

## ИММУНОМОРФОЛОГИЯ И МОРФОГЕНЕЗ ОЧАГОВ ПОРАЖЕННОЙ КОЖИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

А.А. КУБАНОВА, О.Р. КАТУНИНА

### Immunomorphology and morphogenesis of affected skin foci at psoriasis

А.А. KUBANOVA, O.R. KATUNINA

#### Об авторах:

А.А. Кубанова — директор ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор  
О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», к.м.н.

В статье приведены сведения о патогенетической роли различных иммунокомпетентных клеток в формировании иммунного воспаления в коже больных псориазом, являющегося одним из значимых факторов развития псориаических высыпаний при обострении этого заболевания. Изучено содержание CD4+ хелперных лимфоцитов, CD8+ супрессорно-цитотоксических лимфоцитов, CD1a+ клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток в пораженной коже больных псориазом. Установлено, что развитие иммунного воспаления в коже больных псориазом происходит с вовлечением клеток врожденного (CD1a+ клетки Лангерганса) и адаптивного (CD4+ и CD8+ Т лимфоциты) иммунитета, количество которых достоверно повышается.

*Ключевые слова:* псориаз, врожденный и адаптивный иммунитет.

The article provides information about the pathogenic role of different immunocompetent cells in forming an immune inflammation in the skin of psoriasis patients, which is one of the most important factors in the development of psoriatic eruptions in case of exacerbation of the disease. The contents of CD4+ helper lymphocytes, CD8+ suppressor/cytotoxic lymphocytes, CD1a+ Langerhans cells and HLA-DR+ cells in the affected skin in psoriasis patients were analyzed. It was revealed that the development of an immune inflammation in the skin of psoriasis patients involves cells of congenital (CD1a+ Langerhans cells) and adaptive immunity (CD4+ and CD8+ T lymphocytes), and their number grows.

*Key words:* psoriasis, congenital and adaptive immunity.

По мнению большинства отечественных и зарубежных исследователей [1—5], псориаз относится к числу дерматозов, имеющих хроническое рецидивирующее течение и мультифакториальную природу, и характеризуется появлением распространенных высыпаний, располагающихся на коже туловища и волосистой части головы, нередко сопровождается вовлечением в патологический процесс суставов. Кожный процесс при псориазе характеризуется мноморфностью и, как правило, распространенностью высыпаний. Первичным морфологическим элементом заболевания является папула, в основе формирования которой лежит гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов с последующим развитием воспалительной инфильтрации в дерме, опосредованной активированными Т-клетками [6].

Важная роль в патогенезе заболевания принадлежит генетическим, нейроэндокринным и обменным нарушениям. В то же время исследованиями последних лет установлена значимая патогенетическая роль иммунного воспаления [7]. Несмотря

на то, что за предшествующие годы многими исследователями достигнут значительный прогресс в изучении иммунопатогенеза псориаза [8—15], вопрос о роли иммунокомпетентных клеток, локализованных в эпидермальном и дермальном компартментах кожи в формировании воспалительного инфильтрата, остается недостаточно изученным.

Кожа человека не имеет собственных лимфоидных скоплений и не является органом иммунной системы, однако наличие в ней клеток, принадлежащих к иммунной системе, количество которых увеличивается при патологических состояниях, свидетельствует о вовлеченности кожи в сферу выполнения иммунных функций [19]. В начале 80-х годов J.W. Streilein [22] сформулировал понятие о наличии, роли и функции лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT — skin associated lymphoid tissue), основу которой составляют антигенпрезентирующие клетки эпидермиса, Т-лимфоциты дермы, тропные к эпидермису, кератиноциты и регионарные лимфоузлы (рис. 1). Многочисленными исследованиями [16—21] было установлено, что в коже человека присутствуют иммунокомпетентные клетки, необходимые для реализации иммунных реакций как немедленного, так и замедленного типов. По мнению DeBenedictis C. et al. [20], иммунный

