

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI 10.31718/2077-1096.19.1.109

УДК 616.517-08

Ємченко Я.О.

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОГО ЗАПАЛЕННЯ В ІМУНОПАТОГЕНЕЗІ ПСОРИАЗУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Псоріаз - одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної упередженості, для якої характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, а також ураження нігтів, суглобів і волосистої частини голови, яке провокується екзогенними і ендогенними факторами та проявляється еритематозно - лускатими елементами, папулами і бляшками. За результатами клініко – епідеміологічних досліджень на псоріаз хворіє біля 3-4 % населення нашої планети, незалежно від статі, віку та етнічної групи, при цьому питома вага цієї патології в загальній структурі шкірних хвороб сягає, за даними різних авторів, від 1% до 40%. Останнім часом про псоріаз говорять, як про системне захворювання через залучення до патологічного процесу не тільки шкіри, суглобів, але і внутрішні органи, називаючи його «псоріатичною хворобою». Причинами розвитку псоріазу є імунологічні порушення і генетичні дефекти. При цьому запалення в шкірі хворих на псоріаз розглядається як аутоімунний процес, в якому ключову роль відіграють сенсibilізовані до кератиноцитів Т-лімфоцити. Одним з найбільш вірогідних аутоантигенів, що ініціюють імунне запалення при псоріазі, можуть бути цитозольні ДНК. Описано функції окремих субпопуляцій імунних клітин та цитокінів в патогенезі псоріазу: дендритних клітин - клітин Лангерганса, плазмацитоїдних дендритних клітин, CD11c + дендритних клітин; Т-лімфоцитів - Т-хелперів 1-го і 17-го типів, цитотоксичних Т-лімфоцитів та Т-регуляторних лімфоцитів. Важлива роль у розвитку рецидивів псоріазу приділяється формуванню в шкірі хворих на псоріаз Т-клітинної пам'яті та інтрадермальній проліферації Т-лімфоцитів. Однак, незважаючи на значне поширення псоріазу та на велику кількість робіт з цієї проблеми, до сих пір немає єдиного погляду на патогенез цього дерматозу. Тому перспективою подальших досліджень є більш поглиблене вивчення імунопатогенезу псоріатичної хвороби, що дозволить виявити нові мішені терапії даного дерматозу.

Ключові слова: псоріаз, патогенез, Т-лімфоцити, дендритні клітини, Т-клітини пам'яті.

Робота є фрагментом НДР «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (№ державної реєстрації 0117U005252).

Псоріаз – розповсюджений хронічний дерматоз, популяційна частота якого, за даними різних авторів, складає від 1 до 5%. Останнім часом спостерігається зростання захворюваності на псоріаз, збільшення кількості тяжких, атипичних, інвалідизуючих та резистентних до терапії форм дерматозу [1].

Все це значно погіршує якість життя пацієнтів, знижує працездатність та соціальну активність хворих на псоріаз, що визначає не тільки медичну, але і соціальну значимість проблеми. В свою чергу псоріаз – це хронічне рецидивуюче, генетично обумовлене, мультифакторне захворювання, з яскраво вираженими шкірними проявами, в основі якого лежить генетично обумовлене порушення кератинізації, викликане гіперпроліферацією і порушенням диференціювання кератиноцитів, що виникає під впливом ендогенних та екзогенних факторів [2]. Основні патологічні зміни шкіри представлені прискореним мітозом епідермоцитів, що носить транзиторийний характер та супроводжується порушенням їх диференціювання. Морфогенез дерматозу ви-

значається порушенням архітектоніки дерми, клітинною активацією і локальною інфільтрацією шкіри запальними клітинами (Т-лімфоцити, нейтрофіли). Виділяють декілька концепцій розвитку дерматозу: інфекційно-імунологічну, генетичну, обмінну та нейроендокринну. В свою чергу бактеріальні та вірусні інфекції здатні сенсibilізувати організм людини через Т-супресори, впливаючи цим на базальну мембрану дерми, викликаючи активацію синтезу циклічних нуклеотидів, що призводить до розвитку гіперпроліферації клітин епідермісу. По результатам багатоцентрових досліджень було визначено кореляційну залежність між площею ураження шкірних покривів, активністю патологічного процесу та рівнем клітинної проліферації [3, 4].

