

Т.Б. Курченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Особливості стану клітинного імунітету у хворих на псоріаз та псоріатичну артропатію

**Мета роботи** — визначити особливості імунного фенотипу периферичних лімфоцитів, зокрема Т- та НК-клітин, у хворих на псоріаз (ПС) і псоріатичну артропатію (ПА) та приділити особливу увагу визначенню рівня експресії CD314 і CD94 з метою виявлення потенційних маркерів активності та імунофенотипічних відмінностей між формами захворювання.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів, яких було розділено на дві групи. До групи 1 включено 18 осіб з бляшковим ПС (PASI 12,1), до групи 2 — 12 хворих із ПА (DAS28 4,6). Контрольну групу було сформовано з 20 практично здорових донорів. За допомогою методу проточної цитометрії проведено базову імунограму та проаналізовано експресію CD314 і CD94 на Т-лімфоцитах (CD3<sup>+</sup>) і НК-клітинах (CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>). Збір крові здійснено двічі з інтервалом 21 день. Статистичний аналіз проведено за допомогою програми Statistica 10.0 із використанням критерію Манна—Уїтні за рівня значущості  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** Виявлено суттєві імунофенотипічні відмінності між пацієнтами з ПС і ПА: за ПА спостерігали достовірне зниження рівня CD19<sup>+</sup> В-лімфоцитів і підвищену експресію CD314 на НК-клітинах, при цьому рівень інгібуючого рецептора CD94 був значно зниженим на Т-лімфоцитах. У пацієнтів із бляшковим ПС відзначено помірне підвищення рівня CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>314<sup>+</sup> клітин та незначне зниження — CD3<sup>+</sup>94<sup>+</sup>, що свідчить про латентну активацію цитотоксичних механізмів. Отримані дані підтверджують наявність дисбалансу між активуючими та інгібуючими сигналами в імунній системі при ПА, що може зумовлювати агресивніший перебіг захворювання. Виснаження Т-клітин (зниження рівня CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>+</sup>) та хронічна активація рецептора NKG2D можуть бути основою персистувального запального процесу. В тканинах-мішенях — у шкірі та суглобах — надекспресія лігандів NKG2D посилює інфільтрацію, продукцію цитокинів та деструкцію. NKG2D виявив себе не лише як активатор цитотоксичних клітин, а і як модулятор імунної чутливості, що бере участь у формуванні толерантності або виснаження. Це відкриває перспективи для використання його як терапевтичної мішені в лікуванні хворих на ПС та ПА.

**Висновки.** У пацієнтів із ПА виявлено глибші порушення клітинної імунної відповіді порівняно з хворими на бляшковий ПС. Зниження експресії CD94 та дефіцит В-клітин у пацієнтів з ПА свідчать про імуносупресивні порушення, що можуть бути асоційовані з тяжкістю перебігу захворювання. Виявлені імунофенотипові відмінності підтверджують доцільність включення маркерів CD314/CD94 до розширеної імунограми як потенційних прогностичних біомаркерів. У подальших дослідженнях доцільно зосередитися на вивченні функціональної активності цитотоксичних клітин та цитокинового профілю (IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) з метою уточнення патогенетичних мішеней для таргетної терапії.

## Ключові слова

Псоріаз, псоріатична артропатія, імунограма, CD314, CD94, НК-клітини, Т-лімфоцити.

Псоріаз (ПС) та псоріатична артропатія (ПА) — хронічні імуноопосередковані захворювання, які поєднують системну дисрегуляцію як вродженого, так і адаптивного імунітету. ПА відрізняється більшою тяжкістю перебігу внаслідок ураження синовіальних тканин, розвитку ерозивних змін та високої частоти виник-

нення коморбідних станів. У патогенезі обох форм захворювання ключову роль відіграють Т-клітини, природні кілери (NK) та їхні рецепторні системи, включаючи NKG2D (CD314) — активуючий рецептор, і CD94/NKG2A — інгібуючий рецептор, які беруть участь у регуляції цитотоксичних функцій та апоптозу [1, 3].