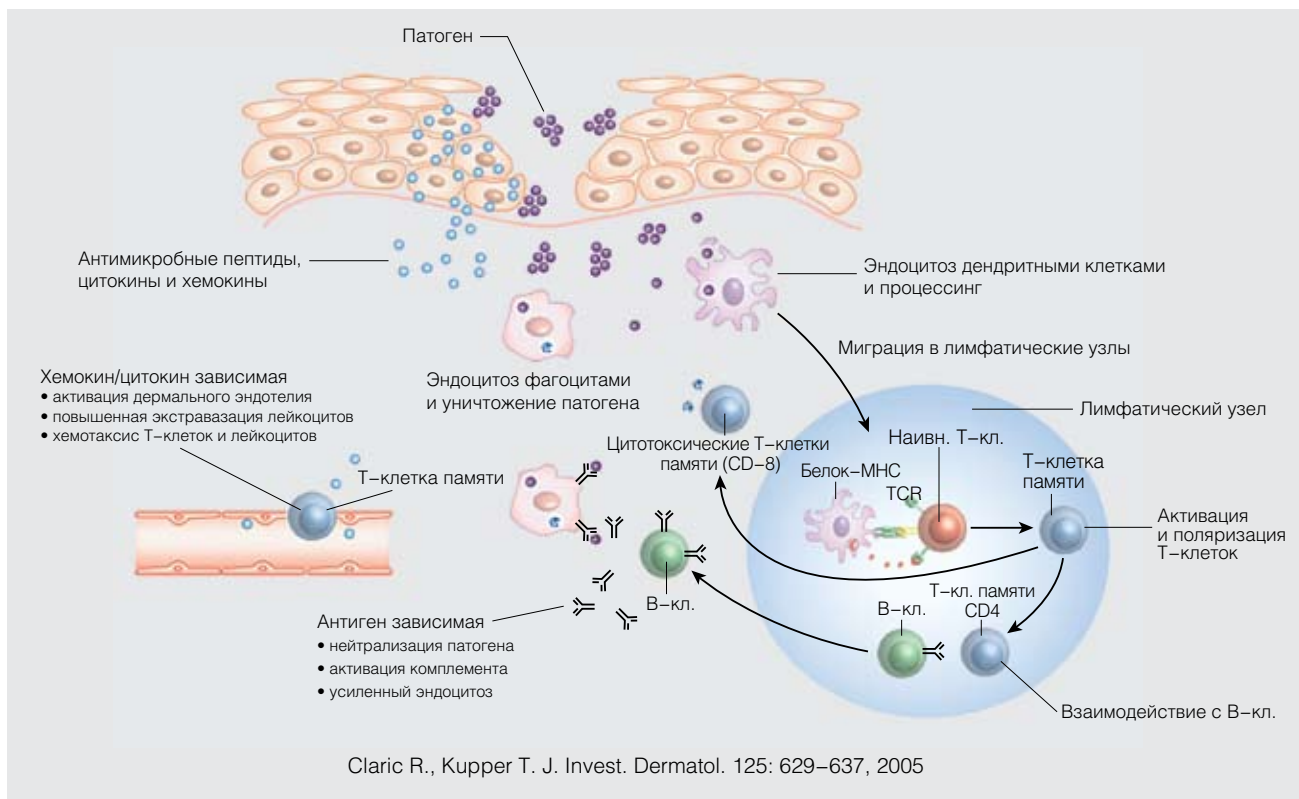


Рис. 1. Схема иммунного ответа в коже согласно представлениям о SALT

надзор в коже осуществляется при синергичном взаимодействии механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Систему врожденного иммунитета в коже представляют кератиноциты, клетки Лангерганса, дендритные клетки, тканевые базофилы, макрофаги и нейтрофильные лейкоциты. Т- и В-лимфоциты кожи являются компонентами адаптивного иммунитета (таблица 1). Врожденный иммунитет является наиболее древней в эволюционном отношении системой иммунологической защиты человеческого организма и не обладает строгой специфичностью по отношению к антигенам, не способен сохранять память о контакте с ними [23]. Таким образом, функция врожденного иммунитета заключается главным образом в регистрации сигналов опасности. Для дальнейшей иммунной защиты в организме человека возникает её новый уровень, известный как адаптивный или приобретенный иммунитет. В отличие от врожденного иммунитета, адаптивный иммунитет не наследуется, а формируется в течение жизни человека как совокупность иммунных реакций и базируется на функционировании Т- и В-лимфоцитов [24]. Важнейшей функцией адаптивного иммунитета является формирование иммунологической памяти. Она заключается в более быстром и эффективном ответе при повторном поступлении в организм антигена [25].

Процесс формирования иммунологической памяти реализуется путем воспроизведения клона высокоаффинных Т-клеток, специфичных по отношению к конкретному антигену. Ранее исследователи трактовали функционирование врожденного иммунитета вне связи с адаптивным иммунитетом [26, 27]. В последние годы появились работы, в которых было установлено, что врожденный иммунитет участвует в процессах распознавания и элиминации антигенов и играет важную роль в индукции адаптивного иммунитета [28, 29].

Т-лимфоциты наряду с В-лимфоцитами являются компонентом адаптивного иммунитета и представлены двумя классами клеток: хелперными (CD4+) и супрессорно-цитотоксическими (CD8+) лимфоцитами. Согласно существующим данным литературы [19, 30] эти клетки в небольшом количестве присутствуют в коже здоровых лиц и локализуются в дерме, вокруг капилляров поверхностного сосудистого сплетения, осуществляя непрерывное сканирование дермо-эпидермальной границы для распознавания антигенного состава окружающих тканей [20, 31].

Клетки Лангерганса, являющиеся компонентом врожденного иммунитета, в коже здоровых лиц присутствуют в эпидермисе, небольшое их количество обнаруживают в дерме [32]. Они имеют тело, от 2-х до 12-ти отростков, благодаря чему увеличивается

Таблица 1

## Характеристика функций и компонентов врожденного и адаптивного иммунитета

	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Функция	<ul style="list-style-type: none"> <li>— немедленная регистрация сигналов опасности</li> <li>— примитивное распознавание антигенов</li> <li>— повторное воздействие не влияет на характер ответа</li> <li>— презентация антигенов</li> <li>— синтез антимикробных белков, хемоаттрактантов и цитокинов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— специфичный иммунный ответ</li> <li>— создание клона высокоаффинных Т-клеток, специфичных по отношению к конкретному антигену</li> <li>— создание иммунологической памяти</li> <li>— иммунологическая память усиливает повторный иммунный ответ</li> <li>— распространение защиты на другие ткани</li> </ul>
Компоненты	<ul style="list-style-type: none"> <li>кератиноциты</li> <li>клетки Лангерганса</li> <li>дендритные клетки</li> <li>тканевые базофилы</li> <li>макрофаги дермы</li> <li>нейтрофильные лейкоциты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Т-лимфоциты</li> <li>В-лимфоциты</li> </ul>

клеточная поверхность, и отличаются от других типов дендритных клеток наличием цитоплазматических гранул Бирбека [33]. Функция клеток Лангерганса заключается в эндоцитозе пептидных фрагментов антигена, обработке (процессинге) их и последовательном встраивании белковых фрагментов в молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR). Молекула главного комплекса гистосовместимости представляет собой группу мембранных гликопротеидов, обеспечивающих уникальность каждого организма. Функционально молекула главного комплекса гистосовместимости обеспечивает способность специфически различать молекулы друг от друга при клеточных взаимодействиях [34]. Обработка (процессинг) и связывание антигена с молекулой HLA-DR обеспечивают распознавание антигена Т-клетками. Результатом взаимодействия молекулы HLA-DR и Т-клеточного рецептора является дифференцировка Т-клеток с последующей миграцией в кожу и формированием воспалительного Т-клеточного инфильтрата.

Изучение патогенетической роли Т-лимфоцитов в формировании иммунного воспаления в коже больных псориазом, являющегося одним из значимых факторов развития заболевания, явилось предметом многочисленных исследований отечественных и зарубежных ученых. В исследованиях Bos J.D. et al. [35] и Baker B.S. [36] были получены данные о том, что развитие заболевания и появление высыпаний у больных псориазом сопровождается увеличением в коже количества Т-лимфоцитов. Mueller W. [37] и Nicolas J.F. [38] приводили наблюдения об уменьшении их количества при разрешении высыпаний на фоне лечения циклоспорином-А и моноклональными антителами против CD4. В опытах с ксенотрансплантантами моделями на мышах с комбинированным иммунодефицитом [39] было показано, что пересаженная SCID мышам видимо неизменная кожа больного псориазом трансформируется в очаг, подобный

псориазическому, после введения аутологичных CD4+ Т-лимфоцитов, полученных от того же самого больного и активированных *in vitro*. В работах Eedy D.J. [40] и Gardembas-Pain M. [41] было описано появление высыпаний у реципиентов, которым проводилась трансплантация костного мозга, полученного от доноров, страдающих псориазом. В работе Грибовой А.А. [12] указано на связь характерных для псориаза воспалительных процессов с высокой насыщенностью пораженной кожи клетками макрофагально-лимфоидного ряда и преобладанием CD4+ лимфоцитов. В исследованиях Охлопкова В.А. [13], Пинсон И.Я. [14] было установлено повышенное содержание Т-лимфоцитов в воспалительных инфильтратах.

