

Роль иммунной системы кожи в патогенезе псориаза

В.Р. Хайрутдинов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

The role of the immune system of the skin in the pathogenesis of psoriasis

V.R. Khairutdinov

Military Medical Academy named after SM Kirov in St. Petersburg, Russia

Аннотация

Кожа больных псориазом рассматривается как эктопический лимфоидный орган с доминированием Т-клеточной зоны, в котором может происходить рекрутирование наивных лимфоцитов, их пролиферация и антигенспецифическая дифференцировка в функционально зрелые Т-клетки. Цель исследования - изучение численности субпопуляций дендритных клеток и лимфоцитов в коже больных псориазом в разные периоды заболевания. Материал и методы: объектом исследования были биоптаты кожи 32 больных вульгарным псориазом в прогрессирующей период и ремиссию, 15 здоровых людей. Проведено иммуногистохимическое исследование кожи с использованием анти-CD1a, -CD3, -CD4, -CD5, -CD8, -CD11c, -CD20, -CD23, -CD45RA, -CD45RO, -CD79a, -CD83, -CD207, -bcl2, -FOXP3, -IL17A, -Ki67, -CD3ε-Ki67, -pax5 антител. Результаты: выявлено многократное увеличение количества дендритных клеток и Т-лимфоцитов в пораженной коже больных псориазом в прогрессирующий период и ремиссию, по сравнению со здоровыми лицами. Около 10% субпопуляции Т-клеток в коже больных псориазом составили CD45RA+-лимфоциты. Обнаружена высокая экспрессия белка Ki67 в клетках дермального инфильтрата псориазических папул. Около одной трети пролиферирующих клеток дермы больных псориазом в прогрессирующий период являются Т-лимфоцитами (CD3ε+Ki67+). Выводы: полученные данные свидетельствуют о возможности пролиферации Т-лимфоцитов в коже больных псориазом в прогрессирующий период заболевания.

Ключевые слова

Псориаз, пролиферация Т-лимфоцитов, CD3ε+Ki67+-клетки, лимфоидный неогенез, лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей.

Кожа, взаимодействуя с внешней средой, выполняет барьерную функцию и является первым рубежом защиты организма. Неспецифическая

Summary

The skin of patients with psoriasis is regarded as an ectopic lymphoid organ with dominating T-cell zones, where the recruitment of naive lymphocytes, their proliferation and antigen-specific differentiation in mature T cells may take place. The goal of the study was to examine the subpopulations of dendritic cells and lymphocytes in the skin of psoriasis patients in different periods of the disease. Material and methods: the study involved 32 patients with biopsy specimens of skin psoriasis vulgaris in the progressive period and in the remission, and 15 healthy people. Skin biopsies were stained immunohistochemically using anti-CD1a, -CD3, -CD4, -CD5, -CD8, -CD11c, -CD20, -CD23, -CD45RA, -CD45RO, -CD79a, -CD83, -CD207, -bcl2, -FOXP3, -IL17A, -Ki67, -CD3ε-Ki67, -pax5 antibodies. Results: data showed a manifold increase in the number of dendritic cells and T-lymphocytes in the affected skin of psoriasis patients in the progressive period and in the remission, compared with healthy individuals. About 10% of the subpopulation of T cells in the skin of psoriasis patients were represented by CD45RA+-lymphocytes. High expression of Ki67 protein in cells of the dermal infiltrate psoriatic papules was observed. It was found that about one-third of proliferating cells of the dermis of patients with psoriasis in the progressive period are T-lymphocytes (CD3ε+Ki67+). Conclusions: the findings suggest the possibility of proliferation of T lymphocytes in the skin of psoriasis patients in the progressive period of the disease.

Key words

Psoriasis, proliferation of T cell, CD3ε+Ki67+-cell, lymphoid neogenesis, skin associated lymphoid tissue.

