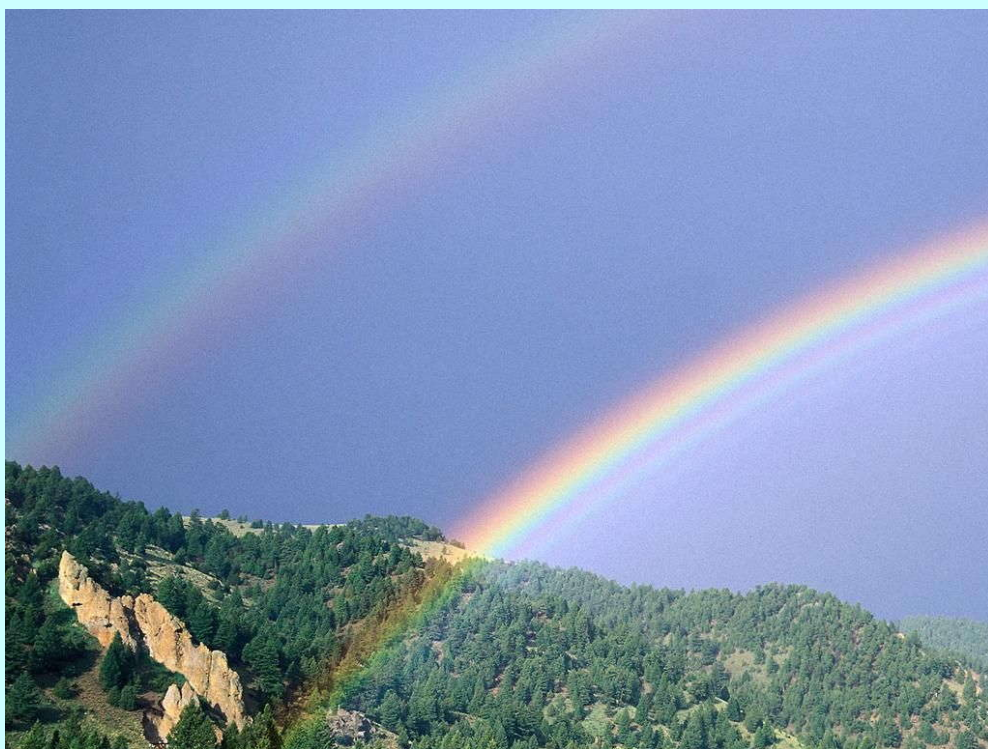




Модель патогенеза псориаза

Часть 2. Локальные процессы

Издание r1.3

М.Ю.Песляк



Москва, 2012

УДК 616.5:616-092;
ББК 55.83

Песляк Михаил Юрьевич

Модель патогенеза псориаза. Часть 2. Локальные процессы. Издание r1.3 (испр. и доп.), М.: МYPE, 2012. – 116 с.: ил.

ISBN 978-5-905504-03-7

Copyright © 2011-2012, Песляк М.Ю.

Даты публикации в Интернет (Electronic Publication Date) изданий:
r1.0: 2011, Jun 12; r1.1: 2011, Sep 21; r1.2: 2011, Dec 28; r1.3: 2012, Apr 7;

Часть 1 (издание r4.0) и Часть 2 (издание r1.3) согласованы.

Web: www.psorias.info, E-mail: info@psorias.info

Разрешается использовать неизмененные материалы книги для некоммерческих целей с указанием автора, названия книги, номера издания, ISBN и Web-сайта. Книга распространяется бесплатно.

Лицензия Creative Commons [CC-BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Доступен авторизованный перевод данного издания на английский язык. Осуществляется периодическое переиздание данной монографии (на русском и английском) по мере появления новых материалов, обнаружении ошибок и доработки модели патогенеза.

Автор ведет блог «Модели патогенеза псориаза». Организован двуязычный форум для специалистов «Модели патогенеза псориаза» (с модерированным переводом сообщений). Приглашаем принять участие.

Подробности и ссылки по адресу www.psorias.info.

Аннотация

Выполнено обзорно-аналитическое исследование результатов экспериментальных и теоретических работ по изучению этиологии и патогенеза псориазической болезни. Сформулирована новая модель патогенеза псориаза – кожной реакции на системный псориазический процесс SPP.

Из-за РАМР-немии в кровотоке образуются фракции толеризованных моноцитов Мо-Т и дендритных клеток DC-Т. Толеризованные Мо-Т и DC-Т также являются кРАМР-носителями. В рамках РАМР-немии также имеет место (PG-Y)-немия. Поэтому внутри толеризованных фракций образуются подфракции моноцитов Мо-R и дендритных клеток DC-R. Эти Мо-R и DC-R также являются (PG-Y)-носителями. Толеризованные Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-R и DC-R) имеют хемотаксисы подобные неактивированным. Поэтому эти клетки участвуют в гомеостатическом и/или воспалительном обновлении пула дермальных макрофагов и дендритных клеток нерезидентного происхождения.

Псориазическое воспаление рассматривается как реакция кожной иммунной системы на действия привлеченных в дерму из кровотока Мо-R и DC-R. Они содержат Y-антиген внутри себя и, попадая в дерму, могут трансформироваться в зрелые mDC-Y и осуществить презентацию этого антигена Y-специфическим Т-лимфоцитам и активировать их. Y-антиген является частью межпептидного мостика IB-Y. Поэтому кожная иммунная система может ошибочно интерпретировать презентацию Y-антигена как признак внешней PsB-инфекции и включить один из механизмов защиты от бактериальной инфекции - эпидермальную гиперпролиферацию.

Псориазическое пятно может инициироваться только во время действия в дерме локального воспалительного процесса LP2, вызывающего не только врожденный, но и приобретенный ответ против себя. В частности это возможно при LP2(IN) – открытой травме дермы или при LP2(HPV) – HPV-носительстве кератиноцитов. Уровень Y-примирования (наличие и концентрация Y-специфических Т-лимфоцитов в препсориазической дерме и лимфоузлах) также определяет возможность инициации псориазического пятна.

Существование и тяжесть пятна определяется интенсивностью поступления Y-антигена в дерму (внутри Мо-R и DC-R). Тяжесть пятна усугубляется интенсивностью поступления кРАМР в дерму (внутри Мо-Т и DC-Т). Интенсивность обоих поступлений зависит от тяжести SPP.

Тяжесть пятна усугубляется LP2-воспалением, если оно сохраняется после инициации этого пятна. В пятна из кровотока постоянно привлекаются новые Мо-Т, DC-Т (в т.ч. Мо-R, DC-R) и Y-специфические Т-лимфоциты, что поддерживает действие порочных циклов. Только при снижении тяжести SPP порочные циклы слабеют и происходит естественная ремиссия пятен, вплоть до полного их исчезновения.

Проведен детальный сравнительный анализ новой модели патогенеза с пятью другими моделями, опубликованными в последние годы.

Ключевые слова

Системный псориазический процесс, препсориаз, псориаз, модель патогенеза, микрофлора кишечника, псориагенные бактерии, пептидогликан, нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки, хемотаксис, перепрограммирование фагоцитов, R-фагоциты, кРАМР-носительство, кератиноциты, фибробласты, плазмацитоидные дендритные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, Т-лимфоциты, врожденный и приобретенный ответ, примирование, вирус папилломы человека, потеря толерантности.

Содержание

Введение	7
Y-модель патогенеза	9
Локальные процессы	12
Процесс LP1. Привлечение иммунцитов из кровотока.....	12
Подпроцесс LP1.1. Привлечение Mo и DC, Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R) из кровотока.	12
Подпроцесс LP1.2. Привлечение прочих иммунцитов из кровотока.....	13
Процесс LP2. Иницирующий и усугубляющий процесс.....	15
Процесс LP3. Врожденный ответ против LP2.....	18
Подпроцесс LP3.1. Образование LL37-комплексов.....	19
Процесс LP4. Триггер приобретенного ответа против LP2.....	20
Процесс LP5. Приобретенный ответ против LP2.....	22
Подпроцесс LP5.1. Презентация Z-антигена дендритными клетками maDC-Z эффекторным Tem-Z.	23
Подпроцесс LP5.2(HPV). Презентация Z1-антигена кератиноцитами KC-Z1 эффекторным TcN-Z1.	23
Процесс LP6. Трансформации Mo и DC.....	24
Подпроцесс LP6.1. Потеря толерантности к kPAMP.	25
Подпроцесс LP6.2. Образование MF и MoDC.....	26
Подпроцесс LP6.3. Образование maDC-Z.....	26
Подпроцесс LP6.4. Образование maDC-Y.	26
Процесс LP7. Лимфоузлы. Клональная пролиферация.....	29
Подпроцесс LP7.1. Образование TL-Z.....	29
Подпроцесс LP7.2. Образование TL-Y.	30
Процесс LP8. Ложный приобретенный ответ на мнимую PsV-инфекцию.	31
Подпроцесс LP8.1. Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.....	32
Подпроцесс LP8.2. Гиперпролиферация KC. Изменение архитектуры кожи. Рост площади базальной мембраны и васкуляриности.	32
Фазы развития псориазического пятна	34
Фаза 1. Препсориаз. Маркерный – гомеостатический LP1.....	34
Фаза 2. Препсориаз. Маркерные - LP2 и LP3.....	34
Фаза 3. Препсориаз. Маркерный - LP4.	35
Фаза 4. Препсориаз. Маркерный - LP5.	35
Фаза 5. Псориаз. Маркерные - LP5 и LP8.....	36
Фаза 6. Псориаз. Маркерный - LP8.....	36
Фазы. Дополнения.	37
Обсуждение	38
Основные характеристики Y-модели	38
Сравнение Y-модели с другими моделями.....	40
Выводы	43

Приложения	44
Приложение 2-1. Принятые сокращения (кроме TL) (дополненная выборка из Приложения 1, Часть 1)	44
Приложение 2-1а. Принятые сокращения для TL.....	47
Приложение 2-2. Новые и уточненные термины (выборка из Приложения 2, Часть 1).....	49
Приложение 2-3. Причинно-следственные связи между процессами и подпроцессами.....	51
Приложение 2-4. Локальные процессы, источники и гипотезы.....	52
Приложение 2-5. Хемокиновые рецепторы, хемокины и AMP, безусловно или вероятно причастные к процессу LP1.....	54
Приложение 2-6. Хемокиновые рецепторы и иммунциты крови.	57
Приложение 2-7. Цитокины и клетки. Секреция и воздействие.	61
Приложение 2-8. Псориаз на NLS-трансплантах, пересаженных на AGR129-мышей.	64
Приложение 2-9. Сравнительный анализ моделей патогенеза псориаза.	67
Приложение 2-10. Перечень существенных изменений и дополнений	73
Иллюстрации.....	75
Библиография	108

