

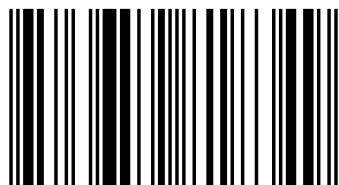
Целью данной работы явилось изучение экспрессии TOLL-подобных рецепторов в коже человека. Было проведено изучение биопсий кожи 30 больных псориазом. Выявлено увеличение экспрессии TOLL-подобных клеток не только в пораженной, но и в видимо здоровой коже. Дальнейшие исследования позволят существенно расширить границы современного понимания патогенеза псориаза, а так же оптимизировать лечебную тактику.



Андрей Дашук
Валерия Почернина

TOLL-подобные рецепторы и их роль в этиопатогенезе псориаза

Закончил Харьковский медицинский институт. Кандидатскую диссертацию защитил в 1986г. В 1992г. защитил докторскую диссертацию. С 1993г. заведующий кафедрой дерматологии и венерологии Харьковского государственного медицинского университета. В 1994 году присвоено звание профессора. Автор 525 статей, 19 учебников и монографий, 16 изобретений.



978-3-659-81834-9

 **LAMBERT**
Academic Publishing

**Андрей Дашук
Валерия Почернина**

**TOLL-подобные рецепторы и их роль в этиопатогенезе
псориаза**

**Андрей Дашук
Валерия Почернина**

TOLL-подобные рецепторы и их роль в этиопатогенезе псориаза

LAP LAMBERT Academic Publishing

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

OmniScriptum GmbH & Co. KG

Bahnhofstraße 28, 66111 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: info@lap-publishing.com

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

ISBN: 978-3-659-81834-9

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2015 OmniScriptum GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2015

Оглавление

Глава I	
Обзор литературы	3
1.1 Современные представления о псориазе	3
1.2. Изменения иммунного статуса у больных псориазом	12
1.3. Toll-подобные рецепторы	14
Глава II	
Клиническая характеристика больных	21
Глава III	
Собственные исследования	29
4. Выводы	33
5. Литература	35

Обзор литературы

1.1 Современные представления о псориазе

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

Нарушения функционирования иммунной системы часто приводят к развитию тяжелых заболеваний, таких, как иммунодефициты различной этиологии и иммуновоспалительные заболевания. Количество больных иммуноопосредованными заболеваниями возрастает с каждым годом: если в 2007 году в мире насчитывалось около 90 миллионов больных, то по данным 2014 года число больных одним лишь псориазом составляет около 120 миллионов [73]. Многие из иммуноопосредованных заболеваний носят хронический характер, а существующие методы лечения позволяют лишь снизить проявление симптомов, но не излечивают больных. Среди наиболее распространенных иммуноопосредованных заболеваний кожи – псориаз, экзема, дерматиты различной этиологии. Эти заболевания, как правило, не приводят к летальному исходу, однако, они могут значительно снижать уровень жизни больных и в ряде случаев заканчиваться инвалидностью [74].

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 (псориазная 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 население 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 иммуногенетического маркера этого заболевания. [5; 4; 6]

В Центральной Америке с этнической неоднородностью популяции из индейцев, 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 Венесуэле – 2%, в Мексике – 3%, в Парагвае – 4,2%. Распространенность псориаза в этнично смешанных популяциях 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 псориазического артрита. [5; 4; 7]

Данные современных исследований свидетельствуют 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, 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 [15, 16, 17, 18, 19]. Развитию дерматитоза способствуют стрессы, физические травмы, острые инфекционные заболевания [21, 22, 23, 24, 20].

Представления о механизме развития воспалительного процесса в коже и костно-сустаной системе не имеют смысла без учета силы и характера ответа адаптационной системы больных псориазической болезнью на любой стрессовый патоген. Нарушение активности той или иной регуляторной системы сопровождается ответными расстройствами водно-электролитного, белкового, липидного обмена, функционального состояния пищеварительной и иммунной системы.

Псориазическая гиперпролиферация кератиноцитов является своеобразной защитной реакцией, которая становится патологической благодаря разбалансированию регуляторных систем иммунитета и механизмов, контролирующих митоз клеточных элементов. Нарастание концентрации митогенного эпидермального фактора роста, который стимулирует митотическую активность клеток в фазе прогрессирования псориазического

процесса, что приводит к формированию патогистологической особенности проявления патологического состояния, в виде межсосочкового акантоза [62, 63].

С давних времен известны многочисленные случаи, когда проявления псориаза появлялся после нервных потрясений. Согласно существующей гипотезе, под влиянием экзо- и эндогенных раздражителей в нервной ткани освобождаются нейропептиды, которые активизируют иммунокомпетентные клетки (макрофаги, лимфоциты, клетки Лангерганса и др) и медиаторы воспаления. Выделенные нейропептиды иницируют цепь иммунных и метаболических процессов, которые сопровождаются высвобождением гистамина, гепарина, лейкотриена, простагландина, протеиназы, что приводит к усилению проницаемости сосудов и вазодилатации, способствуя развитию изоморфной реакции. При этом на клетках эпидермиса в очагах поражения увеличивается количество рецепторов неврального фактора роста [62, 64].

Травма в широком смысле слова (механическая, термическая, химическая, медикаментозная), которая приводит к экзогенному повреждению кожи, за счет высвобождения нейропептидов может способствовать диффузным поражением кожи. Развитие эритродермии, может спровоцировать нерациональная терапия - чрезмерная инсоляция, УФ облучения, наружные средства, которые обладают кератолитическим действием). Второе место по частоте значимости триггерных факторов занимают бактериально-вирусные и бактериально-грибковые инфекции. Случаи развития псориаза после острых инфекционных заболеваний (гриппа, скарлатины, полиартрита и др.) были часто описаны. Особая роль принадлежит хроническим тонзиллитам, тонзиллофарингитам, ларингитам. Нужно учитывать также высокую загрязненность и поражения кожи микроорганизмами (эпидермальный и золотистым стафилококком, гемолитическим стрептококком, грибами рода *Candida* и др.), особенно на волосистой части головы, крупных складках кожи, которые сопровождается зудом различной интенсивности. Колонизация кожи в очагах поражения у больных псориазом в 5 раз превышает таковую по сравнению со

здоровыми лицами. При определенных условиях микроорганизмы приобретают агрессивные свойства, индуцируя десквамацию эпидермиса и развитие воспалительной реакции кожи [65, 66, 67]. Кроме того, факторами риска, способствующих рецидивам псориаза, является кишечный дисбактериоз и связанные с ним нарушения ЖКТ, эндогенная интоксикация и повышенная резорбция различных антигенов. Из лекарственных средств, провоцирующих манифестный псориаз, заслуживают внимания в первую очередь р-блокаторы, которые стимулируют воспалительный эффект цитокинов. Широко используются в психиатрии препараты лития, которые тормозят активность аденилициклазы и снижают уровень цАМФ. В случаях вторичной бактериальной инфекции они могут спровоцировать феномен Кебнера. Нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, аспирин, диклофенак и др.) нередко оказывают лечебное действие при артропатическом псориазе, подавляя биосинтез простагландинов. Вместе с тем их побочное токсическое действие связано с ингибированием "защитного" фермента ЦОГ 1, при этом возможно обострение псориатического процесса [68].

