**УДК:616.517-02-092-078:57.083.3**

**РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 4 И 9 В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА.**

*Дащук А.М., Почернина В.В.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Введение.** Кожа является основным барьерным органом человека, а также высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы, она обладает большим количеством разнообразных иммунокомпетентных клеток. Эти характеристики позволяют коже осуществлять ряд важных физиологических функций, поддерживающих гомеостаз организма: распознавание антигенного материала, его элиминацию, дифференцирование иммунных клеток в различные эффекторные популяции, иммунологический надзор за опухолевыми клетками. Основную массу клеток кожи составляют кератиноциты, которые участвуют в иммунной защите, производя широкий спектр цитокинов, хемокинов и ростовых факторов.

Нарушение функционирования иммунной системы часто приводят к развитию тяжелых заболеваний, таких, как иммунодефициты различной этиологии и иммуновоспалительные заболевания. Количество больных иммуноопосередованными заболеваниями растет с каждым годом: если в 2007 году в мире насчитывалось около 90 млн. Больных, то по данным 2014 число больных одним лишь псориазом составляет около 120млн. [1]. Псориаз является одним из самых распространенных хронических мультифакториальных заболеваний, при котором доминирует генетический компонент склонности к возникновению заболевания и нарушений многочисленных звеньев нейроэндокринных, метаболических и регуляторно-трофических процессов. Удельный вес псориаза в общей структуре заболеваний кожи составляет от 7% до 10%, а среди госпитализированных больных с кожными болезнями до 20-25%

По данным Международной Федерации ассоциации псориаза (International Federation of Psoriasis Associations) распространенность псориаза в мире неодинакова, она зависит от региона и колеблется в пределах 1,2% -5%, а средний показатель распространенности составляет около 3% от общей популяции. Результаты других исследований указывают на более широкий диапазон распространенности дерматоза в мире - от 0,1% до 11,8% [2; 3]. Начало заболевания возможно в любом возрасте, но гораздо чаще в наиболее трудоспособном возрасте 21-40 лет, а рецидивы псориаза наблюдаются в течение всей жизни [4]. Некоторые авторы считают, что это связано с тем, что кожа человека, как и весь организм часто перегружается избыточным физическим трудом, психологическими стрессами. Стрессовые ситуации могут совпадать с негативными экзогенными раздражителями кожи [5, 6, 7, 8,].

В Украине статитистические данные по заболеваемости псориазом существенно отличаются от средних показателей по Европе и миру. Так, в 2009 году распространенность псориазом в абсолютных показателях составляла 98544 больных, а заболеваемость 13529 на 100000 населения. Около 30% пациентов с псориазом имеют средне-тяжелое и тяжелое течение с поражением больше 10% тела и/или поражением суставов, поражением психологически значимых зон, таких как кисти, стопы, лицо, генеталии.

Псориаз - хронический рецидивирующий дерматоз, который характеризуется сыпью на коже эпидермо-дермальных папул с обильным шелушением. При псориазе возможно вовлечение в патологический процесс суставов, толчком к его развитию может быть нарушение функции любого органа или системы организма.

Этиология и патогенез псориаза до сих пор полностью не раскрыты, изучению этих вопросов уделяется огромное внимание во всем мире. Многочисленные теории, посвященные этому вопросу, не дают четкого ответа о сути заболевания. Это не позволяет дифференцированно подходить к рациональной терапии и профилактики рецидивов псориаза и поэтому толкает на поиск новых методов диагностики псориаза [9, 10, 11, 12, 13].

Толл-подобные рецепторы (TLRs) являются классом консервативных рецепторов, которые распознают патоген ассоциированные микробные структуры. Эти рецепторы также экспрессируются на клетках кожи, в том числе кератиноцитах, меланоцитах и клетках Лангерганса.

Роль TLRs очень мало изучена при хронических дерматозах, в частности при псориазе. E. Btgone и соавт. [14] обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермису больных псориазом. В исследованиях B. Baker в пораженной коже больных псориазом выявлена выраженная экспрессия TLR2 в верхних рядах шиповатого слоя эпидермиса, в то время как в коже здоровых лиц и непораженной коже больных псориазом экспрессия TLR2 была выявлена в нижних рядах шиповатого слоя, располагавшихся над базальным слоем.[15] J. Curry и соавт. обнаружили уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса пораженной кожи больных псориазом по сравнению с кожей здоровых лиц [16]. Так же Катунина и соавт. обнаружили, что у больных псориазом в дерме экспрессия TLR2 и TLR4 наблюдалась на эндотелии кровеносных сосудов, клетках макрофагального и гистиоцитарного ряда воспалительных инфильтратов, на эпителиоцитах потовых желез и наружного корневого влагалища волосяных фоликулов [17].

Принимая во внимание вышесказанное и не выяснен до конца этиопатогенез псориаза значительный интерес представляет изучение содержания и распределения TLRs в коже больных псориазом.

**Цель работы –** исследовать изменения имуногистохимичной экспрессии Toll-подобных рецепторов 4 и 9 (TLR4, TLR9) в коже больных псориазом.