При дії пошкоджуючих або стимулюючих факторів кератиноцити експресують інтерлейкіни (IL) 1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, TNF- α (фактора некрозу пухлин- α), колонієстимулюючі фактори (гранулоцитарний, макрофагальний), TGF- β (трансформуючий фактор росту- β), інтерферони, хемокіни, привертають увагу активованих клітин Лан-

герганса та Т-лімфоцитів в шкіру. Велике значення має активація імунокомпетентних клітин при псоріазі, яка спостерігається вже на ранніх етапах розвитку захворювання [5, 6]. Найпоширенішою є бляшкова форма псоріазу. Патоморфологічні зміни при цій клінічній формі захворювання представлені псоріазиформною гіперплазією епідермісу, гіперпаракератозом, вогнищевим агранульозом і формуванням мікроабсцесів Мунро. Зміни епідермісу обумовлені продукцією каскаду прозапальних цитокінів і факторів росту імунними клітинами, що акумулюють в дермі псоріатичних висипань. Ці медіатори запалення викликають гіперпроліферацію кератиноцитів і, як наслідок, порушення їх диференціювання. На клітинному рівні це характеризується прискореною реорганізацією кератиноцитів та скороченим клітинним циклом, крім того, змінюється процес десквамації. В наслідок того, що клітинно-біологічна ціль диференціювання не досягається або здійснюється неповністю, це призводить до формування неповноцінних кератиноцитів. Завдяки цьому, клітини, які утворюють верхній шар, не встигають відмирати і відлущуватися, а нові кератиноцити нашаровуються товстими наростами гіперкератозу [7, 8]. У дермі спостерігаються розширення і звивистість поверхневої сітки кровоносних судин, неангіогенез та утворення в сосочковій частині переважно периваскулярних лимфоцитарно-гістіоцитарних інфільтратів помірної щільності [9]. Ці процеси опосередковуються, головним чином, активованими Т-лімфоцитами та антигенпрезентуючими клітинами, які синтезують різні хемокини та цитокіни. Така клінічна особливість псоріазу, як лущення, асоційована з гіперкератозом, свербіжем, запаленням та сухістю рогового шару епідермісу [10, 11, 12].

Внаслідок, напевне, генетично детермінованої патологічної проліферативної активності кератиноцитів та метаболічних зрушень відбуваються структурні та патологічні процеси, що включають в себе комплекс імунологічних реакцій шкіри з розвитком тяжкого запального процесу, епідермальною гіперпроліферацією з формуванням аномальної диференціації кератиноцитів. Після активації імунокомпетентних елементів на кератиноцитах і дендритних клітинах, відбувається активація Т-лімфоцитів, які мігрують в шкіру. Хомінг-рецептори, залучені в процес запалення, експресуються на поверхні клітин. Під впливом цитокінів (ІЛ-12, ІЛ-23) зростають субпопуляції деяких функціональних Т клітин. До них відносяться Th1 і Th17 клітини, які в свою чергу, продукують прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-17 та ІЛ-22) [13, 14]. Ці процеси обумовлюють запальну реакцію при псоріазі, яка відбувається за участю імунокомпетентних клітин на місцевому рівні, а саме ендотелію, фібробластів та кератиноцитів, що підсилюють імунну реакцію шкіри через експресію молекул адгезії та інших імунологічних месенджерів. В ре-

зультаті цього каскаду імунопатологічних реакцій виникає міграція нейтрофільних гранулоцитів, що є причиною утворення типових для псоріатичного ураження стерильних епідермальних мікроабсцесів. Збільшена проліферативна активність та аномальне дозрівання кератиноцитів є чинником гіперкератозу, який є характерною патогенетичною рисою псоріазу [15, 16].

