

Р.А. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Зміни імуногістохімічної експресії Toll-подібного рецептора 9 (TLR9) у шкірі при псоріазі

Мета роботи — дослідити зміни імуногістохімічної експресії Toll-подібного рецептора 9 (TLR9) у шкірі хворих на псоріаз після проведення системної імуносупресивної терапії.

Матеріали та методи. Проведено імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу з ділянок шкірної псоріатичної висипки та інтактної шкіри у 43 хворих на псоріаз у динаміці системної імуносупресивної терапії. Крім того, для порівняння результатів імуногістохімічних досліджень проведено вивчення біопсійного матеріалу зі шкіри передньої черевної стінки у практично здорових осіб відповідного віку (5 пацієнтів), взятого після оперативного втручання (герніопластики). Для визначення характеру і поширеності місцевих клітинних імунних і запальних реакцій застосовано імуногістохімічні методики з визначенням експресії маркера CD289 (TLR9).

Результати та обговорення. Експресія TLR9 в епідермісі шкіри в нормі є найбільш виразною у клітинах базального та шипоподібного шарів. Слід зазначити, що експресія цього рецептора переважно ядерна, в цитоплазмі епітеліоцитів позитивне забарвлення мінімальне. В епідермісі інтактної шкіри хворих на псоріаз до лікування вогнищево визначалася більш активна експресія TLR9. Після проведення системної імуносупресивної терапії в епідермісі інтактної шкіри встановлено значне зменшення кількості TLR9-позитивних клітин. Топографічно спостерігалася переважна локалізація цих рецепторів у базальному шарі епідермісу. У шкірних псоріатичних бляшках хворих на псоріаз до проведення системної імуносупресивної терапії визначалося значне потовщення епідермісу та зростання кількості TLR9-позитивних клітин. Макрофаги, що мігрували в судинах сосочків дерми, мали виражену позитивну експресію маркера TLR9-позитивні моноцити і макрофаги виявлялися в судинах і периваскулярному просторі сосочкового шару дерми. Найбільша кількість позитивних клітин спостерігалася в судинах, які розміщувалися в сосочках. З активізацією псоріатичного процесу простежувалася масивна міграція макрофагів у базальний відділ епідермісу, а також контакти цих клітин з TLR9-позитивними епітеліоцитами. В ділянках шкірної псоріатичної висипки хворих на псоріаз після проведення системної імуносупресивної терапії визначалася слабка TLR9-позитивна реакція переважно в базальному шарі епідермісу, а також поодинокі відповідні позитивні запальні клітини в дермі. Спостерігалася також більш виразна відповідна позитивна реакція в ділянках набряку епідермісу. Водночас у ділянках компактного розміщення епітеліоцитів ця реакція була негативною.

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

Після проведення хворим на псоріаз системної імуносупресивної терапії в ділянках регресу псоріатичних бляшок та в інтактній шкірі кількість TLR9-позитивних клітин суттєво зменшується. Експресія TLR9-позитивних клітин в епідермісі та дермі хворих на псоріаз свідчить, що важливою ланкою в патогенезі цього дерматозу є антигенна стимуляція імунокомпетентних клітин, яка призводить до розвитку запального процесу в поверхневих шарах шкіри.

Ключові слова

Псоріаз, Toll-подібні рецептори, системна імуносупресивна терапія, імуногістохімічні зміни в шкірі.

Загальновізнано, що запалення в шкірі у хворих на псоріаз починається з активації клітин шкіри. Роль активованих клітин шкіри полягає не лише в ініціації «до імунного» запального процесу у відповідь на проникнення неві-

домого антигену, а і в залученні клітин імунної системи. Імунна система залучається в запальний процес значно пізніше, після проникнення через шкіру невідомого патогену. За цей час патогени не «мандрують» вільно організмом,

оскільки структури кератиноцитів розпізнають їх як чужорідне [3]. В середині дев'яностих років ХХ сторіччя автори визначили це чужорідне як патоген-асоційовані молекулярні структури (pathogen associated molecular patterns (PAMPs)), яких немає в багатоклітинних організмах [9, 16].

Розпізнавання PAMPs відбувається за допомогою так званих Toll-подібних рецепторів (Toll-like receptors (TLRs)) [10]. TLRs становлять собою трансмембранні білкові структури, до складу яких входять мембранні та цитоплазматичні ділянки. На сьогодні відомо 13 різновидів Toll-подібних рецепторів, з яких 11 є найбільш вивченими [6, 13, 17].

