**РОЛЬ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 4 ТА 9 В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ ПСОРІАЗУ.**

**Дащук Андрій Михайлович**,доктор медичних наук,професор,

завідувач кафедри дерматології, венерології та СНІДу

Харківського національного медичного університету

**Почерніна Валерія Вадимівна,** магістрант

кафедри дерматології, венерології та СНІДу

Харківського національного медичного університету

**Вступ.** Шкіра є основним бар'єрним органом людини, а також високоорганізованим периферичним органом імунної системи, що володіє великою кількістю різноманітних імунокомпетентних клітин. Ці характеристики дозволяють шкірі здійснювати ряд важливих фізіологічних функцій, що підтримують гомеостаз організму: розпізнавання антигенного матеріалу, його елімінацію, диференціювання імунних клітин в різні ефекторні популяції, імунологічний нагляд за пухлинними клітинами. Основну масу клітин шкіри складають кератиноцити, які беруть участь в імунному захисті, продукуючи широкий спектр цитокінів, хемокінів і ростових факторів.

Порушення функціонування імунної системи часто призводять до розвитку важких захворювань, таких, як імунодефіцити різної етіології та імунозапальні захворювання. Кількість хворих іммуноопосередкованими захворюваннями зростає з кожним роком: якщо в 2007 році в світі налічувалося близько 90 млн. хворих, то за даними 2014 число хворих одним лише псоріазом складає близько 120млн. [1, с 3-12]. Псоріаз є одним з найпоширеніших хронічних мультифакторіальних захворювань, при якому домінує генетичний компонент схильності до виникнення захворювання і порушень численних ланок нейроендокринних, метаболічних і регуляторно-трофічних процесів. Питома вага псоріазу в загальній структурі захворювань шкіри становить від 7% до 10%, а серед госпіталізованих хворих з шкірними хворобами до 20-25%.

В останні роки в дерматології почали вивчати TOLL-подібні рецептори (TLRs). Толл-подібні рецептори (TLRs) є класом консервативних рецепторів, які розпізнають патоген асоційовані мікробні структури. Ці рецептори також експресуються на клітинах шкіри, у тому числі кератиноцитах, меланоцитах і клітинах Лангерганса. Система вродженого розпізнавання, сформована в процесі еволюції хребетних, реалізується за допомогою клітин-ефекторів, що беруть участь в першій лінії захисту від усіх антигенно чужорідних сполук. До них відносять такі типи: епітеліальні клітини, макрофаги, дендритні клітини, гранулоцити, гладкі клітини, NK клітини та ін. Дані ефектори володіють фагоцитарної та кілерною активністю, забезпечують мережу сигналів, що активують і направляючих антигенспеціфічну відповідь клітинами адаптивної імунної системи. Ці клітини служать містком між патогенассоційованими молекулярними структурами (PAMPs) і антігенспеціфічними клітинами адаптивної імунної відповіді, транслюють сигнали специфічних спадково закодованих рецепторів (PRRs) в розчинні медіатори, які зв'язуються з Т і В клітинами через специфічні цитокін / хемокінові рецептори. Одним з ключових по значущості подій є синтез комплексу прозапальних цитокінів, стимулюючих більшість етапів запалення і які забезпечують активацію різних типів клітин, що беруть участь у підтримці і регуляції запалення. З декількох функціонально різних класів PRRs найбільш добре охарактеризовані Toll-подібні рецептори (TLRs), що відносяться до сигнальним PRRs і є важливим компонентом вродженої імунної системи. Численні експериментальні дослідження, а також результати з клінічної практики переконливо свідчать про ключову роль Toll-подібних рецепторів у патогенезі імунопатологічних захворювань [2, 37-629с., 3, 4 с 256].

В організмі людини більшість TLRs експресуються макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, є дані про наявність їх на епітеліоцитах кишківника, ендотелії судин і кератиноцитах шкіри. Необхідно відзначити, що Т-і В-лімфоцити, які є компонентами адаптивного імунітету, не мають PRRs і не здатні розпізнавати PAMPs. [5, с.265-266]. Шляхи передачі сигналу, які активируються через TLRs, поділяються на загальні та специфічні [6, с.675-680]. Загальний сигнальний шлях індукує усі TLRs, а специфічні шляхи активуються лише деякими з них. У неактивному стані TLRs знаходяться в мембрані у вигляді мономерів. При зв'язуванні лігандів та активації Толл-подібні рецептори димеризуються і зазнають конформаційних змін, після чого відбувається зв'язування з адаптерними білками (MyD 88, TOLLIP, TIRAP) У свою чергу адаптерні білки асоційовані зі специфічними ферментами - протеїнкиназами (IRAK, TBK1 IKKi) , які при з'єднанні з рецепторним комплексом піддаються аутофосфоилюванню і зв'язуються з адаптером TRAF 6. У кінцевому підсумку відбувається вивільнення ядерного фактора NF-kB (nuclear factor kappa B), який переміщається в ядро клітини і стимулює активацію транскрипції генів, індукують експресію цитокінів, антимікробних пептидів , костімулюючих молекул і молекул адгезії, що залучають клітини адаптивного імунітету у вогнище запалення. Специфічні сигнальні шляхи, що активуються окремими TLRs, стимулюють інші транскрипційні фактори (AP-1, IF-IL-6, IRF-3, STAT).