Уражені псоріазом ділянки шкіри характеризуються трьома основними патогістологічними змінами: епідермальною гіперплазією, судинною проліферацією та клітинною інфільтрацією. У шкірі виявляється інфільтрація дерми й епідермісу Т-клітинами в поєднанні з підвищеною кількістю дендритних клітин, макрофагів і тучних клітин [17, 18]. Сучасні дані підтверджують головну роль дендритних і Т-клітин у виникненні та тривалості псоріатичних бляшок. Дендритні клітини є складовою частиною імунної системи шкіри. Їх основна роль полягає в обробці та презентації антигенів і продукції цитокінів [19]. У псоріатичних осередках підвищена кількість деяких підтипів дендритних клітин (плазмацитоїдних, CD11c+, епідермальних дендритних), які більш активно стимулюють проліферацію Т-клітин, ніж дендритні клітини шкіри здорової людини [20]. До того ж, відомо, що цитокіни, які секретуються дендритними клітинами (TNF- α , IFN- α і ряд інтерлейкінів: ІЛ-12, ІЛ-23, ІЛ15), є важливими факторами формування псоріатичних папул. Запуск проліферації кератиноцитів починається саме під впливом TNF- α , від якого залежать інтенсивність і тривалість запального псоріатичного процесу. Слід зазначити, що TNF- α сприяє міграції клітин у вогнище запалення, підсилює фагоцитоз і антитілозалежну цитотоксичність нейтрофілів, впливає на клітинну проліферацію й інфільтрацію псоріатичних бляшок [21]. При псоріазі спостерігається збільшення Т-лімфоцитів з депресією співвідношення CD4+/CD8+, що корелює з тяжкістю клінічних проявів захворювання [22]. Виявляється підвищення вмісту CD3+, CD4+, CD8+ Т-лімфоцитів, що експресують ранні (CD25+) та пізні (HLA-DR1) активаційні антигени, зниження CD4+, CD45+RA і CD31+(PECAM-1) лімфоцитів. У ділянці псоріатичних бляшок Т-лімфоцити присутні в усіх шарах епідермісу та дерми. CD4+ і CD8+ клітини з переважанням Т-хелперів знаходяться у співвідношенні, близькому до такого в периферичній крові [23]. Дослідження останніх років показали, що одним з факторів розвитку псоріазу є порушення ангіогенезу, провідним проангіогенним чинником якого є васкулоендотеліальний фактор зросту (VEGF). При псоріатичних ураженнях збільшуються синтез VEGF та експресія рецепторів VEGF 1 і 2. Значення VEGF як ключового посередника між ангіогенезом і запаленням при псоріазі підтверджується гіперекспресією VEGF в ураженій шкірі [24, 20]. При прогресуванні псоріатичного процесу відбувається зниження активності антиоксидантних ферментів і рівня

неферментних антиоксидантів з накопиченням продуктів перекисного окислення ліпідів. У хворих на псоріаз деякі автори встановили зниження активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази в крові та ураженому псоріазом епідермісі [25]. При імунохімічному дослідженні ураженої шкіри хворих на псоріаз виявлено збільшення кількості Т-лімфоцитів (CD3 +) в 6-10 разів в ділянці висипань у порівнянні зі шкірою здорових людей. Близько 2/3 Т-лімфоцитів представлені CD4 + клітинами, які зустрічаються виключно в дермі, розташовуючись групами, і цитотоксичними лімфоцитами (CD8 +), що локалізуються розсіяно - близько 1/4 в епідермісі і 3/4 - в сосочковій дермі. CD4 + лімфоцити складаються з субпопуляцій Т-хелперів 1-го і 17-го типів (Th1 і Th17), а також Т-регуляторних клітин (T-reg). Т-регуляторні клітини складають близько 20-25% всіх Т-клітин і зустрічаються переважно в сосочках дерми у складі інфільтратів. Більше 90% всіх Т-лімфоцитів несуть на своїй поверхні молекулу CD45RO, що свідчить про зрілість цих клітин і проходження ними в лімфоїдних органах антигенспецифічного диференціювання. Після завершення запалення та регресу псоріатичних висипань в шкірі зберігається частина цих лімфоцитів, формуючи імунну пам'ять. Тоді, як резидентні Т-клітини пам'яті, що зберігають інформацію про певний антиген, є невід'ємною частиною адаптивного імунітету. Вони накопичуються в організмі протягом усього життя, концентруючись переважно в прикордонних тканинах (шкіра, шлунково-кишковий тракт), і виконують функцію імунного бар'єра. Молекули-адресини CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen - антиген лімфоцитів, асоційованих зі шкірою) і CCR4 (C-C chemokine receptor type 4 - C-C рецептор хемокіну 4), розташовані на поверхні дермальних CD45RO + клітин пам'яті, утримують їх в шкірі. Т-клітини пам'яті є субстратом довічної персистенції псоріазу та приймають участь у розвитку аутоімунного запалення при кожному рецидиві псоріазу. Роль імунної Т-клітинної пам'яті в патогенезі псоріазу була продемонстрована в експерименті на імунодефіцитних мишах. Після пересадки їм здорової на вигляд шкіри хворих на псоріаз, що містила CD45RO + лімфоцити, у мишей розвивалися псоріатичні висипання [26]. Дендритні клітини (ДК) представлені в шкірі хворих на псоріаз плазмацитоїдними ДК (CD123 +) і численною популяцією ДК мієлоїдного походження, до яких відносяться кілька різновидів ДК. Це клітини Лангерганса (Юні ДК, Langerin +, CD1a +), які у здорових людей і у хворих на псоріаз в період ремісії розташовуються в нижніх шарах епідермісу і з'єднуючись своїми відростками, утворюють сітку. У прогресуючий період захворювання вони в значній кількості зустрічаються в сосочковій дермі. CD11c + клітини (TNF- α / iNOS-продукують ДК) локалізуються переважно в складі дермальних інфільтратів,

