,11, тогда как в крови было 2,56, что характерно практически для всех аутоиммунных заболеваний.

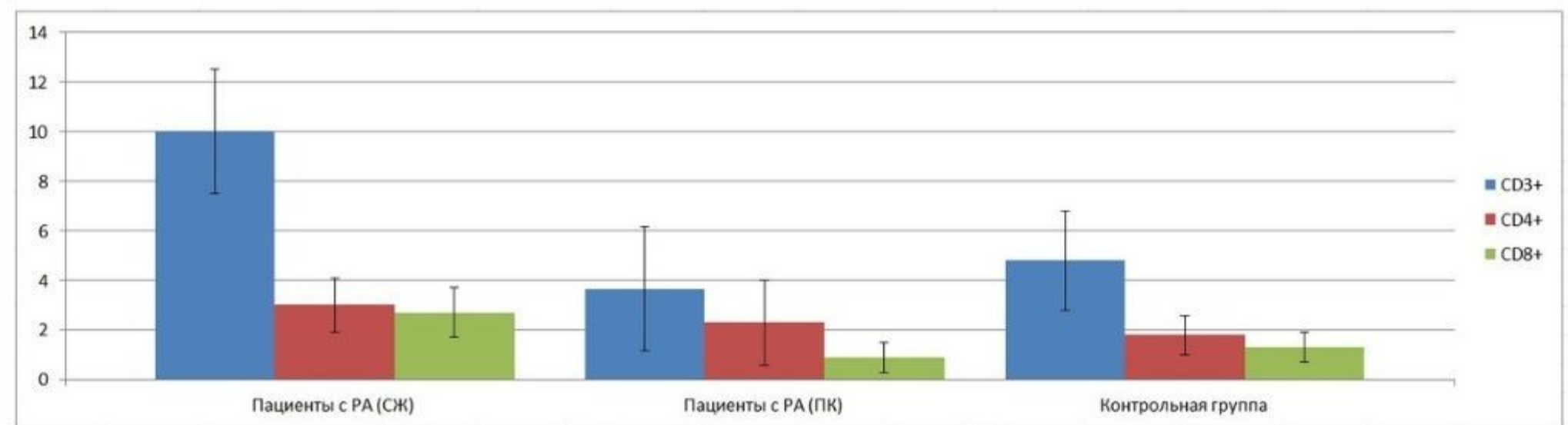


Рис.1 Сравнительная характеристика основных популяций Т-лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом в синовиальной жидкости (СЖ) и периферической крови (ПК)

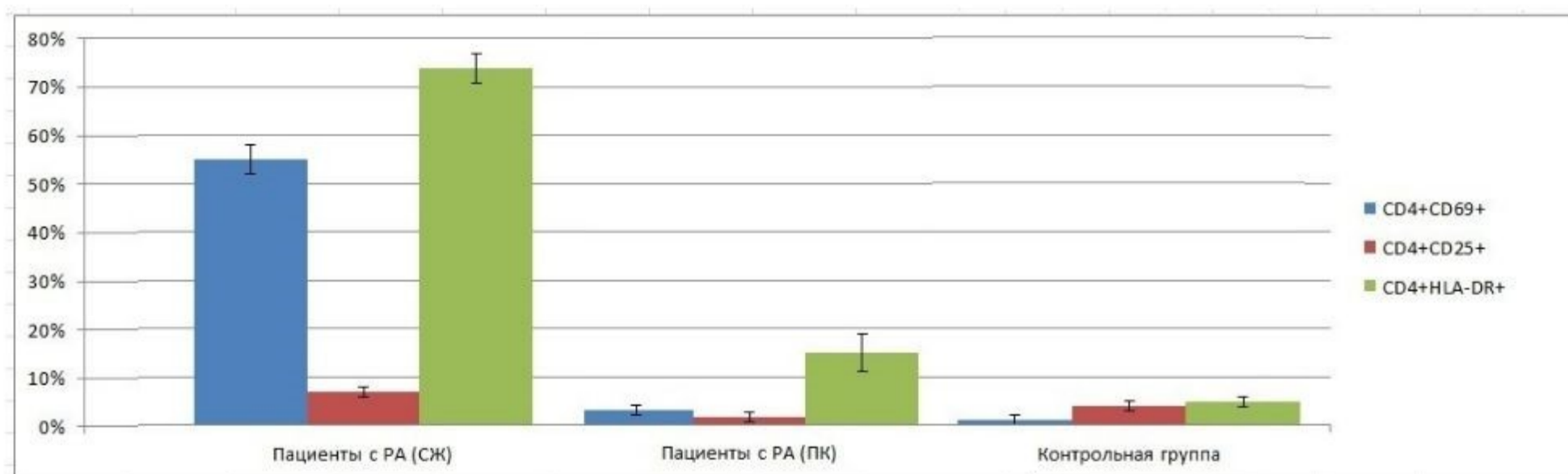


Рис. 2 Экспрессия маркеров на Т-хелперах пациентов с ревматоидным артритом в синовиальной жидкости (СЖ) и периферической крови (ПК)

Маркер очень ранней активации **CD69** был экспрессирован на поверхности $54,5 \pm 3,2\%$ CD4+ лимфоцитов, находящихся в СЖ, тогда как в периферической крови только на $2,9 \pm 0,3\%$ клеток (рис.2). Учитывая, что CD69 действует как молекула костимуляции для Т-клеточной активации и пролиферации, а также стимулирует синтез различных цитокинов и их рецепторов, избирательно активирует цитозольную фосфолипазу A2, увеличение CD69+ клеток способствует повреждению и развитию воспаления.