Подсчитано, что эмоциональные стрессы являются триггерами псориаза у 23 % пациентов; лекарственные препараты – у 16 %; физические травмы (феномен Кебнера) – у 43 %, инфекции в целом – у 14 % . Остальные 4 % случаев, возможно, провоцируются другими триггерными факторами [75]. Заболеваемость не связана с полом: частота возникновения псориаза у мужчин и женщин одинакова. У 75% пациентов псориаз развивается до 40 лет, и некоторые исследователи подразделяют псориаз на ранний (Тип 1, первая манифестация заболевания в возрасте 20-30 лет) и поздний (Тип 2, первая манифестация заболевания в 50-60 лет) [76].

Существует генетическая предрасположенность к псориазу. Об этом свидетельствует более высокая конкордантность заболевания у монозиготных близнецов (65–72%), чем у дизиготных (15–30%) [77]. Более 35 различных локусов статистически достоверно связаны с развитием псориаза [78]. Они названы локусами предрасположенности к псориазу (Psoriasis Susceptibility

Loci, PSORS). При проведении генетических анализов семей с псориазом наиболее часто идентифицируют локус PSORS1 - область основного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, МНС) на хромосоме 6. До 50% предрасположенности к псориазу обусловлены данным локусом.

Генетические исследования 70- 90-х годов прошлого века были сосредоточены на анализе главного комплекса гистосовместимости, который находится на коротком плече хромосомы 6 в рамках 6p21 в локусе. Этот фрагмент генома человека содержит, в частности, антигены гистосовместимости (HLA-человеческий лейкоцитарный антиген) первого и второго типа. В литературе описано более 1000 маркеров, которые позволяют подтвердить генетическую предрасположенность к заболеванию. Среди них следует отметить наиболее достоверные и многократно подтвержденные положительные ассоциации псориаза с антигенами сублокусов HLA, которые по мнению авторов способствуют развитию заболевания. Так, корреляционный анализ выявил у больных псориазом повышенную частоту антигенов HLA – B13, B17; DR-7; и B27 - при артропатическом псориазе [69].

В локусе PSORS1 находится ген HLA-C, кодирующий лейкоцитарный антиген человека (Human Leukocyte Antigen-C). Аллель HLA-Cw6 является основным аллелем риска возникновения заболевания [76]. Данный аллель встречается у 60% больных псориазом (по сравнению с 15% встречаемости в популяции в целом), при этом у пациентов с ранней манифестацией заболевания он присутствует в 90% случаев, а у больных с поздней манифестацией заболевания - в 50% случаев. Вероятнее всего, роль HLA-Cw6 связана с его участием в иммунном ответе при псориазе: антигенпрезентирующие клетки, например, дендритные клетки, могут презентировать процессированный на HLA-Cw6 антиген CD8+Т-клеткам, таким образом индуцируя запуск адаптивного иммунного ответа. Помимо этого, HLA-Cw6 может взаимодействовать с иммуноглобулиноподобными рецепторами, присутствующими на клетках-естественных киллерах (клетки NK и NKT), активируя иммунный ответ врожденного иммунитета [79]. Другими

генами основного комплекса гистосовместимости (МНС), связанными с предрасположенностью к псориазу, являются гены, участвующие в иммунном ответе – например, ген ERAP1, который влияет на предрасположенность к псориазу у индивидуумов, несущих аллель риска HLA-C [80]. Кроме того, к различным локусам PSORS относятся гены, отвечающие за регуляцию Т-клеточных функций (RUNX3, TAGAP, STAT3, ZNF313) [81], модуляцию Th2-иммунного ответа (IL4, IL13) [82], гены интерферон-опосредованного противовирусного ответа (DDX58, NOS2) (Stuart P.E. et al., 2010, Tsoi L.C. et al., 2012), активации макрофагов (ZC3H12C) (Tsoi L.C. et al., 2012), сигнальные каскады (NF)- κ B (CARD14, CARM1, NFKBIA) [80], и сигнальные каскады TNF- α (TNIP1, TNFAIP2, TNFAIP3). Среди генов интерлейкин-опосредованных сигнальных каскадов, локализующихся в локусах PSORS выделяют гены IL-12 (IL12B) (Zhang X.J. et al., 2009), IL-23 (IL23A, IL23R, IL12B) [82], гены IL28RA [80], IL-4/IL-13 [81]. Кроме перечисленных, в PSORS идентифицированы локусы, содержащие гены ороговения эпидермиса («позднего рогового конверта», late cornified envelope) - LCE3B и LCE3C [83], что подчеркивает роль нарушений барьерных функций кожи в развитии заболевания. Среди генов, общих для разных иммуноопосредованных заболеваний кожи, отмечают гены FBXL19, PSMA6, NFKBIA и RNF114 как обуславливающие предрасположенность к псориазу и псориатическому артриту [84], локусы, объединяющие предрасположенность к псориазу и болезни Крона - 9p24 около JAK2, 10q22 в ZMIZ1, 11q13 около PRDX5, 16p13 около SOCS1, 17q21 в STAT3, 19p13 около FUT2 и 22q11 в YDJC [85], и другие. Помимо генетической предрасположенности важную роль в развитии псориаза играют эпигенетические модификации – метилирование ДНК и модификации гистонов, а также активность различных малых РНК – микроРНК, малых интерферирующих РНК и других некодирующих РНК [86]. Так, например, показано, что промоторы генов p15 (ингибитор CDK4) и p21 (ингибитор CDK2), играющих важную роль в регуляции пролиферации иммунных клеток, гипометилированы при псориазе, что приводит к изменению пролиферативной

активности иммунных клеток - у больных псориазом в костном мозге количество колоний колониеобразующих клеток с высоким пролиферативным потенциалом (HPP-CFC) значительно ниже, чем у здоровых людей [83]. Другой ген, который характеризуется измененными уровнями метилирования при псориазе, это ген SHP-1, отрицательный регулятор митогензависимой активации пролиферации, один из двух промоторов которого в кератиноцитах больных псориазом значительно деметилирован [87]. Связь модификаций гистонов и псориаза изучена недостаточно подробно. На сегодняшний день показано снижение уровня ацетилирования гистона H4 в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) больных псориазом, причем выявлена отрицательная корреляция между уровнем ацетилирования и тяжестью заболевания [88]. Уровень ацетилирования гистона H3, так же, как и уровень метилирования H3K4/H3K27, в приведенном исследовании достоверно не различались.

Изучение системы лейкоцитарных антигенов человека у больных псориазом позволило выявить два подтипа заболевания. Псориаз I типа тесно связан с системой HLA и начинается в юношеском возрасте. Обнаружена ассоциация псориаза с HLA антигенами B13, B16, B17, B27, B38, B39, DR4, DR7. Установлено, что HLA B27 ассоциируется с поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений), а DR4 - ассоциируется с эрозивным артритом периферических суставов. Для вульгарного псориаза характерна ассоциация с HLA антигеном CW6. В ряде работ представлены сведения про гаплотипы HLA антигенов, характеризующих течение болезни: B17 -A2 - более благоприятный; B13 - A9 и A3, B8, B27, B35, B40 - неблагоприятный [70; 69; 71; 72].