Псоріаз та ПА належать до групи хронічних запальних захворювань з автоімунними та аутоімунноподібними механізмами патогенезу. Обидва захворювання характеризуються поліфакторіальним походженням, у якому істотну роль відіграють генетичні передумови, епітеліально-імунні взаємодії та активація адаптивного імунітету. На молекулярному рівні ці стани супроводжуються порушенням рівноваги між прозапальними й протизапальними цитокинами, активацією клітин Th1/Th17-осі, інфільтрацією шкіри та синовіальної тканини CD8<sup>+</sup> цитотоксичними Т-лімфоцитами,  $\gamma\delta$  Т-, NK- і NKT-клітинами, що створює самопідтримуване вогнище хронічного імунного запалення [2].

Одним із критичних імунних модулювальних елементів у контексті псоріатичної хвороби є рецептор NKG2D (natural killer group 2 membe D) — активуючий рецептор, експресія якого відбувається на NK-,  $\gamma\delta$  Т-клітинах, CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитах, а за певних умов — і на CD4<sup>+</sup> Т-клітинах. У нормі рівень його лігандів (MICA, MICB, ULBP у людини) низький, однак їхня експресія різко зростає у відповідь на клітинний стрес, гіпоксію, вірусну інфекцію або онкогенну трансформацію — саме ті умови, що притаманні псоріатичному середовищу. Кератиноцити, фібробласти, ендотеліальні та синовіальні клітини у разі псоріатичного запалення можуть синтезувати ліганди NKG2D, тим самим запускаючи або підтримуючи хронічну цитотоксичну відповідь.

Класично рецептор NKG2D розглядають як елемент прямої активації імунних клітин, відповідальних за елімінацію клітин-мішеней, що експресують ознаки стресу. Проте результати нових досліджень демонструють, що його функція є значно ширшою — NKG2D також виконує роль регулятора порогів чутливості інших рецепторів імунної відповіді, впливає на ефекторні програми Т- і NK-клітин, а також може брати участь у формуванні периферичної толерантності за хронічного запалення. Отже, він діє не як одинокий активатор, а як сенсор імунного мікрооточення, інтегруючи інтенсивність, тривалість та контекст стимуляції для налаштування імунної відповіді [4].

З огляду на це детальне вивчення ролі NKG2D у ПС та ПА є актуальним не лише для розуміння механізмів хронізації запалення, а й для пошуку нових мішеней для імуномодуляторної терапії, яка зможе тонко регулювати активність цитотоксичних клітин без їхньої повної інактивзації.

Мета роботи — визначити особливості імунного фенотипу периферичних лімфоцитів і CD94 з метою виявлення потенційних маркерів актив-

ності та імунофенотипічних відмінностей між формами захворювання.

## Матеріали та методи

Обстежено 30 пацієнтів, яких розділили на дві основні групи: до групи 1 включено 18 осіб із бляшковим ПС (середній PASI — 12,1; тривалість захворювання —  $(5,2 \pm 1,4)$  року), до групи 2 — 12 хворих на ПА, яка відповідала критеріям CASPAR (середній DAS28 —  $4,6 \pm 1,2$ ). Контрольну групу було сформовано з 20 практично здорових донорів (середній вік —  $34 \pm 7$  років), які не мали в анамнезі хронічних запальних або аутоімунних захворювань.

Усім учасникам проведено базову імунограму відповідно до Наказу МОЗ України № 626, а також додаткове визначення експресії CD314 (NKG2D) та CD94 (NKG2A) на Т-лімфоцитах (CD3<sup>+</sup>) і природних кілерах (CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>). Аналіз виконано за допомогою методу проточної цитометрії з використанням флуорохром-маркованих антитіл (Beckman Coulter, США). Забір венозної крові проведено двічі з інтервалом 21 день для контролю стабільності профілю. Для статистичного опрацювання використано програму Statistica 10.0 та критерій Манна—Уїтні ( $p < 0,05$ ).

## Результати

### 1. В-клітинна ланка (CD19<sup>+</sup>):

- У групі ПС рівень CD19<sup>+</sup> був у межах референтних значень ( $(14,8 \pm 2,3)$  %; 235 кл/мкл).
- У групі ПА виявлено достовірне зниження рівня CD19<sup>+</sup> ( $(6,2 \pm 1,7)$  %; 77 кл/мкл;  $p < 0,001$ ).
- У контрольній групі —  $(15,4 \pm 2,0)$  %; 245 кл/мкл. Типові порівняльні гістограми дослідження В-клітин наведено на рис. 1.