їх чисельність еквівалентна всім Т-лімфоцитам. Близько 10% мієлоїдних ДК становлять зрілі CD83 + клітини, розташовані в дермі в ділянці епідермо-дермального зчленування і епідермісі [27]. Запальний процес при псоріазі носить аутоімунний характер. Формування і зростання псоріатичних висипань відбуваються при збільшенні в ураженій шкірі кількості Т-клітин, в тому числі і шляхом їх інтрадермальної проліферації. При загостреннях псоріазу висипання часто розвиваються на тих місцях, де ще недавно існували псоріатичні бляшки. Кількість CD45RO + клітин на цих ділянках шкіри, зовні незмінений, в кілька разів перевищує їх чисельність у здорових людей. Ймовірно, специфічні для псоріазу резидентні Т-клітини пам'яті, що залишилися в шкірі після першої маніфестації захворювання, приймають безпосередню участь у всіх наступних рецидивах хвороби [22].

Останнім часом в якості найбільш ймовірного аутоантигена, ініціюючого цитозольне запалення при псоріазі, розглядаються цитозольні ДНК. У нормі молекула ДНК в клітині знаходиться тільки в ядрі, невеликі фрагменти присутні в мітохондріях. У цитоплазмі ДНК може зустрічатись при патологічно підвищеній проникності ядерної мембрани, механічних або імунних пошкодженнях та при захопленні кератиноцитами ДНК сусідніх зруйнованих клітин. Цитозольна ДНК стимулює продукцію кератиноцитами IL-1 β і інтерферонів (IFN) I і II типів плазмацитоїдними ДК. При цьому IL-1 β , що вивільняється, індукує запальний процес, а IFN через фактори транскрипції (STAT-1, -2, NF- κ B і ін.) активують велику кількість IFN-стимульованих генів, що кодують медіатори запалення. Цитокин IL-1 β активує антигенпрезентуючі властивості ДК за рахунок посилення синтезу антигенів системи HLA I і II класів. Крім того, IFN I і II типів підвищують експресію на поверхні мієлоїдних ДК костимулюючих молекул - CD40, CD80, CD86, які беруть участь в активації Т-лімфоцитів, а також впливають на баланс Th1 / Th2, сприяючи розвитку Th1-відповіді [23; 25]. Також часта локалізація псоріатичних висипань в ділянці волосистої частини голови, ліктьових і колінних суглобів пов'язана з травматизацією цих ділянок шкіри і пошкодженням кератиноцитів, що призводить до виходу ДНК в цитозоль. Аналогічним чином пояснюється розвиток ізоморфної реакції. Важливу роль в підвищенні імунності цитозольних ДНК при псоріазі відіграють антимікробні пептиди. Зокрема, кателіцидин LL-37 - універсальний модулятор запалення, утворює в цитоплазмі клітини комплекс з молекулою ДНК і сприяє її транспортуванню в ендоцитозомі, де локалізуються ДНК-сенсори TLR9. Таким чином, реакція вродженого імунітету на цитозольну ДНК, спрямована на елімінацію з організму чужорідного антигену у хворих на псоріаз внаслідок генетично детермінованих збоїв в роботі імунної системи, може стати початковим етапом порушень ауто толерантності і розвитку

аутоімунного запалення.