При псориазе II типа болезнь возникает значительно позже, связь с системой HLA отсутствует. Псориаз наследуется мультифакториальными, вероятно по аутосомно - доминантному типу наследования. Подробная структура наследственной склонности не расшифрована. Известно, что гены, которые входят в систему HLA, также участвуют в развитии этого заболевания.

1.2. Изменения иммунного статуса у больных псориазом

Нарушения иммунной системы обнаруживают как на клеточном, так и на гуморальном уровне. Обычно это изменения содержания иммуноглобулинов основных классов, циркулирующих иммунных комплексов, пула лимфоцитов в периферической крови, В- и Т-популяций и субпопуляций лимфоцитов, клеток-киллеров, фагоцитирующей активности сегментоядерных лейкоцитов [25, 26, 27, 28].

Иммунологические исследования установили обусловленность псориаза функциональными и коммуникативными аномалиями Т-лимфоцитов. Показано, что иммунологические механизмы развития псориаза относятся к Th-1 типа, когда опосредованный ответ сопровождается экспрессией ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α . ИЛ и ИФН, продуцируемых CD4 + Т-лимфоцитами-хелперами и антигенпрезентирующими клетками эпидермиса в зоне сыпи могут быть медиаторами в процессах гиперпролиферации кератиноцитов, а также факторами воспаления и способствовать поддержанию патологического процесса [29]. Псориаз характеризуется нарушением апоптоза. При этом нарушение регуляции гибели клеток происходит не только в кератиноцитах, но и в иммунокомпетентных клетках воспалительного инфильтрата. Согласно этой гипотезе увеличение продолжительности жизни клона Т-лимфоцитов, активированного возможно аутоантигеном, приведет к росту количества их популяции и, как следствие, к увеличению продукции цитокинов (ФНО, ИЛ-1, 2, 4, 6, 8 и др.). Что в свою очередь поддерживает гиперпролиферацию кератиноцитов [30].

ИЛ - это растворимые протеины (гликопротеины) не иммуноглобулиновой природы, выделяемые различными живыми клетками организма, связываются специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Цитокины относятся к важнейшим растворимым межклеточным сигнальным молекулам[31]. Цитокины включаются практически в каждое звено иммунитета и воспаления: в презентацию антигена, дифференциацию костного мозга, рекрутирования или активацию клеток, экспрессию молекул адгезии, ответ

острой фазы. Есть цитокины, которые определяют, быть ли иммунному ответу и если быть, то какому - гуморальному, клеточному или аллергическому [32]. К таким цитокинам принадлежат ИЛ-2, ИЛ-4, которые определяют направление дифференцировки Т-хелперов соответственно в Th1- и Th2-клетки. Известно также, что ИЛ-2 и ИЛ-4 выделяются на фоне ИЛ-1, ИЛ-6 и других цитокинов, от действия которых зависит интенсивность и продолжительность воспалительного процесса [31]

Цитокины играют центральную роль в регуляции формирования и перестройки ткани. Центральным звеном, которая опосредует биологическое действие цитокинов на клетки-мишени, является их специфические рецепторы на поверхности этих клеток [33, 34].

ИЛ-2 - широко известный и наиболее изученный модулятор различных биологических реакций, играет центральную роль в регуляции гуморального и клеточного иммунитета [31]. Действие ИЛ-2 на иммунную систему плеiotропное. Он является мощным промотором пролиферации и дифференцировки Т, В-лимфоцитов, НК-клеток, активно участвует в регуляции их предшественников и пула стволовых клеток. Благодаря широкому спектру действия повышение уровня ИЛ-2 в организме индуцирует развитие каскада различных иммунных реакций, сопровождающихся повышением в крови уровня других цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4 и др.), которые могут обладать как синергическим, так и эффектом подавления [42]. После применения ИЛ-2 в крови человека повышается уровень АКТГ и кортизола, а также снижается содержание мелатонина и тестостерона [35, 36].

ИЛ-4 производится преимущественно активированными Т-хелперами (Th2-клетками), а также базофилами. ИЛ-4 стимулирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и является главным фактором дифференцировки клеток-предшественников в цитотоксические лимфоциты. ИЛ-4 избирательно стимулирует секрецию Ig G (G1) [37, 38].

Одной из важнейших составных частей функционирования иммунной системы человека и животных является выполнение природных

цитотоксических реакций, формирующих первую линию противоопухолевого и противовирусной защиты организма. Эти реакции опосредуются отдельной группой лимфоцитов - естественными (натуральными) киллерами, которые способны без предварительной иммунизации, участия комплемента и антител, а также, очевидно, без обеспечения иммунологической памятью элиминировать прямым цитотоксическим действием широкий спектр злокачественно трансформированных и модифицированных вирусами клеток. CD16 является наиболее хорошо изученным маркером NK-клеток. Трансмембранно заякорена изоформа CD16, экспрессированна на большинстве NK-клеток. CD56 считается типичным маркером для NK-клеток, хотя экспрессия CD56 молекул присуща многим типам клеток. Кроме NK-клеток, CD56 могут быть экспрессированы на небольшой части CD4 + и CD8 + Т-клетках, а также на клетках головного мозга и мозжечке. Значительным стимулирующим влиянием на активность NK-клеток наделены все три типа ИФН. Существует мнение, что интерфероны сами по себе не вызывают пролиферации NK-клеток, но повышают их цитотоксическую активность путем преобразования нелимитированных NK-клеток в аналитические. При совместном введении ИФН с ИЛ-2 NK-активность синергически усиливается [33]. Исследование О.Ф.Возиянова и соавторов, 1998г. Показали, что ИФН, наряду с усилением цитотоксической активности NK, вызвал и увеличение их количества в периферической крови. Изучение изменений и зависимости NK-клеток от различных факторов при псориазе (возраст больных, давность болезни, частота рецидивов) не проводилось и, по нашему мнению является довольно интересным, а также позволит дополнить современное представление о патогенезе псориаза.

1.3. Toll-подобные рецепторы

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. Система врожденного распознавания, сформированная в процессе эволюции

позвоночных, реализуется с помощью клеток-эффекторов, участвующих в первой линии защиты от всех антигенно чужеродных соединений. К ним относят следующие типы: эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, тучные клетки, NK клетки и др. Данные эффекторы обладают фагоцитарной и киллерной активностью, обеспечивают сеть сигналов, активирующих и направляющих антигенспецифический ответ клетками адаптивной иммунной системы. Эти клетки служат мостиком между патогенассоциированными молекулярными структурами (PAMPs) и антигенспецифическими клетками адаптивного иммунного ответа, транслируют сигналы специфических наследственно закодированных рецепторов (PRRs) в растворимые медиаторы, которые связываются с Т и В клетками через специфические цитокин/хемокиновые рецепторы. Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления и обеспечивающих активацию различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления. Из нескольких функционально различных классов PRRs наиболее хорошо охарактеризованы Toll-подобные рецепторы (TLRs), относящиеся к сигнальным PRRs и являющиеся важным компонентом врожденной иммунной системы. Многочисленные экспериментальные исследования, а также накапливающиеся результаты из клинической практики убедительно свидетельствуют о ключевой роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе иммунопатологических заболеваний [39,40,41]. В случае появления бактериальной, вирусной или грибковой инфекции именно TLR узнают характерные для патогена структуры и запускают каскады врожденного иммунитета, приводя к активации транскрипционных факторов NF- κ B, AP-1 и IRF, которые, в свою очередь, запускают каскады иммунной защиты и воспаления, приводя к повышению продукции цитокинов и хемокинов, например фактора некроза опухоли (TNF- α) и гамма-интерферона (IFN- γ) (Di Meglio P. et al., 2011).