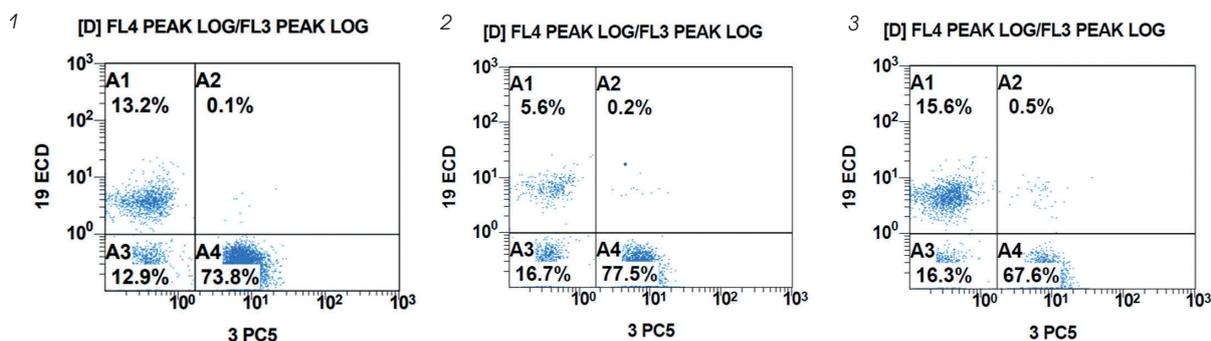
### 2. NK-клітини (CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>) з експресією CD314 та CD94:

- CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>314<sup>+</sup> (%):
  - ПС —  $(19,4 \pm 3,1)$  % ( $p < 0,05$ ).
  - ПА —  $(26,7 \pm 2,9)$  % (підвищення в 3,6 разу порівняно з таким у контрольній групі;  $p < 0,02$ ).
  - Контрольна група —  $(7,3 \pm 2,4)$  %.
- Співвідношення CD314<sup>+</sup>/CD94<sup>+</sup>:
  - ПС — 1,92.
  - ПА — 2,46.
  - Контрольна група — 1,78.

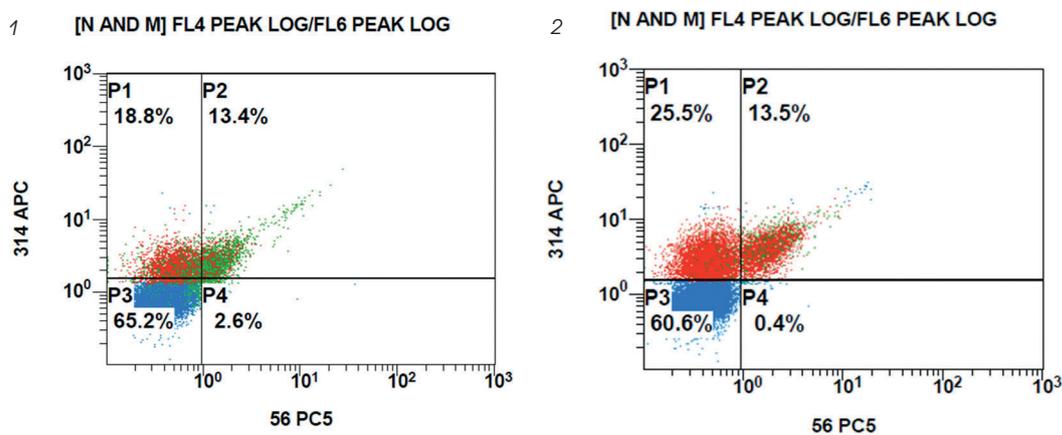
Типові порівняльні гістограми дослідження експресії CD314 на NK-клітинах (CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>) при ПС і ПА наведено на рис. 2, 3.