механическая преграда на пути патогенов многократно усиливается иммунологическими свойствами кожи, обусловленными, в пер-

вую очередь, присутствием в ней иммунокомпетентных клеток. Участие кожи в иммунной защите организма достигается наличием в эпидермисе и дерме компонентов врожденного иммунитета (кератиноциты, нейтрофильные лейкоциты, клетки Лангерганса, антимикробные пептиды) и возможностью формирования специфического приобретенного иммунитета. Морфофункциональную структуру кожи, включающую антигенпрезентирующие клетки (АПК), лимфоциты, кератиноциты, фибробласты, эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов, регионарные лимфатические узлы, рассматривают как единую систему – лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей (SALT – skin associated lymphoid tissue) [1–3].

Для реализации адаптивного иммунного ответа требуется участие вторичных лимфоидных органов (ВЛО), где мигрировавшие из кожи АПК представляют антиген наивным лимфоцитам. Последующая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов приводит к формированию антиген-специфического клона клеток, которые затем покидают ВЛО и реализуют свои эффекторные функции. Количество вторичных лимфоидных органов (лимфатические узлы, глоточное лимфоидное кольцо, пейеровы бляшки), формирующихся в процессе эмбриогенеза, ограничено и не всегда позволяет эффективно развить иммунный ответ на антигенную стимуляцию [3]. При некоторых патологических состояниях длительно существующие воспалительные инфильтраты образуют структуры, напоминающие по функции и архитектуре лимфоидные фолликулы, в которых происходит взаимодействие между антигеном, антигенпрезентирующей клеткой и наивными лимфоцитами. Подобные эктопические очаги скопления лимфатических клеток называют третичными лимфоидными органами (ТЛО) [4]. Они могут наблюдаться при ряде аутоиммунных заболеваний: ревматоидном артрите – в легких и суставах, тиреоидите Хашимото – в щитовидной железе, хронической реакции отторжения трансплантата – в пересаженных органах [5, 6]. ТЛО возникают в очагах хронического воспаления и имеют морфологическое сходство с ВЛО. ТЛО также могут состоять из дискретных Т- и В-клеточных зон, фолликулярных ДК и мигрировавших из других органов ДК, специализированных посткапиллярных венул и лимфатических сосудов. В отличие от лимфатических узлов ТЛО не инкапсулируются, что предполагает непосредственное взаимо-

действие иммунокомпетентных клеток с антигенами в пограничных тканях. Такое расположение и строение позволяет осуществлять антигенную презентацию наивным Т- и В-лимфоцитам в непосредственной близости от места предполагаемого внедрения инфекционного агента, предотвращая его диссеминацию [3].

Формирование ТЛО, происходит под влиянием тех же хемотаксических молекул, которые участвуют в развитии обычных лимфатических узлов. На моделях животных показано, что при развитии лимфоидных органов отмечается высокий уровень фактора некроза опухолей- α (TNF α) и интерлейкина-17А (IL17А), индуцирующих экспрессию аттрактантов для Т-, В- и дендритных клеток – хемокинов CXCL12, CXCL13, CCL19 и CCL21 [3, 4, 7, 8]. Продукция клетками ТЛО хемоаттрактантов приводит к миграции наивных Т-лимфоцитов в образованные лимфоидные структуры, где может осуществляться презентация антигена дендритными ДК, приводящая к появлению функционально зрелых эффекторных Т-клеток [9, 10].

Псориаз является моделью Т-клеточно-опосредованного аутоиммунного воспаления, которое реализуется через механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. В коже в области псориазических очагов отмечается высокий уровень экспрессии TNF α , IL17А, хемокинов CXCL12, CCL19, CCL21 [2, 11, 12]. ДК, извлеченные из псориазических бляшек, индуцируют *in vitro* пролиферацию Т-лимфоцитов намного интенсивнее, чем ДК периферической крови тех же больных или здоровых доноров [13]. Накопление активированных миелоидных дендритных клеток при псориазе происходит преимущественно в коже [14]. Повышенная продукция дендритными клетками цитокинов ИЛ12 и ИЛ23, ответственных за дифференцировку Т-лимфоцитов в Th1- и Th17-клетки, также наблюдается в области псориазических высыпаний [15].