Список иллюстраций

Рис. 2-1. Бактерии, бактериальные продукты, вирусы и тканевые клетки (условные обозначения).	75
Рис. 2-2. Иммунные клетки (условные обозначения).....	76
Рис. 2-3. Т-лимфоциты (условные обозначения).	77
Рис. 2-4. Происхождение дермальных DC и MF.	78
Рис. 2-5. Фракции CD11c+maDC в PLS-дерме.	79
Рис. 2-6. Y-модель патогенеза псориаза (LP2 не конкретизирован). Взаимодействие локальных процессов.	80
Рис. 2-7. Взаимозависимости подпроцессов трансформации Mo и DC.....	81
Рис. 2-8. Y-модель патогенеза псориаза (LP2 не конкретизирован). Пофазное развитие псориазического пятна.	82
Рис. 2-9. Y-модель патогенеза псориаза при LP2(IN) - открытой травме дермы.	83
Рис. 2-10. Фазы развития псориазического пятна при LP2(IN) и предшествующем Y-примировании. Условные графики.	84
Рис. 2-11. Препсориаз. Фаза 1. Общая для всех LP2 (поскольку LP2 не начался).	85
Рис. 2-12. Процесс LP7.1. Лимфоузел. Первичный и вторичный ответы. Образование TL-Z, т.е. Tem-Z и Tcm-Z.	86
Рис. 2-13. Процесс LP7. Лимфоузел. Клональная пролиферация. Фазы 4, 5 и 6.	87
Рис. 2-14. Препсориаз. Фаза 3 при LP2(IN) - открытой травме дермы.....	88
Рис. 2-15. Препсориаз. Фаза 4 при LP2(IN) - открытой травме дермы.....	89
Рис. 2-16. Псориаз. Фаза 5 при LP2(IN) - открытой травме дермы. Заживление травмы.	90
Рис. 2-17. Псориаз. Фаза 6. Общая для всех LP2 (поскольку LP2 завершился).	91
Рис. 2-18. Y-модель патогенеза псориаза при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.....	92
Рис. 2-19. Фазы развития псориазического пятна при LP2(HPV) и предшествующем Y-примировании. Условные графики.	93
Рис. 2-20. Препсориаз. Фаза 2 при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.	94
Рис. 2-21. Препсориаз. Фаза 3 при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.	95
Рис. 2-22. Препсориаз. Фаза 4 при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.	96
Рис. 2-23. Псориаз. Фаза 5 при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.....	97
Рис. 2-24. Y-примирование кожи. Переход всей кожи из фазы 0 в фазу 1.	98
Рис. 2-25. Фазовые переходы.....	99
Рис. 2-26. Развитие псориазического пятна при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.....	100
Рис. 2-27. N-модель патогенеза псориаза.	102
Рис. 2-28. GK-модель патогенеза псориаза.	104
Рис. 2-29. TC-модель патогенеза псориаза.....	106
Рис. 2-30. GL-модель патогенеза псориаза.....	107

Введение

Эта книга является второй частью монографии «Модель патогенеза псориаза».

Первая часть монографии «Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориазный процесс» (Песляк 2011) издана ранее. Всюду далее предполагается, что читатель знаком с первой частью. При необходимости используются ссылки на конкретные разделы Части 1.

Часть 2 посвящена описанию и анализу локальных процессов, определяющих кожные проявления псориазного процесса – последствий системного псориазного процесса SPP. Их подробное описание содержится в разделе «Y-модель патогенеза».

Цель исследования

Настоящая работа представляет собой обзорно-аналитическое исследование результатов экспериментальных и теоретических работ по изучению этиологии и патогенеза псориазного процесса. Главная цель монографии – это построение новой модели патогенеза псориаза (далее именуемой Y-моделью), основанной на результатах новейших исследований (Рис. 2-6).

Методы исследования

При создании второй части книги был осуществлен поиск и анализ работ, в которых предложены обоснованные модели патогенеза псориаза. Также были изучены экспериментальные работы, на которые опирается обоснование этих моделей.

Помимо этого были изучены результаты важных экспериментальных исследований, которые еще не использовались при построении моделей патогенеза псориаза, а также публикации, исследующие состояние препсориазной кожи и события, инициирующие псориазный процесс (эффект Кебнера). Поиск публикаций осуществлялся через [Medline](#) и [Embase](#), русскоязычных публикаций – через [ЦНМБ](#) и [НЭБ](#). Обзор и/или анализ результатов этих исследований даны при описании (под)процессов. Реальное или предполагаемое взаимное влияние (под)процессов дается в конце описания зависимого (под)процесса.

Сокращения и термины

В приложениях содержится расшифровка принятых традиционных и новых сокращений (Прил. 2-1 и Прил.2-1а). Где возможно приведены ссылки на [Wikipedia](#). В Прил. 2-2 содержится перечень новых терминов (выборка из Прил.2, Части 1).

Новизна и гипотезы

Модель не может называться новой, если не содержит новые фрагменты, отсутствующие в других моделях, в том числе гипотетические (под)процессы и/или зависимости. Все новые фрагменты Y-модели не противоречат общеизвестным фактам, а некоторые обоснованно опираются на них. В разделе «Обсуждение» и Прил. 2-9 проведен сравнительный анализ Y-модели с пятью другими моделями патогенеза, опубликованными в последние годы (Nestle 2009a и Nestle 2009b, Guttman-Yassky 2011, Tonel 2009, Gilliet 2008, Sabat 2011). Итоги этого сравнения собраны в блок «Новизна Y-модели», содержащийся в этом же разделе. Как и в Части 1 в Прил. 2-4 для локальных процессов даны ссылки на публикации, в которых они детально обоснованы и/или описаны и/или кратко сформулирована предлагаемая гипотеза.

Некоторые факты и предположения

Верхний слой кожи, эпидермис, обеспечивает первый барьер защиты против внешнего воздействия. Дерма, отделенная от эпидермиса базальной мембраной, содержит сосудистую сеть, которая снабжает не имеющий сосудов эпидермис питательными веществами.

Для обозначения видимо здоровой кожи псориазиков, не имеющих пятен (uninvolved, nonlesional, symptomless) используют термин «препсориазная» или сокращенно NLS

(NonLesional Skin). Псориазическую кожу обозначают сокращенно PLS (Psoriatic Lesional Skin). Далее всюду будут использоваться эти термин и сокращения.

NLS характеризуется легким дермальным воспалением (не выше базальных слоев эпидермиса), повышенной васкуляричностью, зудом, сухостью, снижением барьерной функции рогового слоя, большей уязвимостью. После появления псориазического пятна (далее «PLS-пятна» или «пятна») происходит активное примирование окружающей кожи (увеличение концентрации Тет). Ширина кольца примирования зависит от тяжести, размера и скорости роста пятна и может достигать 5-10 см. Внутренняя граница кольца (прямо рядом с пятном) по своим характеристикам очень близка к состоянию кожи внутри пятна. При рецидивах, ухудшении - ширина кольца больше, при естественной ремиссии - меньше (Cameron 2002, van de Kerkhof 1996, Vissers 2004).

Иммуноциты есть и в дерме и в эпидермисе. Это эпидермальные дендритные LC - клетки Лангерганса и дермальные DC (DDC), макрофаги (MF), тучные клетки и Т-лимфоциты (TL). При отсутствии воспаления в дерме очень мало В-лимфоцитов и NK клеток, а плазматоидных DC (PDC) и нейтрофилов (Neu) практически нет. Все эпидермальные LC, также как и большая (около 60%) часть DDC в состоянии гомеостаза происходят от клеток-предшественников, постоянно находящихся в коже. Однако меньшая часть (около 40%) DDC и практически все MF происходят от привлекаемых из кровотока DC и Мо. При воспалении пул LC начинает пополняться от привлекаемых из кровотока в кожу CCR2+CD14+Мо, которые постепенно преобразуются в LC. При воспалении большая часть пула DDC пополняется от привлекаемых из кровотока DC и, возможно, также от Мо, которые могут преобразовываться в DDC (Bogunovic 2006, Ginhoux 2007, Ginhoux 2006, Koch 2002). DDC более активны в презентации антигенов и составляют большую часть траффика в региональные лимфоузлы. LC играют ведущую роль в формировании толерантности кожной иммунной системы по отношению к кожным комменсалам, в то время как DDC обеспечивают приобретенный ответ против бактерий и вирусов во время травмы или дермальной инфекции (Baker 2006c).

Аналогичные процессы обновления пулов DDC и MF происходят в NLS и в PLS. Критическая роль дермальных DC и MF в инициации и развитии PLS-пятен стала несомненной в последние годы (Clark 2006b, Jariwala 2007, Marble 2007, Wang 2006, Zaba 2009b). В первую очередь речь это провоспалительные тканевые CD11c+DDC, активно секретирующие TNF-alpha и iNOS, так называемые TipDC. В PLS количество TipDC в дерме и нижних слоях эпидермиса возрастает в 4-6 раз, причем большая часть этих клеток привлечена из кровотока (Lowe 2005, Zaba 2009a). Точная причина активности TipDC неизвестна, так же как и неизвестна причина активности части дермальных CD68+Мо и MF, интенсивно секретирующих TNF-alpha (Рис. 2-4, Рис. 2-5. Фракции CD11c+maDC в PLS-дерме.).

Впервые удалось доказать присутствие PG в коже во время псориаза с помощью 2E9 моноклональных антител в работе (Baker 2006a). PG был обнаружен в CD68+MF и (вероятно) в CD1a(-)DDC и не был обнаружен в CD207+DC и CD83+DC. Эти результаты коррелируют с полученными в (Zaba 2009a) относительно CD11c+BDCA-1(-)TipDC, которые экспрессируют CD14 (и следовательно почти не экспрессируют CD1a (Angel 2006) и слабо экспрессируют CD83). Несмотря на то, что BDCA-1(low)CD14+DDC являются менее зрелыми, чем BDCA-1(high)CD1a+DDC, они в состоянии осуществлять презентацию и активировать TL (Angel 2006).

Предшественниками BDCA-1(-)TipDC могут быть привлекаемые из кровотока BDCA-1(-)CD14(-)CD16+slanDC (Hansel 2011) и CD14+CD16+Мо (Piccoli 2007) – наиболее активно секретирующие TNF-alpha в ответ на PAMP-воздействие среди всех фракций DC и Мо в кровотоке.