### 3. Т-лімфоцити (CD3<sup>+</sup>) з експресією CD314 і CD94:

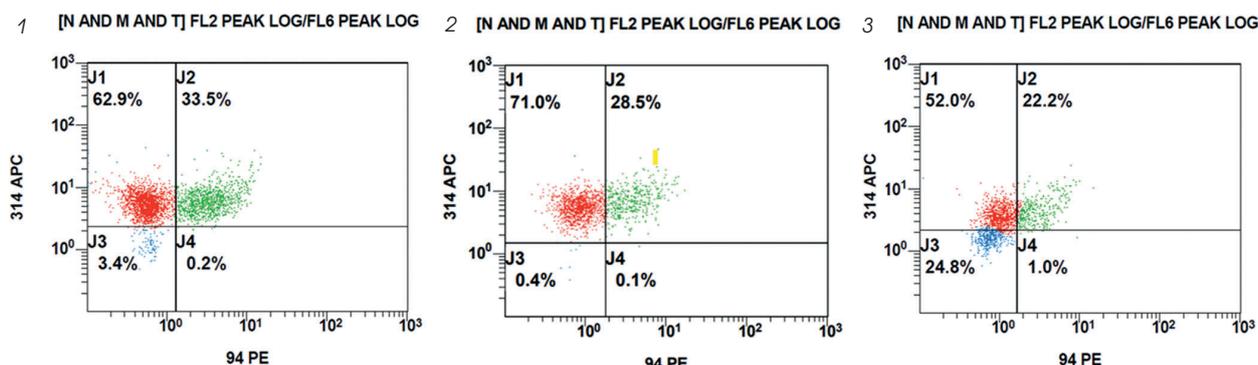
- CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup> (%):
  - ПС —  $(14,7 \pm 2,2)$  %.
  - ПА —  $(9,2 \pm 1,8)$  % ( $p < 0,05$ ).
  - Контрольна група —  $(13,1 \pm 1,7)$  %.

Рис. 1. Типові порівняльні гістограми дослідження В-клітин (CD19<sup>+</sup>)

1 — ПС; 2 — ПА; 3 — контрольна група.

A1 — CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>; A3 — CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>; A4 — CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>.Рис. 2. Типові порівняльні гістограми дослідження експресії CD314 на НК-клітинах (CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>)

1 — ПС; 2 — ПА.

P1 — CD3<sup>-</sup>314<sup>+</sup>56<sup>+</sup>; P3 — CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>314<sup>-</sup>.Рис. 3. Типові гістограми експресії CD314<sup>+</sup> та CD94<sup>+</sup> на НК-клітинах

1 — ПС; 2 — ПА; 3 — контрольна група.

J1 — CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>+</sup>; J2 — CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>-</sup>; J3 — CD3<sup>-</sup>56<sup>+</sup>314<sup>-</sup>94<sup>+</sup>.

- CD3<sup>+</sup>94<sup>+</sup> (%):
  - ПС — (9,8 ± 2,3) %.
  - ПА — (4,1 ± 1,3) % (у 4,8 разу менше, ніж у контрольній групі).
  - Контрольна група — (12,3 ± 1,9) %.
- CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>+</sup> (подвійно позитивні клітини):
  - ПС — (6,7 ± 1,4) %.
  - ПА — (2,1 ± 0,6) % (p < 0,04).

- Контрольна група — (6,8 ± 1,2) %.

Типові гістограми експресії CD314 на Т-лімфоцитах (CD3<sup>+</sup>) наведено на рис. 4—6.

### Обговорення

Отримані дані свідчать про наявність значних імунофенотипічних відмінностей між хворими на ПС та ПА. У пацієнтів із ПА виявлено дефіцит