Перший рецептор Toll виявлено у плодової мушки *Drosophila melanogaster* у 1992 році [12] як компонент, що бере участь в ембріональному розвитку дрозофіл [1, 2]. Пізніше було встановлено, що Toll-рецептор бере участь в імунній відповіді у дорослих мух [7]. Дрозофіли, мутантні за Toll-геном, були схильні до грибкових інфекцій. Подальші дослідження показали гомологі Toll-рецептора дрозофіл у ссавців, які дістали назву Toll-like рецептори [11, 14, 15]. В організмі людини більшість TLRs експресуються макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, також є дані про наявність їх на епітеліоцитах кишечника, ендотелію судин і кератиноцитах шкіри [18]. Стимуляція TLRs сприяє створенню тимчасової сигнальної багатокомпонентної структури, що спонукає геном клітини до вироблення цитокінів, молекул адгезії і костимулюючих молекул, які регулюють активацію адаптивного імунітету [4].

Якщо активовані клітини шкіри не можуть самостійно знищити патоген і забезпечити переривання «доімунного» запалення, у процес включаються клітини імунної системи.

Роль та функції TLRs у шкірі людини вивчаються порівняно недавно. Низка авторів вважають, що TLRs активованих кератиноцитів здатні моделювати адаптивну імунну відповідь [1, 8]. У деяких дослідженнях встановлено, що TLR-стимульовані кератиноцити супернатанта здатні викликати дозрівання дендритних клітин [5]. Активацію TLRs виявлено при деяких захворюваннях шкіри інфекційної етіології.

Таким чином, дослідження експресії TLRs клітинами шкіри має важливе значення для поглибленого розуміння механізму розвитку імунного запалення в шкірі хворих на псоріаз.

Мета роботи — дослідити зміни імуногістохімічної експресії Toll-подібного рецептора 9 (TLR9) у шкірі хворих на псоріаз до та після проведення системної імуносупресивної терапії.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 43 хворих на псоріаз вульгарний у прогресуючій стадії, середньотяжкого або тяжкого ступеня. Пацієнтам проводили дворазове біопсійне дослідження, зокрема з ділянок шкіри, ураженої псоріатичною висипкою, та з ділянок інтактної шкіри до лікування та після проведення системної імуносупресивної терапії препаратом етанарцепт протягом 3 міс. Біопсійний матеріал брали в одних і тих самих хворих з аналогічних ділянок. Крім того, для порівняння результатів імуногістохімічного дослідження проведено вивчення біопсійного матеріалу шкіри передньої черевної стінки у практично здорових осіб відповідного віку (5 пацієнтів), взятого після оперативного втручання, зокрема герніопластики. Фрагменти біопсійного матеріалу шкіри фіксували в 10 % нейтральному формаліні. В подальшому біопсійний матеріал проводили по спиртах і заливали в парафінові блоки, з яких готувалися гістологічні зрізи товщиною 4–6 мкм.

Для визначення характеру і поширеності місцевих клітинних імунних і запальних реакцій у шкірі застосовували імуногістохімічні методики з визначенням експресії маркера CD289 (TLR9).

Отримані імуногістохімічні препарати вивчали з використанням мікроскопа Olympus BX 51, цифрової камери Olympus C 5050 Z та програмного забезпечення Olympus DP-Soft. Імуногістохімічні дослідження проведено в Інституті патології Карл-Тім-Клінікум (академічна школа Шаріте, м. Котбус, Німеччина).

Результати та обговорення

Пацієнтам на псоріаз вульгарний, включеним у групу спостереження, проводилося клініко-лабораторне обстеження в динаміці курсу системної імуносупресивної терапії препаратом етанарцепт. Ускладнень та побічних явищ терапії не зареєстровано.

Після завершення курсу системної імуносупресивної терапії у всіх 43 обстежених досягнуто клінічної ремісії шкірної псоріатичної висипки.

Експресія TLR9 в епідермісі в нормі найбільш виражена в базальних відділах і в шарі шипоподібних клітин (рис. 1).

Ближче до рогового шару виявляються поодинокі клітини з позитивним забарвленням. Слід зазначити, що виявляється чітке розмежування клітин з позитивною реакцією і клітин, що мають негативну експресію. В дермі позитивна експресія маркера виявляється в поодиноких запальних клітинах (див. рис. 1). Експресія рецептора переважно ядерна, в цитоплазмі епітеліоцитів позитивне забарвлення мінімальне.

В інтактній шкірі хворих на псоріаз до лікування в епідермісі вогнищево визначається більш активна експресія TLR9. Топографічно такі ділянки відповідають збільшеним сосочкам або сосочкам, які активно формуються. В епідермісі над ними виявляється позитивне забарвлення епітеліоцитів на всю товщу епідермісу (рис. 2).

Активна експресія маркера спостерігається також на ділянках втягнення епідермісу. Закономірним є зростання кількості TLR9-позитивних клітин у поверхневих шарах епідермісу в напрямку до поверхні шкіри. Помірне позитивне забарвлення виявляється також у нечисленних клітинах периваскулярних запальних інфільтратів сосочкового шару дерми (рис. 3).