В работе (Baker 2006a) также впервые было сделано предположение о том, что антиген, презентируемый TipDC, является фрагментом межпептидных мостиков BSPG. Однако PG не был обнаружен в CD83+maDC. Возможно, что во время преобразования DC-R и Мо-R в CD83+maDC-Y фрагменты PG деградировали так, что эпитопы, соответствующие 2E9 моноклональным антителам, не сохранились.

Присутствие DC-R и Мо-R в NLS необходимо, но недостаточно для ее преобразования в PLS. Переход DC-R и Мо-R из пассивного состояния в активное может произойти только во время приобретенного ответа против локального иницирующего и усугубляющего процесса (далее процесс LP2). Существование и развитие PLS-пятна определяется постоянным поступлением в дерму новых DC-R и Мо-R из кровотока (точнее - количеством приносимых ими фрагментов PG-Y). При снижении уровня или полном прекращении такого поступления наступает ремиссия PLS-пятна вплоть до полного его исчезновения в связи с естественным вымиранием пула maDC-Y.

Y-модель патогенеза

Для детализации Y-модели все события (предшествующие и сопутствующие) развитию одного пятна необходимо разделить на процессы и фазы.

Y-модель в виде схемы взаимодействия локальных процессов изображена на Рис. 2-6. Развитие пятна отображено пофазно на Рис. 2-8 (цвета как и в Табл. 2.1). Иницирующий и усугубляющий процесс LP2 на этих схемах не конкретизирован.

Наиболее важные причинно-следственные связи изображены в виде цветных стрелок. Цвет стрелки определяется цветом причинного процесса. Для облегчения схем некоторые связи опущены, в [Прил.2-3](#) содержится таблица, в которой отмечены все причинно-следственные связи между процессами и подпроцессами.

Схема взаимодействия процессов более подробно развернута для двух случаев LP2: LP2(IN) – открытая травма дермы (Рис. 2-9) и при LP2(HPV) – HPV-носительство КС (Рис. 2-18).

Для каждого цитокина (активного в LP2- и/или PLS-воспалении), указаны клетки, которые его секретируют и клетки, на которые он воздействует ([Прил. 2-7](#)).

[Таблица 2-1](#) содержит соотношение между процессами и фазами развития пятна на фоне постоянного действия SPP – системного псориатического процесса. Каждая фаза характеризуется происходящими (+ или *) во время ее действия (под)процессами, а также их интенсивностью. Для каждой фазы выбран один или два маркерных процесса, которые ее характеризуют.

Предполагается, что Y-примирование кожи уже произошло и поэтому фаза 0 опущена (Подробнее о фазе 0 и об Y-примировании и в разделе «[Фазы развития псориатического пятна](#)»).

Таблица 2-1. Процессы и фазы развития псориазического пятна

		Препсориаз				Псориаз	
Фазы		Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3	Фаза 4	Фаза 5	Фаза 6
Начало фазы определяет:		-	Начало LP2	Начало LP4	Начало LP5 и/или LP7.1	Начало LP8	Завершение LP2, LP3 и LP5
Маркерные процессы		Гомеостатический LP1	LP2 и LP3	LP4	LP5	LP5 и LP8	Самодостаточный LP8
Комментарий		LP2 нет. Общая для всех LP2.					LP2 завершился,. Общая для всех LP2
(Под)процессы							
SPP	Системный псориазический процесс	*	*	*	*	*	*
LP1	Привлечение иммунцитов из кровотока	+	++	+++	+++	+++	+++
LP2	Иницирующий и усугубляющий процесс		++	+++	+++	+++	
LP3	Врожденный ответ против LP2		++	+++	+++	+++	
LP4	Триггер приобретенного ответа против LP2			+++	++		
LP5	Приобретенный ответ против LP2				+++	+++	
LP6	Трансформации Мо и DC						
LP6.1	Потеря толерантности к kPAMP				++	+++	+++
LP6.2	Образование MF и MoDC	+	++	++	+++	+++	+++
LP6.3	Образование maDC-Z			++	+++	+++	
LP6.4	Образование maDC-Y				++	+++	+++
LP7	Лимфоузлы. Клональная пролиферация						
LP7.1	Образование TL-Z				++	+++	
LP7.2	Образование TL-Y					++	+++
LP8	Ложный приобретенный ответ на мнимую PsB-инфекцию						
LP8.1	Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.					+++	+++
LP8.2	Гиперпролиферация КС. Изменение архитектуры кожи. Рост площади базальной мембраны и васкуляриности.					+++	+++

Примечания к Табл.2-1.

Цвет в первом столбце (здесь и всюду далее) используется для выделения конкретного процесса и его подпроцессов. Пустая ячейка означает, что (под)процесс не происходит. Действие SPP обозначено символом *, SPP происходит постоянно с интенсивностью не зависящей от локальных процессов. Однако инициация и поддержка любого PLS-пятна зависит от интенсивности SPP.

Локальные (под)процессы: **+** (белый) - происходит со слабой интенсивностью; **++** (бежевый) – происходит воспалительно, интенсивность средняя; **+++** (розовый) – происходит воспалительно, интенсивность высокая;

Иллюстрации взаимодействующих процессов для каждой из фаз (при условии Y-примирения, предшествующего возникновению PLS-пятна) представлены на серии рисунков. Рисунки, соответствующие фазе 1 и фазе 6, не зависят от LP2 (Табл.2-2).

Таблица 2-2. Процессы и фазы на иллюстрациях

Иницирующий и усугубляющий процесс	Модель патогенеза	Графики антигенной презентации и уровня Tem	Препсориаз				Псориаз	
			Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3	Фаза 4	Фаза 5	Фаза 6
LP2(IN) – открытая травма дермы	Рис. 2-9	Рис. 2-10	Рис. 2-11	Нет	Рис. 2-14	Рис. 2-15	Рис. 2-16	Рис. 2-17
LP2(HPV) – Human Papilloma Virus – HPV-носительство КС	Рис. 2-18	Рис. 2-19		Рис. 2-20	Рис. 2-21	Рис. 2-22	Рис. 2-23	

На иллюстрациях используются условные обозначения, предложенные в части 1 (Рис. 2-1) и дополнительные обозначения, предложенные здесь (Рис. 2-2 и Рис. 2-3). В следующем разделе дано детальное описание каждого из локальных процессов.

Локальные процессы

Процесс LP1. Привлечение иммунцитов из кровотока.

Обновление пула дермальных иммунцитов нерезидентного происхождения – это постоянный процесс, который происходит и при отсутствии локального воспаления (Рис. 2-11). Процесс LP1 происходит во время любой из фаз (Табл.2-1). После начала LP2 процесс LP1 интенсифицируется.

Обновление пула происходит благодаря действию хемокинов, а также AMP (антимикробных протеинов) и некоторых цитокинов, обладающих хемокиновыми свойствами. Все они секретируются различными кожными клетками, а их ассортимент и количество зависят от состояния кожи. Лигандами хемокинов являются конкретные хемокиновые рецепторы, экспрессируемые иммунцитами крови. Подробный перечень и описание всех хемокинов, соответствующих им рецепторов и параметров их взаимодействия можно найти в работе (Commins 2010) и на ресурсе IUPHAR (Murphy 2010). Сводная информация о хемокиновых рецепторах, хемокинах и AMP, причастных к данному процессу, содержится в двух взаимно дополняющих Приложениях:

Приложение 2-5. Хемокиновые рецепторы, хемокины и AMP, безусловно или вероятно причастные к процессу LP1.

Приложение 2-6. Хемокиновые рецепторы и иммунциты крови.

Подпроцесс LP1.1. Привлечение Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-Р и DC-Р) из кровотока.

Недавно принята номенклатура моноцитов и дендритных клеток крови (Ziegler-Heitbrock 2010), которая опирается на результаты предшествующих работ, в том числе (Piccioli 2007, Serbina 2008, Tacke 2006).

Согласно номенклатуре популяция Мо в кровотоке состоит из трех фракций: классические CD14⁺⁺CD16⁽⁻⁾Мо (в норме до 90%, всюду далее обозначаются CD14⁺⁺Мо), средне-классические (intermediate) CD14⁺CD16⁺Мо (в норме до 10%) и неклассические CD14^(low)CD16⁺Мо (в норме до 5%). Когда речь идет о моноцитах из двух последних фракций вместе взятых, то их можно обозначать CD16⁺Мо.

Согласно номенклатуре популяция миелоидных DC в кровотоке состоит из двух фракций: BDCA-1⁺DC и BDCA-3⁺DC. Однако в эту номенклатуру не полностью вписывается фракция CD14⁽⁻⁾CD16⁺BDCA-1⁽⁻⁾slanDC, поскольку они экспрессируют CD16, а экспрессия BDCA-3 не является для ее клеток обязательной (Hansel 2011, Schakel 2006). Поэтому авторы работ, посвященных slanDC, разделяют популяцию миелоидных дендритных клеток крови на две фракции: BDCA-1⁺DC (меньшая) и BDCA-1⁽⁻⁾DC (большая). И в состав последней включают подфракцию slanDC. Такое расхождение в классификации объясняется близостью характеристик slanDC к характеристикам CD14⁽⁻⁾CD16⁺Мо (Schakel 2006). Некоторые авторы полагают, что slanDC следует считать моноцитами, а именно частью фракции неклассических CD14^(low)CD16⁺Мо (Teunissen 2011).

На Рис. 2-4 изображены варианты происхождения дермальных макрофагов MF (далее DMF) и дермальных дендритных клеток DC (далее DDC). Там же изображена последующая возможная трансформация DDC и MoDC в зрелые дендритные клетки maDC (Angel 2006, Haniffa 2009, Zaba 2009a).

Роль хемокинов и AMP, определяющих траффик Мо и DC проанализирована в работах (Bachmann 2006, Diamond 2009, Gautier 2009, Sozzani 2005). Привлечение Мо и DC из кровотока в дерму осуществляется благодаря взаимодействию их хемокиновых рецепторов и хемокинов, экспрессируемых эндотелиальными клетками и секретируемых в дерме. Это привлечение осуществляется при гомеостазе и во время воспаления благодаря различным сочетаниям хемокиновых рецепторов и хемокинов. Это привлечение проанализировано для фракции средне-классических моноцитов CD14⁺CD16⁺Мо (Часть 1, SP8, рис.11).

В PLS-дерме имеет место резкий (более чем в 30 раз) рост числа BDCA-1⁽⁻⁾TipDC (Zaba 2009a).