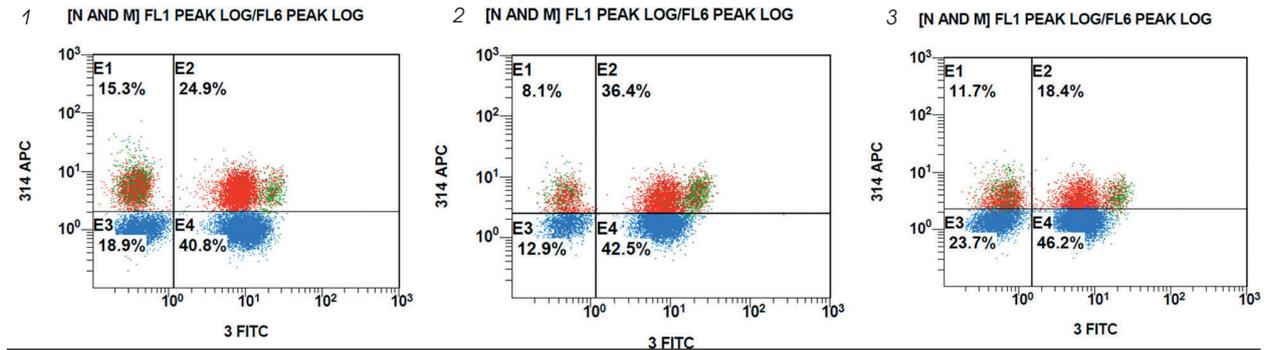


Рис. 4. Типові гістограми експресії CD314 на Т-лімфоцитах (CD3<sup>+</sup>)

1 — ПС; 2 — ПА; 3 — контрольна група.  
 JE1 — CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>; E2 — CD3<sup>+</sup>314<sup>-</sup>; E4 — CD3<sup>+</sup>314<sup>-</sup>.

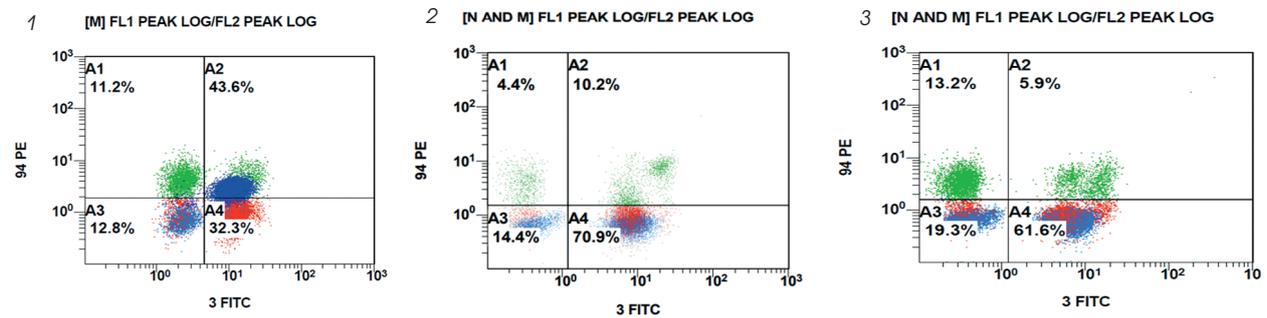


Рис. 5. Типові гістограми експресії CD94 на Т-лімфоцитах (CD3<sup>+</sup>)

1 — ПС; 2 — ПА; 3 — контрольна група.  
 JA1 — CD3<sup>+</sup>94<sup>+</sup>; A3 — CD3<sup>+</sup>94<sup>-</sup>; A4 — CD3<sup>+</sup>94<sup>-</sup>.

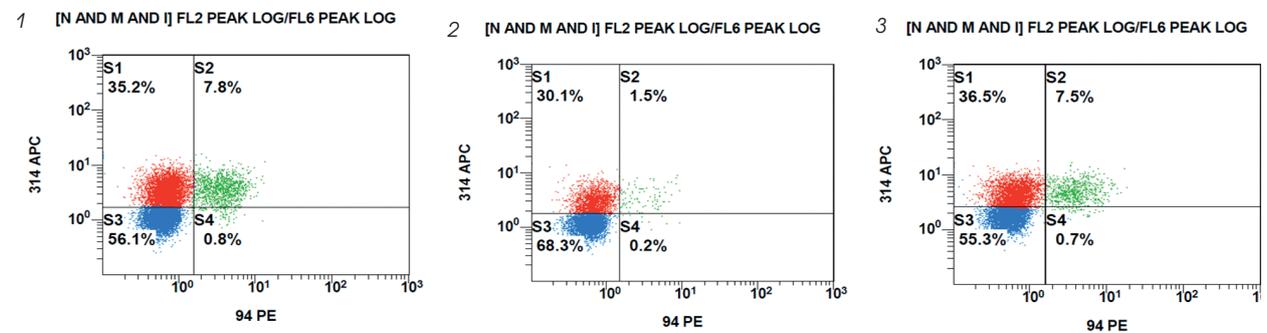


Рис. 6. Типові гістограми експресії CD314 та CD94 на Т-лімфоцитах (CD3<sup>+</sup>)

1 — ПС; 2 — ПА; 3 — контрольна група.  
 JS1 — CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>+</sup>; S2 — CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>+</sup>; S3 — CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>-</sup>.