Изучение антигенпрезентирующей функции дендритных клеток у больных псориазом проводится относительно недавно. Многие авторы приводят неоднозначные и противоречивые данные о функции и количестве клеток Лангерганса в пораженной коже больных псориазом: Haftek *et al.* [42] сообщали, что количество ОКТ6-положительных клеток Лангерганса у больных псориазом было уменьшено. Deguchi *et al.* [43] продемонстрировал, что количество CD1a+ эпидермальных клеток Лангерганса в очагах пораженной кожи незначительно отличалось от такового у здоровых лиц. Исследования Zhang M. *et al.* [44] и Gilleaudeau *et al.* [45] показали, что количество CD1a+ клеток Лангерганса было увеличено в очагах пораженной кожи по сравнению с кожей здоровых лиц и видимо непораженной кожей у больных псориазом.

Сообщения об изучении экспрессии молекул HLA-DR у больных псориазом немногочисленны [13, 46]. Gottlieb A.B. *et al.* [46] методом двойной метки выявляли эту молекулу не только на клетках Лангерганса, но и на кератиноцитах и Т-лимфоцитах, в то время как экспрессия данной молекулы на кератиноцитах в участках видимо здоровой кожи отсутствовала.

Таким образом, изучение распределения и количественного содержания в эпидермальном и дермальном слоях кожи субпопуляций хелперных и супрессорноцитотоксических Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток, обеспечивающих функционирование врожденных и приобретенных механизмов иммунитета в коже, позволит определить их роль в механизмах иммунопатогенеза этого заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологии и морфогенеза псориатических высыпаний, роли врожденного и адаптивного иммунитета в формировании иммунного воспаления, оцениваемого по показателям содержания CD4+ хелперных лимфоцитов, CD8+ супрессорноцитотоксических лимфоцитов, CD1a+ клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток.

### Материалы и методы

Материалом для исследования служили биоптаты, полученные из очагов пораженной кожи 15 больных псориазом. Возраст больных составлял от 22 до 59 лет, мужчин было 9 человек, женщин — 6, давность заболевания варьировала от 5 до 35 лет. У 11 больных отмечалось раннее начало заболевания (до 40 лет), у 6 больных был отягощен наследственный анамнез, у 4 — аллергоанамнез. Поражение суставов (лучезапястных, коленных, локтевых, голеностопных, межфаланговых) наблюдалось у 9 больных. Сопутствующие заболевания присутствовали у 13 больных: заболевания желудочно-кишечного тракта — у 6 человек, гипертоническая болезнь — у 2 человек, железодефицитная анемия — у 2 человек, по одному человеку страдали хроническим пиелонефритом, эндемическим зобом и миомой матки. У 10 больных процесс носил распространенный характер: на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей присутствовали милиарные, лентикулярные, нумулярные папулы, инфильтрированные розово-красного цвета, сливающиеся в бляшки преимущественно округлых очертаний, размерами от 2—3 до 1—12 см в диаметре. Их поверхность была обильно покрыта серебристыми чешуйками, легко снимающимися при поскабливании (рис. 2). У 5 больных констатирована псориатическая эритродермия. Патологический процесс был локализован практически на всей поверхности кожного покрова. Цвет кожных покровов был красным, отмечались отек, инфильтрация, обильное крупно- и мелкопластинчатое шелушение. Периферические лимфатические узлы были увеличены.

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев, не имеющих клинических признаков заболеваний кожи. От этих лиц были получены биоптаты кожи. Исследуемые больные и здоровые лица группы сравнения статистически достоверно не отличались по полу и возрасту.

Забор биоптатов проводился до начала лечения под местной анестезией 2% раствором лидо-



Рис. 2. Больная вульгарным псориазом: распространенные высыпания на коже туловища, представленные папулами, сливающимися в крупные бляшки неправильных очертаний

каина. В соответствии с Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан до начала проведения манипуляции все пациенты знакомились и подписывали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке: фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, подвергали гистологической проводке путем обезвоживания в этиловом спирте и заливки в парафин. Часть парафиновых срезов толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Изучение количества и распределения CD4+ хелперных лимфоцитов, CD8+ супрессорноцитотоксических лимфоцитов, CD1a+ клеток Лангерганса и HLA-DR+ клеток в структурах кожи проводилось иммуногистохимическим методом [47] с использованием моноклональных антител к CD4, CD8, CD1a, HLA-DR производства «Visionbiosystems novokastra» (Великобритания) 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 в цитратном буфере (pH — 6,0) в СВЧ-печи при максимальной мощности 900 Вт тремя циклами по 5 минут с 1-минутными 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 минут при комнатной температуре 23°C, со вторичными антителами в течение 30 минут в термостате при температуре 37°C. Для завершения окрашивания осуществляли фоновое контрастирование биоптатов гематоксилином Майера.

Полученные гистологические и иммуногистохимические препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия). Подсчет количества хелперных (CD4+), супрессорно-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов и клеток Лангерганса (CD1a+) осуществляли с применением компьютерной программы анализа изображения ImageJ. Для этого цифровой камерой Leica DFC320 (Германия) фотографировали поля зрения в эпидермисе на отрезке длиной 0,5 мм, в дерме площадью 0,15 мм<sup>2</sup>, в которых проводили подсчет клеток с положительной реакцией. Содержание HLA-DR+ клеток выражали в процентах.

Для проведения статистического анализа применяли пакет прикладных программ STATISTICA8. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями. При сравнении количественных показателей у здоровых лиц и у больных псориазом использовали Т-критерий Стьюдента. Гипотезы различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Результаты

Как показали результаты исследования, в биоптатах, полученных из очагов поражения, были установлены характерные для заболевания патологические признаки: акантоз эпидермиса, нарушение дифференцировки кератиноцитов, наличие микроабсцессов Мунро, густая периваскулярная воспалительная инфильтрация преимущественно лимфоцитарного характера (рис. 3).