Они могут происходить от привлеченных из кровотока толеризованных BDCA-1⁽⁻⁾DC, в частности от подфракции CD14⁽⁻⁾CD16⁺slanDC, которые хорошо экспрессируют CX3CR1 (Hansel 2011). Но также

могут происходить от привлеченных из кровотока толеризованных CD14+CD16+Mo, которые хорошо экспрессируют CCR2 и CX3CR1.

Привлечение этих клеток из кровотока происходит во-первых благодаря хемокину CX3CL1 (фракталину), секретируемому кератиноцитами KC (Sugaya 2003) и DDC при псориазе (Raychaudhuri 2001), а во-вторых благодаря CCL2, HBD-2 и HBD-3, секретируемым в избытке в PLS-дерме.

Недавно было доказано, что CD163+MF в PLS-дерме являются классически активированными (Fuentes-Duculan 2010), вероятно, что какая-то их часть происходит от CD14++Mo (Рис. 2-4).

Как известно при интенсивном воспалении часть LC формируется из привлеченных из кровотока Мо и/или DC (Angel 2006, Ginhoux 2007, Ginhoux 2010). В PLS-эпидермисе количество LC не увеличивается по сравнению с нормой (Jariwala 2007, Sabat 2007). В рамках Y-модели наиболее существенную роль LC могут играть во время процесса LP5, причем это зависит от LP2.

При воспалении существенно возрастает секреция CCL2 (лиганд CCR2), поэтому возрастает привлечение CD14++Mo, CD14+CD16+Mo, а также части DC и PDC.

Недавно установлено, что HBD-2 и HBD-3 являются лигандами CCR2 и поддерживают привлечение иммунцитов также как и CCL2 (Rohrl 2010).

При воспалении возрастает секреция CX3CL1 (лиганд CX3CR1), что способствует привлечению CD16+Mo.

При воспалении возрастает секреция CCL20 (лиганд CCR6), что усиливает привлечение CCR6+DC.

При воспалении возрастает секреция хемерина (лиганд ChemR23), что усиливает привлечение PDC, но также части DC и CD16+Mo.

В обновлении пула дермальных макрофагов MF и дендритных клеток DC нерезидентного происхождения участвуют все толеризованные Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-Р и DC-Р). Это происходит в связи с тем, что их хемотаксис подобен хемотаксису неактивированных Мо и DC (Часть 1, Прил.4, Прил. 2-2)

Подпроцесс LP1.2. Привлечение прочих иммунцитов из кровотока.

Гомеостатическое привлечение прочих иммунцитов крови – плазмоцитоидных дендритных клеток PDC, натуральных киллеров NK, нейтрофилов Neu, а также Т-лимфоцитов (TL) происходит и при отсутствии локального воспаления. Это привлечение интенсифицируется во время локального воспаления. Оно необходимо для полноценных иммунных ответов LP3, LP5 или LP8.

PDC играют ключевую роль в LP4. Массовая секреция IFN-alpha, осуществляемая PDC, предшествует развитию псориатического пятна (Nestle 2005a). Привлечение PDC в препсориатическую дерму осуществляется благодаря рецептору ChemR23 – лиганду хемерина (Albanesi 2010, Nakajima 2010, Skrzeczynska-Moncznik 2009b). В псориатической коже хемерин секретируется и в эпидермисе и в дермальных фибробластах, в то время как в здоровой и препсориатической коже преимущественно в эпидермисе. Препсориатическая кожа, смежная с активными пятнами и ранними пятнами, характеризуется сильной экспрессией хемерина в дерме и наличием CD15+Neu и CD123+BDCA-2+ChemR23+pDC (Albanesi 2009). Траффик PDC при гомеостазе и воспалении в кожу помимо рецептора ChemR23 также обеспечивают рецепторы CXCR3 (лиганд CXCL10) и CXCR4 (лиганд CXCL12) (Sozzani 2010).

Роль естественных натуральных киллеров NK и NKT (TL со свойствами киллеров) при псориазе внимательно изучается в последнее десятилетие. В работе (Cameron 2002) исследовано их распределение в препсориатической и псориатической коже. В работе (Gilhar 2002) показано, что при инъекции NK в препсориатическую кожу, пересаженную на SCID-мышью, развивается псориаз, что доказывает роль NK в патогенезе псориаза. Эти же исследователи позже сделали попытку более точно определить эту роль (Gilhar 2006). Обзорная работа (Peternel 2009) посвящена роли NKT при псориазе. Привлечение NK осуществляется благодаря рецепторам CCR5, CXCR1, CXCR3, CX3CR1, ChemR23.

Роль нейтрофилов Neu в SPP была предложена в Части 1. Экспериментальное снижение уровня Neu в PLS не оказывает положительного воздействия и, следовательно, кожные Neu не являются необходимыми для поддержания уже существующего пятна (Numerof 2006). Однако Neu играют существенную роль в процессе LP4, активно секретируя LL37. Привлечение Neu к месту воспаления осуществляется благодаря CXCR1 и CXCR2 (лиганды CXCL8 и CXCL1), но также и CCR2.

Привлечение TL из кровотока осуществляется благодаря CCR4, CCR6, CCR10 и CXCR3, которые экспрессируются различными фракциями TL в различных сочетаниях (Teraki 2004, Kagami 2010). CCR6 считается ключевым рецептором по привлечению Th1 и Th17 в PLS (Hedrick 2010).

Подробнее об экспрессии хемокиновых рецепторов у иммунцитов, а также их взаимодействии с лигандами (хемокинами и AMP) в Прил. 2-5 и 2-6.

LP1.1 зависит от SPP. Доля Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-Р и DC-Р) среди привлекаемых из кровотока Мо и DC зависит от интенсивности SPP.

LP1 зависит от LP3 и от LP5. Начиная с фазы 2 и до фазы 4 (т.е. на стадии препсориаза) спектр секретируемых хемокинов и антимикробных протеинов, обладающих хемокиновыми свойствами, определяется исключительно LP2.

При LP2(IN) активно секретируются CCL2 и CX3CL1, а также антимикробные протеины LL37, HBD-2 и HBD-3 (Рис. 2-9). Подробнее об этом при описании процессов LP3(IN) и LP5(IN). При LP2(HPV) активно секретируются CCL2, HBD-2 и HBD-3. Подробнее об этом при описании LP3(HPV) и LP5(HPV) (Рис. 2-18).

LP1 зависит от LP8. С наступлением фазы 5 (т.е. с началом LP8) спектр дермальных хемокинов и АМР расширяется, а секреция возрастает. Например HBD-2 и HBD-3 секретируются в больших количествах (De Jongh 2005, Gambichler 2008). Тем самым темп привлечения всех иммунцитов крови (по сравнению с предшествующими фазами) усиливается.

Процесс LP2. Иницирующий и усугубляющий процесс.

LP2 - это такой локальный воспалительный процесс в коже, при котором могут возникнуть условия для инициации (а возможно и поддержки) процесса LP8 - ложного приобретенного ответа против PsB-инфекции. Это может произойти, если для подавления и устранения LP2 окажется недостаточно LP3 (врожденного ответа против LP2). В этом случае срабатывает LP4 (начинается фаза 3), а затем начинается LP5 (начинается фаза 4).

Именно во время фазы 4 могут возникнуть условия для начала LP6.1, а затем и LP6.4. Без действия этих подпроцессов невозможно начало и поддержка LP8.

С началом LP2 начинается фаза 2, с окончанием LP2 - завершается фаза 5 (Табл.2-1, Рис. 2-8).

Если LP2 длительно сохраняется после инициации LP8 (фаза 5), то он усугубляет течение LP8, поскольку через LP3 и LP5 поддерживает интенсивное функционирование порочных циклов В и С.

$B = \{LP1.1 > LP6 > LP8 > LP1\}$ и $C = \{LP6.4 > LP7.2 > LP1.2 > LP8 > LP6\}$ (Рис. 2-6). Если порочный цикл В начал действовать, то завершение LP2 может не повлиять на функционирование этого цикла. Если порочные циклы В и С (при поддержке SPP) оказываются самодостаточными, то начинается фаза 6.

В роли LP2 может быть любое из следующих воздействий и/или процессов (Fry 2007b):

- LP2(IN) = открытая травма дермы (Рис. 2-9; Рис. 2-10; Рис. 2-11; Рис. 2-14; Рис. 2-15; Рис. 2-16; Рис. 2-17)
- LP2(HPV) = HPV-носительство KC (Рис. 2-18; Рис. 2-19; Рис. 2-11; Рис. 2-21; Рис. 2-22; Рис. 2-23; Рис. 2-17)
- LP2(PsB) = PsB-инфекция кожи
- ожог, контактный дерматит
- *S. aureus* (далее SA)
- *Malassezia Species* (далее MS)
- *Candida Albicans* (далее CA).

Травма и любая PsB-инфекция кожи являются только иницирующими процессами, поскольку, как правило, в самой начальной стадии PLS-пятна обычно устраняются (происходит быстрый переход к фазе 6).

Бактериальный или вирусный LP2 может длительно сохраняться в PLS-эпидермисе (фаза 5). Распространение LP2 вовне PLS-пятна на окружающую NLS может способствовать расширению этого пятна. Распространение LP2 на отдаленную NLS провоцирует появление новых PLS-пятен.

Микрофлора нормальной кожи и PLS-микрофлора исследовались и сравнивались неоднократно, хорошо известно, что SA, MS и CA в PLS-пятнах обнаруживаются чаще нормы и, как правило, усугубляют такие пятна (Козлова 2007, Фомина 2009, Balci 2009, Chiller 2001, Doern 1999, Gao 2008). Предлагаемая им роль триггеров основана также на результатах работ (Ashbee 2002, Lober 1982, Tomi 2005).

Однако наиболее распространено при псориазе HPV-носительство KC, причем существенно выше, чем у здоровых пациентов (Cronin 2008, Mahe 2003, Majewski 2003, Prignano 2005). Интересно, что преобладающие типы HPV зависят от региона, в котором проводились исследования. Полагаем, что HPV-носительство KC является наиболее распространенным процессом, иницирующим и усугубляющим PLS-пятна. Поэтому далее в процессах и подпроцессах, связанных с LP2, Y-модель конкретизируется и иллюстрируется при LP2(IN) - травме и при LP2(HPV) – HPV-носительства KC.

LP2 супрессируется LP3 и LP5.

LP2 супрессируется LP8.2. На схемах не изображено.

При LP2(IN) гиперпролиферация КС способствует скорейшему заживлению места травмы.