По современным представлениям о патогенезе псориаза активированные в коже неизвестным антигеном дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где они вызывают пролиферацию наивных Т-лимфоцитов и их дифференцировку в Th₁- и Th₁₇-клетки. Эффекторные лимфоциты, выйдя из лимфатических узлов, попадают в системный кровоток, а затем перемещаются в поврежденную кожу [14, 16]. С биологической точки зрения такой цикл развития иммунного ответа при псориазе не вполне оправдан при наличии

в коже условий, создающих возможность для пролиферации и дифференцировки клеток вблизи от места внедрения предполагаемого антигена. Происходящие в псориазических очагах изменения сопровождаются синтезом цитокинов и хемоаттрактантов, способствующих притоку Т-клеток и формированию в дерме клеточного инфильтрата. В предложенной модели воспаления кожа может выполнять функцию периферического иммунного органа, представленного воспалительным лимфоидным инфильтратом с доминированием Т-клеточного компонента, расположенного в непосредственной близости от возможного патогена.

Целью настоящего исследования является изучение численности субпопуляций лимфоцитов и дендритных клеток в коже больных псориазом в разные периоды заболевания.

Материал и методы

Контрольную группу составили 32 больных вульгарным псориазом (средний возраст $47,7 \pm 2,53$ лет). Все пациенты подписали информированное согласие. Получено разрешение Комитета по вопросам этики при ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» на проведение исследования. Группу контроля составили 15 здоровых лиц (средний возраст $40,1 \pm 2,44$ лет). Все пациенты получали общую гипосенсибилизирующую терапию, сосудистые препараты, витамины, НПВС (при наличии псориазического артрита), наружное лечение.

Объектами исследования были пораженные участки кожи больных псориазом в прогрессирующем периоде (папулы), больных псориазом в период ремиссии (вторичные пятна), здоровых лиц (полученные после пластических операций), взятые методом панч-биопсии (6 мм). Повторная биопсия кожи была выполнена 14 больным в период ремиссии. Для иммуногистохимической детекции лимфоцитов и дендритных клеток использовали первичные мышиные и кроличьи моноклональные и поликлональные античеловеческие антитела к CD1a (NCL-L-CD1a-235), CD11c (NCL-L-CD11c-563), CD83 (NCL-CD83), CD207/Langerin (NCL-Langerin), CD4 (NCL-L-CD4-1Fb), CD23 (NCL-L-CD23-1B12) (Novocastra, Великобритания), CD3, CD5 (SP19), CD8 (C8/144B), CD20 (L26), CD45RO (UCHL1), CD79a (JCB117), bcl2 (124), Ki67 (MIB1) (Dako, Дания), FOXP3 (236A/E7), IL17A (Abcam, США), рax5 (SP34), CD45RA (4KB5),

CD3ε-Ki67 (CD3ε – F7.2.38; Ki67 – SP6) (Thermo Fisher Scientific, США) систему визуализации Envision (Dako, Дания) и Multivision Polymer (Thermo Fisher Scientific, США), в качестве хромогена применяли диаминобензидин (ДАБ) (Dako, Дания). Определение количества окрашенных цветовой меткой (позитивных) клеток выполняли при 200-кратном увеличении светового микроскопа в 3 полях зрения (размерами 720×530 мкм), выбранных с учетом наибольшего количества меченых клеток, используя компьютерную программу анализа изображения «UTHSCSA ImageTool 3.0». Полученные данные представлены в виде среднего числа позитивных клеток на изучаемой площади среза ($0,38$ мкм²) (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «SPSS 13.0 for Windows» (SPSS, Inc). В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных применяли U-критерий Манна-Уитни, при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Основные результаты анализа количества клеток в коже больных псориазом в прогрессирующей период, ремиссию и у здоровых людей представлены в таблице 1.

В-лимфоциты (раx5+, CD20+, CD79a+).

В биоптатах кожи клетки, экспрессирующие маркеры раx5, CD20 и CD79a, встречались в незначительном количестве и располагались исключительно в дерме, равномерно распределяясь в клеточных инфильтратах. Соотношение количества В-лимфоцитов (CD20+) и Т-лимфоцитов (CD3+) у больных псориазом было в прогрессирующей период – 1 : 25, в ремиссию – 1 : 46, у здоровых лиц – 1 : 34.