В даний час, вивчена роль окремих субпопуляцій імунних клітин в патогенезі псоріазу. Ініціація імунної відповіді відбувається в епідермісі на ДНК-сенсорах кератиноцитів. Сигнал активації від кератиноцитів отримують клітини Лангерганса, які захоплюють провокуючий антиген та переміщуються в дерму, де вони втягують в запалення плазмацитоїдні ДК, які зустрічаються в шкірі хворих на псоріаз переважно на початкових етапах запального процесу. Ці клітини секретують в значній кількості α -, β - і γ -IFN, які викликають міграцію Т-лімфоцитів в псоріатичні папули [27]. Активація клітин Лангерганса після переміщення в дерму супроводжується їх диференціюванням в дермальні мієлоїдні ДК, зміною імунофенотипу та втратою фагоцитуючих властивостей. Такі ДК мігрують в регіонарні лімфатичні органи, де в якості антигенпрезентуючих клітин беруть участь в антигенспецифічному диференціюванні проліферуючих наївних Т-лімфоцитів, забезпечуючи розвиток адаптивної імунної відповіді [25]. CD11c + ДК представляють одну з найбільш чисельних популяцій, що зустрічаються в шкірі хворих на псоріаз. При цьому моноцити в значній кількості мігрують в дерму, накопичуються в псоріатичній папулі і диференціюються в CD11c + ДК. Збільшення чисельності CD11c + клітин у хворих на псоріаз спостерігається тільки в шкірі, а не в периферичній крові, що свідчить про їх інтрадермальне диференціювання. Ці клітини є основним джерелом синтезу головного цитокіну запалення - TNF- α і індукційної синтази оксиду азоту (iNOS), в зв'язку з чим отримали назву TNF- α / iNOS-продукуючі ДК (T_H-DCs). Фермент iNOS за допомогою утворення оксиду азоту викликає виражену вазодилатацію судин дерми в ділянці псоріатичних висипань [26].

В свою чергу Т-лімфоцити (CD4 + і CD8 +) з лімфатичних вузлів після проходження диференціювання, потрапляють в шкіру. Лімфоцити Th1 продукують в шкірі хворих на псоріаз ряд прозапальних цитокінів, серед яких ключовим є γ -IFN. Роль Th1 клітин на самих ранніх етапах запалення зводиться до посилення і розширення цього процесу та залученню до нього інших клітин-учасників. За допомогою синтезованого γ -IFN, контролюючи транскрипцію групи інтерферонстимулюючих генів, Th1 викликають посилений синтез оточуючими клітинами (кератиноцитами, фібробластами, ендотеліоцитами і ін.) хемокинів, молекул адгезії, прозапальних цитокінів та інших біологічно активних речовин. Завдяки хемокінам (CCR5, CXCL9, CXCL10, IL-8) в шкірі в ділянці утворення псоріатичної папули концентрується значна кількість імунних клітин, представлених головним чином різними субпопуляціями Т-лімфоцитів, ДК, моноцитами і нейтрофільними лейкоцитами. TNF- α і IL-6 є важливими медіаторами гострої фази запалення [25]. Th17 лімфоцити, що виявляються у шкірі хворих

на псоріаз, приймаючи участь в запальному процесі асоційованому з розвитком аутоімунної відповіді [23]. В свою чергу, Th17 теж займають важливе місце в патогенезі псоріазу, їх участь в запальному процесі надає йому специфічний характер і призводить до розвитку клінічних проявів, характерних для даного дерматозу. Глобальні генетичні дослідження виявили асоціацію між розвитком псоріазу та поліморфізмом генів IL-23R і TRAF3IP2, що регулюють чисельність і активність субпопуляції Th17 [24]. Досвід застосування антитіл, які блокують загальну субодиночку IL-12/IL-23, цитокін IL-17 або його рецептор IL-17R, продемонстрував їх високу ефективність в терапії псоріазу [26]. Th17 експресують фактор транскрипції RORC, рецептор до IL-23, хемокіновий рецептор CCR6 і рецептор до лектину CD161. Диференціація в Th17 відбувається з попередників - CD4 + CD161 + клітин в присутності IL-1 β і IL-23. Зрілі Th17 продукують прозапальні цитокіни, такі як IL-17 і IL-22. IL-17, що складається з мономерів IL-17A і IL-17F, здатний зв'язуватися з рецептором до IL-17, що експресується на кератиноцитах, ендотеліоцитах, Т-лімфоцитах, моноцитах, фібробластах. Результатом цієї взаємодії є посилення продукції цитокінів IL-6 і IL-8. Секреція IL-8, що є хемоаттрактантом для нейтрофільних лейкоцитів, викликає накопичення цих клітин в ділянці псоріатичних висипань і утворення мікроабсцесів Мунро [27]. В свою чергу IL-22 і IL-17 викликають гіперпроліферацію і порушення диференціювання кератиноцитів, що призводить до розвитку гіперплазії епідермісу, агранульозу і гіперпаракератозу [25]. Тоді як, IL-17 сприяє експресії більшості хемокинів, які залучають у вогнище запалення Т-лімфоцити, моноцити і ДК. Під впливом IL-17 на фібробластах з'являються хемокини CXCL13 і CCL19, що призводять до міграції в дерму лімфоцитів і можуть індукувати формування ектопічної лімфоїдної тканини, в якій відбувається утворення нових аутореактивних Т-лімфоцитів [27]. CD8+ лімфоцити хворих на псоріаз взаємодіють в лімфоїдних органах і шкірою з антигенпрезентуючими ДК і стимулюють продукцію ними IL-12 (субодиночки IL-12p70). Секреція цього цитокіну викликає диференціювання наївних Т-клітин в Th1, значне збільшення їх чисельності і пригнічення утворення Th2. Іншою важливою функцією CD8 + клітин в псоріатичних бляшках, що утворюються є їх участь у швидкому диференціюванні моноцитів, мігруючих в уражену шкіру з периферичної крові, в CD11c + ДК [24].