Первый рецептор toll семейства был обнаружен у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* в 1992 г. как компонент, принимающий участие в эмбриональном развитии дрозофил (контроль дорсо-вентральной полярности эмбриона) [42, 43]. Позднее J. Hoffman и соавт. установили, что toll-рецептор вовлечен в иммунный ответ у взрослых мух [44]. Дрозофилы, мутантные по toll-гену, были высоко-восприимчивы к грибковым инфекциям. Последующие исследования показали наличие гомологов toll-рецептора дрозофил у млекопитающих, которые получили название toll-like рецепторы [45-47]. В организме человека большинство TLRs экспрессируются макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, имеются данные о наличии их на эпителиоцитах кишечника, эндотелии сосудов и кератиноцитах кожи. Необходимо отметить, что Т-и В-лимфоциты, являющиеся компонентами адаптивного иммунитета, не имеют PRRs и не способны распознавать PAMPs. [51]

Таблица 1

Классификация TLRs человека в зависимости от хромосомной локализации, геномной структуры и аминокислотных последовательностей.

<i>Подсемейство TLRs</i>	<i>Члены подсемейств</i>
TLR2	TLR1, TLR2, TLR6, TLR10
TLR3	TLR3
TLR4	TLR4
TLR5	TLR5
TLR9	TLR7, TLR8, TLR9

Пути передачи сигнала, активирующиеся через TLRs, разделяют на общие и специфические [48]. Общий сигнальный путь индуцируют все TLRs, а специфические пути активируются лишь некоторыми из них. В неактивном состоянии TLRs находятся в мембране в виде мономеров. При связывании лигандов и активации toll-подобные рецепторы димеризуются и претерпевают конформационные изменения, после чего происходит связывание с TIR-

доменсодержащими адаптерными белками (MyD 88, TOLLIP, TIRAP) В свою очередь адаптерные белки ассоциированы со специфическими ферментами — протеинкиназами (IRAK, TBK1 IKKi), которые при соединении с рецепторным комплексом подвергаются аутофосфорилированию и связываются с адаптером TRAF 6. В конечном итоге происходит высвобождение ядерного фактора NF-kB (nuclear factor kappa B), который перемещается в ядро клетки и стимулирует активацию транскрипции генов, индуцирующих экспрессию цитокинов, антимикробных пептидов, костимулирующих молекул и молекул адгезии, привлекающих клетки адаптивного иммунитета в очаг воспаления. Специфические сигнальные пути, активируемые отдельными TLRs, стимулируют другие транскрипционные факторы (AP-1, IF-IL-6, IRF-3, STAT).

Роль и функция TLRs в коже человека стала предметом изучения сравнительно недавно. В зарубежной литературе приводятся немногочисленные сведения о наличии различных TLRs на кератиноцитах различных слоев эпидермиса здоровых лиц [49-51]. По данным В. Baker и соавт., экспрессируемые на клетках эпидермиса TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [52]. По мнению Е. James и соавт., кератиноциты кожи здоровых лиц экспрессируют TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5. А. Pivarsci было установлено наличие TLR2 и TLR4 во всех слоях эпидермиса кожи здоровых лиц [51]. В исследованиях М. Mempel и соавт. показано, что культура первичных кератиноцитов здорового человека вырабатывает TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 и TLR9. В то же время TLR4, TLR6, TLR7 и TLR8 в этой же культуре не были обнаружены [53]. Ряд авторов [50] считают, что TLRs активированных кератиноцитов способны инициировать адаптивный иммунный ответ. В частности, в исследованиях S. Akira было установлено, что супернатантные TLR-стимулированные кератиноциты вызвали созревание дендритных клеток [54].

Роль TLRs очень мало изучена при хронических дерматозах, в частности при псориазе. Е. Btgone и соавт. [55] обнаружили выраженную экспрессию

TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса больных псориазом. В исследованиях В. 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. J. Cunniff и соавт. обнаружили уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса пораженной кожи больных псориазом по сравнению с кожей здоровых лиц [56]. 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 волосных фолликулов [57].

На сегодняшний день предполагаемая модель развития заболевания такова: под воздействием факторов внешней среды у индивидуумов, несущих локусы предрасположенности к псориазу, происходит инициация заболевания. Белки LL-37, продуцируемые кератиноцитами в ответ на травму или на другие провоцирующие факторы, связываются с фрагментами собственной ДНК или РНК, которые выделяют умирающие или находящиеся под воздействием стресса клетки. В таких комплексах нуклеиновые кислоты защищены от деградации. Комплексы LL-37 с нуклеиновыми кислотами узнаются рецепторами плазмоцитарных дендритных клеток (pDC) и транспортируются в эндосомные компартменты pDCs, где активируют TLR9 и TLR7 и запускают продукцию IFN- α [89]. Кроме того, продуцируемые кератиноцитами в ответ на провоцирующие факторы цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , комплексы LL-37 с нуклеиновыми кислотами, а также IFN- α , активируют дермальные дендритные клетки (DDC), которые при этом начинают продуцировать TNF- α и IL-6 [90].

Часть активированных DDC мигрирует в лимфоузлы, а остальные становятся провоспалительными дермальными дендритными клетками (iDDC), продуцирующими IL-23, TNF- α и большое количество оксида азота NO,

который играет важную роль в подавлении активности бактериальных и опухолевых клеток, а также усиливает воспалительное окружение, поскольку образует большое количество свободных радикалов. Одновременно в очаге воспаления накапливается супероксид, который вызывает повреждение белков и липидов клеточных мембран, что объясняет его цитотоксическое действие на клетки. Под воздействием провоспалительного окружения моноциты (Mo), циркулирующие в крови, мигрируют в кожу. Эти моноциты являются потенциальными предшественниками дендритных клеток, и под воздействием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), продуцируемого кератиноцитами, нейтрофилами, макрофагами, тучными клетками, лимфоцитами и фибробластами, могут развиваться в дендритные клетки (так называемые moDCs). Этому процессу способствует IFN- α , продуцируемый pDCs, а также комплексы ДНК и РНК с LL37, которые ускоряют фенотипическое и физиологическое созревание moDCs, активированных IFN- α . В дальнейшем moDCs сами продуцируют интерфероны, участвуя в дальнейшей амплификации популяции этого типа клеток [89].