Як в епітеліоцитах, так і в запальних клітинах патерни експресії маркера є ядерними та цитоплазматичними. Простежується дрібногранулярне забарвлення.

Після проведеного лікування в епідермісі інтактної шкіри значно зменшується кількість TLR9-позитивних клітин. Топографічно спостерігається переважна їх локалізація в базальних відділах (рис. 4).

Поверхневі шари епідермісу, як і у хворих без псоріазу групи порівняння, містять тільки поодинокі клітини, що мають слабе позитивне забарвлення. Також у шкірі зустрічаються ділянки без ознак набряку та негативною реакцією на TLR9 (рис. 5).

Поодинокі TLR9-позитивні клітини виявляються в дермі у дрібних скупченнях запальних клітин. Також субстратом позитивної реакції є дрібні гранули з легким і помірним забарвленням як у ядрі, так і в цитоплазмі позитивних клітин.

У псоріатичних бляшках шкіри хворих до лікування значно потовщується шар епідермісу, зростає кількість TLR9-позитивних клітин. Простежується закономірність: TLR9-позитивні клітини в епідермісі виявляються в ділянках набряку і значно менше представлені в місцях компактного розміщення епітеліоцитів (рис. 6).

Епітеліоцити виявляють легке і помірне ядерне та цитоплазматичне забарвлення. Макрофаги, що мігрують у судинах сосочків дерми, мають виражену позитивну експресію маркера (рис. 7).

TLR9-позитивні моноцити і макрофаги виявляються в судинах і периваскулярному просторі сосочкового шару дерми. Найбільша кількість позитивних клітин визначається в судинах, які розміщуються в сосочках. У фолікулоподібних скупченнях запальних клітин у сосочковому шарі дерми безпосередньо під епідермісом виявляється позитивна експресія TLR9 у великих макрофагах і слабкопозитивна реакція — в частині лімфоїдних клітин (рис. 8).

Слід зазначити, що частина TLR9-позитивних клітин в епідермісі становить собою запальні клітини, що мігрують із сосочкового шару дерми. До таких клітин належать насамперед макрофаги і активовані лімфоїдні елементи, а також нейтрофільні гранулоцити. Останні виявляють позитивне забарвлення, особливо в ділянках формування під роговим шаром мікроабсцесів Мунро. З активізацією псоріатичного процесу виникають набряк, акантоз і десквамація епітеліоцитів, утворюються ворота для бактеріальної мікрофлори. На імуногістохімічних препаратах простежується позитивна експресія TLR9 у колоніях мікроорганізмів, внутрішньоклітинно в гранулоцитах і в макрофагах у разі їх фагоцитозу (рис. 9).

Саме в ділянках мікроабсцесів Мунро у прилеглих сосочках дерми спостерігається максимальна кількість різко TLR9-позитивних макрофагів. Вочевидь, відбувається зворотна міграція цих запальних клітин через сосочки в периваскулярні простори дерми. Такий процес може бути ланкою в підтриманні запального процесу в шкірі та прогресуванні псоріатичного висипу.

Якщо TLR9-позитивну реакцію в макрофагах і гранулоцитах, а також в лімфоїдних елементах можна пояснити фагоцитозом або рецепцією таких епітопів з тканин, зокрема і епідермісу, то в епітеліоцитах, вочевидь, відбувається гіперпродукція та гіперекспресія цього маркера. Слід зауважити ідентичність гранулярного матеріалу, який дає позитивну реакцію на TLR9 як у ядрах і цитоплазмі епітеліоцитів, так і в запальних клітинах, що контактують з ними чи розташовані поблизу в сосочках дерми (рис. 10). У зонах перицелюлярного набряку епітеліального пласта TLR9-позитивні гранули виявляються не лише в клітинах, а й у перицелюлярному просторі.

Можна припустити, що частина TLR9-позитивного матеріалу переміщується з епітеліального пласта в лімфатичні дренажі, цитоплазми фагоцитуючих клітин, що зворотно мігрують у дерму, де і активують запальні реакції. У разі активації псоріатичного процесу спостерігається масивна міграція макрофагів у базальні відділи епідермісу і контакти цих клітин з TLR9-позитивними епітеліоцитами. Крім того, в периваскулярних просторах сосочкового шару дерми виявляється певна кількість TLR9-позитивного гранулярного матеріалу, що розташовується позаклітинно, особливо в ділянках верхівок сосочків (рис. 11).

Можна припустити, що гіперпродукція цього епітопу в епідермісі супроводжується надходженням його в дерму через лімфатичні колектори або в складі фагоцитів.