Т-лимфоциты (CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD45RO+, IL17A+, FOXP3+).

Количество всех Т-лимфоцитов (CD3+) в коже пациентов с псориазом в прогрессирующей период было в 3 раза больше, чем у больных в период ремиссии, и в 8 раз больше, чем у здоровых людей. В прогрессирующей период псориаза CD3+-клетки располагались преимущественно в дерме в виде периваскулярных инфильтратов, вблизи эпидермо-дермальной границы, в вытянутых дермальных сосочках – 89% и равномерно в базальном и шиповатом слоях эпидермиса – 11%. Доля цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) от числа всех Т-клеток

Таблица 1. Количество позитивных клеток в коже [X ($x_{0,25}$ – $x_{0,75}$)] больных псориазом и здоровых людей

Маркер	Больные псориазом		Здоровые	Клетки, экспрессирующие маркер [19]
	прогрессирующий период	период ремиссии		
CD20	11 (7–15) ^{*†}	2 (1–3)	1 (1–2)	В-клетки
CD79a	12 (7–19) ^{*†}	2 (1–4)	2 (1–3)	В-клетки, плазмоциты
раx5	10 (6–15) ^{*†}	1 (1–2)	1 (1–2)	В-клетки, плазмоциты
CD3	273 (222–453) ^{*†}	93 (73–179) [*]	34 (24–68) [*]	Т-лимфоциты
CD4	179 (132–256) ^{*†}	69 (43–92) [*]	23 (14–33)	Т-хелперы, 10–15% моноцитов
CD5	233 (174–402) ^{*†}	87 (64–153) [*]	31 (19–54)	Зрелые Т-лимфоциты, 10% В-клеток
CD8	109 (108–178) ^{*†}	28 (25–51) [*]	15 (11–23)	Т-киллеры
CD45RA	27 (16–33) ^{*†}	8 (4–11)	3 (1–4)	Наивные Т- и В-лимфоциты, моноциты
CD45RO	241 (172–415) ^{*†}	63 (41–104) [*]	13 (10–25)	Т- и В-лимфоциты, моноциты
FOXP3	66 (28–70) ^{*†}	21 (12–29) [*]	5 (3–7)	Т-регуляторные клетки
IL17A	41 (28–57) ^{*†}	9 (8–18) [*]	2 (1–3)	Th17, ЕК, Т-киллеры
CD1a	54 (35–71) ^{*†}	21 (15–30) [*]	13 (8–17)	Клетки Лангерганса, незрелые ДК
CD11c	286 (191–358) ^{*†}	96 (63–159) [*]	22 (17–45)	Активированные ДК, моноциты, ЕК
CD23	0	0	0	Фолликулярные ДК
CD83	31 (21–49) ^{*†}	12 (10–22) [*]	4 (3–8)	Зрелые ДК
CD207/	37 (26–52) ^{*†}	18 (14–24) [*]	9 (5–13)	Клетки Лангерганса
Langerin				
bcl2	167 (107–234) ^{*†}	61 (43–95) [*]	12 (11–24)	Ингибитор апоптоза
Ki67 [◊]	33 (21–36) ^{*†}	7 (5–11) [*]	4 (3–6)	Пролиферирующие клетки
CD3ε-Ki67 [§]	10 (5–13) ^{*†}	2 (1–4)	0	Пролиферирующие Т-лимфоциты

Примечание: X – медиана, $x_{0,25}$ – нижний квартиль, $x_{0,75}$ – верхний квартиль, *статистически значимые различия с группой здоровых лиц, $p < 0,05$, †статистически значимые различия с группой больных псориазом в период ремиссии, $p < 0,05$, ◊определялись только ДАБ-позитивные клетки дермы, §определялись клетки, позитивные по двум маркерам.