Активированные DDC в лимфоузлах презентуют антиген Т-лимфоцитам, вызывая их дифференцировку в популяции Т-хелперов 1, 17 и 22 (Th1, Th17, Th22), а также цитотоксических Т-лимфоцитов 17 (Tc17). Кератиноциты выделяют хемокины CCL20 и CCL17, что вызывает миграцию Th17 и Tc17, несущих рецепторы CLA, CCR4 и CCR6, по лимфатическим и кровеносным сосудам в псориазную дерму. Продуцируемый iDDC IL 23A активирует Th17 и Tc17, которые начинают продуцировать провоспалительные цитокины - IL-17A, IL-17F, IL-22 и IFN- γ . IL-17A и IL-17F влияют на кератиноциты, которые начинают более активно продуцировать хемокины и АМР, привлекающие нейтрофилов и Th1, Th17 и Th22. Нейтрофилы, инфильтрирующие эпидермис, а также тучные клетки в дерме, продуцируют большое количество провоспалительных медиаторов, в том числе IL-17A, внося свой вклад в создание провоспалительного окружения. Цитотоксические CD8+ Т лимфоциты, несущие интегрин VLA-1, накапливаются в эпидермисе, также

продуцируя IL-17A. Привлекаемые кератиноцит-продуцируемыми хемокинами и созданным провоспалительным окружением, в очаг поражения мигрируют Th1 и Th22, продуцируя цитокины, например, IL-22, который регулирует экспрессию генов, ассоциированных с дифференцировкой кератиноцитов, регулирующих мобильность и миграцию кератиноцитов, антимикробных пептидов, ростовых факторов и хемокинов, участвующих в ремоделировании тканей, ангиогенезе и фиброзе [91]. Таким образом продуцируемые лейкоцитами интерлейкины индуцируют эпидермальную гиперплазию, нарушая дифференцировку кератиноцитов. Кроме того, в очаге поражения Т-хелперы могут регулировать созревание моноцитов в дендритные клетки. Путем продукции GM-CSF, TNF- α , IFN- γ и прямого клеточного контакта Т-хелперы воздействуют на моноциты, приводя к их созреванию в moDC различных популяций: Th1 приводят к образованию moDC, секретирующих IL-12, Th17 – дендритных клеток, секретирующих IL-1 β , IL-6 и IL-23, Th-22-DC пока не изучены [89]. Описанная последовательность взаимодействий различных типов клеток приводит к образованию псориазической бляшки, которая характеризуется акантозом (утолщением шиповатого слоя эпидермиса), папилломатозом (удлинением сосочков дермы в эпидермис и, наоборот, удлинением эпидермальных тяжей в папиллярную дерму), гипогранулезом (истончением зернистого слоя эпидермиса), а также паракератозом (нарушением процесса ороговения эпидермиса, при котором клетки рогового слоя сохраняют ядра).

Изучение TOLL-подобных рецепторов является достаточно интересным (особенно это касается TLR9 и TLR4) и позволит дополнить современные представления о патогенезе псориаза.

Клиническая характеристика больных

Под нашим наблюдением находилось 30 больных псориазом (25 мужчин, 5 женщин).

Наблюдение осуществлялось в условиях стационара Городского кожно-венерологического диспансера №5 г. Харьков.

В связи с тем, что в данных литературы мы не нашли ссылку на зависимость нарушений процессов адаптации в связи с действием внешней среды у мужчин и женщин, поэтому мы не распределяли группы больных в зависимости от пола. Розподіл хворих за віком представлено в таблиці 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту

Количество больных	Возраст больных						Всего
	до 20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	Старше 61 года	
Абсолютное	2	5	10	7	5	1	30
В процентах	7	17	33	23	17	3	100

Согласно таблице 2.1, в возрасте до 20 лет было 2 больных (7%). Более многочисленную группу составили пациенты в возрасте от 21 - 30 лет - 5 человек (17%). Самой многочисленной была группа из 10 больных (33%) в возрасте 31 - 40 лет. В возрасте от 41 до 50 лет было 7 пациентов (23%) и 1 больной (3%) составил группу старше 61 года. От 51 до 60 лет было 5 больных (17%). Таким образом, большая часть наблюдаемых была возрастом 21 - 40 лет - 15 человек (50%).

В таблице 2.2 приведены данные о распределении больных в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 2.2

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

Количество больных	Стадия болезни			Всего
	прогрессирующая	стационарная	регрессирующая	
Абсолютное	25	5	0	30
В процентах	83	17	0	100

Из приведенных в таблице 2.2 данных следует, что все пациенты, которых мы наблюдали, болели вульгарным псориазом. При этом у подавляющего числа обследованных констатирована прогрессирующая стадия заболевания - 25 (83%), стационарная стадия выявлена у 5 больных (17%). Среди этих больных у 6 (20%) было отмечено множественную, с локализацией на туловище и конечностях, мелкопапулезную сыпь округлой формы диаметром 2-5мм, покрытую многослойными серебристыми чешуйками. По периферии большинства этих элементов проявлялась незначительная зона эритемы (симптом Пильнова). Изоморфная реакция на механическое раздражение (феномен Кебнера) была положительной. При соскабливания с поверхности папул последовательно возникала триада характерных для заболевания симптомов: стеариновой пятна, которому присуще усиления шелушение при легком соскабливания, что придает поверхности папул сходства с растертой каплей стеарина; терминальной пленки, которая возникает после удаления чешуек и проявляется в виде влажной тонкой блестящей поверхности элементов; точечного кровотечения, которая возникает после осторожного соскабливания терминальной пленки в виде точечных НЕ сливных капель крови (феномен Auspitz или кровавой росы А.Г.Полотебнова). Длительность заболевания у всех этих больных составляла от 3 недель до 2

месяцев. У 21 пациента (70%) на коже туловища и конечностей наблюдались множественные папулезные элементы ярко-красного цвета, покрытые серебристо-белыми чешуйками и немногочисленные бляшки размером от 2-3 см до 5-10 см в диаметре, инфильтрированные, с яркой каймой по периферии. У 3 (10%) из них в области разгибательной поверхности предплечий на передней поверхности голеней, на коже пояснично-крестцовой области и живота большие бляшки сливались, образуя диффузные очаги поражения. Цвет этих очагов поражения был ярко-розовым, а поверхность была обильно покрыта серебристо-белыми чешуйками. У большинства таких больных по периферии диффузных очагов поражения наблюдались мелкоточечные алые псориатические папулы, в некоторых случаях в области фолликулярного аппарата. У большинстве описываемых больных средний срок существования псориаза составлял 6-15 лет, при этом период последнего обострения, по поводу которого они были госпитализированы в клинику, составлял 1-2 месяца. Больные жаловались на зуд, чувство жжения и стягивания в участках очагов поражения. В подавляющем большинстве случаев зуд был незначительный, однако у 8 пациентов появление высыпаний сопровождалось интенсивным зудом.

У всех больных с прогрессирующей стадией псориаза были обнаружены многочисленные мелкопапулезные элементы, количество которых превышало таковую по сравнению со стационарной стадией. В стадии прогрессирования цвет папул был ярким и они были более инфильтрированы по сравнению с элементами стационарной стадии. При этом возникновение характерных для псориаза высыпаний продолжалось 3-6 суток уже по прибытии больных в стационар, а большие псориатические бляшки демонстрировали склонность к периферическому росту.

Стационарная стадия была констатирована у 5 больных псориазом. Субъективные ощущения в виде зуда и жжения в этой группе больных отсутствовали, но отмечались жалобы на чувство стягивания в области крупных очагов поражения. Кожный процесс у больных со стационарной

стадией псориаза был распространенным и характеризовался наличием множественных псориатических бляшек, преимущественно застойного розового цвета, размером от 1-2 см до крупных сливных очагов поражения. Сыпь имела округлые очертания. Сливные очаги поражения локализовались на коже пояснично-крестцовой области, живота и бедер. Некоторые из таких очагов поражения были значительно инфильтрированы и несколько возвышались над уровнем захваченной патологическим процессом кожи. Их поверхность была покрыта мелкими пластинчатыми чешуйками, в некоторых случаях - плотными чешуйко-корками.