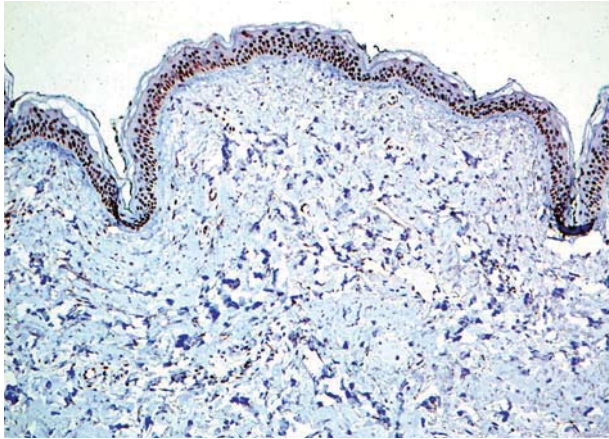


Рис. 1. Шкіра в нормі

Переважає експресія TLR9 у епідермісі у базальному шарі і в шарі шипоподібних клітин. Імуногістохімічна реакція на TLR9. $\times 40$

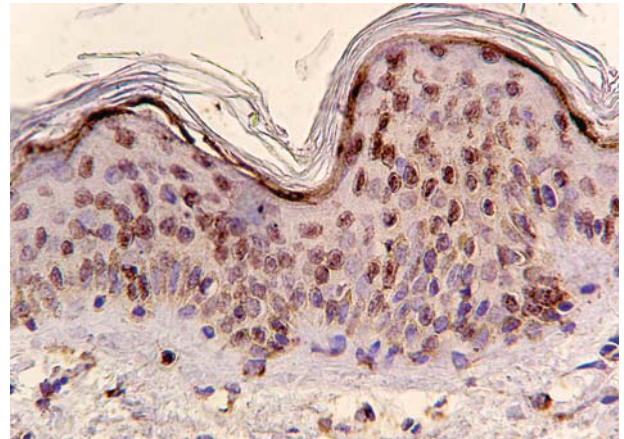


Рис. 2. Інтактна шкіра до лікування

Значна кількість TLR9-позитивних клітин у товщі епітеліального шару. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. $\times 400$

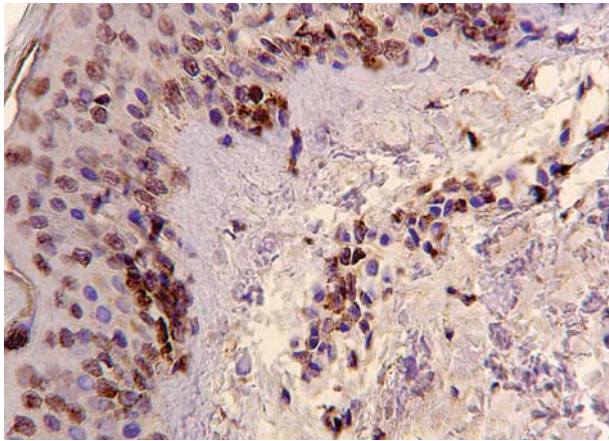


Рис. 3. Інтактна шкіра до лікування

TLR9-позитивні клітини в периваскулярних запальних інфільтратах дерми. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. $\times 400$

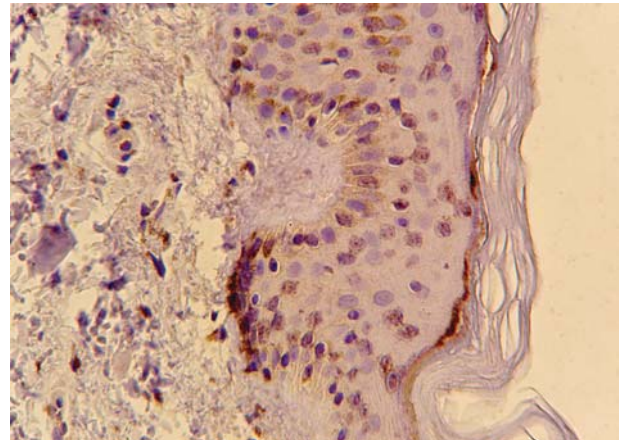


Рис. 4. Інтактна шкіра після лікування

Слабка експресія TLR9 переважно в базальних відділах епідермісу. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. $\times 400$

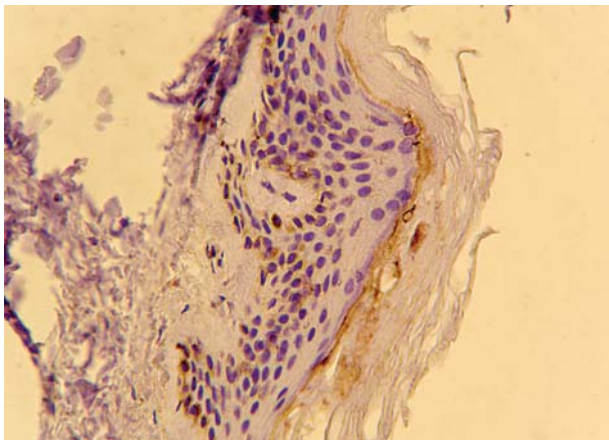


Рис. 5. Інтактна шкіра після лікування

Незначна експресія TLR9 у епідермісі без ознак набряку. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. $\times 400$