Изучение количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов в биоптатах, полученных из очагов пораженной кожи больных псориазом, показало их повышенное содержание как в эпидермальном, так и в дермальном слоях. CD4+ и CD8+ лимфоциты определялись в количестве 1,6/0,5 мм и 22,8/0,5 мм в эпидермисе и 50,2/0,15 мм<sup>2</sup> и 41,4/0,15 мм<sup>2</sup> в дерме (табл. 2). В эпидермисе хелперные (CD4+) и супрессорно-цитотоксические (CD8+) лимфоциты обнаруживались между кератиноцитами на разных уровнях эпителиального пласта, в дерме — преимущественно в составе периваскулярных инфильтратов. В биоптатах кожи, полученных от здоровых лиц группы сравнения, хелперные (CD4+) и супрессорно-цитотоксические (CD8+) лимфоциты отсутствовали в эпидермисе и в небольшом количестве обнаруживались вокруг сосудов сосочкового слоя дермы, где их количество составило 10,9/0,15 мм<sup>2</sup> и 9,2/0,15 мм<sup>2</sup> соответственно (рис. 4, 5 и 6 а, б).

Клетки Лангерганса (CD1a+) в очагах пораженной кожи обнаруживались в базальном и шипо-

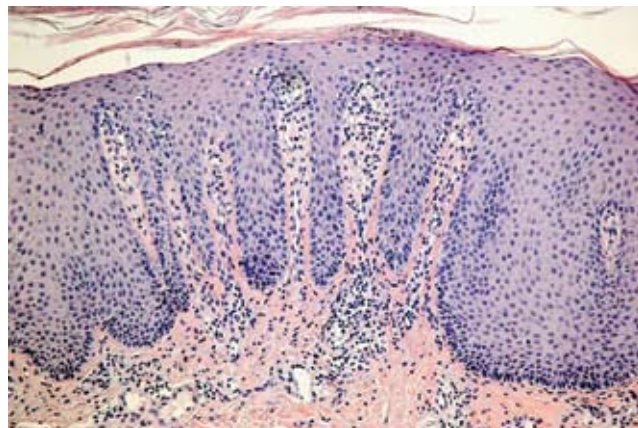
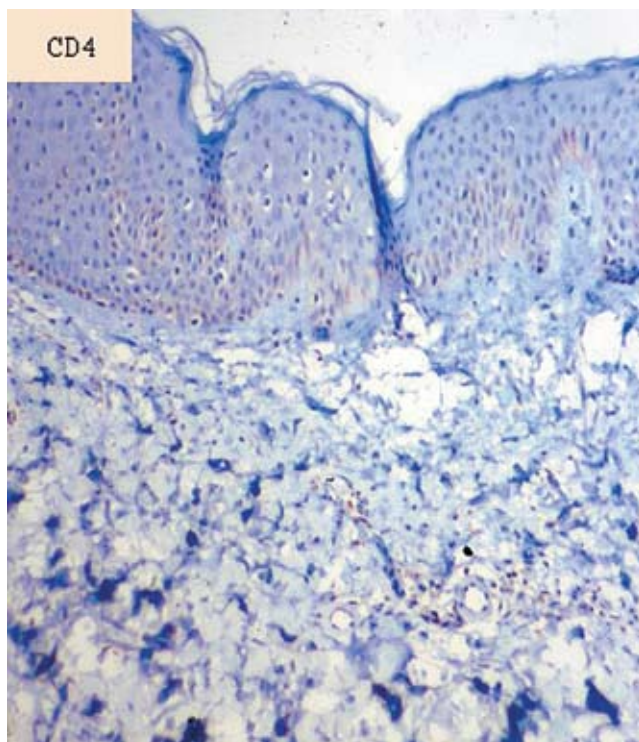


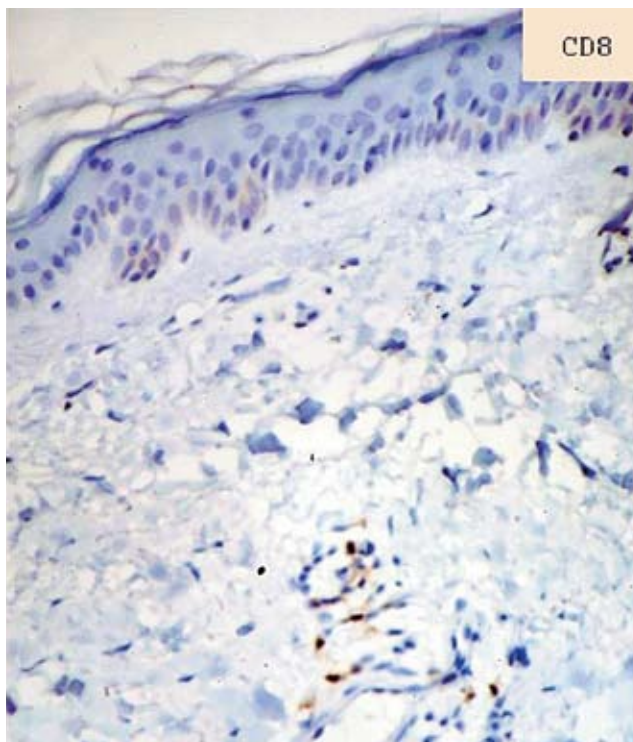
Рис. 3. Патологические изменения в очаге пораженной кожи больного псориазом: акантоз эпидермиса, паракаротоз, микроабсцесс Мунро, густая периваскулярная инфильтрация вокруг сосудов сосочкового слоя дермы. Окраска г.-э., × 200

ватом слоях эпидермиса, имели тело и несколько четко выраженных отростков, контактирующих с прилегающими кератиноцитами. В дерме клетки Лангерганса присутствовали в составе периваскулярных инфильтратов и не имели четко выраженной отростчатой формы (рис. 7 и 8 а, б). Количество клеток Лангерганса у больных псориазом было статистически достоверно выше по сравнению с показателями группы сравнения, как в эпидермисе, так и в дерме, и составляло в среднем 33,5/0,5 мм и 35,2/0,15 мм<sup>2</sup> соответственно (табл. 2). У здоровых лиц клетки Лангерганса локализовались в эпидермисе на уровне базального слоя, имели отростчатую форму. В дерме обнаруживались единичные клетки Лангерганса, располагающиеся вокруг сосудов сосочкового слоя и не имеющие отростков. Их количество в эпидермисе составило в 12,5/0,5 мм, в дерме 6,2/0,15 мм<sup>2</sup>.