Новые псориатические высыпания в этой стадии не появлялись, а периферический рост уже имеющихся прекращалось. Следует отметить, что у 3 из общего количества таких больных подобные инфильтрированные бляшки существовали без какой-либо динамики в течение 1-5 лет.

Характеризуя распространенность процесса, можно отметить, что у всех обследованных больных был диагностирован диссеминированный псориаз.

Данные о распределении больных в зависимости от частоты поражения различных участков кожи приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Распределение больных в зависимости от частоты поражения различных участков кожи

Количество больных	Участок кожи						
	волосистой части головы	локтевых суставов	коленных суставов	туловища	живота	верхних конечностей	нижних конечностей
Абсолютное	11	18	9	20	10	11	5
В процентах	37	60	30	67	33	36	17

У 18 больных (60%) сыпь локализовались в области разгибательной

поверхности локтевых суставов. Следует отметить, что это частая локализация, характерная для псориаатических высыпаний. У 9 пациентов (30%) мы наблюдали типичные для псориаза папулы в области разгибательной поверхности коленных суставов.

У 11 больных (37%) сыпь локализовалась на коже волосистой части головы. У большинства больных - 5 (20%) клиническая картина характеризовалась диффузным поражением кожи с захватом краевой зоны волосистого покрова в области лба и затылка. Последняя в виде ограниченной эритемы спускалась на лоб на 0,5-1 см ниже границы волосистой покрова. Ее поверхность была покрыта многочисленными плотно прилегающими многослойными чешуйками, а на волосистой части головы - многими серебристыми чешуйками. У 5 больных (16%) в области волосистой части головы отмечены инфильтрированы диссеминированные псориаатические бляшки различной величины, которые захватывали лобно-теменной, теменной и височно-затылочный участок.

Для наглядного изображения частоты поражения различных участков кожи у больных основной группы приведены рисунок 1

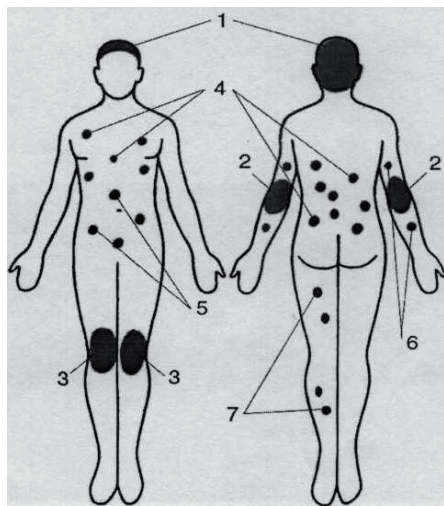


Рис.1 Частота поражения разных участков кожи у больных основной группы:

- 1 – кожа волосистой части головы (35%);
- 2 – кожа локтевых суставов (60%);
- 3 – кожа коленных суставов (31%);
- 4 – кожа туловища (64%);
- 5 – кожа живота (41%);
- 6 – кожа верхних конечностей (34%);
- 7 – кожа нижних конечностей (22%).

На коже туловища псориазические папулы отмечены у 77 пациентов (64%). Частая локализация высыпаний на коже туловища - участок крестца.

На коже живота сыпь была констатирована у 20 больных (67%). На верхних и нижних конечностях сыпь локализовались у 11 и 5 пациентов соответственно.

Следует отметить, что высыпания на коже локтевых и коленных суставов занесены в отдельные графы и в графе верхних и нижних конечностей не учитывались.

Исследовав распределение больных в зависимости от частоты поражения отдельных участков кожи, приведенных в таблице 3.3, можно увидеть, что самыми любимыми местами локализации, где сыпь возникают в первую очередь и остается длительное, является разгибательные поверхности конечностей участка локтевых и коленных суставов, волосистая часть головы и участок крестца.

Разгибательные поверхности конечностей покрыты, как правило, особенно интенсивным псориазическим сыпью.

У 2 больных отмечались сыпь на коже ладоней и подошв. У 1 из них наблюдались диффузные участки поражения, которые полностью захватывали ладонные и подошвенные поверхности, четко ограничены, с выраженными гиперкератотическими наслоениями желтоватого цвета, которые с течением времени превращались в сухие пухлые пластинчатые чешуйки. У другого больного процесс имел ограниченный характер в виде изолированных бляшек, которые не имеют четких границ, которые напоминают ограниченные участки

гиперкератоза. При этом чешуйки с поверхности таких папул было трудно отслоить. Таким больным было проведено исследование на грибы. Отрицательный результат исследования позволили исключить грибковое поражение кистей и стоп. У этих пациентов поражения ладоней и подошв сочеталось с сыпью на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей.

У 3 пациентов были констатированы поражения складок кожи. Клиническая картина таких поражений характеризовалась резко ограниченными бляшками в области складок под грудью, на животе, в пахово-бедренной области. Поверхность таких высыпаний блестящая, гладкая. Периферическая зона таких бляшек покрыта серозными чешуйко-корочками. В некоторых случаях в процессе наблюдения за бляшками отмечалось незначительное мокнутия. Все больные, у которых были отмечены высыпания в области складок, страдали от избыточного веса.

Представляет интерес связь псориаза с временами года. Эти данные представлены в таблице 2.4

Таблица 2.4

Распределение больных в зависимости от сезонности

Количество больных	Сезонная форма заболевания			Всего
	зимняя	летняя	недифференцированная	
Абсолютное	23	3	4	30
В процентах	77	10	13	100

Связь обострения псориаза с временем года отмечена у 26 больных. У 23 больных (77%) зарегистрировано обострения преимущественно в осенне-зимний период, у 3 больных (10%) - в весенне-летний. Больные с осенне-

зимней формой псориаза констатировали, что рецидивы дерматоза у них чаще случаются осенью и зимой. У пациентов с весенне-летней формой сыпь чаще возникали летом. От пребывания на солнце таким больным становилось хуже. В практическом отношении очень важно правильно установить форму заболевания, поскольку от этого зависит правильный выбор лечения дерматоза. У 4 больных (13%) в течение последних 3-5 лет не отмечено связи обострения процесса с сезонностью. Как правило, у этих больных констатировано генерализованные высыпания, которым присуще торпидное течение, и резистентность к различным терапевтическим средствам. У 5 больных с момента возникновения псориаза кожный процесс существовал без какой-либо динамики в течение 2-5 лет. Эти больные не могли отметить изменений в течении псориаза в зависимости от сезонности.

Степень распространенности псориаза у больных оценивали с помощью PASI индекса (таблица 2.5).

Таблица 2.5

Распространенность псориазических высыпаний по PASI

Показатель	Группы больных псориазом	
	1 группа, n=10	2 группа, n=20
PASI индекс	26,8±5,1	27,5±8,4

У больных 1 и 2 группы наблюдается примерно одинаковая распространенность псориазической сыпи, это подчеркивает однородность распределения больных на группы.

Следует отметить, что среди наблюдаемых больных псориазом были представлены все основные формы и стадии заболевания и различные группы больных по возрасту, что соответствует современным представлениям о клинические особенности болезни, изложенные в работах других специалистов в данной области [59, 60, 61].