В-клітинного компонента та надмірну активацію НК-клітин через рецептор CD314, що може опосередковано впливати на підвищену продукцію IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$ . Одночасно визначено зниження інгібуючих сигналів (CD94), що порушує механізми регуляції цитотоксичності. Зниження рівня подвійно позитивних CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>+</sup>-клітин може бути пов'язане з виснаженням Т-клітин і порушенням гомеостатичних механізмів.

У хворих на бляшковий ПС виявлено лише помірні зміни, зокрема підвищення рівня

CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>314<sup>+</sup>-клітин та незначне зниження — CD3<sup>+</sup>94<sup>+</sup>, що може бути маркером латентної цитотоксичної активації без системного порушення регуляторної рівноваги.

У пацієнтів із ПС та ПА відзначено підвищений рівень експресії рецептора NKG2D на периферичних CD8<sup>+</sup> Т- і НК-клітинах, а також збільшену експресію його лігандів (зокрема MICA і ULBP2) у кератиноцитах, ендотеліоцитах і синовіальних фібробластах. Це створює умови для активації рецептора не лише в периферичній крові, а й у

тканинах-мішенях, спричиняючи інфільтрацію імунних клітин, продукцію цитокінів (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17) та місцеву деструкцію тканин.

Однак активація NKG2D має не лише стимулювальний характер. Хронічне залучення рецептора за тривалого запалення спричиняє його десенсибілізацію, що проявляється зниженням експресії NKG2D, CD3 $\zeta$  та гіпорективністю до стимуляції TCR і CD16. У Т-клітинах хронічна активація NKG2D також асоціюється з каспазо-залежною деградацією сигнальних компонентів, подібною до стану функціонального виснаження або адаптивної толерантності. Це механізм, що парадоксально може призводити до тривалої персистенції запального процесу з пригніченою ефективністю кліренсу антигену.

Формування тривало активованого, але дисфункціонального цитотоксичного пулу клітин CD8<sup>+</sup> у вогнищах ПС підтверджує складну регуляторну роль NKG2D. Його взаємодія з IL-15R та передача сигналу через DAP10/PI3K сприяє виживаності ефекторних Т-клітин і формуванню клітин пам'яті, що пояснює резистентність ПС до стандартної імуносупресії та легкість перебігу рецидивів. У межах суглобів при ПА це може підсилювати протривале збереження CD8<sup>+</sup> Т-клітин з потенціалом до секреції цитотоксичних ферментів (гранізіму В, перфоруїну) й продукції IL-17.

Також важливо зазначити, що NKG2D може діяти не як класичний рецептор розпізнавання, а як інтегратор інших сигнальних шляхів. Було продемонстровано, що NKG2D потенціює передачу сигналу TCR, IL-15R, CD28 та навіть впливає на чутливість хемокінових рецепторів у Т-клітинах. Таке «підсилення сигналу» дає змогу формувати локально підвищену реактивність до антигенів або тканинних факторів навіть за умов незначного первинного стимулу.

Окрім Т- та НК-клітин, нещодавно було встановлено, що дефіцит NKG2D впливає на розви-

ток В1а-клітин, що є частиною вродженої В-клітинної популяції. Це дає підставу висловити припущення про можливу участь NKG2D у кросрегуляції гуморальної відповіді, зокрема у формуванні аутоантитіл, які також виявляють у пацієнтів із ПА.

Отже, NKG2D є ключовим регулятором ефекторної імунної відповіді при псоріатичних захворюваннях, функціонуючи не лише як активуючий рецептор, а як контролер чутливості імунних клітин до стимулів. Його активація може сприяти формуванню локального цитотоксичного середовища, а за хронічного залучення — запускати механізми толерантності, виснаження та десенсибілізації. Врахування цих механізмів є принципово важливим для майбутніх терапевтичних стратегій, зокрема у разі проведення анти-NKG2D терапії, використання CAR-NK/Т-клітин з NKG2D-доменами або модуляторів DAP10/PI3K сигнального каскаду в лікуванні хворих на ПС та ПА.