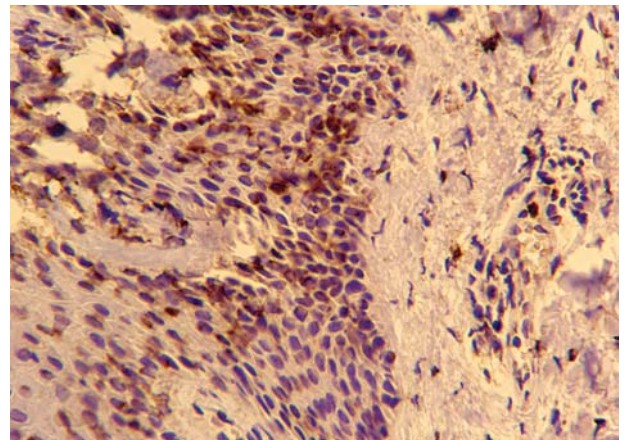


Рис. 6. Псоріатична бляшка до лікування

Значна експресія TLR9 у ділянках набряку епітеліального шару. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. $\times 400$

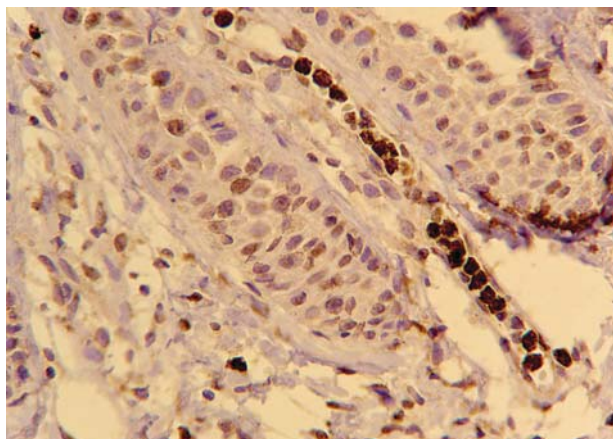


Рис. 7. Псоріатична бляшка до лікування
Значна кількість позитивно забарвлених макрофагів і моноцитів у сосочку дерми. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. × 400

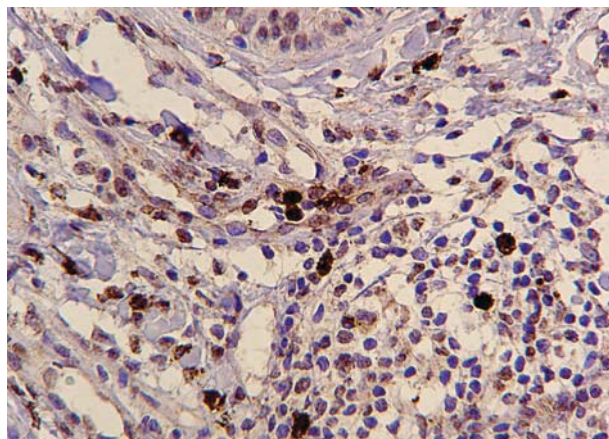


Рис. 8. Псоріатична бляшка до лікування
Інтенсивна реакція в макрофагах і слабка – в лімфоїдних клітинах запального інфільтрату сосочкового шару дерми. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. × 400

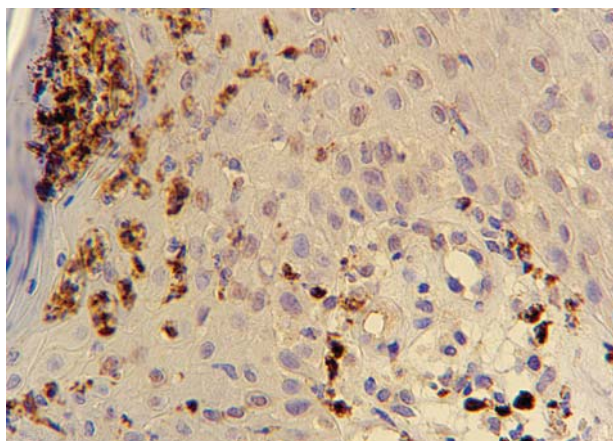


Рис. 9. Псоріатична бляшка до лікування
TLR9-позитивні гранулоцити та макрофаги в ділянках мікроабсцесів Мунро. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. × 400

