УДК 616.517-02-092-078:57.083.3

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТОLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

Почернина В.В.

*Харьковский национальный медицинский университет*

Ключевые слова: псоріаз, TOLL-подобные рецепторы, хронические дерматозы

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% [1, 2; 3]

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% [4; 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 [9]. 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 [10, 11, 12, 13, 14].

По данным ВООЗ , общее количество больных псориазом в мире составляет приблизительно 125 000 000 человек. Распределение больных по различным формам псориаза и степени тяжести клинической картины соответствует правилу «третей»: 2/3 страдают легкими и умеренными по тяжести и протеканию формами заболевания, а 1/3 заболеванием средней степени тяжести и тяжелыми формами дерматоза ( псориатическая эритродермия, артропатический псориаз), которые приводят к длительной нетрудоспособности и инвалидизации пациентов. [5; 2; 4]

Ряд исследований, приведенных в Европе, Северной Америке и Австралии подтвердили, что у представителей белой расы дерматоз более распространен, чем у представителей других рас, при этом меньше всего болеют псориазом местное населении азиатских, африканских и латиноамериканских стран, от 0,3% до 0,9%. [5; 4; 6; 7]

Распространенность псориаза в Индии составляет 0,5% - 2,3%, в Малайзии 5,5%, в Японии 0,29% - 1,18%. В разных регионах Китая (включая Тайвань) она варьирует от 0,05% до 1,23%. В целом у представителей монголоидной расы низкая заболеваемость псориазом связана с низкой распространенностью антигена HLA-Cw6 – основного иммуногентического маркера этого заболевания. [5; 4; 6]

В Центральной Америке с этнической неоднородностью популяции из индианцов, белых и негров распространенность псориаза варьирует от 0,7% в Гватемале, 1,2% в Гондурасе и 1,2% в Никарагуа до 6% на Карибских островах. [5;4]

В странах Южной Америки распространенность дерматоза достигает 1,3% - 4,2%, составляя в Бразилии 1,3%, в Венесуэли – 2%, в Мексике – 3%, в Парагвае – 4,2%. Распространенность псориаза в этнично смешанных популяция Египта составляет около 3%, у населения Восточной, Центральной и Южной Африки (0,08%-0,5%). Низкая распространенность отмечается так же у афроамериканцев, генетически близких к западноафриканцам. В США частота заболеваемости псориазом в среднем составляет 2,4%, при этом в северных штатах уровень заболеваемости значительно выше, чем в южных. [5; 4; 6]

Достаточно интересным является тот факт, что распространенность дерматоза у белокожих жителей Австралии близка к странам Запада и составляет 2,6%, вместе с тем заболеваемость дерматозом у австралийских аборигенов, которые населяют этот материк на протяжении почти 30000 лет ни единого раза не обнаружилась. И только последними исследованиями ВООЗ установлено 4 случая псориатического артрита. [5; 4; 7]

Данные современных исследований свидетельствую о значительном количестве больных в Англии (2,8%), Германии (от 3% до 6,5% в зависимости от региона), Италии (от 0,8% до 4,5%) и во Франции (3,6%). [5; 7; 8]

В Украине статистические 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, гениталии.

Большой интерес в изучении патогенеза псориаза составляют Toll- подобные рецепторы, которые являются компонентом врожденной иммунной системы.

Приводим данные собственных исследований.

Под наблюдением находилось 30 больных обычным псориазом. Пациентам проводили биопсийное исследование с участков кожи,пораженных псориатическими высыпаниями, а так же с участков интактной кожи. Кроме того для сравнения результатов иммуногистохимического исследования было проведено изучение бипсийного материала 5 здоровых людей. Забор биоптатов кожи проводили под местной анестезией 2% раствором лидокаина.

Биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке: фиксировали в 10% растворе формалина, подвергали гистологической проводке путем обезвоживания в этиловом спирте и заливки в парафин.

Изучение количества и распределения TOLL-подобного рецептора 4-го (CD284) и 9-го (СD289) классов (TLR4, TLR9) в структурах кожи проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к TLR4 и TLR9 производства фирмы «Abbiotec» (США) и стрептавидин-биотинилированных вторичных антител Novocastra Peroxidase Detection System производства «Leica Microsystems» (Великобритания). Парафиновые срезы расправляли на предметных стеклах с полилизиновым покрытием. Постановку реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым моноклональным антителам. Высокотемпературная антигенная демаскировка проводилась путем кипячения срезов в цитратном буфере (рН 6,0) в СВЧ-печи при максимальной мощности 900 Вт тремя циклами по 5 мин. С одноминутными перерывами. Остывшие препараты промывали в растворе трис-буфера (рН 7,54—7,58), обрабатывали 0,3% раствором перекиси водовода на метаноле (1:1) для предотвращения эндогенной пероксидазной активности. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 60 мин. при комнатной температуре 23 °С, со вторичными антителами — в течение 30 мин. В термостате при температуре 37 °С. Для завершения окрашивания осуществляли фоновое контрастирование срезов гематоксилином Майера. Полученные иммуногистохимические препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000В (Германия). Подсчет площади экспрессии толл-подобных рецепторов в эпидермисе и дерме осуществляли с применением компьютерной программы анализа изображения ImageJ. В эпидермисе определяли площадь клеток с положительной реакцией, которую выражали в квадратных пикселях. В дерме содержание толл-подобных рецепторов определяли путем подсчета площади сосудов, на эндотелии которых наблюдалась экспрессия рецепторов.

Поверхностные слои эпидермиса, как у больных псориазом, так и у здоровых людей из группы контроля, содержали только еденичные клетки, которые имели слабое позитивное окрашивание. Так же в коже встречались участки без призков отечности и негативной реакцией на TLR4 и TLR9.