При LP2(HPV) гиперпролиферация КС сокращает время нахождения КС (в т.ч. КС-v) в базальных слоях эпидермиса. В результате в межклеточном пространстве этих слоев понижается концентрация HPV-вирионов и, как следствие, снижается вероятность распространения HPV среди базальных КС.

LP2(IN). Открытая травма дермы

Травма препсориатической кожи не всегда вызывает последующее пятно псориаза (как известно эффект Кебнера проявляется в 25-30% случаев). Кебнеризация невозможна, когда дерма остается неповрежденной, либо когда травма является закрытой (Kalayciyan 2007, Weiss 2002). Процесс заживления раны всегда сопровождается воспалением, но только инвазия бактериальных и вирусных эпидермальных комменсалов в дерму может вызвать дермальные LP3 и LP5 против них. Далее всюду мы рассматриваем только открытую травму дермы, при которой возможна кебнеризация, т.е. инициация псориазического пятна. Во время травмы происходит активация резидентных и привлечение из кровотока Мо, DC и PDC. Поврежденные клетки кожи разрушаясь выделяют в межклеточную среду внутриклеточные протеины, в т.ч. фрагменты self-DNA и self-RNA.

LP2(HPV). HPV-носительство КС

HPV (Human Papilloma Virus) - вирус папилломы человека (Hebner 2006, Stanley 2006, Stanley 2009). Хроническое бессимптомное HPV-носительство КС (включая стволовые базальные) неонкогенных или слабоонкогенных типов может длиться годами без каких-либо внешних проявлений. Возможно носительство нескольких различных типов HPV одновременно. Заражение происходит извне при травме, инфекции или от соседних КС-v.

Впервые связь псориаза с HPV-носительством КС препсориатической и псориазической кожи отмечена в работе (Favre 1998). Было показано, что эпидермальные чешуйки у 92% псориазиков (37 чел.) содержат DNA EV-HPV (типы HPV, связанные с epidermodysplasia verruciformis), там же было показано, что в крови у 24,5% псориазиков (38 из 155) псориазиков присутствуют антитела к HPV5. В контрольной группе они были обнаружены у 5% здоровых (3 из 60). Аналогичный результат наблюдается и для антител к HPV8 (43% псориазиков против 7% здоровых) (Pfister 2003).

В работе (Prignano 2005) показано, что эпидермальные чешуйки (54 чел.) содержат DNA HPV5 в 74% случаев, если взяты с PLS и в 33%, если взяты с NLS, в то время как в контрольной группе (20 чел.) DNA HPV5 не была обнаружена.

Аналогичные результаты были получены в работе (Weissenborn 1999). DNA HPV была обнаружена у 83% образцов кожи, взятых из псориазических пятен (54 чел.), в то время как в контрольной группе DNA HPV была обнаружена у 19% (42 чел.). Наиболее часто обнаруживались типы HPV 36 (62%), 5 (38%), 38 (24%). Позже была предложена модель патогенеза псориаза, основанная только на EV-HPV-влиянии (Majewski 2003).

Многие типы HPV (и в том числе EV-HPV) являются кожными комменсалами. Кожа 74% здоровых пациентов (23 чел.) длительно (более 6 месяцев) содержит постоянный набор beta-HPV без каких-либо внешних проявлений (De Koning 2005).

Это же подтверждается длительным (более 6 лет) исследованием, показавшим, что 70% здоровых пациентов (42 чел.) имеют постоянное кожное HPV-носительство без каких-либо внешних проявлений (образцы брались со лба). В течение срока наблюдения набор носимых одним пациентом типов HPV менялся, но не полностью – у 48% пациентов обнаруживался хотя бы один, но тот же самый тип HPV (Hazard 2007).

Однако в работе (Cronin 2008) было показано, что EV-HPV-спектр носительства у псориазиков подобен спектру носительства у контрольных групп и никакие специфические типы HPV не преобладают. Обнаруженное ранее преимущественное распространение EV-HPV-носительства у псориазиков авторы связывают с предшествующим лечением (в первую очередь с PUVA-терапией). Именно поэтому для исследования были отобраны псориазики (20 чел.), которые никогда не получали лечения связанного с UV-терапией, наружными или системными иммунодепрессантами. Исследовались образцы NLS (предплечье) и фолликулы волос, взятых из бровей. Общая распространенность HPV у псориазиков оказалась выше, чем в контрольной группе из 23 чел. (83% против 46%). EV-HPV (HPV5, HPV36) обнаруживались не чаще других типов.

Комменсальное HPV-носительство КС подтверждается и в (Viviano 2005), когда HPV был обнаружен в PLS у 71% псориазиков (38 чел.) и только у 58% контрольной группы (36 чел.).

DNA HPV обнаруживается в 87% образцов PLS (60 из 69), и только в 44% образцов нормальной кожи контрольной группы (20 из 46) ($p < 0,001$). Определялась вирусная нагрузка $HPVL = \lg((\text{кол-во DNA HPV}) / (10^5 \text{ клеток человека}))$. Оказалось, что $HPVL < 2$ для 40% HPV+псориазических образцов и для 83% HPV+нормальных, $2 < HPVL < 3$ для 45% HPV+псориазических образцов и для 17% HPV+нормальных и $HPVL > 3$ для 15% HPV+псориазических образцов и для 0% HPV+нормальных. Т.е. оказалось, что $HPVL$ у псориазиков достоверно выше, чем у здоровых из группы контроля. Также было показано, что $HPVL$ достоверно ниже для псориазиков в стадии ремиссии по сравнению со стадией ухудшения. Увеличение $HPVL$

в PLS коррелирует с нарушениями микрофлоры кожи, в частности увеличивается число *S.aureus* (Козлова 2007, Фомина 2009).

Это коррелирует со средними значениями (n – количество носителей) по вирусной нагрузке для PLS (HPV5, $n=19$, HPVVL=2,3); (HPV20, $n=11$, HPVVL=3); (HPV36, $n=41$, HPVVL=2). Эти результаты представлены в работе (Pfister 2003, Табл.1) и для сравнения пересчитаны по логарифмической формуле HPVVL (Фомина 2009).

На вопрос о первичности или вторичности повышенного HPV-носительства у псориатиков отвечает исследование (Mahe 2003), где показано, что частота обнаружения EV-HPV в псориатических чешуйках у детей совпадает с частотой его обнаружения у взрослых пациентов. Это означает, что HPV-носительство имеет первичный характер по отношению к инициации псориаза. В этом же исследовании показано, что связь между EV-HPV-носительством и тяжестью или продолжительностью заболевания псориазом отсутствует.

Обследование 26 псориатиков (средний возраст 44, среднее PASI 10,2) показало 100% HPV-носительство в бровяных волосах (включая волосяную луковицу). Обнаруживалось в среднем 4,8 различных типов HPV. Антитела к HPV в крови присутствовали у 56% псориатиков. У псориатиков не было обнаружено никакой корреляции между возрастом и количеством обнаруживаемых типов HPV и/или наличием HPV-антител, в то время как такая корреляция наблюдается у здорового населения (De Koning 2011).

Перечисленные выше результаты исследований соответствует триггерной роли HPV-носительства в Y-модели. Высокий % HPV-носительства у псориатиков означает, что LP2(HPV) может быть основным триггером PLS-пятен.

Процесс LP3. Врожденный ответ против LP2.

Во время LP3 всегда интенсифицируется LP1. Если LP3 оказывается недостаточно для устранения (сдерживания) LP2, то срабатывает LP4 и начинается LP5 против LP2. В рамках LP3 происходит привлечение PDC из кровотока, без которых невозможно выполнение LP4. Также из кровотока привлекаются и другие иммунocyты, ассортимент которых зависит от конкретного LP2.

LP3 действует одновременно с LP2, т.е. начинается в начале фазы 2, а завершается при окончании фазы 5 (Табл.2-1).

LP3 зависит от LP1.2. Интенсивность LP3 определяют не только резидентные, но и нерезидентные иммунocyты, такие как Neu, NK, PDC и другие.

LP3 инициируется и поддерживается LP2.

LP3 зависит от LP5. Хорошо известно, что врожденный и приобретенный ответы усиливают друг друга. Эта зависимость изображена только на схемах при LP2(IN) и LP2(HPV).

LP3 зависит от LP6.2. Интенсивность LP3 определяют MF, образующиеся из Мо (как резидентного так и нерезидентного происхождения), а также MF-T и MF-R, образующиеся из Мо-T и Мо-R. На схемах зависимость не изображена.

LP3(IN). Врожденный ответ после травмы.

Вследствие травмы происходит секреция AMP – антимикробных протеинов и хемокинов (Рис. 2-9, Рис. 2-14). В частности нейтрофилы Neu первыми секретируют заранее накопленные LL37, а KC секретируют HBD-2, HBD-3, LL37, CCL2, CX3CL1 и др. (Gillitzer 2001, Ishida 2008).

CCL2, HBD-2 и HBD-3 активно поддерживают хемотаксис CCR2+Мо и CCR2+DC из кровотока.

CX3CL1 активно поддерживает хемотаксис CX3CR1+Мо из кровотока. Таким образом происходит интенсификация LP1.1. В процессе заживления активизируются все антибактериальные и противовирусные системы кожной защиты.

LP3(HPV). Врожденный ответ против HPV.

KC-v (KC, зараженные HPV) секретируют цитокины, хемокины и AMP (в частности IL-8, CCL2, CCL5, CXCL10, HBD-2, HBD-3 и др.), инициируя LP3 против HPV (Chong 2006, De Andrea 2007, Kreuter 2009, Woodworth 2002). Как следствие дополнительно к резидентным происходит привлечение CXCR2+Neu, CCR2+Мо, CCR2+DC и CCR5+NK из кровотока в дерму. Также происходит привлечение CXCR3+PDC и TL (Рис. 2-18, Рис. 2-20).

Отметим, что при HPV-поражении эпителиальных тканей mRNA HBD-2 превышает норму более чем в 1000 раз (Chong 2006), что коррелирует с его высоким уровнем его присутствия в PLS (Harder 2005) и превышением mRNA HBD-2 в PLS в 5000 (Gambichler 2008) или в 20000 (De Jongh 2005) раз.

Превышение mRNA HBD-3 в PLS по сравнению с нормой менее значительно – в 50 раз (Gambichler 2008).

Мо (MF) и DC взаимодействуют с HPV-антигенами, секретируют TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, IL-12, IL-23. Под воздействием этих цитокинов происходят начальные события ангиогенеза и повышение проницаемости эндотелия.