Изучение содержания HLA-DR+ клеток в коже больных псориазом показало их достоверное повышение до 0,6% в эпидермисе и до 6% в дерме по сравнению с содержанием в коже здоровых лиц. Эти клетки имели четко видимые отростки, располагались на различных уровнях эпителиального пласта отдельно лежащими либо в виде скоплений. В дермальном слое HLA-DR+ клетки формировали густые конгломераты из переплетающихся отростков с трудно различимыми границами, локализовались преимущественно в периваскулярных инфильтратах (рис. 9, 10). Подобный характер интенсивности и распределения экспрессии молекулы HLA-DR был характерен для большинства биоптатов, полученных от больных псориазом. У здоровых лиц единичные HLA-DR+ клетки обнаруживали в эпидермисе, в дерме они располагались в периваскулярных инфильтратах либо между пучками коллагена. Со-

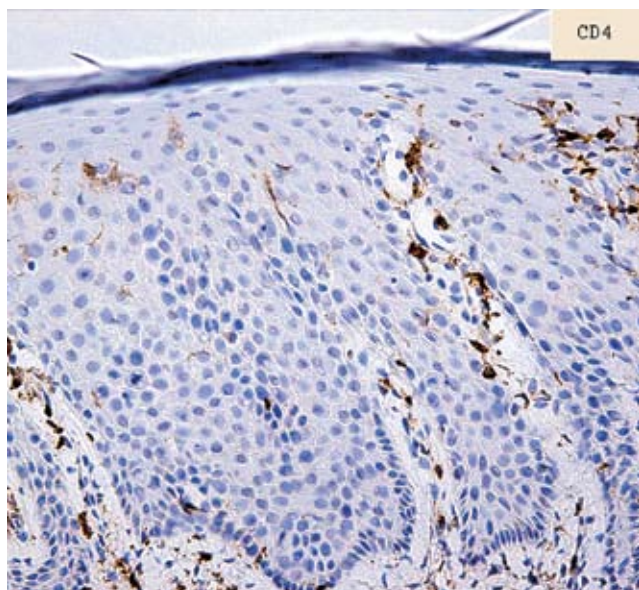


а

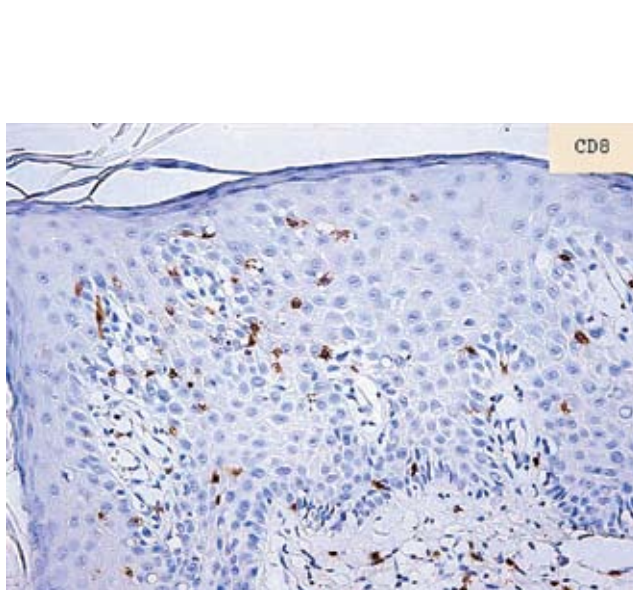


б

Рис. 4. CD4+ (а) и CD8+ (б) лимфоциты в коже здорового добровольца. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200



а



б

Рис. 5. CD4+ (а) и CD8+ (б) лимфоциты в эпидермисе у больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

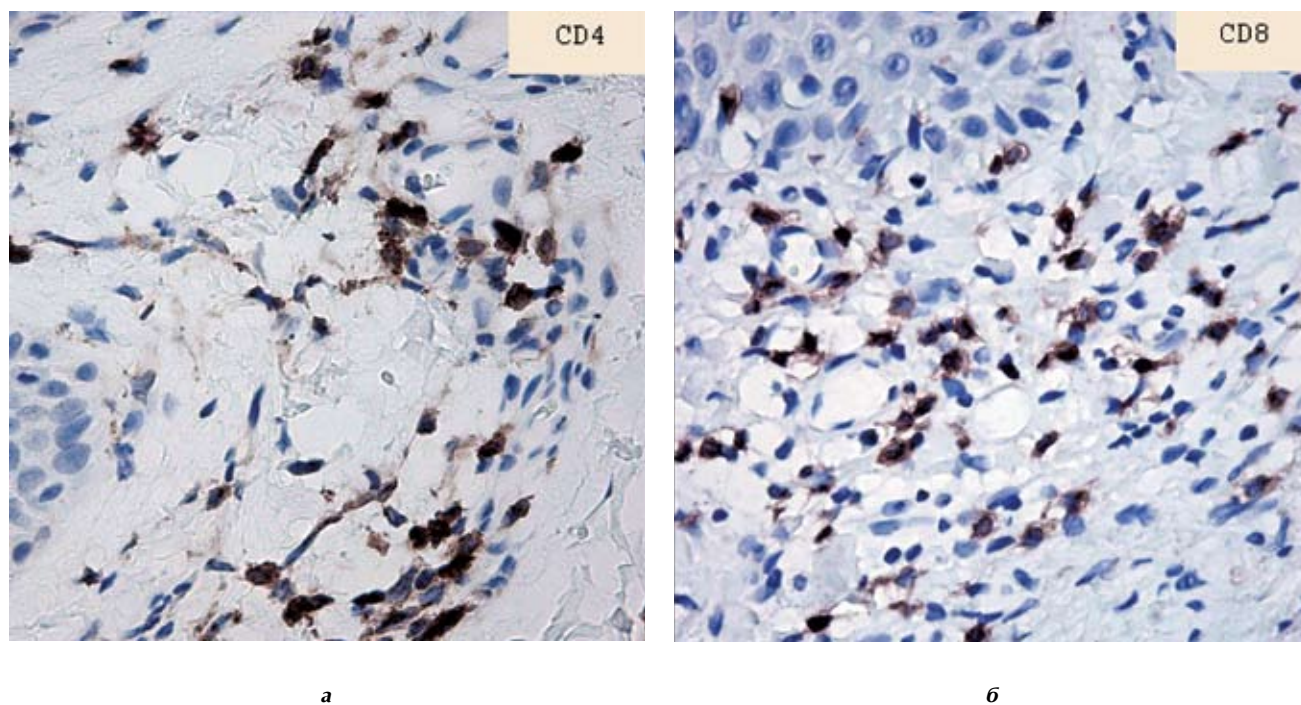


Рис. 6. CD4+ (а) и CD8+ (б) лимфоциты в дерме у больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами,  $\times 200$