Единичные TLR4 и TLR9-положительные клетки обнаруживались в дерме в мелких скоплениях воспалительных клеток. Так же субстратом позитивной реакции являются мелкие гранулы с легким и умеренным окрашиванием как в ядре, так и в цитоплазме положительных клеток.

В псориатических бляшках кожи больных значительно утолщается слой эпидермиса, увеличивается количество TLR4 и TLR9-положительных клеток. Наблюдается закономерность: TLR4 и TLR9-положительные клетки в эпидермисе обнаруживаются в участках отека и значительно меньше в участках компактного размещения эпителиоцитов.

Эпителиоциты имеют легкое и умеренное ядерное и цитоплазматическое окрашивание. Макрофаги,которые мигрируют в сосудах сосочков дермы , имеют выраженную положительную экспрессию маркеров.

TLR4 и TLR9-положительные моноциты и макрофаги обнаруживаются в сосудах и преваскулярном пространстве сосочкового слоя дермы. Наибольшое количество положительных клеток определяется в сосудах, которые находятся в сосочках. В фоликулоподобных скоплениях воспалительных клеток в сосочковом слое дермы, непосредственно под эпидермисом обнаруживается положительная экспрессия TLR4 и TLR9 в больших макрофагах и слабоположительная реакция – в части лимфоидных клеток.

Следует указать, что часть TLR4 и TLR9-положительных клеток в эпидермисе представляют собой воспалительные клетки, которые мигрируют из сосочкового слоя дермы. К таким клеткм принадлежат в первую очередь макрофаги и активированные лимфоидные элементы, а так же нейтрофильные гранулоциты.

В участках микроабсцессов Мунро, в прилежащих сосчках дермы наблюдается максимальное количество резко TLR4 и TLR9-положительных макрофагов. Очевидно, наблюдается обратная миграция воспалительных клеток через сосочки в преваскулярное пространство дермы.

В интактной коже больных псориазом в эпидермисе очагово определяется более активная экспрессия TLR4 и TLR9. Топографически такие участки отвечают увеличенным сосочкам или формирующимся сосочкам. В эпидермисе над ними определяется позитивное окрашивание эпителиоцитов на всю толщину эпидермиса.

Активная экспрессия маркера наблюдается так же на участках вовлечения эпидермиса. Закономерным является увелечиние количиства TLR4 и TLR9-положительных клеток в поверхностных слоях эпидермисав напралении к поверхности кожи. Умеренное положительное окрашивание определяется так же в немногочисленных клетках преваскулярных воспалительных инфильтратах сосочкового слоя дермы.

В контрольной группе в коже здоровых людей экспрессия TLR4 и TLR9 в эпидермисе наиболее выражена в базальных отделах и в шиповатом слое.

Ближе к роговому слою определяются одиночные клетки с положительным окрашиванием. Следует указать, что определяется четкое разграничение клеток с положительной реакцией и клеток, которые имеют отрицательную экспрессию. В дерме положительная экспрессия маркера определяется в одиночных воспалительных клетках. Экспрессия клеток в основном ядерная, в цитоплазме эпителиоцитов положительное окрашивание минимальное.

Литература

1. Федоренко О.Е. Клинический опsт терапии псориаза /О.Е.Федоренко// Український журнал дерматології, венерології, косметології. -2012. № 1(44). – С. 59-62
2. Харченко Т. Псориаз в Украине: современные подходы к решению проблемы / Т. Харченко // Український медичний часопис. – 01.10.2012 г. [Электронная публикация] www.umj.com.ua – C 1-3.
3. 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
4. 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
5. Молочков В.А. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадокин, В.И. Альбанова [и др.]. – М. : Тов-во научных изд. КМК; Авторская академия, 2007. – 300 с.
6. Gudjonsson J.E. Psoriasis: epidemiology/ J.E. Gudjonsson, J.T. Elder// Clin. Dermatol. – 2007. Vol. 25. – P. 533-546
7. Ibrahim G. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis / G. Ibrahim, R. Waxman, P.S. Helliwell// Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61. – P. 1373-1378
8. Schafer T. Epidemiology of psoriasis Review and the German perspective/ T. Schafer // Dermatology. – 2006. – Vol.212.-№4.-P. 327-337
9. 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.
10. Айзятулов Р. Ф. Аллергические зудящие дерматозы/ Р.Ф. Айзятулов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008. - N 5. - С. 27-35.
11. Безродная А. И. Исследование некоторых синтропных генов мультифакториальных заболеваний/ А.И. Безродная // Клінічна генетика і перинатальна діагностика. - 2012. - N 2 - С. 121-126
12. Владимиров В.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения / В.В. Владимиров, Л.В. Меньшиков // Русский медицинский журнал, 2001, т.6, №20, С.1318-1323
13. Гринюк С. М. Зміни мікроциркуляторного русла у хворих на псоріаз/ С.М. Гринюк // Практична медицина. - 2008. - Том 14, N 2. - С. 265-266.
14. Kirschbaum A.B. Encyclopedia of Stress (Second Edition) / A.B. Kirschbaum // Abstract . - 2007. – P.271-274.

**ДОСЛІДЖЕННЯ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ШКІРІ ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ**

Почерніна В.В.

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 патогенезу. У статті наводяться дані власних досліжень TOLL-подібних рецепторів у шкірі хворих на псоріаз.

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

**INVESTIGATION OF TOLL- LIKE RECEPTORS IN SKIN PATIENTS WITH THE PSORIASIS**

Pochernina V.V.

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 presents the data of own studies of TOLL-like receptors in the skin of patients with psoriasis.

The article presents the data of own studies of TOLL-like receptors in the skin of patients with psoriasis.

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