LP3 может быть недостаточен для полного освобождения от HPV, но достаточен для сдерживания его экспансии и внешних HPV-проявлений. Равновесие между процессами LP2(HPV) и LP3(HPV) приводит к скрытому HPV-носителю.

Интенсивность LP3(HPV) может быть достаточна для сдерживания эпидермальной HPV-экспансии (увеличению числа KC-v в базальных слоях). Но некоторые типы HPV влияют на инвазивность KC-v, т.е. на их способность проникать через базальную мембрану в дерму. Это известно, например, для HPV8, HPV16 и HPV18 (Akgul 2005, Barbaresi 2010, Yoshida 2008).

Инвазивность KC-v повышают HPV-протеины, такие как E2, E7 и др. В частности они увеличивают секрецию KC-v металлопротеиназ MMP (MMP1, MMP9, MMP14 и др.). MMP влияют на проницаемость базальной мембраны для KC-v и, тем самым, допускают начало дермальной HPV-экспансии.

MF, NK могут распознавать KC-v и уничтожать их (Рис. 2-20, зеленые стрелы kill) как в эпидермисе, так и в дерме (Woodworth 2002). При распаде уничтожаемых KC-v во внеклеточное пространство попадают целые вирионы и фрагменты HPV-DNA, содержащие CpG.

При дермальной HPV-экспансии количество таких вирионов и фрагментов HPV-DNA в дерме резко возрастает. С другой стороны именно в NLS-дерме расположено подавляющее число PDC. Это делает неизбежным срабатывание LP4(HPV) – триггера приобретенного ответа против HPV.

Можно предположить, что при LP2(HPV) инвазивность KC-v (зависящая от конкретных типов HPV) определяет возможность перехода от скрытого HPV-носительства (фаза 2) к последующим фазам вплоть до инициации LP8 (фаза 5). Т.е. определяет способность LP2(HPV) быть иницирующим и усугубляющим процессом. Отметим, что повышенный уровень различных MMP в NLS и PLS хорошо известен (Lee 2009).

Пораженные вирусом КС обладают способностью процессировать вирусные антигены и презентировать их на МНС класса I (Black 2007). При этом КС-*v* трансформируются в КС-*Z1* и становятся способны к взаимодействию с ТсN-*Z1* (LP5.2). И, если ТсN-*Z1* уже есть в NLS, то LP5.2(HPV) начнется раньше чем LP5.1(HPV).

Подпроцесс LP3.1. Образование LL37-комплексов.

LP3.1(IN). Образование комплексов self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37.

При LP2(IN) повреждаются КС и FB и во внеклеточное дермальное пространство попадают self-DNA и self-RNA. Во время LP3(IN) КС, Neu и FB активно секретируют LL37 (Dorschner 2001).

При взаимодействии LL37 с self-DNA и self-RNA образуются комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37 (Ganguly 2009, Gregorio 2010, Nograles 2010, Tang 2010). Только в виде таких комплексов PDC эндоцитируют и доставляют self-DNA и self-RNA к эндосомальным TLR9 для взаимодействия.

Процесс LP4 (фаза 3) начинается когда PDC эндоцитируют комплексы self-DNA-LL37 (взаимодействующие с эндосомальными TLR9) и начинает активно секретировать IFN-alpha.

Комплексы self-RNA-LL37 способствуют созреванию DC (LP6.3 и LP6.4) (Ganguly 2009, Nograles 2010).

LP3.1(HPV). Образование комплексов self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37, а также CpG-LL37.

При LP2(HPV) появление self-DNA, self-RNA и HPV-DNA во внеклеточном дермальном пространстве происходит при уничтожении инвазирующих из эпидермиса в дерму КС-*v*. Такое уничтожение происходит во время LP3 и LP5 против HPV.

Иммунный ответ против HPV включает повышенную секрецию LL37 (Conner 2002).

При взаимодействии LL37 с self-DNA и self-RNA образуются комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37.

При взаимодействии LL37 с CpG-мотивами образуются комплексы CpG-LL37. Эти комплексы гораздо лучше (чем свободные CpG) эндоцитируются PDC и доставляются к эндосомальным TLR9 (Hurtado 2010).

Процесс LP4 (фаза 3) начинается когда PDC эндоцитируют свободные CpG-мотивы, комплексы CpG-LL37 и self-DNA-LL37 (взаимодействующие с эндосомальными TLR9) и начинает активно секретировать IFN-alpha.

Комплексы self-RNA-LL37 способствуют созреванию DC (LP6.3 и LP6.4) (Ganguly 2009, Nograles 2010).

Процесс LP4. Триггер приобретенного ответа против LP2.

Активная пикообразная секреция IFN-alpha, выполняемая PDC, является сигналом, формируемым только во время врожденного иммунного ответа LP3 против LP2. Именно этот триггерный сигнал обеспечивает активное начало также и приобретенного иммунного ответа LP5 против LP2 ([Lande 2010](#), [McKenna 2005](#), [Seo 2010](#), [Tang 2010](#), [Zhang 2005](#)).

Этот триггер срабатывает, если интенсивность LP2 сочетается с недостаточностью LP3.

Начало LP4 определяет завершение фазы 2 и начало краткосрочной фазы 3. Эта краткосрочная фаза 3 завершается с моментом начала фазы 4, а именно с началом приобретенного ответа LP5 против LP2.

LP4 во время фазы 4 затихает (супрессируется) и к моменту начала фазы 5 практически сходит на нет (Табл.2-1, Рис. 2-7, Рис. 2-8, Рис. 2-10).

LP4 имеет ограниченную длительность, происходит и инициирует другие процессы и подпроцессы (LP5, LP6.2 и LP6.3) однократно (Рис. 2-6, штрих-пунктир).

PDC вырабатывают и секретируют большое количество IFN-alpha пикообразно приблизительно за 7 дней до проявления точечного псориазического пятна. Впервые это было доказано при проведении экспериментов с NLS-трансплантами на AGR129-мышях ([Boyman 2004](#), [Nestle 2005a](#)). Подробней об этих экспериментах:

Приложение 2-8. Псориаз на NLS-трансплантах, пересаженных на AGR129-мышей.

Большинство моделей патогенеза псориаза, опубликованные в последние годы ([Прил. 2-9](#)) в качестве обязательной компоненты, включают дермальные PDC, которые транзитно и активно секретируют IFN-alpha перед возникновением пятна ([Albanesi 2010](#), [Gilliet 2008](#), [Nestle 2009a](#), [Nestle 2009b](#), [Tonel 2009](#)).

Когда PLS-пятно уже началось, уровень IFN-alpha постепенно снижается до нормы (LP4 затихает). Поэтому только в острых (но не в хронических) пятнах определяется высокий уровень протеина MxA, который является маркером предшествующего высокого уровня IFN-alpha ([Fah 1995](#), [Nestle 2005a](#)).

PDC продолжают привлекаться в PLS-дерму и присутствуют там в повышенных количествах, но теряют способность интенсивно секретировать IFN-alpha (несмотря на повышенный уровень CpG-мотивов или комплексов self-DNA-LL37). Это происходит под влиянием супрессивного воздействия на PDC высокого уровня TNF-alpha, секретируемого во время LP5 и/или LP8 ([Palucka 2005](#)).

По другим данным PDC присутствуют в PLS-дерме только на ранних стадиях PLS-пятна, в то время как на более поздних стадиях их практически нет ([Albanesi 2010](#)).

Снижение уровня IFN-alpha вследствие однократной внутривенной инъекции MEDI-545 (моноклональных антител к IFN-alpha) не влияет на состояние псориаза. В этом эксперименте участвовали 36 псориазиков ([Bissonnette 2010](#)). Этот отрицательный результат подтверждает, что IFN-alpha играет только транзитную роль во время инициации псориазического пятна.

Привлечение PDC осуществляется через рецепторы CXCR3 (лиганд CXCL9, CXCL10, CXCL11) и ChemR23 (лиганд хемерин) ([Прил. 2-5](#) и [2-6](#)). В NLS уровень PDC существенно повышен по сравнению с нормой.

Уровни mRNA CXCR3 и его лигандов CXCL9, CXCL10, CXCL11 значительно увеличены в PLS по сравнению с NLS, причем в NLS они существенно выше нормы. Большинство CXCR3+ клеток локализовано в PLS-дерме и почти все BDCA-2+PDC в PLS-биопсиях были CXCR3+ ([Chen 2010](#)).

Хемерин, обеспечивающий привлечение PDC, в основном секретируют фибробласты, но также тучные и эндотелиальные клетки ([Albanesi 2009](#), [Albanesi 2010](#)).

Повышенное HPV-носительство в NLS ([Favre 1998](#), [Prignano 2005](#)) может быть причиной повышенной секреции и хемерина и CXCL10. Привлечение PDC во время LP3 играет важную подготовительную роль.

Условием срабатывания LP4 является повышенный уровень CpG-мотивов (или комплексов self-DNA-LL37) в количестве достаточном для активации PDC, которые массово секретируют IFN-alpha. При псориазе LL37 секретируются KC во всех слоях эпидермиса (изначально KC имеют его запасы в гранулах). LL37 есть также и в дерме рядом с концентрацией PDC, его могут вырабатывать фибробласты и/или Neu (Lande 2007, Gilliet 2008).

При LP2(PsB) Neu массово секретируют LL37, ибо содержат его запасы в гранулах (Dorschner 2001). Neu из кровотока привлекаются через CXCL8 (IL-8), секретируемый Мо и MF в ответ на PsBP (в частности на PG-Y).

LP4 зависит от LP1.2. Повышенный уровень поступивших из кровотока PDC в месте будущего пятна обеспечивает интенсивность последующего LP4.

LP4 зависит от LP2. Интенсивность LP2 при недостаточности LP3 делает неизбежным LP4. При LP2(IN) эту зависимость определяет количество попадающих во внеклеточное пространство self-DNA и self-RNA. При LP2(HPV) эту зависимость определяет количество CpG-мотивов.

LP4 зависит от LP3. Недостаточность LP3 при интенсивности LP2 при делает неизбежным LP4. При LP3(IN) количество секретируемого LL37 определяет количество образующихся комплексов self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37. При LP3(HPV) количество HPV-DNA во внеклеточном дермальном пространстве определяет цитотоксическая активность NK, Мо и MF.

LP4 супрессируется LP5. Это происходит из-за TNF-alpha, повышенный уровень которого образуется во время LP5. Если этой супрессии окажется недостаточно, то дополнительная супрессия возникает с момента начала LP8 (на схемах и рисунках она не отображена).

LP4(IN). Триггер приобретенного ответа после травмы.

Комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37, образующиеся во время LP3.1(IN), эндоцитируются PDC, доставляются к их эндосомальным TLR7 и TLR9 и взаимодействуют с ними (self-DNA-LL37 с TLR9, self-RNA-LL37 с TLR7). Вследствие этого PDC массово секретируют IFN-alpha (Ganguly 2009, Gregorio 2010, Nograles 2010, Tang 2010).

Такой механизм активации PDC также срабатывает в случае ожога или контактного дерматита, когда комменсальной (патогенной) инвазии почти или совсем нет. Вследствие травмы независимо от комменсальной (или патогенной) инвазии PDC осуществляют массовую секрецию IFN-alpha (Рис. 2-9, Рис. 2-14). Это происходит сразу после травмирования, поэтому фаза 2, имеющая место при HPV-носительстве, отсутствует.

LP4(HPV). Триггер приобретенного ответа против HPV.

Во время HPV-экспансии PDC реагируют через TLR9 на повышенную концентрацию HPV-DNA - фрагментов dsDNA (двухцепочечной DNA), содержащие CpG (Рис. 2-18, Рис. 2-21).

Такая реакция происходит при активной эпидермальной HPV-экспансии, и практически неизбежна при попытке дермальной HPV-экспансии, т.е. при носительстве инвазивных типов HPV.

PDC эндоцитируют HPV-DNA, комплексы CpG-LL37 (LP3.1(HPV)) так, что CpG оптимальным образом попадает к эндосомальным TLR9. В результате взаимодействия CpG с TLR9 PDC пикообразно секретируют IFN-alpha. При этом также секретируется TNF-alpha и в меньшей степени IL-6.

Интенсивная секреция IFN-alpha является сигналом к началу LP5 - приобретенного ответа против HPV, при котором эффекторные Тем-Z должны как минимум содействовать подавлению HPV-экспансии и как максимум - полному уничтожению KC-v, т.е. прекращению HPV-носительства.

Повышенное дермальное присутствие PDC при HPV-носительстве изучалось только для онкогенных типов вируса (HPV16, HPV33 и HPV18). Привлечение PDC в дерму также происходит через CXCR3, являющийся лигандом CXCL10, секреция которого при HPV-носительстве существенно повышена (Santegoets 2008, van Seters 2008). Можно предположить, что повышенное присутствие PDC, наблюдаемое в NLS, связано со скрытым HPV-носительством других типов (Favre 1998).

Процесс LP5. Приобретенный ответ против LP2.

Триггерный процесс LP4 обеспечивает активное начало приобретенного ответа LP5 против LP2 (Lande 2010, McKenna 2005, Seo 2010, Tang 2010, Zhang 2005).

Процессирование и презентация Z-антигенов (Z1 или Z2) может осуществляться как mADC (LP5.1), так и KC (LP5.2) (Nestle 2009a). Эта возможность для KC рассматривается только при LP2(HPV), поскольку при LP2(IN) предполагается несущественной.

При LP2(HPV) Z1 – это доминантный HPV-антиген презентируемый через MHC класса I и распознаваемый TcN-Z1, а Z2 – это доминантный HPV-антиген, презентируемый через MHC класса II и распознаваемый ThN-Z2. Например при LP2(HPV16) Z1 – это преимущественно E6, а Z2 – это преимущественно E2 (Stanley 2009).

В результате взаимодействия с mADC-Z или с KC-Z1 эффекторные Tem-Z активируются, пролиферируют и секретируют цитокины (Clark 2010).

При LP2(IN) Tem-Z преимущественно состоят из ThN-Z, а при LP2(HPV) Tem-Z преимущественно состоят из хелперных ThN-Z2 и цитотоксических TcN-Z1. Взаимодействие TcN-Z1 и KC-Z1 приводит к уничтожению KC-Z1.

Цитокины, секретируемые Tem-Z, воздействуют на FB и KC.

KC и FB секретируют хемокины и AMP, обладающие хемокиновыми свойствами. Это CCL2, CCL20, CX3CL1, LL37, HBD-2, HBD-3 и другие, ассортимент которых зависит от конкретного LP2. Тем самым интенсифицируется LP1.

Процесс LP5 существует во время фаз 4 и 5 (Табл.2-1). Начало LP5 определяет переход NLS в фазу 4. Если во время фазы 4 дермальная секреция цитокинов-депрограммеров IFN-gamma и GM-CSF будет достаточна для начала LP6.1, то станет возможным начало LP6.4.

Если действие LP6.4 обеспечит достаточное количество mADC-Y, то возникнут предпосылки для начала LP8.1, т.е. фазы 5.

Во время фазы 5 имеет место активное сосуществование и взаимодействие процессов LP2, LP3, LP5 и LP8. Процесс LP4 по мере повышения уровня TNF-alpha супрессируется.

Чтобы фаза 5 имела определенную длительность, необходимо, чтобы процессы не подавляли друг друга, а поддерживали (например, при LP2(HPV)). Иначе фаза 5 не сможет длиться долго (например, при LP2(IN)) и, либо пятно сможет перейти в фазу 6, либо вернется в фазу 4.

LP5 зависит от LP1.2. В первую очередь от поступления из кровотока Tem-Z, которые уже находятся в нем или недавно сформированы во время подпроцесса LP7.1.

LP5 зависит от LP2. Ибо LP5 начинается из-за LP2, действует против LP2 и заканчивается при завершении LP2.

LP5 зависит от LP3. Врожденный и приобретенный ответы усиливают друг друга. Эта зависимость изображена только на схемах при LP2(IN) и LP2(HPV).

LP5 зависит от LP4. IFN-alpha также влияет на активацию Tem-Z, особенно, если LP2 - это вирус (в частности HPV) (Seo 2010, Zhang 2005). IFN-alpha способствует активации Th1 и увеличению ими секреции IFN-gamma (Eriksen 2005).

Кроме того LP6 интенсифицируется во время LP4 и, поскольку, LP5 зависит от LP6.2 и LP6.3, то тем самым LP5 (опосредованно через LP6) зависит от LP4.

LP5 зависит от LP6. Во-первых чем больше образуется mADC-Z, тем интенсивней LP5.1. А во-вторых все Mo и DC (независимо от происхождения), трансформирующиеся во время LP6, секретируют TNF-alpha, IL-1beta, IL-12, IL-23 и др. и таким образом активно воздействуют на LP5.

Подпроцесс LP5.1. Презентация Z-антигена дендритными клетками maDC-Z эффекторным Tem-Z.

Этот процесс находится во взаимовлиянии с подпроцессом LP6.3, поскольку от количества maDC-Z зависит интенсивность презентации, а maDC-Z продолжают созревание во время презентации.

LP5.1(IN).

Резидентные и привлекаемые из кровотока Tem-Z в основном являются ThN-Z.

maDC-Z процессируют и презентуют Z-антигены ThN-Z (Рис. 2-9; Рис. 2-15; Рис. 2-16). При этом ThN-Z активируются, пролиферируют и секретируют TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17 и IL-22 (Eyerich 2009, Sasaki 2011), а maDC-Z секретируют IL-12 и IL-23.

LP5.1(HPV).

Резидентные и привлекаемые из кровотока Tem-Z в основном являются из TcN-Z1 и ThN-Z2.

Цитотоксические TcN-Z1 образуются в результате взаимодействия с maDC-Z1, осуществляющих кросс-презентацию вирусного Z1-антигена на MHC класса I.

TcN-Z1 предназначены для уничтожения KC-v.

Хелперные ThN-Z2 образуются в результате взаимодействия с maDC-Z2, осуществляющих презентацию вирусного Z2-антигена на MHC класса II.

ThN-Z2 предназначены для координации и усиления иммунного ответа против HPV в целом.

maDC-Z (maDC-Z1 и maDC-Z2) процессируют и презентуют эндоцитированные Z-антигены (Z1 и Z2) Tem-Z (TcN-Z1 и ThN-Z2, соответственно) (Рис. 2-18; Рис. 2-22; Рис. 2-23). При этом Tem-Z активируются, пролиферируют и секретируют TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17, IL-22, а maDC-Z секретируют IL-12 и IL-23.

Подпроцесс LP5.2(HPV). Презентация Z1-антигена кератиноцитами KC-Z1 эффекторным TcN-Z1.

Пораженные вирусом KC обладают способностью процессировать вирусные антигены и презентовать их на MHC класса I. При этом KC-v преобразуются в KC-Z1 (LP3(HPV)). Взаимодействие TcN-Z1 и KC-Z1 приводит к уничтожению KC-Z1. IFN-gamma интенсифицирует этот подпроцесс (Black 2007).

При этом TcN-Z1 активируются, пролиферируют и секретируют TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17, IL-22.

Если HPV-инфекция на данном участке не является первичной, то кожа является Z-примированной, т.е. в ней уже присутствуют TcN-Z1 и ThN-Z2.

Т.е. в Z-примированной коже подпроцесс LP5.2(HPV) может начаться сразу после образования KC-Z1. В частности опережая начало LP5.1(HPV).

В норме большая часть Tem расположена в дерме, а меньшая в эпидермисе (Clark 2006a). Эпидермальные Tem расположены преимущественно в базальном и шиповатом слоях. Начало точечного пятна взаимосвязано с активным привлечением дермальных CD8+TL (т.е. TcN) в эпидермис (Nestle 2009a, Nestle 2009b, Tonel 2009).

Известно, что длительное скрытое HPV-носительство возможно, в частности, потому, что LC практически не реагируют на присутствие HPV в эпидермисе. И только дермальные DC оказываются на это способны (Stanley 2009).

Можно предположить, что при LP2(HPV) именно подпроцесс LP5.2 является самым первым звеном приобретенного ответа против HPV (начало фазы 4).

Процессы LP5.2 и LP5.1 усиливают друг друга.

При уничтожении KC-Z1 во внеклеточное пространство выходит большое число вирусных антигенов (в частности Z1 и Z2), которые поглощаются фагоцитами, в том числе и дермальными Мо, МоDC и DC. Следовательно увеличивается количество maDC-Z, что интенсифицирует LP5.1.

С другой стороны дермальное взаимодействие maDC-Z1 с TcN-Z1 приводит к их пролиферации и активации и, следовательно, большее число дермальных TcN-Z1 способно попасть в эпидермис для участия в LP5.2.

И, если фаза 4 оказывается достаточно интенсивной, то во время нее смогут начаться LP6.1 и LP6.4 и активироваться LP6.2.

В пятне большая часть эпидермальных TL являются CD8+ (т.е. TcN), а большая часть дермальных TL является CD4+ (т.е. ThN) (Cameron 2002).