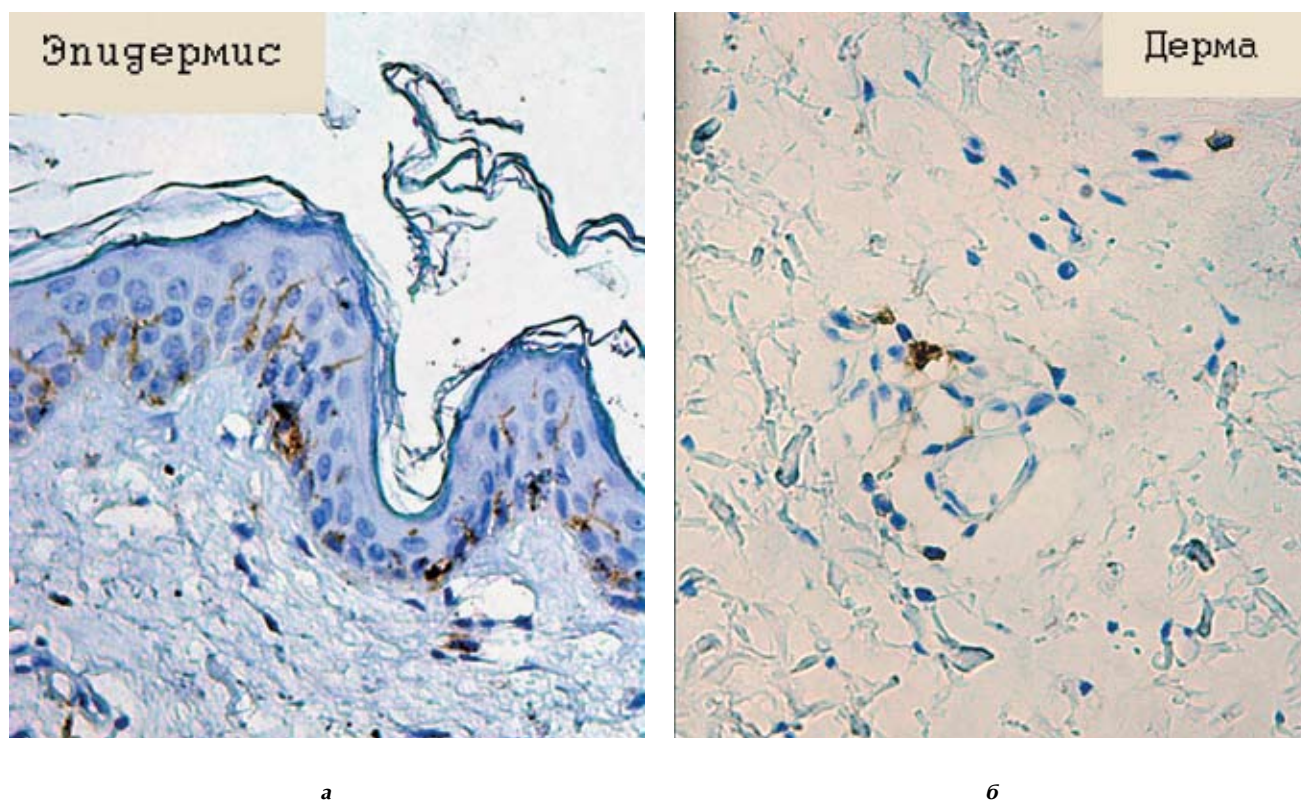


Рис. 7. CD1a+ клетки Лангерганса в эпидермисе (а) и в дерме (б) здорового добровольца. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами,  $\times 200$

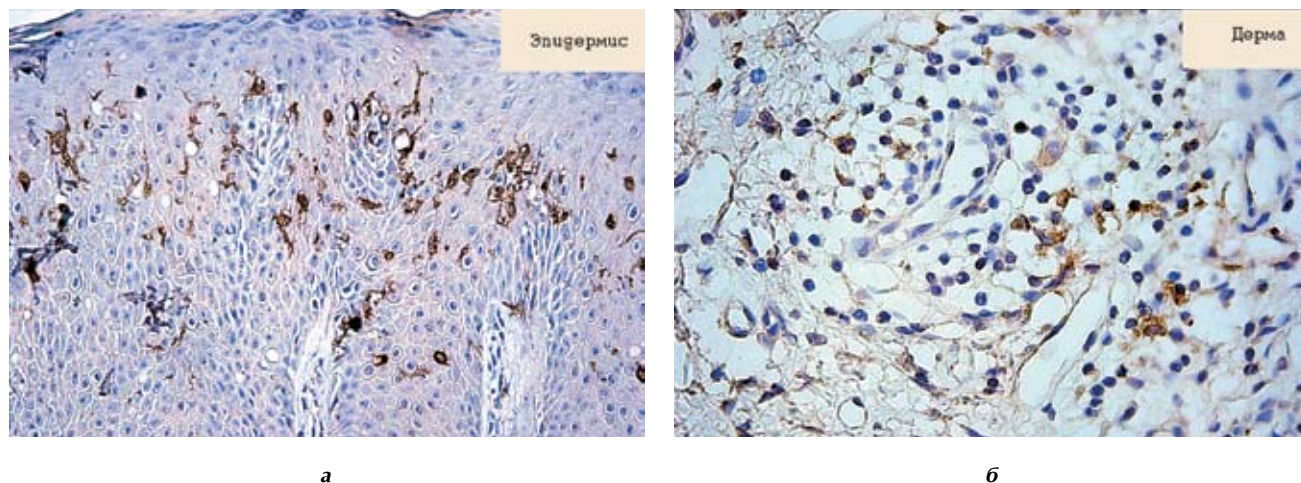


Рис. 8. CD1a+ клетки Лангерганса в эпидермисе (а) и в дерме (б) у больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