Не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріатичної хвороби та розробки нових патогенетично обумовлених методів лікування псоріазу, залишається остаточно не вирішеною. В зв'язку з тим, що клітини імунної системи мають високу пластичність - здатність однієї субпопуляції швидко змінювати фенотип і диференціюватися в іншу клітинну лінію. Тому, здатність Т-лімфоцитів диференціювати в суб-

популяції Th1, Th2, Th17 або T-reg не є остаточною і безповоротною. Тож, під дією факторів мікрооточення цитокиновий профіль лімфоцитів, який визначає функціональну належність цих клітин, може полярно змінюватися. В свою чергу Th17 в присутності IL-12 і/або TNF- α набувають проміжний цитокиновий профіль Th1 / Th17 клітин, продукуючи одночасно γ -IFN і IL-17, або демонструє властивості Th1 клітин, які не синтезують IL-17, а продукують γ -IFN. На відміну від класичних Th1 нова субпопуляція клітин експресує молекулу CD161 і володіє більш високим запальним потенціалом, а збільшення чисельності цих клітин корелює з прогресуванням хвороби. В іншому дослідженні показано, що T-регуляторні клітини (FOXP3 +), які є імуносупресорами, повинні стримувати експансію Th17 і пригнічувати аутоімунні реакції, в псоріатичних вогнищах в умовах високого вмісту IL-23 самі диференціюються в клітини, що продукують IL-17A (фенотип CD4 + IL-17A + FOXP3 +). В результаті цього аутоімунне запалення, опосередковане Th17, не зупиняється, а продовжує розвиватися. Здатністю до подібної трансформації в більшій мірі мають T-лімфоцити хворих з важкими формами псоріазу, ніж у пацієнтів з легким перебігом хвороби і у здорових осіб. Певні труднощі у вивченні імунопатогенезу псоріазу пов'язані з тим, що ключові цитокини, які продукуються в ході запалення, дають численні ефекти і регулюють найрізноманітніші процеси. У більшості цих медіаторів немає суворої приналежності до одного типу клітин і чіткої нозологічної специфічності, більшість з цих пептидів бере участь в розвитку різних запальних захворювань, а секретують їх різні популяції клітин. Різні комбінації цих цитокинів, детерміновані генетично, визначають поліморфізм клінічних проявів псоріазу. Тож, розширення знань в області молекулярно-генетичних та імунологічних основ патогенезу псоріазу необхідні для створення і вдосконалення нових підходів у формуванні терапевтичної стратегії у лікуванні та профілактиці рецидивів псоріазу, що дасть можливість розширити уявлення про механізми розвитку дерматозу. Отже, перспективним методом лікування псоріазу може виявитися розробка біологічних молекул, спрямованих на усунення специфічних T-клітин пам'яті при псоріазі, які підтримують персистенцію захворювання і беруть участь в розвитку аутоімунного запалення.