составила у больных псориазом в прогрессирующий период 40%, в ремиссию – 30,1%, у здоровых лиц – 44%. В прогрессирующий период псориаза в эпидермисе локализовались 21% CD8+–лимфоцитов, в сосочковой дерме – 79%. В период ремиссии и у здоровых людей CD8+–клеток в эпидермисе было меньше – 7% и 4%, соответственно. Доля IL17A+–клеток от всех Т-лимфоцитов в прогрессирующий период псориаза составила 15%, в ремиссию – 9,7%, у здоровых лиц – 5,9% (в 7 биоптатах IL17A+–клетки отсутствовали). В прогрессирующий период заболевания IL17A+–клетки располагались преимущественно в составе дермальных клеточных инфильтратов – 95%. Количество CD45RO+–лимфоцитов в коже больных псориазом в прогрессирующий период было в 3,8 раза больше, чем в ремиссию и в 18,5 раза больше, чем в коже здоровых людей (рис. 1 А–В). В эпидермисе CD45RO+–клетки обнаруживались у больных псориазом в прогрессирующий период – в 13%, в ремиссию – в 7%, у здоровых лиц

– в 3% случаев. CD45RA+–лимфоциты практически не встречались в коже здоровых людей, в то время как у больных псориазом в прогрессирующий период они составляли 10% от всей субпопуляции Т-клеток, располагаясь преимущественно в дерме (97%) в составе клеточных инфильтратов.

Дендритные клетки (CD1a+, CD11c+, CD23+, CD83+, CD209/Langerin+).

Фолликулярные ДК, имеющие маркер CD23, не встречались в коже больных псориазом и здоровых людей. Количество клеток Лангерганса (CD209/Langerin+) в коже больных псориазом в прогрессирующий период было в 4,1 раза больше, чем у здоровых лиц и в 2 раза больше, чем у больных в ремиссию. У здоровых людей CD209+–клетки располагались преимущественно в эпидермисе – 96% и только 4% – в дерме, у больных псориазом в ремиссию – 90% и 10%, соответственно, в прогрессирующий период – 59% и 41%, соответственно. Доля CD1a-позитивных ДК, обнаруживаемых в дерме в составе клеточных инфильтратов, составила у здоро-

вых людей – 5%, у больных псориазом в ремиссию – 15%, в прогрессирующий период – 61%. Количество CD11c+–клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период было в 13 раз больше, чем в коже здоровых лиц и в 3 раза больше, чем у больных псориазом в ремиссию. CD11c+–клетки у всех обследуемых встречались преимущественно в поверхностных отделах дермы: 89% – у пациентов с псориазом в прогрессирующий период, 95% – в ремиссию, 98% – у здоровых лиц. В дерме в прогрессирующий период псориаза CD11c–позитивные клетки обнаруживались в удлинённых дермальных сосочках, вдоль эпидермо–дермальной границы (располагались непрерывной цепочкой под базальной мембраной) и в составе клеточных инфильтратов, находясь в непосредственном контакте с лимфоцитами. Эти инфильтраты располагались периваскулярно и местами образовывали сферические скопления клеток. В эпидермисе CD11c+–клетки находились, главным образом, среди базальных кератиноцитов. Зрелые CD83+–ДК встречались у больных псориазом в прогрессирующий период в коже в 7,8 раза чаще, чем у здоровых людей и в 2,6 раза чаще, чем у пациентов с псориазом в ремиссию. Распределение этих клеток было схожим – около 20% CD83+–клеток обнаруживалось в эпидермисе и 80% – в дерме.

Маркеры пролиферации и апоптоза (bcl2+, Ki67+, CD3ε+Ki67+).

У больных псориазом в прогрессирующий период отмечалась наиболее высокая экспрессия антиапоптотического белка bcl2. В биоптатах всех групп bcl2 обнаруживался в клеточных дермальных инфильтратах и в единичных клетках, располагающихся в эпидермисе. Маркер клеточной пролиферации Ki67 интенсивно экспрессировался у больных псориазом в прогрессирующий период в клетках базального и нижних рядов шиповатого слоя эпидермиса, что отражало процесс гиперпролиферации кератиноцитов. Были подсчитаны только клетки дермы, позитивные по Ki67. Наиболее высокая экспрессия Ki67 отмечалась в коже больных псориазом в прогрессирующий период. Ki67–позитивные клетки у пациентов с псориазом в оба периода обнаруживались преимущественно в составе периваскулярных дермальных инфильтратов. У здоровых людей в дерме встречались единичные Ki67+–клетки, имеющие морфологическое сходство с фибробластами и эндотелием сосудов. Система детекции двух антигенов в одном срезе позволила определить, что