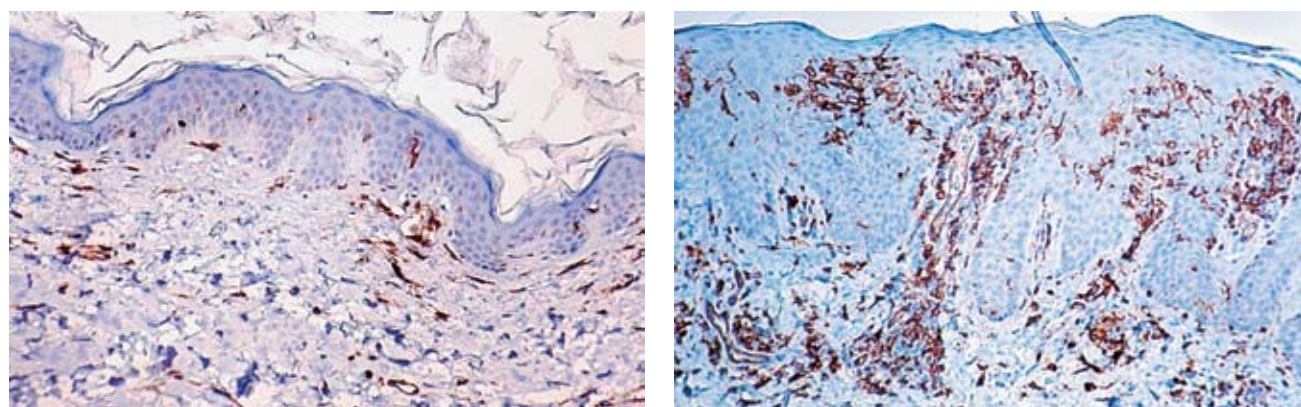


Рис. 9. HLA-DR+ клетки в коже здорового добровольца. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

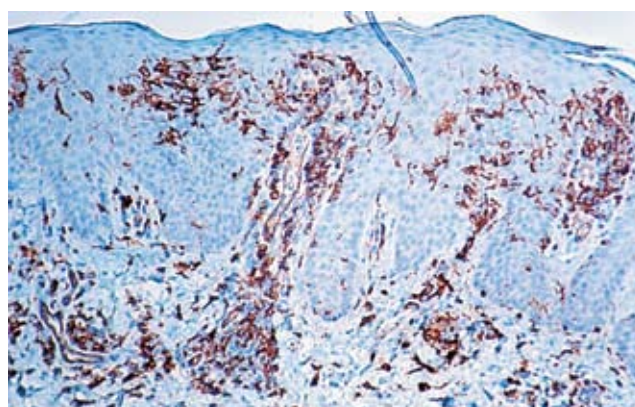


Рис. 10. HLA-DR+ клетки в коже больного псориазом. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами, × 200

Таблица 2

Количественное содержание иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и дерме кожи больных псориазом и здоровых лиц группы сравнения

Популяции клеток	Здоровые лица группы сравнения (n = 10)	Больные псориазом (n = 15)	P
	Эпидермис*		
CD4+	0	1,6	< 0,022
CD8+	0	22,8	< 0,001
CD1a+	12,5	33,5	< 0,001
HLA-DR+***	0,4	3,0	< 0,001
	Дерма**		
CD4+	10,9	50,2	< 0,001
CD8+	9,2	41,4	< 0,001
CD1a+	6,24	35,2	< 0,001
HLA-DR+	0,6	6,0	< 0,001

Примечание. \* Количество клеток в эпидермисе на отрезке 0,5 мм. \*\* Количество клеток в поле зрения площадью 0,15 мм<sup>2</sup>. \*\*\*Содержание HLA-DR+ клеток выражено в %. P — уровень статистической значимости.



держание HLA-DR+ клеток в коже здоровых лиц составило 0,4% в эпидермисе и 3% в дерме.

### Обсуждение полученных результатов

В результате проведенных исследований установлено статистически достоверное повышение количества хелперных (CD4+) и супрессорно-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов в эпидермисе и в дерме у больных псориазом. При изучении их распределения в эпидермальном и дермальном слоях кожи выявлено, что лимфоциты, локализованные в эпидермисе, представлены преимущественно супрессорно-цитотоксическими (CD8+) клетками, а лимфоциты, локализованные в дерме, представлены как фракцией CD4+, так и CD8+ клеток.

Установлено повышение содержания клеток Лангерганса (CD1a+) и экспрессии молекулы HLA-DR в эпидермисе и дерме больных псориазом, что свидетельствует об их активации для процессинга и готовности к миграции для презентации антигена и дальнейшей инициации развития иммунного воспаления.

При сопоставлении зон экспрессии молекул CD1a и HLA-DR у больных псориазом было установлено, что экспрессия HLA-DR носит более распространенный характер в обоих компартментах кожи — в эпидермисе и дерме, в отличие от кожи здоровых лиц, где молекула HLA-DR идентифицируется прежде всего с клетками Лангерганса. Обнаружение повышенного содержания HLA-DR + клеток свидетельствует об активированном состоянии клеток кожи и их готовности продуцировать различные молекулы для привлечения составляющих иммунной системы.

### Заключение

Полученные результаты позволяют полагать, что формирование воспалительного процесса в коже у больных псориазом имеет особенности, заключающиеся в синергизме клеток, относящихся к составляющим врожденного и приобретенного иммунитета. Эти данные являются основанием для разработки методов лечения, направленных не только на ликвидацию иммунного воспаления, но и на подавление неспецифической активации путей врожденного иммунитета: кератиноцитов, клеток Лангерганса, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток.

Результаты исследований не исключают возможность связывания фрагментов антигенных пептидов в эпидермисе больных псориазом, о чем свидетельствует повышенное количество клеток Лангерганса и повышение экспрессии молекулы HLA-DR. Таким образом, клетки Лангерганса приобретают активированное состояние подобно тому, как это происходит при потенциальной инфекции либо при повреждении кожи другими этиологическими факторами, что определяет дальнейшее направление исследований, ориентированных на поиск этого этиологического фактора.