**Материалы и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала из участков кожной псориатической сыпи и интактной кожи у 30 больных псориазом. Кроме того для сравнения результатов иммуногистохимических исследований проведено изучение биопсийного материала кожи здоровых людей (5 пациентов). Для определения характера и распространенности местных клеточных иммунных и воспалительных реакций применены иммуногистохимические методики по определению экспрессии маркеров CD 284 (TLR4), CD289 (TLR9)

**Результаты и их обсуждение.** Экспрессия TLR4 и TLR9 в эпидермисе кожи в норме является наиболее выраженной в клетках базального и шиповатого слоев. Следует отметить, что экспрессия этих рецепторов преимущественно ядерная, в цитоплазме эпителиоцитов окраски минимальная. В эпидермисе интактной кожи больных псориазом очагово определялась более активная экспрессия TLR4 и TLR9. Топопграфично наблюдалась преимущественная локализация этих рецепторов в базальном слое эпидермиса. В кожных псориатических бляшках определяется значительное утолщение эпидермиса и рост количества TLR4 и TLR9 положительных клеток. Макрофаги, мигрировавшие в сосудах сосочков дермы, имели выраженную положительную экспрессию маркера. TLR4- и TLR9-положительные моноциты и макрофаги обнаружили в сосудах и периваскулярных пространстве сосочкового слоя дермы.

**Выводы.** У больных псориазом установлено гиперсекрецию и гиперпродукцию эпителиоцитами кожи провоспалительных биологических маркеров, в частности TLR4- и TLR9-положительных клеток, которые оказываются как на участках, пораженных псориатических сыпью, так и в интактной коже. Это свидетельствует о перманентной стимуляцию лимфоцитов и макрофагов не только в участках псориатических бляшек, а и в отдаленных.

**Литература**

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. Wolkenstein P. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case control study based on a large community survey// P. Wolkenstein, J. Revuz, J.C. Roujeau, et al/ Dermatology. – 2009. Vol. 218. – P. 103-109
3. Chandran V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis/ V. Chandran, S.P. Raychaudhuri// Journal of Autoimmunity. – 2010. – Vol.34. – P. 314-321
4. Жукова Н. В. Прогностическое значение социально-средовых факторов риска в профилактике формирования распространенного псориаза/ Н.В. Жукова // Вісник проблем біології і медицини. - 2008. - N 4. - С. 67-71.
5. Айзятулов Р. Ф. Аллергические зудящие дерматозы/ Р.Ф. Айзятулов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008. - N 5. - С. 27-35.
6. Безродная А. И. Исследование некоторых синтропных генов мультифакториальных заболеваний/ А.И. Безродная // Клінічна генетика і перинатальна діагностика. - 2012. - N 2 - С. 121-126
7. Гринюк С. М. Зміни мікроциркуляторного русла у хворих на псоріаз/ С.М. Гринюк // Практична медицина. - 2008. - Том 14, N 2. - С. 265-266.
8. Kirschbaum A.B. Encyclopedia of Stress (Second Edition) / A.B. Kirschbaum // Abstract . - 2007. – P.271-274.
9. Бекірова Е. Ю. Патогенетичне обґрунтування D-дефіцит-опосередкованого механізму прогресування псоріазу в осінньо-зимовий період/ Бекірова Е.Ю. // Дерматологія та венерологія. – 2013. - №2 (60). – С. 24-30.
10. Гречанина Е. Я. Анализ синтропных генов бронхиальной астмы, атопического дерматита и псориаза/ Е. Я. Гречанина, А.И. Безродная, Э.М. Ходош, И.А.Моштакова // Вісник проблем біології і медицини/ Українська медична стоматологічна академія. - Полтава . – 2011. - N 3. - Т. 3 - С.15-18
11. Каганова Н.Л.Генетические аспекты псориаза/ Каганова Н.Л. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2009. - N 4. - С. 20-26.
12. Лабінський Р. В. Гастроентерологічна патологія у хворих на псоріаз/ Р. В. Лабінський, М.О. Дашко// Практична медицина. - 2008. - Том 14, N 2. - С. 288.
13. Meyer N. Troubles addictifs et psoriasis: un exemple du rôle du dermatologue dans la médecine préventive ? / Meyer N., Viraben R., Paul C. // Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. – 2008. - Vol. 135, Suppl. 4. – P.259-262.
14. 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.
15. Baker B.S., Ovigne J.M., Powles A.V. et al Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2003; 148: 670—679.
16. 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.
17. 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

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

*Дащук А.М., Почерніна В.В.*

**Анотація**: Псоріаз - одне з найпоширеніших захворювань шкіри, яке носить хронічний характер. Відкриття TOLL-рецепторів і виявлення їх підвищеної кількості в шкірі хворих на псоріаз дають можливості для більш глибокого вивчення його етіології та патогенезу. У статті докладно розглянуто класифікація і будова TOLL-рецепторів, а також їх участь у регуляції та ініціації імунної відповіді при псоріазі.

**Ключові слова**: псоріаз, TOLL-подібні рецептори, хронічні дерматози

**ROLE OF TOLL-like receptor 4 and 9 in the pathogenesis of psoriasis.**

*Dashchuk A.M., Pochernina V.V.*

**Summary**: Psoriasis - one of the most common chronic skin diseases. Opening TOLL-receptors and detection of an increased amount in the skin of psoriasis patients provide opportunities for more in-depth study of its etiology and pathogenesis. The article discussed in detail classification and structure TOLL-receptors, and their involvement in the initiation and regulation of immune response in psoriasis.

**Keywords**: psoriasis, TOLL-like receptors, chronic dermatoses.