Собственные исследования

Под наблюдением находилось 30 больных обычным псориазом. Пациентам проводили биопсийное исследование с участков кожи, пораженных псориазическими высыпаниями, а так же с участков интактной кожи. Кроме того для сравнения результатов иммуногистохимического исследования было проведено изучение биопсийного 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 (CD289) классов (TLR4, TLR9) в структурах кожи проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к TLR4 и TLR9 производства фирмы «Abbotec» (США) и стрептавидин-биотинилированных вторичных антител Novocastra Peroxidase Detection System производства «Leica Microsystems» (Великобритания). Парафиновые срезы расправляли на предметных стеклах с полилизинным покрытием. Постановку реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым моноклональным антителам. Высокотемпературная антигенная демаскировка проводилась путем кипячения срезов в цитратном буфере (pH 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 (pH 7,54—7,58), обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода 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 DM4000B (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 едичные 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 псориаических 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. Наибольшее количество положительных клеток определяется в сосудах, которые находятся в сосочках. В фолликулоподобных скоплениях воспалительных клеток в сосочковом слое дермы, непосредственно под эпидермисом обнаруживается положительная экспрессия TLR4 и TLR9 в больших макрофагах и слабopоложительная 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 клеткам принадлежат в первую очередь макрофаги и активированные лимфоидные элементы, а так же нейтрофильные гранулоциты.

В участках микроабсцессов Мунро, в прилежащих сосочках 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 увеличение количества TLR4 и TLR9-положительных клеток в поверхностных слоях эпидермиса в направлении 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.

Выводы

У больных псориазом установлена гиперпродукция и гиперсекреция эпителиоцитами кожи провоспалительных биологических маркеров, в частности TLR4 и TLR9- положительных клеток. Соответствующие TLR4 и TLR9-положительные клетки определяются как в пораженных псориазическими высыпаниями участках кожи, так и в интактной коже. Но количество соответствующих клеток в участках пораженной кожи больше, чем в интактной. Полученные нами данные не противоречат результатам исследований Степаненко Р.Л.(2015)

Экспрессия TLR4 и TLR9-положительных клеток свидетельствует, что важным звеном в патогенезе этого дерматоза является антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток, что приводит к развитию воспалительного процесса в поверхностных слоях кожи.

Список использованной литературы

1. Федоренко О.Е. Клинический опст 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. [Електронная публикация] www.umj.com.ua – С 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. Бадюкин, 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. Айзятұлов Р. Ф. Аллергические зудящие дерматозы/ Р.Ф. Айзятұлов // 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.
15. 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.
16. 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
17. Каганова Н.Л. Генетические аспекты псориаза/ Каганова Н.Л. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2009. - N 4. - С. 20-26.
18. Лабінський Р. В. Гастроентерологічна патологія у хворих на псоріаз/ Р. В. Лабінський, М.О. Дашко// Практична медицина. - 2008. - Том 14, N 2. - С. 288.
19. 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.

20. Panconesi E. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pat-tern of psychosomatics/ Panconesi E., Hautmenn G. // Dermatol. Clin. – 1996. – Vol. 14, № 3. – P. 339-421

21. Авдеев Р.М. Влияние факторов окружающей среды на распространенность псориаза / Авдеев Р.М., Корсунская И.М., Пирузян Э.С. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2008. - №6. - С. 27-29

22. Айзатулов Р.Ф. Значение факторов риска в возникновении и течении псориазической болезни / Р.Ф.Айзатулов, В.В. Юхименко // Вестн. дерматол. и венерол. – 2001. – № 1. – С. 41-45.

23. Васенова В. Ю. Психологический статус у больных псориазом / В. Ю. Васенова, А.В. Карпова, Ю.С. Бутов // Российский медицинский журнал. - 2010. - N 5. - С. 25-28

24. Трофимова И.Б. Некоторые аспекты патогенеза и лечения псориаза/ И.Б.Трофимова, Е.Н.Костянова, А.В.Коралкин // Вестник дерматологии и венерологии, 2004; №5. - С.33-35.

25. Айзатулов Р. Ф. Аллергические зудящие дерматозы/ Р.Ф. Айзатулов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008. - N 5. - С. 27-35.

26. Буянова О. В. Нові аспекти імунопатології псоріазу та методи їх медикаментозної корекції / О. В. Буянова, С. М.Гринюк // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.- 2001. - № 2 - 3. - С. 39 - 41.

27. Коляденко В.Г. Клініко-імунологічна оцінка ефективності лікування псоріазу комплексом n-3 поліненасичених жирних кислот, вітамінами D₃ та А / В.Г. Коляденко, П.В. Чернишов, Ю.В. Андрашко // Вісник дерматології та венерології. – 2003. - №1. – С.31-36

28. Новиков А.И. Состояние популяции мононуклеарных фагоцитов (CD68) в псориазической папуле под влиянием

Тимодепрессина / А.И. Новиков, В.А.Охлопков, Р.В. Городилов и др. // Клин. дерматол.и венерол.. – 2006. - №3. – С.30-32.

29. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств): навчальний посібник / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2005. – 368 с.

30. Знаменская Л. Ф. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе/ Л. Ф. Знаменская, Ю.Ю. Егорова, С.В. Зитнер// Вестник дерматологии и венерологии. - 2011. - N 2. - С. 13-17

31. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология:навчальний посібник / Г.Н. Дранник. – К.: Полиграф плюс, 2006. – С.41-43.

32. Охлопков В.А. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии/ В.А. Охлопков, Е.К. Медведчиков, Т.И. Долгих и др. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - N 4. - С. 33-39

33. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей любого профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник. – К.: ООО Полиграф плюс, 2010. – 552 с.

34. Пинегин Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза/ Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б.Пинегин // Иммунология. - 2012. - Т. 33, N 4. - С. 213-219

35. Гриневич В.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем/ В.В.Гриневич, И.Г.Акмаев, О.В.Волкова – СПб: Symposium, 2004. – 159 с.

36. Полетаев А.Б. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е.// М.: Медицина, 2002. – 168с.

37. Кубанова А. А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии/ А.А. Кубанова, Дж.Ф. Николас // Вестник дерматологии и венерологии . - 2010. - N 1. - С.35-47.
38. Свирид С.Г. Суперантигены при псориазе: установлены та можливі/ С.Г.Свирид, І.Б.Руденко // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. – 2005. - №3-4 (8). – С.144-148.
39. Clark R., Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 4: 629—37.
40. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010.
41. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009; 256.
42. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет. Казанский мед. журн. 2004; 85: 3: 161—67.
43. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. *Педиатрия*. 2009; 87: 1: 115—120
44. Hoffman J.A, Braun A., Meister M. Analysis of the Drosophila host defense in domino mutant larvae, which are devoid of hemocytes. *Proc nat Acad Sci USA*. 1998; 95: 14337—342.
45. Sandor F., Buc M. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands. *Folia biol (Praha)*. 2005; 51: 148—156.
46. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. *Nature*. 1997; 388: 394—97.
47. Rock F.L., Hardiman G., Timains J.C., Kastelein R.A., Bazan J.F. *Proc nat Acad Sci USA*. 1998; 95: 588—93.
48. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Macmillan Magazine Ltd*. 2001; 135—145.