Література

1. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Analiz zahvoryuvanosti ta pshirenosti na psoriiaz v Ukraїni ta v Poltav's'kiy oblasti [Analysis of the incidence and prevalence of psoriasis in Ukraine and in the Poltava region]. Aktual'ni problemi suchasnoї medicini: Visnik ukraїns'koї medichnoї stomatologichnoї akademii. 2014; 3 (47):72-76. (Ukrainian).
2. Kamylov FK, Mufazalova NA, Kapuler OM. Tsytokinoviy dysbalans v ymnonopatoheneze psoriaza. Fundamentalni doslidzhennia [Cytokine disbalance in the immunopathogenesis of psoriasis]. 2015; 1 (5):1065-71. (Russian).
3. Hayrutdinov VR. Rol immunnoy sistemy kozhi v patogeneze psoriaza. Immunopatol, allergol, infektol [The role of the skin's immune system in the pathogenesis of psoriasis]. 2012; 2: 54-62. (Russian).
4. Yemchenko Ya, Ischeykin K. Deiaki spilni aspekty patohenezu psoriazu ta metabolichnogo sindromu. Svit medytyny ta biolohi [Some common aspects of the pathogenesis of psoriasis and metabolic syndrome]. 2013; 1:176-180. (Ukrainian).
5. Yemchenko Ya. Osobennosti klinicheskogo techeniya psoriaza u bol'nyh s soputstvuyuschim metabolicheskim sindromom v zavisimosti ot urovnya sistemnogo vospaleniya [Peculiarities of the clinical course of psoriasis in patients with concomitant metabolic syndrome depending on the level of systemic inflammation]. Georgian Medical News. 2014; 11 (236):43-47. (Ukrainian).
6. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. J. Intern. Med. 2008; 263: 336-52.
7. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. Eur. J. Clin. Nutr. 2003; 57: 201-8.
8. Mohammadreza B. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11(2): 20-24.
9. Yemchenko Ya. Stan sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoy hvoroboyu sredn'ogo stupenya tyazhkosti iz suputnim metabolichnim sindromom [Condition of systemic inflammation in patients with psoriatic disease of moderate severity with concomitant metabolic syndrome]. Simeynna medicina. 2016; 2: 148-150. (Ukrainian).
10. Kaydashev IP. Aktyvatsiia NF-kB pry metabolichnomu sindromi [NF-kB-activation as a molecular basis of pathological process by metabolic syndrome]. Fiziologichnyi zhurnal 2012; 58(1): 93-101. (Ukrainian).
11. Yemchenko Ya. Riven pokaznykiv sistemnogo zapalennya u khvorykh na psoriiaz obtiazheniy metabolichnym sindromom [The level of indicators of systemic inflammation in patients with psoriasis burdened with metabolic syndrome]. Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii imeni M.O.Torsueva. 2018; 1 (38):31-35. (Ukrainian).
12. Gratchev A, Kzhyskowska J, Köthe K, Muller-Molinet I, Kannoakadan S, Utikal J, Goerdts S. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. Immunobiology. 2006; 211(6-8):473-86.
13. Brikos C, O'Neill LA. Signaling of toll-like receptors. Handb Exp Pharmacol. 2008; 183: 21–50.
14. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 84-91.
15. Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, Shai I, Kloting N, Stumvoll M, Bashan N, Rudich A. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. J. Clin. Metab. 2007; 92(3): 2240-7.
16. Boyman O, Conrad C, Tonel G. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. Trends Immunol 2007; 28: 51-7.
17. Chong SZ, Wong KL, Lin G, et al. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/INOS-producing dendritic cells. Eur J Immunol 2011; 41 (6): 1639-51.
18. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. Sci Transl Med 2015; 7 (269):269-274.
19. Savchenko LV, Kaydashev IP. Indyvidualnyi pidkhid do likuvannia khvorykh na ozhyrinnia KhOBL mozhe zmenshyty antropometrychni pokaznyky, riven sistemnogo zapalennya ta polipshyty yakist zhyttia. [Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce antropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life.]. Wiadomosci lekarskie. 2018; 71(3): 451-9. (Ukrainian).
20. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Zalezhnist' kliniko-laboratornih pokaznykiv vid rivnyia sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoy hvoroboyu [Dependence of clinical and laboratory parameters on the level of systemic inflammation in patients with psoriatic disease]. Mir medicyny i biologii. 2014; 3 (45):40-3. (Ukrainian).
21. Babak OYa, Yarmish NV, Shkol'nik VV. Ozhyrinnya yak puskoviy mehanizm adipocitokinovogo kaskadu [Obesity as a trigger mechanism of the adipocytokine cascade]. Medicina transportu Ukraїni. 2012; 2: 94-9.
22. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015 Nov; 64:66-73.
23. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, et al. Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. Trends Immunol 2009; 30 (10): 494-501.
24. Ouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. Immunol Rev 2008; 226: 87-102.