Роль і функція TLRs в шкірі людини стала предметом вивчення порівняно нещодавно. Зокрема вивчення їх ролі при псоріазі почалося лише кілька років назад. E. Bеgone і співавт. виявили виражену експресію TLR1 на кератиноцитах базального шару епідермісу хворих на псоріаз. У дослідженнях B. Baker в ураженій шкірі хворих на псоріаз виявлена виражена експресія TLR2 у верхніх рядах шипуватий шару епідермісу, в той час як в шкірі здорових осіб і неушкодженній шкірі хворих на псоріаз експресія TLR2 була виявлена в нижніх рядах шипуватий шару, що розташовувалися над базальним шаром[7, с.497-506]. J. Curry і співавт. виявили зменшення експресії TLR5 на кератиноцитах базального шару епідермісу ураженої шкіри хворих на псоріаз в порівнянні з шкірою здорових осіб [8, с.178-186]. Так само Катуніна і співавт. виявили, що у хворих на псоріаз в дермі експресія TLR2 і TLR4 спостерігалася на ендотелії кровоносних судин, клітинах макрофагального і гістіоцитарної ряду запальних інфільтратів, на епітеліоцитах потових залоз і зовнішньої кореневої піхви волосяних фолікул [9, с.18-25].

Беручи до уваги вищесказане та не з’ясований до кінця етіопатогенез псоріазу значний інтерес становить вивчення вмісту і розподілу TLRs у шкiрi хворих на псоріаз.

**Мета роботи –** дослідити зміни імуногістохімічної експресії Toll-подібних рецепторів 4 та 9 (TLR4, TLR9) у шкірі хворих на псоріаз.

**Матеріали та методи.** Проведено імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу з ділянок шкірної псоріатичної висипки та інтактної шкіри у 25 хворих на псоріаз. Крім того для порівняння результатів імуногістохімічних досліджень проведено вивчення біопсійного матеріалу шкіри здорових осіб (5 пацієнтів). Для визначення характеру і поширеності місцевих клітинних імунних і запальних реакцій застосовано імуногістохімічні методики з визначення експресії маркерів CD 284(TLR4), CD289 (TLR9)

**Результати та обговорення.** Експресія TLR4 та TLR9 в епідермісі шкіри в нормі є найбільш виразною у клітинах базального та шилоподібного шарів. Слід зазначити, що експресія цих рецепторів переважно ядерна, в цитоплазмі епітеліоцитів забарвлення мінімальне. В епідермісі інтактної шкіри хворих на псоріаз вогнищево визначалась більш активна експресія TLR4 та TLR9. Топопграфічно спостерігалася переважна локалізація цих рецепторів у базальному шарі епідермісу. У шкірних псоріатичних бляшках визначається значне потовщення епідермісу та зростання кілкості TLR4 та TLR9 позитивних клітин. Макрофаги, що мігрували в судинах сосочків дерми, мали виражену позитивну експресію маркера. TLR4- та TLR9-позитивні моноцити і макрофаги виявлялися в судинах і периваскулярному просторі сосочкового шару дерми. Найбільша кількість позитивних клітин спостерігалася в судинах, які розміщувалися в сосочках.

**Висновки.** У хворих на псоріаз встановлено гіперсекрецію і гіперпродукцію епітеліоцитами шкіри прозапальних біологічних маркерів, зокрема TLR4- та TLR9-позитивних клітин, які виявляються як у ділянках, уражених псоріатичною висипкою, так і в інтактній шкірі. Це свідчить про перманентну стимуляцію лімфоцитів та макрофагів не лише в ділянках псоріатичних бляшок, а і у віддалених.

**Література**

1. Shurin M. R., Smolkin Y. S. Immune-mediated diseases: where do we stand? // Adv Exp Med. Biol. ‒ 2007. ‒ T. 601. ‒ C. 3-12.
2. Clark R., Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. J Invest Dermatol 2005; 125: 4: 629—37
3. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009; 256.
5. Гринюк С. М. Зміни мікроциркуляторного русла у хворих на псоріаз/ С.М. Гринюк // Практична медицина. - 2008. - Том 14, N 2. - С. 265-266.
6. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nature Immunol 2001; 2:675—680.
7. Btgone E., Michel L., Flageul B. et al Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. Europ J Derm. 2007; 17; 6: 497—506.
8. Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B., et al: Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. Arch Path Lab Med. 2003; 127: 178—186.
9. Katunina O.R. et al. Functions of Toll-like receptors as an inborn immunity component and their participation in the pathogenesis of dermatoses of different etiologies J Exp Med2011, 2: 18-25