49. Valins W., Amini S., Berman B. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 9: 20—29.
50. James E., McInturff R., Modlin J. K. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol* 2005; 1: 1—8.
51. Pivarcsi A., Bodai L., Rethi B. et al. Expression and function of Tolllike receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* 2003;15: 721—730.
52. 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.
53. Mempel M., Voelcker V., Kollisch G. et al: Toll-like receptor expression in human keratinocytes: Nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1389—1396.
54. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunol* 2001; 2:675—680.
55. 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.
56. 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.

57. 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 Med 2011, 2: 18-25
58. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств): навчальний посібник / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2005. – 368 с.
59. Кияк Ю. Г. Псоріаз як фактор ризику поліартриту, ішемічної хвороби серця і кардіоміопатії / Ю. Г. Кияк, К.М. Хобзей // Практична медицина. - 2008. –Т. 14, N 3. - С. 16-26.
60. Колева Н.Н. Артропатический псоріаз/ Н.Н. Колева // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2010. - №3-4. – С. 90-99.
61. Maler M. Clinical spectrum and severity of psoriasis / Maler M., Sheth P.B. Meier M. // Curr. Probl. Dermatol. – 2009. – Vol. 38. – P.1-2.
62. Кваша В.П. Псориатичний артрит (питання генезису, діагностика та лікування): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / В.П. Кваша. - Харків, 2007. - 33 с.
63. Кубанова А.А. Дерматовенерология. Клинические рекомендации / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: ДЭКС-Пресс, 2010. — 428 с.
64. Кундер Е.В. Роль цитокинов в развитии системного и локального воспаления при псориатическом артрите // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 25—28.
65. Маркушева Л.И. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом / Л.И. Маркушева, В.А. Самсонов, А.Г. Саруханова, М.В. // Вест, дерматол, и венерол. 2004. - №4. - с. 4-6.
66. Shapiro J. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study / J. Shapiro, A.D. Cohen, M. David et al. // J. Am. Acad. Dermatol. - 2007. - № 56. - P. 629-634.

67. Wilson F.C. Incidence anclinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population baed study / F.C. Wilson, M. Icen, C.S. Crowson et al. // *Arthritis Rheum.* - 2009. - № 61. - P. 233-239.
68. Wolkenstein P. Living with psoriasis / P. Wolkenstein // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2006. - Vol. 20 (suppl. 2). - P. 28-32.
69. . Руденко И.Б. Роль иммунной системы в развитии и течении дерматологических заболеваний / 118 за май 2005 года Здоров'я України мед газета
70. Бунчук Н.В. Псориатический артрит / Н.В.Бунчук // *Ревматология: национальное руководство.* — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. — С. 355—366.
71. Ogdie A, Gelfand JM. Identification of risk factors for psoriatic arthritis: scientific opportunity meets clinical need. *Arch Dermatol.* 2010;146:785-788. [PMC free article] [PubMed]
72. Setty R.S. Adyposity, smoking and the risk of psoriasis in women and implicaciyn on psoriatic arthritis - nurses health study II / R.S. Setty, A.A. Quereshi, M.E. Husni et al. // *Arthritis Rheum.* - 2007. - Vol. 56(Suppl. 9). - P. 799.
73. Shurin M. R., Smolkin Y. S. Immune-mediated diseases: where do we stand? // *Adv Exp Med. Biol.* — 2007. — Т. 601. — С. 3-12.
74. Rieder E., Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments // *Int J Dermatol.* — 2012. — Т. 51, № 1. — С. 12-26.
75. Piruzian E. S., Sobolev V. V., Abdeev R. M., Zolotarenko A. D., Nikolaev A. A., et all. Study of Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Immune-Mediated Inflammatory Diseases, using Psoriasis As a Model // *Acta Naturae.* — 2009. — Т. 1, № 3. — С. 35-125.
76. Mak R. K., Hundhausen C., Nestle F. O. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis // *Actas Dermosifiliogr.* — 2009. — Т. 100 Suppl 2. — С. 2-13.

77. Bowcock A. M., Shannon W., Du F., Duncan J., Cao K., et al. Insights into psoriasis and other inflammatory diseases from large-scale gene expression studies // *Hum Mol Genet.* – 2001. – T. 10, № 17. – C. 805-1793.
78. de Cid R., Riveira-Munoz E., Zeeuwen P. L., Robarge J., Liao W., et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis // *Nat Genet.* – 2009. – T. 41, № 2. – C. 5-211
79. Gudjonsson J. E., Karason A., Runarsdottir E. H., Antonsdottir A. A., Hauksson V. B., et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients // *J Invest Dermatol.* – 2006. – T. 126, № 4. – C. 5-740.
80. Strange A., Capon F., Spencer C. C., Knight J., Weale M. E., et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 // *Nat Genet.* – 2010. – T. 42, № 11. – C. 985-90.
81. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J. Psoriasis // *N Engl J Med.* – 2009. – T. 361, № 5. – C. 496-509.
82. Nair R. P., Duffin K. C., Helms C., Ding J., Stuart P. E., et al. Genomewide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways // *Nat Genet.* – 2009. – T. 41, № 2. – C. 199-204
83. Zhang K., Zhang R., Li X., Yin G., Niu X. Promoter methylation status of p15 and p21 genes in HPP-CFCs of bone marrow of patients with psoriasis // *Eur J Dermatol.* – 2009. – T. 19, № 2. – C. 141-6
84. Stuart P. E., Nair R. P., Ellinghaus E., Ding J., Tejasvi T., et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci // *Nat Genet.* – 2010. – T. 42, № 11. – C. 1000-4.
85. Ellinghaus D., Ellinghaus E., Nair R. P., Stuart P. E., Esko T., et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci // *Am J Hum Genet.* – 2012. – T. 90, № 4. – C. 636-47.

86. Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarcsi A., Polyanka H., Kenderessy-Szabo A., et al. Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS // *J Biol Chem.* – 2005. – T. 280, № 25. – C. 24159-67
87. Ruchusatsawat K., Wongpiyabovorn J., Shuangshoti S., Hirankarn N., Mutirangura A. SHP-1 promoter 2 methylation in normal epithelial tissues and demethylation in psoriasis // *J Mol Med (Berl)*. 2006. – T. 84, № 2. – C. 175-82.
88. Zhang P., Su Y., Zhao M., Huang W., Lu Q. Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris // *Eur J Dermatol.* – 2011. – T. 21, № 4. – C. 552-7.
89. Farkas A., Kemeny L. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle // *Int Immunopharmacol.* – 2012. – T. 13, № 2. – C. 215-8.
90. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., Gregorio J., Meller S., et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8 // *J Exp Med.* – 2009. – T. 206, № 9. – C. 1983-94.
91. Di Meglio P., Perera G. K., Nestle F. O. The multitasking organ: recent insights into skin immune function // *Immunity.* – 2011. – T. 35, № 6. – C. 857-69.

Люблю книги
ljubljuknigi.ru



yes
I want more books!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн - в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов!
Мы используем экологически безопасную технологию "Печать-на-Заказ".

Покупайте Ваши книги на
www.ljubljuknigi.ru

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.ljubljuknigi.ru

OmniScriptum Marketing DEU GmbH
Heinrich-Böcking-Str. 6-8
D - 66121 Saarbrücken
Telefax: +49 681 93 81 567-9

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