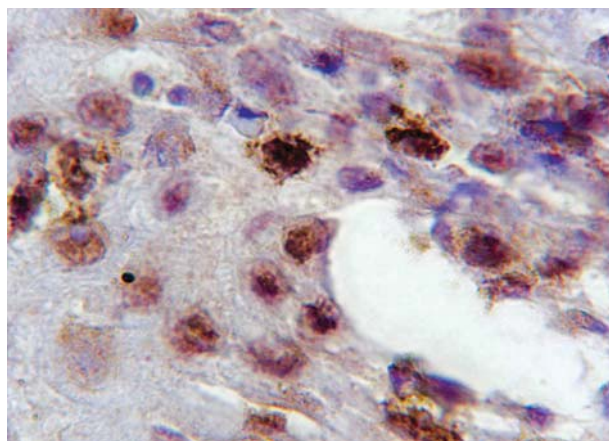


Рис. 10. Псоріатична бляшка до лікування
Ідентичність гранулярного субстрату в епітеліоцитах і запальних клітинах, що контактують з ними. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. × 1000

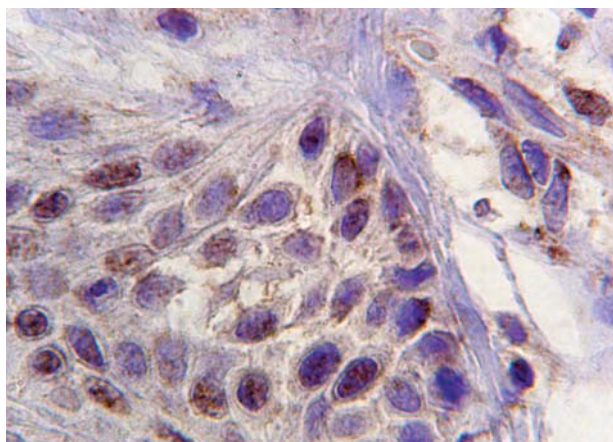


Рис. 11. Псоріатична бляшка до лікування
Гранулярний TLR9-позитивний субстрат у міжклітинному просторі епідермісу. Імуногістохімічна реакція на виявлення TLR9. × 1000

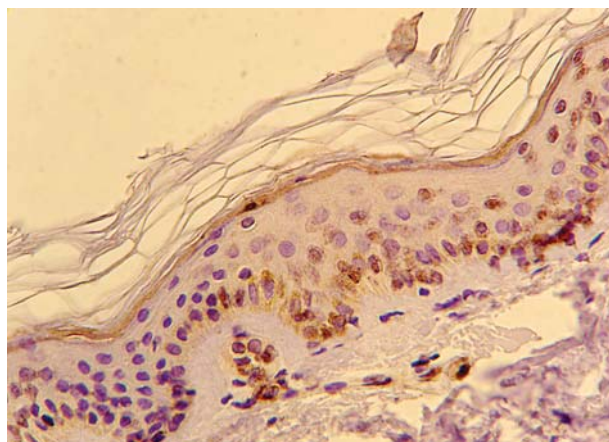


Рис. 12. Шкіра на ділянці псоріатичної бляшки після лікування
Позитивна експресія епітеліоцитами TLR9 у ділянках набряку епідермісу. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. × 400

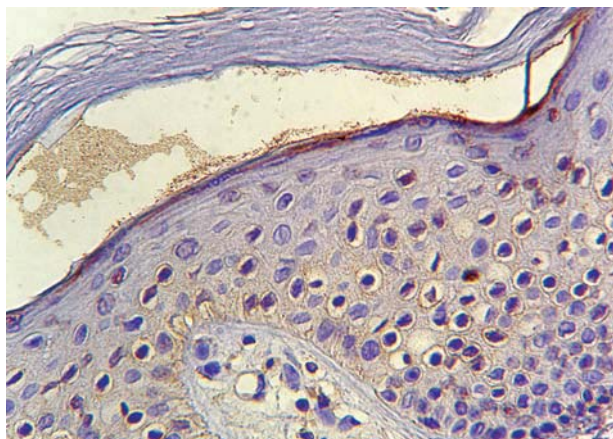


Рис. 13. Шкіра на ділянці псоріатичної бляшки після лікування

Колонії мікроорганізмів під роговим шаром епідермісу без запальної інфільтрації дерми та епідермісу. Імуногістохімічна реакція на виявлення експресії TLR9. $\times 400$

У шкірі хворих після лікування визначається слабка TLR9-позитивна реакція переважно в базальному шарі епідермісу та поодинокі позитивні запальні клітини в дермі. Спостерігається більша виразність реакції в ділянках набряку епідермісу, а в місцях компактного розташування епітеліоцитів реакція негативна (рис. 12).

Про відносність значення бактеріального компонента в розвитку псоріатичного висипу свідчать факти виявлення значної кількості колоній мікроорганізмів під роговим шаром епідермісу шкіри у хворих після лікування, водно-

час запальна інфільтрація дерми та епідермісу не виявляється (рис. 13).