около одной трети всех пролиферирующих клеток дермы у больных псориазом в прогрессирующий период составили T–лимфоциты (CD3ε+Ki67+), располагающиеся в составе клеточных инфильтратов (рис. 2 А–Б). В ремиссию в дерме были выявлены единичные пролиферирующие T–клетки. У здоровых людей CD3ε+Ki67+–клетки не встречались.

Обсуждение

В данной работе кожа рассматривается как периферический лимфоидный орган, в котором могут происходить такие события, как рекрутирование наивных лимфоцитов, их пролиферация и антигенспецифическая дифференцировка в функционально зрелые T–клетки. Результаты исследования показали, что в поражённой коже в основании псориазической папулы отсутствуют характерные для В–клеточных зон лимфоидной ткани фолликулярные ДК и почти не представлены В–лимфоциты. Основными представителями воспалительного инфильтрата кожи больных псориазом являются CD11c+–клетки, ДК (CD1a+, CD83+, Langerin+), а также различные субпопуляции T–лимфоцитов. Клетки Лангерганса (Langerin+, CD1a+), обладающие свойствами захвата и презентации антигена, встречались в коже здоровых людей преимущественно в эпидермисе, а в период развития псориаза в значительной степени обнаруживались в дерме, находясь в непосредственном контакте с лимфоцитами. Количество зрелых ДК (CD83+), у которых наиболее выражены иммуногенные свойства за счёт большого числа костимуляторных молекул, было почти в 8 раз выше в прогрессирующий период псориаза. Большинство этих ДК находилось в составе дермальных клеточных инфильтратов. Наиболее многочисленная субпопуляция CD11c+–клеток является основным источником продукции TNFα [17]. Цитотоксические T–лимфоциты (CD8+) в коже больных псориазом, взаимодействуя с моноцитами периферической крови, индуцируют их дифференцировку в TNF–α/iNOS–продуцирующие дендритные клетки (CD11c+), которые обладают способностью стимулировать пролиферацию Th0–лимфоцитов и инициировать Th1–клеточный иммунный ответ [18].

Предполагая, что активация ДК должна приводить к их миграции в регионарные лимфатические узлы, где при межклеточном взаимодействии с недифференцированными лимфоцитами осуществляется презентация анти-

гена, было бы логично ожидать значительного увеличения числа этих клеток не в области псориазических высыпаний, а в лимфоузлах. Общее количество ДК, присутствующих в пораженной коже больных с распространенными высыпаниями, в разы превышает число этих клеток в периферической крови. Несмотря на это в периоды обострения псориаза не отмечается увеличения их числа среди циркулирующих клеток крови [14].

В прогрессирующий период псориаза в дерме в клетках воспалительного инфильтрата отмечен высокий уровень экспрессии маркера пролиферации Ki67. Иммуногистохимическим методом с использованием двойной маркировки (CD3ε+Ki67+) мы установили, что около одной трети пролиферирующих клеток являются Т-лимфоцитами.

В процессе созревания Т-лимфоцитов их фенотип меняется с CD45RA+/CD45RO- на CD45RA-/CD45RO+. Субпопуляция CD45RA+ -клеток в коже больных псориазом в период развития псориазических высыпаний, вероятно, представлена наивными Т-лимфоцитами, рекрутированными из периферической крови посредством хемоаттрактантов. Можно предположить, что именно эти Т-клетки активно делились в коже и экспрессировали маркер пролиферации Ki67. Большое количество CD45RO+ -клеток в области псориазических высыпаний в прогрессирующий период заболевания обусловлено присутствием эффекторных Т-лимфоцитов. При затихании процесса воспаления значительная часть активированных Т-клеток элиминируется путем апоптоза, а часть остается в коже, дифференцируясь в эффекторные Т-клетки памяти. Высокий уровень экспрессии антиапоптотического белка bcl2, который обычно наблю-