## Висновки

1. У хворих на ПА виявляють глибші порушення клітинного імунітету порівняно з такими у пацієнтів із бляшковим ПС.
2. Встановлено значуще зниження експресії CD94 на Т-лімфоцитах та дефіцит регуляторних В-клітин у хворих на ПА, що може бути маркером тяжкого перебігу захворювання.
3. Виявлені відмінності підтверджують доцільність включення CD314/CD94 до розширеної імунограми як прогностичних біомаркерів перебігу ПС.

**Перспективи.** Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення функціональної активності зазначених субпопуляцій лімфоцитів та визначення їхнього взаємозв'язку з цитокіновим профілем (IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) для уточнення терапевтичних мішеней.

**Конфлікту інтересів немає.**

## Список літератури

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
2. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2(52):52-72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23014338.
4. Wei Y, Sun G, Yang Y, et al. Double-negative T cells ameliorate psoriasis by selectively inhibiting IL-17A-producing  $\gamma\delta$  T cells. *J Transl Med*. 2024;22:328. doi: 10.1186/s12967-024-05132-8.

T.B. Kurchenko

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Features of cellular immunity in patients with psoriasis and psoriatic arthropathy

**Objective** – to determine the characteristics of the immune phenotype of peripheral lymphocytes, particularly T- and NK-cells, in patients with psoriasis (Ps) and psoriatic arthropathy (PsA), with a focus on the expression levels of CD314 and CD94, in order to identify potential markers of disease activity and immunophenotypic differences between the forms of the disease.

**Materials and methods.** The study included 30 patients divided into two groups. Group 1: 18 patients with plaque Ps (PASI 12,1), group 2: 12 patients with PsA (DAS28 4,6). Additionally, 20 healthy donors served as the control group. A basic immunogram was performed, along with analysis of CD314 and CD94 expression on T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>) and NK-cells (CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) using flow cytometry. Blood samples were collected twice with a 21-day interval. Statistical analysis was performed using Statistica 10,0 software and the Mann–Whitney U test, with a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** Significant immunophenotypic differences were identified between patients with Ps and PsA. In PsA patients, a statistically significant decrease in CD19<sup>+</sup> B lymphocytes was observed, along with increased expression of CD314 on NK-cells. At the same time, the level of the inhibitory receptor CD94 was significantly reduced on T-lymphocytes. In patients with plaque psoriasis, a moderate increase in CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>314<sup>+</sup> cells and a slight decrease in CD3<sup>+</sup>94<sup>+</sup> expression were noted, indicating latent activation of cytotoxic mechanisms. These findings suggest a disruption in the balance between activating and inhibitory signals in the immune system in PsA, which may underlie the more aggressive course of the disease. T-cell exhaustion (reduced CD3<sup>+</sup>314<sup>+</sup>94<sup>+</sup>) and chronic activation of the NKG2D receptor may contribute to persistent inflammation. In target tissues – the skin and joints – overexpression of NKG2D ligands enhances infiltration, cytokine production, and tissue destruction. NKG2D functions not only as an activator of cytotoxic cells but also as a modulator of immune sensitivity involved in tolerance formation or exhaustion. This opens prospects for its use as a therapeutic target in the treatment of Ps and PsA.

**Conclusions.** Patients with PsA exhibit more profound impairments in cellular immune response compared to those with plaque Ps. Decreased CD94 expression and B-cell deficiency in PsA patients indicate immunosuppressive dysregulation potentially associated with disease severity. The identified immunophenotypic differences support the inclusion of CD314/CD94 markers in an extended immunogram as potential prognostic biomarkers. Future research should focus on the functional activity of cytotoxic cells and cytokine profiling (IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) to refine pathogenetic targets for targeted therapy.

**Keywords:** psoriasis, psoriatic arthropathy, immunogram, CD314, CD94, NK-cells, T-lymphocytes.

---

Стаття надійшла до редакції / *Received* 20.06.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 21.07.2025.

Стаття опублікована / *Published* 29.09.2025.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2025;3:17-22. doi: 10.30978/UJDVK2025-3-17.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2025;3:17-22. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-17>.

---

Дані про автора / *Author's informations*

Курченко Таїсія Борисівна, аспірантка кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики

E-mail: kurchenko.taisiya@ukr.net