Очевидно, бактеріальний фактор приєднується як ускладнення в разі розвитку пошкоджень епідермісу (набряк, десквамація) у відповідь на розвиток небактеріального запалення.

Висновки

У хворих на псоріаз встановлено гіперпродукцію та гіперсекрецію епітеліоцитами шкіри прозапальних біологічних маркерів, зокрема TLR9-позитивних клітин. Відповідні TLR9-позитивні клітини виявляються як у ділянках шкіри, ураженої псоріатичною висипкою, так і в інтактній шкірі. Водночас кількість відповідних клітин у ділянках шкіри з псоріатичними бляшками більша, ніж в інтактній шкірі.

TLR9-позитивні клітини в ділянках шкіри, ураженої псоріатичною висипкою, а також в інтактній шкірі свідчать про перманентну стимуляцію лімфоцитів і макрофагів не лише в ділянках псоріатичних бляшок, а й у віддалених.

Після проведення хворим на псоріаз системної імуносупресивної терапії в ділянках регресу псоріатичних бляшок та в інтактній шкірі суттєво зменшується кількість TLR9-позитивних клітин.

Експресія TLR9-позитивних клітин свідчить, що важливою ланкою в патогенезі цього дерматозу є антигенна стимуляція імунокомпетентних клітин, що призводить до розвитку запального процесу в поверхневих шарах шкіри.

Список літератури

1. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. журн.— 2004.— № 85 (3).— С. 161–167.
2. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия.— 2009.— № 87.— С. 115–120.
3. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология.— М.: Медицина, 2010.— С. 111–164.
4. Ярилина А.А. Иммунные процессы в коже // Косметика и медицина.— 2006.— № 1.— С. 30–41.
5. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity // Nat. Immunol.— 2001.— N 2.— P. 675–680.
6. Curry J.L. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin / Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B. et al. // Arch. Path. Lab. Med.— 2003.— N 127.— P. 178–186.
7. 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.— N 95.— P. 14337–14342.
8. James E., McInturff R., Modlin J.K. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease // J. Invest. Derm.— 2005.— N 1.— P. 1–8.
9. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition // Ann. Rev. Immunol.— 2002.— N 20.— P. 197–201.
10. Kopp E.B., Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity // Curr. Opin. Immunol.— 1999.— N 11.— P. 13–28.
11. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature.— 1997.— N 388.— P. 394–397.
12. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // Cell.— 1997.— N 91.— P. 295–298.
13. Medzhitov R. Toll-like receptors in innate immunity // New. Engl. J. Med.— 2000.— N 1.— P. 343–344.
14. Rock F.L., Hardiman G., Timains J.C. et al. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll // Proc. Nat. Acad. Sci USA.— 1998.— № 95.— P. 588–593.
15. Sandor F., Buc M. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands // Folia Biol. (Praha).— 2005.— N 51.— P. 148–156.
16. Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity // Int. Immunol.— 2005.— N 17.— P. 1–14.
17. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // Nat. Rev. Immunol.— 2007.— N 7 (3).— P. 179–190.
18. Zhang D., Zhang G., Hayden M.S. et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria // Science.— 2004.— P. 15–22.

Р.А. Степаненко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Изменения иммуногистохимической экспрессии Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) в коже при псориазе

Цель работы — исследовать изменения иммуногистохимической экспрессии Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) в коже при псориазе после проведенной системной иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, взятого с участков кожной псориазической сыпки и интактной кожи у 43 больных на псориаз в динамике проведенной системной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, для сравнения результатов иммуногистохимического исследования проведено изучение биопсийного материала кожи передней брюшной стенки у практически здоровых лиц соответствующего возраста (5 пациентов), которым выполнялось оперативное вмешательство (герниопластика). Для определения характера и распространенности местных клеточных иммунных и воспалительных реакций использовались иммуногистохимические методики выявления экспрессии маркера CD289 (TLR9).