дается в клетках Т-зоны лимфоидных фолликулов, при псориазе в разгар воспаления необходим для обеспечения деления клеток и преждевременной гибели эффекторных лимфоцитов, а в период ремиссии – создает условие для длительного выживания Т-клеток памяти. В дальнейшем эффекторные Т-клетки памяти кожи могут приобретать фенотип центральных Т-клеток памяти и осуществлять циркуляцию между кожей и лимфатическими узлами. Возможно, эти клетки служат резервом расширенного после дебюта псориаза клона специфических лимфоцитов, которые могут быстро увеличить свою численность при последующих обострениях заболевания [10, 19, 20]. В пользу этого довода служит тот факт, что в коже больных псориазом в период ремиссии на месте разрешившейся псориазической папулы количество дендритных клеток и Т-лимфоцитов в несколько раз превышает их численность у здоровых людей.

Результаты данного исследования позволяют не только глубже понять патогенез псориаза, но и расширяют границы наших знаний об иммунологических свойствах кожи. Возможность создания дополнительного лимфоидного рубца в пограничной ткани, с одной стороны, существенно усиливает защитные свойства кожи, с другой - является субстратом для развития аутоагрессии. Псориаз может представлять генетически детерминированную патологическую модель избыточной активности иммунной системы, при которой кожа выполняет функции периферического лимфоидного органа с доминированием Т-клеточной зоны. Данная гипотеза нуждается в дальнейших доказательствах и может дополнить существующие сведения о патогенезе этого заболевания, а также изменить подходы к его терапии.

Литература

1. Катунина О.Р. Иммунная система кожи и ее роль в патогенезе псориаза. Вестн. дерматол. и венерол. 2005; 1: 19–22.
2. Катунина О.Р. Морфофункциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей и её роль в иммунных реакциях. Арх пат. 2011; 5: 40–3.
3. Mebius R.E. Organogenesis of lymphoid tissues. Nat Rev Immunol 2003; 3(4): 292–303.
4. Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. Nat Rev Immunol 2006; 6: 205–17.
5. Nasr I.W., Reel M., Oberbarnscheidt M.H. et al. Tertiary lymphoid tissues generate effector and memory T cells that lead

- to allograft rejection. American Journal of Transplantation 2007; 7: 1071–9.
6. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C. et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2006; 116: 3183–94.
7. Manzo A, Bugatti S, Caporali R et al. CCL21 expression pattern of human secondary lymphoid organ stroma is conserved in inflammatory lesions with lymphoid neogenesis. Am J Pathol 2007; 171(5): 1549–62.
8. Clark J, Vagenas P, Panesar M et al. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? Ann Rheum Dis 2005; 64: iv70–6.

9. Weninger W, Carlsen S, Goodarzi M. et al. Naive T cell recruitment to nonlymphoid tissues: a role for endothelium-expressed CC chemokine ligand 21 in autoimmune disease and lymphoid neogenesis. *J Immunol* 2003; 170: 4638–48.
10. Egawa G, Kabashima K. Skin as a peripheral lymphoid organ: revisiting the concept of skin-associated lymphoid tissues. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(11): 2178–85.
11. Zhou X., Krueger J.G., Kao M.C. et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003; 13(1): 69–78.
12. Li J., Chen X., Liu Z. et al. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2007; 27: 330–2.
13. Nestle F.O., Turka L.A., Nickoloff B.J. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994; 94: 202–9.
14. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1130–6.
15. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199(1): 125–30.
16. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Review article: Mechanisms of Disease. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496–509.
17. Lowes M.A., Chamian F., Abello M.V. et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(52): 19057–62.
18. Chong S.Z., Wong K.L., 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.
19. Janeway CA Jr., Travers P., Walport M et al. *Immunobiology: the immune system in health and disease*, 6th ed. New York: Garland Science; 2005.
20. Lanzavecchia A, Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(3): 326–32.

Сведения об авторах:

Хайрутдинов Владислав Ринатович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2, тел. +7(812)542-06-13, +7(905)205-75-99, e-mail: haric03@list.ru

Поступила 4.06.2012 г.