25. Cosmi L, Liotta F, Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164 (3): 171-7.
26. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203: 77-87.
27. Hsu HC, Yang P, Wang J. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008; 9: 166-75.

Реферат

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Емченко Я.А.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, Т-лимфоциты, дендритные клетки, Т-клетки памяти.

Псориаз - одно из наиболее распространенных хронических рецидивирующих мультифакторных заболеваний кожи с доминированием генетической предрасположенности, для которого характерны гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение процесса кератинизации на фоне воспалительной реакции в дерме, а также поражения ногтей, суставов и волосистой части головы. По результатам клинико-эпидемиологических исследований псориазом болеет около 3-4% населения нашей планеты, независимо от пола, возраста и этнической группы, при этом удельный вес этой патологии в общей структуре кожных болезней достигает, по данным разных авторов, от 1% - до 40%. В последнее время все чаще о псориазе говорят как о системном заболевании из-за вовлечения в процесс не только кожи, но и суставов, ряда внутренних органов, называя его «псориатической болезнью». Причиной развития псориаза и абдоминального ожирения является иммунологические нарушения и генетические дефекты. При этом воспаление в коже больных псориазом рассматривается как аутоиммунный процесс, в котором ключевую роль играют сенсибилизированные к кератиноцитам Т-лимфоциты. Одним из наиболее вероятных аутоантигенов, инициирующих иммунное воспаление при псориазе, может являться цитозольная ДНК. Описаны функции отдельных субпопуляций иммунных клеток и эффекты секретируемых ими цитокинов в патогенезе псориаза: дендритных клеток — клеток Лангерганса, плазмацитоидных дендритных клеток, CD11c+ дендритных клеток; Т-лимфоцитов — Т-хелперов 1-го и 17-го типов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-регуляторных лимфоцитов. Важная роль в развитии рецидивов псориаза отводится формированию в коже больных Т-клеточной памяти и интрадермальной пролиферации Т-лимфоцитов. Однако, несмотря на широкое распространение псориаза и на большое количество работ по этой проблеме, до сих пор нет единого взгляда на патогенез этого дерматоза. Поэтому перспективой дальнейших исследований является более углубленное изучение иммунопатогенеза псориатической болезни, что позволит выявить новые мишени терапии данного дерматоза.

Summary

THE ROLE OF LOCAL INFLAMMATION IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

Yemchenko Ya.

Key words: psoriasis, pathogenesis, T-lymphocytes, dendritic cells, memory T-cells.

Psoriasis is one of the most prevalent chronic recurrent multifactorial diseases of the skin with a predominance of a genetic factor characterized by hyperproliferation of epidermal cells, the keratinisation impairment against the background of inflammatory reactions in the dermis, as well as lesions of the nails, joints and scalp, provoked by exogenous and endogenous factors. This disease can also be characterized by erythema, scaly elements, papules and plaques. According to the results of clinical and epidemiological research, about 3 – 4% of the population worldwide is diagnosed to have psoriasis, regardless of gender, age and ethnic group. The share of this pathology in the overall structure of skin diseases reaches from 1% - to 40%, according to various authors. They consider psoriasis as a systemic disease involving not only the skin, but also joints and viscera, and call it as a “psoriasis disease”. The causes of psoriasis are immunological disorders and genetic defects. Recently inflammation in the skin of psoriasis patients is considered as an autoimmune process, in which a key role is played by T-cells sensitized to keratinocytes. One of the most probable self-antigens that trigger an immune inflammation in psoriasis may be cytosolic DNA. We describe the functions of the subpopulations of immune cells and the effects of secreted cytokines in the pathogenesis of psoriasis: the dendritic cells — Langerhans cells, plasmacytoid dendritic cells, CD11c+ dendritic cells; T-cells — T helper type 1 and 17, cytotoxic T lymphocytes, T-regulatory lymphocytes. The development of T-cell memory and intradermal proliferation of T-cells in the skin of patients plays an important role in the development of relapses of psoriasis. Therefore, the goal of further research is to carry out more in-depth study of the immunopathogenesis of psoriatic disease that will reveal new targets for the treatment of this dermatosis.