Результаты и обсуждение. Экспрессия TLR9 в эпидермисе кожи в норме больше выражена в базальных отделах и в шаре шиповидных клеток. Следует отметить, что экспрессия рецептора в основном ядерная, в цитоплазме эпителиоцитов позитивное окрашивание минимально. В эпидермисе интактной кожи больных на псориаз до лечения очагово определяется более активная экспрессия TLR9. После проведенной системной иммуносупрессивной терапии в эпидермисе интактной кожи значительно уменьшается количество TLR9-позитивных клеток. Топографично отмечается превалирующая локализация этих рецепторов в базальных отделах эпидермиса. В псориазических бляшках кожи у больных до проведенного лечения значительно утолщается шар эпидермиса, увеличивается количество TLR9-позитивных клеток. Макрофаги, мигрирующие в сосудах сосочков дермы, имеют выраженную позитивную экспрессию маркера. TLR9-позитивные моноциты и макрофаги определяются в сосудах и периваскулярном пространстве сосочкового шара дермы. Наибольшее количество позитивных клеток отмечается в сосудах, которые находятся в сосочках. При активации псориазического процесса наблюдается массивная миграция макрофагов в базальные отделы эпидермиса и контакты этих клеток с TLR9-позитивными эпителиоцитами. В коже больных после проведенного лечения отмечается слабая TLR9-позитивная реакция, превалирующая в базальном шаре эпидермиса, и единичные положительные воспаленные клетки в дерме. Отмечается более выразительная реакция в областях отека эпидермиса. В местах компактного размещения эпителиоцитов реакция негативная.

Выводы. У больных на псориаз выявлена гиперсекреция и гиперпродукция эпителиоцитами кожи провоспалительных биологических маркеров, непосредственно TLR9-позитивных клеток, которые выявляются как в участках, пораженных псориазической сыпкой, так и в интактной коже. Это свидетельствует о перманентной стимуляции лимфоцитов и макрофагов не только в участках псориазических бляшек, но и в отдаленных.

После проведения больным на псориаз системной иммуносупрессивной терапии в участках регрессирования псориазических бляшек и в интактной коже количество TLR9-позитивных клеток существенно уменьшается. Экспрессия TLR9-позитивных клеток в эпидермисе и дерме больных на псориаз указывает, что важной цепью патогенеза этого дерматоза является антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток, которая обуславливает развитие воспалительного процесса в поверхностных участках кожи.

Ключевые слова: псориаз, Toll-подобные рецепторы, системная иммуносупрессивная терапия, иммуногистохимические изменения в коже.

R.L. Stepanenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Changes of immunohistochemical expression of Toll-like receptor 9 (TLR9) in skin at psoriasis

Objective — to analyse the changes of immunohistochemical expression of Toll-like receptor 9 (TLR9) in skin at psoriasis after systemic immunosuppressive therapy.

Materials and methods. We conducted immunohistochemical study of biopsy material taken from areas of the psoriatic skin rash and intact skin of 43 patients with psoriasis in the dynamics of systemic immunosuppressive therapy. In addition, to compare the results of immunohistochemical research, we undertook a study of biopsy material of skin of front abdominal wall of practically healthy persons of corresponding age (5 patients) that underwent operation (hernioplasty). Immunohistochemical methods for the exposure of expression of CD289 (TLR9) marker were used to determine the character and prevalence of local cellular immune and inflammatory reactions.

Results and discussion. Expression of TLR9 in epidermis is normally more expressed in the basal and spinous cells. It should be noted that expression of receptor is mainly nuclear; the positive painting in the cytoplasm of epithelial cells. A more active expression of TLR9 is determined focally in the epidermis of intact skin of patients with psoriasis before treatment. The number of TLR9-positive cells in epidermis of intact skin after systemic immunosuppressive therapy diminishes considerably. Prevalent localization of these receptors in the basal epidermis is registered topographically. The

layer of epidermis is much thicker, the number of TLR9-positive cells increases in psoriatic skin plaques of patients before treatment. Macrophages which migrate into the dermal papilla vessels have a pronounced positive marker expression. TLR9-positive monocytes and macrophages are determined in vessels and perivascular spaces of the papillary dermis layer. The greatest number of positive cells was observed in the blood vessels, which are in papilla. Massive migration of macrophages in the basal epidermis and contacts of these cells with TLR9-positive epithelial cells are observed when psoriatic process is activated. Weak TLR9-positive reaction, prevailing in the basal epidermis layer, and single positive inflamed cells in the dermis are observed in the skin of patients after treatment. There is a more expressive reaction in the edema of the epidermis. The reaction is negative in areas of compact settlement of epithelial cells.

Conclusions. Patients with psoriasis revealed hypersecretion and hyperproduction by skin epithelial cells of pro-inflammatory biomarkers, TLR9-positive cells, which appear both in the areas affected by psoriatic rash and in intact skin. This indicates permanent stimulation of lymphocytes and macrophages not only in areas of psoriatic plaques, but also in distant regions.

The number of TLR9-positive cells was significantly reduced after systemic immunosuppressive therapy in regions of psoriatic plaque regression and intact skin. TLR9-positive cells expression in the epidermis and dermis of psoriasis patients indicates that an important chain of pathogenesis of this dermatosis is the antigenic stimulation of immune cells that leads to the development of the inflammatory process in the surface areas of skin.

Key words: psoriasis, Toll-like receptors, systemic immunosuppressive therapy, immunohistochemical changes of skin.

Дані про автора:

Степаненко Роман Леонідович, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: rstepanenko_md@mail.ru