Происходящие иммунные реакции, сопровождающиеся увеличением притока CD4+, CD8+ лимфоцитов, клеток Лангерганса, направленные на инактивацию антигена, у больных псориазом трансформируются в патологическое состояние, способствуя длительному поддержанию воспалительного процесса в коже.

Углубленное изучение путей межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, вносит важный вклад в понимание механизма формирования воспалительного процесса у больных псориазом, позволяющий направить усилия на разработку адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

### Литература

1. Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т.П, гл. 8. С. 212—33.
2. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370:9583:263—271.
3. Lee M.R., Cooper A.J. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas Journal of Dermatology* 2006; 47:3:151—159.
4. Liu Y., Krueger J.G. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes. Immunology* 2007; 8:1:1—12.
5. Nickoloff B.J., Schröder J.M., von den Driesch P. et al. Is psoriasis a T-cell disease? *Experimental Dermatology* 2000; 9:5:359—375.
6. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundspottir H. et al. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clinical Experimental Immunology* 2004; 135: 1—8.
7. Sabat R., Philipp S., Höflich C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007; 16:10:779—798.
8. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunology Today* 1999; 20:40—46.
9. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *Journal of Clinical Investigative* 2004; 113:12: 1664—1675.
10. Campalani E., Barker J.N. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Current Genomics* 2005; 6: 51—60.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*; 2007:445:866—873.
12. Грибова А.А. Патогенетическая терапия тяжелых форм псориаза ремикейдом и тимогеном: Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 2004.
13. Охлопков В.А. Оценка тяжести вульгарного псориаза. *Клиническая дерматология и венерология*, 2004; 2: 67—70.
14. Пинсон И.Я., Довжанский С.И., Бершанская А.М. и др. К вопросу о патогенезе псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2006; 2: 24—27.
15. Лифшиц Е.Г. Патоморфологические особенности кожи при различных формах псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2006; 5: 35—36.
16. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа — орган иммунной системы. *Вестник дерматологии и венерологии*, 1989;10:14—18.
17. Персина И.С. Иммунная система кожи в норме и патологии // *Патология кожи* / под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой — Москва: Медицина, 1993. Т. 1. С. 162—213.
18. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Имунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом. *Архив патологии*, 1996; 6:7—12.
19. Ярилин А.А. Кожа и иммунная система // *Эстетическая медицина*, 2003; 2: 2: 112—121.
20. DeBenedictis C., Jouben S., Zhang G. et al. Immune function of the skin. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 573—585.
21. Clark R.A. et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *Journal of Immunology* 2006; 176: 4431—4439.
22. Streinlein J.W. Skin-associated lymphoid tissue (SALT): original and functions. *Journal of Investigative Dermatology* 1983; 80:12.
23. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — Санкт-Петербург: Наука, 2006: 261.

24. Абелев Г.И. Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекции. Соросовский образовательный журнал, 1998; 2: 53—58.
26. Cooper M.D., Alder M.N. The evolution of adaptive immune systems. *Cell* 2006; 124:4:815—822.
27. Voorhees J.J. Pathophysiology of psoriasis. *Annu. Rev. Med.* 1977; 28:467—473.
28. Barker J N. Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease. *Hosp. Med.* 1998; 59:530—533.
29. Medzhitov, R., Janeway Jr., C.A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9: 4—9.
30. Janeway C.A., Travers P., Walport M. et al. *Immunobiology*. 6th Ed., Garland Science Publishing, 2004; 89—91.
31. Быкова В.П., Калинин Д.В. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении. *Российская ринология*, 2009; 1:40—43.
32. Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature reviews* 2004; 4: 211—222.
33. *Lever's histopathology of the skin.* — 9th ed./ editor-in-chief David E. Elder. 2004.
34. Персина И.С. Клетки Лангерганса — структура, функция, роль в патологии. *Архив патологии*, 1985; 2: 86—93.
35. Murthy V.L., Stern L.J. The class II MHC protein HLA-DR1 in complex with an endogenous peptide: implications for the structural basis of the specificity of peptide binding. *Structure* 1997; 5:10: 1385—1396.
36. Bos J.D., Hulsebosch H.J., Krieg S.R. et al Immunocompetent cells in psoriasis. In site immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch. Dermatol. Res.* 1983; 275: 181—189.
37. Baker B.S., Swain A.F., Fry L. et al. Epidermal T-lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1984; 110:555—564.
38. Mueller W., Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *New England Journal of Medicine* 1979; 301: 555.
39. Nicolas J.F., Chamchick N., Thivolet J. et al. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991; 338:321.
40. Nickoloff B.J., Wronce-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *American Journal of Pathology* 1999; 155: 145—158.
41. Eedy D.J., Burrow D., Bridges D. et al. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *British Medical Journal* 1990; 300: 908.
42. Gardembas-Pain M., Ifrah N., Foussard C. et al. Psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *Archives of Dermatology* 1990; 126: 1523.
43. Haftek M., Faure M., Schmitt D. et al. Langerhans cells in skin from patients with psoriasis: quantitative and qualitative study of T6 and HLA-DR antigen-expressing cells and changes with aromatic retinoid administration. *Journal of Investative Dermatology* 1983; 81:10—14.
44. Deguchi M., Aiba S., Ohtani H. et al. Comparison of the distribution and numbers of antigen-presenting cells among T-lymphocyte-mediated dermatoses: CD1a+, factor XIIIa+, and CD68+ cells in eczematous dermatitis, psoriasis, lichen planus and graft-versus-host disease. *Archives of Dermatology* 2002; 294:297—302.
45. Zhang M., Zhang Y.Z., Wang S. et al. Dendritic cells, natural killer cells and adhesion molecules in psoriasis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 5: 626—629.
46. Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Wittkowski K.M. et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumam (anti-CD11a). *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2005; 102:19057—19062.
47. Gottlieb A.B., Lifshitz B., Fu S.M. et al. Expression of HLA-DR molecules by keratinocytes, and presence of Langerhans cells in the dermal infiltrate of active psoriatic plaques. *Journal of Experimental Medicine* 1986; 164: 1013—1028.
48. Гуревич Л.Е., Исаков В.А. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин. *Архив патологии*, 1999; 2: 48—50.