CD25 – α -цепь рецептора ИЛ-2 – маркер ранней активации – выявлен на поверхности у $6,8 \pm 0,6\%$ Т-хелперов в СЖ, а в крови только у $1,6 \pm 0,3\%$ клеток (рис.2). Уменьшение в крови у пациентов с РА CD4+CD25+ регуляторных Т-хелперов, обеспечивающих поддержание клонального баланса среди лимфоидных клеток и предотвращение избыточной активации иммунной системы, вероятно, предрасполагает к развитию аутоиммунного заболевания, а уменьшение этих клеток в СЖ усугубляет локальный иммунный дисбаланс.

CD3+CD4+ с маркером поздней и длительной активации **HLA-DR** составили $74,2 \pm 2,9\%$, тогда как в крови только $15,0 \pm 1,8\%$. Усиление взаимодействия иммунокомпетентных клеток, распознавания изменённых собственных структур, запуск и реализация иммунного ответа, а также апоптоза под действием HLA-DR обеспечивает повреждение суставных поверхностей. Таким образом, в синовиальной жидкости активированных клеток было многократно выше, чем в крови.

При изучении коэкспрессии трех маркеров активации на CD4+Т-лимфоцитах в синовиальной жидкости установлено, что преобладала субпопуляция с маркерами очень ранней и поздней активации (CD3+CD4+CD69+HLA-DR+), которая составила $71,74 \pm 1,9\%$ (рис.3). Это свидетельствует о преобладании активных клеток с высоким повреждающим потенциалом. В то же время не было обнаружено параллельного увеличения количества других субпопуляций с регуляторным маркером ранней активации (CD25+), что говорит об избыточной активации иммунной системы и увеличении клонального дисбаланса среди лимфоидных клеток.

Выводы

Таким образом, для пациентов с РА характерен локальный иммунный дисбаланс в полостях суставов, сопровождающийся возрастанием количества активных Т-лимфоцитов с высоким повреждающим потенциалом.

Контактная информация

Зыков Александр Вадимович, студент 4 курса, canzikovmyzik19@gmail.com , 8-912-398-77-50
Волкова Дарья Евгеньевна, студентка 4 курса, d.v.050700@mail.ru , 8-919-944-42-78

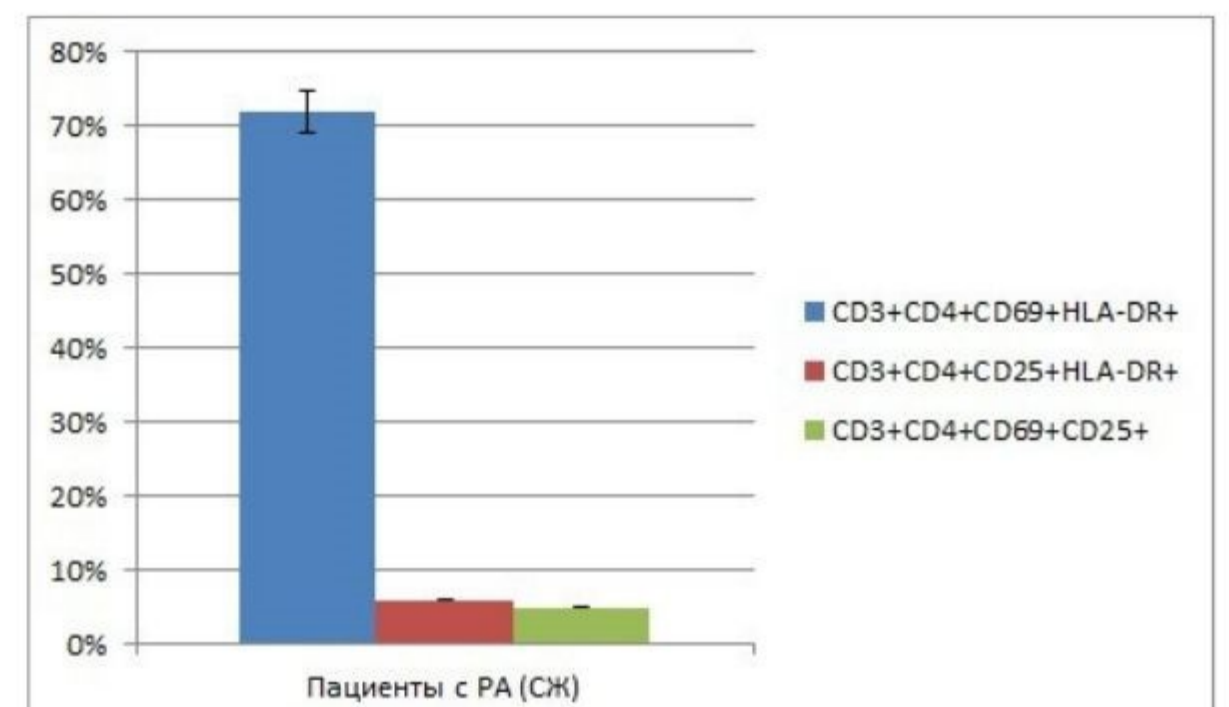


Рис. 3 Варианты коэкспрессии маркеров активации на Т-хелперах в синовиальной жидкости (СЖ).