Если процессы LP3 и LP5 оказываются не в состоянии прекратить LP2(HPV), то из-за ускоренной десквамации KC-v увеличивается число производимых в единицу времени вирионов, что приводит к повышению вероятности заражения других мест на коже.

Процесс LP6. Трансформации Мо и DC.

Процесс LP6 состоит из четырех подпроцессов (Табл. 2-3). Все дермальные Мо и DC имеют возможность трансформироваться. Как именно эта трансформация произойдет зависит от их типа и происхождения (резидентного или нерезидентного). А также от фазы развития псориазического пятна.

Во время фазы 1 (гомеостатическое состояние) частично происходит только LP6.2 (трансформируются Мо в MF, Мо-T в MF-T и Мо-R в MF-R), а подпроцессы LP6.1, LP6.3 и LP6.4 не происходят совсем. С началом LP2-воспаления (фаза 2) начинаются и во время последующих фаз интенсифицируются и другие подпроцессы LP6 (Рис. 2-8).

Потеря толерантности PG-Y(-)Мо-T, PG-Y(-)DC-T и PG-Y(-)МоDC-T (LP6.1) дает возможность их участия в LP6.2 и LP6.3. В правой части Табл. 2-3 указаны все возможные трансформации этих клеток. При этом подразумевается, что они являются PG-Y(-).

Потеря толерантности Мо-R, DC-R и МоDC-R (LP6.1) необходима для последующих трансформаций (LP6.2 и LP6.4). Ячейки Табл. 2-3, содержащие PG-Y(+) клетки, выделены бежевым цветом.

Вероятно подпроцесс LP6.1 (потеря толерантности) и подпроцессы LP6.2, LP6.3 и LP6.4 происходят одновременно усиливая друг друга. Процесс LP6 входит в порочный цикл В.

Таблица 2-3. Трансформации дермальных Мо и DC

Происхождение		LP6.1. Потеря толерантности	Подпроцессы образования		
			LP6.2. MF и МоDC	LP6.3. maDC-Z	LP6.4. maDC-Y
Нерезидентное и резидентное	Мо		Мо → MF		
	DC		Мо → МоDC	МоDC → maDC-Z	
Только нерезидентное	Мо-T			DC → maDC-Z	
		*	Мо-T → MF-T		
		*	Мо-T → МоDC-T	МоDC-T → maDC-Z	
		*	Мо-R → MF-R		
	DC-T	*	Мо-R → МоDC-R		МоDC-R → maDC-Y
		*		DC-T → maDC-Z	
	DC-R	*			DC-R → maDC-Y

Эти трансформации происходят при травме (Рис. 2-9; Рис. 2-14; Рис. 2-15; Рис. 2-16) и при HPV-экспансии (Рис. 2-18; Рис. 2-21; Рис. 2-22; Рис. 2-23).

LP6.2 и LP6.3 начинаются благодаря LP4 - под влиянием (IFN-alpha + TNF-alpha) и активизируются во время действия LP5 (фаза 4), а затем совместного действия LP5 и LP8 (фаза 5) – под совокупным влиянием IFN-gamma, TNF-alpha, IL-12, IL-1beta.

Если же LP3 и LP5 совместными действиями прекращают экспансию или полностью устраняют LP2, то LP6.3 также прекращается.

И, если для поддержания подпроцессов LP6.1, LP6.2 и LP6.4 оказывается достаточно LP8, то начинается самодостаточная фаза 6.

На Рис. 2-4 изображены варианты происхождения дермальных макрофагов DMF и дермальных дендритных клеток DDC. При отсутствии воспаления популяция дермальных макрофагов FXIIIa+CD14+MF на 60% состоит из клеток, происшедших от дермальных стволовых клеток-предшественников, т.е. имеет

резидентное происхождение. Остальные 40% DMF имеют нерезидентное происхождение, ибо происходят от привлеченных из кровотока CD14++Mo и CD14+CD16+Mo. При локальном воспалении общее число DMF, приходящееся на единицу объема дермы увеличивается, в первую очередь за счет привлечения из кровотока и последующей трансформации Mo, при этом доля DMF резидентного происхождения снижается до 30%, а доля DMF нерезидентного происхождения увеличивается до 70%.

Дермальные дендритные клетки DDC имеют уникальный рецептор CD11c и состоят из двух основных фракций CD14+DC (преимущественно BDCA-1(-)) и CD1a+DC (преимущественно BDCA-1+) (Haniffa 2009).

При отсутствии воспаления CD1a+DC расположены в основном в верхней части дермы, а CD14+DC распределены равномерно, включая сосудистые области (Angel 2006).

Даже при отсутствии воспаления большая часть (80-90%) обеих фракций DDC имеет нерезидентное происхождение, и только 10-20% происходят от дермальных стволовых клеток-предшественников.

При локальном воспалении доля DDC нерезидентного происхождения становится подавляющей (до 100%). При отсутствии воспаления DDC нерезидентного происхождения преимущественно происходят от привлекаемых из кровотока DC (Haniffa 2009). При воспалении пул DDC нерезидентного происхождения (в первую очередь фракция BDCA-1(-)DC) активно обновляется. Это происходит благодаря привлечению BDCA-1(-)DC из кровотока, а также за счет внутридермальной трансформации части привлеченных из кровотока моноцитов Mo в MoDC.

Наиболее способны к такой трансформации CD14+CD16+Mo, т.е. именно та фракция моноцитов крови, которая под хронической kPAMP-нагрузкой легче всего толеризуется и становится CD14+CD16+Mo-T (в т.ч. CD14+CD16+Mo-R) (Часть 1, SP8).

Подпроцесс LP6.1. Потеря толерантности к kPAMP.

Потеря толерантности (депрограммирование) толеризованных Mo-T, DC-T и MoDC-T (в т.ч. Mo-R, DC-R and MoDC-R) происходит под воздействием цитокинов-депрограммеров GM-CSF и IFN-gamma (Adib-Conquy 2002, Cavillon 2008, Kylanpaa 2005, Randow 1997).

DC секретируют IL-12 во время своего созревания (LP6.3 и LP6.4). Th1 и Tc1 секретируют IFN-gamma под воздействием IFN-alpha, а также при взаимодействии с maDC (LP5 и LP8). IL-12 активно влияет на Th1, Tc1 и NK, которые секретируют IFN-gamma. Таким образом IL-12 опосредованно также способствует потере толерантности (Randow 1997).

KC, FB и др. секретируют GM-CSF, это происходит под воздействием на рецептор EGFR, а также под влиянием IL-17 (Koga 2008, Mascia 2010). Кроме того во время активации и дифференцировки TL также секретируют GM-CSF (Male 2006, Shi 2006).

Подпроцесс LP6.1 охватывает все Mo-T, DC-T и MoDC-T (в т.ч. Mo-R, DC-R и MoDC-R). Эти клетки, привлеченные из кровотока во время (или до начала) воспаления, теряют толерантность.

Этот подпроцесс начинается во время фазы 4 и достигает своего максимума во время фаз 5 и 6 (Табл.2-1).

Как только толеризованные фагоциты (в т.ч. R-фагоциты) попадают в невоспаленные ткани (например, в NLS-дерму), исчезает действовавшая на них в кровотоке kPAMP-нагрузка. Толеризованные фагоциты постепенно деградируют эндцитированный ранее F-контент, поскольку в невоспаленных тканях kPAMP-нагрузки нет. Одновременно происходит самопроизвольная постепенная потеря толерантности – снижается уровень блокирующих протеинов. В невоспаленных тканях в толеризованных фагоцитах деградация эндцитированного ранее F-контента опережает снижение уровня блокирующих протеинов и, как следствие, толеризованные фагоциты преобразуются в нормальные фагоциты. Это преобразование для конкретного толеризованного фагоцита занимает в среднем несколько суток и происходит тем дольше, чем сильнее и дольше была предшествующая (действующая в кровотоке) kPAMP-нагрузка (глубина перепрограммирования) (Fitting 2004).

От глубины перепрограммирования привлекаемых в дерму Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R), зависит уровень интенсивности локального воспаления, достаточный для потери их толерантности (Adib-Conquy 2002). Если же в тканях идет воспаление, то привлеченные из кровотока Mo-T и DC-T оказываются под воздействием цитокинов-депрограммеров IFN-gamma, GM-CSF и быстро теряют толерантность. Это происходит, в частности, в связи с быстрым снижением уровня блокирующих протеинов (IRAK-M и др.). И, если эта потеря происходит до того, как эндцитированный ранее F-контент полностью деградирован, то Mo-T и DC-T активируются. Активация Mo-T (Mo-R) способствует их преобразованию в MF-T и MoDC-T (в MF-R и MoDC-R) и активной секреции провоспалительных цитокинов (LP6.2).

PG-Y(-)MoDC-T и PG-Y(-)DC-T активируются и созревают, однако не могут презентовать Y-антиген. Их последующая трансформация аналогична трансформации обычных Mo и DC (Табл. 2-3).

MoDC-R и DC-R активируются и созревают (LP6.4), что при наличии эндцитированного ранее F-контента, приводит к секреции провоспалительных цитокинов (IL-12, IL-23 и т.д.), и к презентации содержащихся в F-контенте антигенов (в т.ч. Y-антигена). И, если локальная иммунная система сочтет Y-антиген патогенным, то наряду с приобретенным ответом против Z-антигена (LP5) может начаться ложный приобретенный ответ против Y-антигена (LP8).

Подпроцесс LP6.2. Образование MF и MoDC.

Во время этого подпроцесса происходит трансформация Мо (независимо от происхождения) в MF и MoDC, PG-Y(-)Mo-T (нерезидентного происхождения) в PG-Y(-)MF-T и PG-Y(-)MoDC-T, а Мо-R (нерезидентного происхождения) в MF-R и MoDC-R.

Образование MF происходит постоянно – со слабой интенсивностью во время фазы 1, со средней интенсивностью во время фаз 2 и 3 и с высокой интенсивностью во время фаз 4, 5 и 6 (Табл.2-1).

Активное образование MoDC начинается во время фазы 3, под воздействием IFN-alpha и TNF-alpha, которые секретируются PDC во время LP4. Наличие PAMP (снаружи или внутри) Мо активирует их трансформацию в MoDC. Активность этих преобразований во всех последующих фазах 4, 5 и 6 зависит от интенсивности LP5 и LP8.

Мо (MF) эндоцитируют и/или контактируют с LP2-контентом (включающим и Z-антигены и PAMP).

Потерявшие толерантность Мо-T (в т.ч. Мо-R) и MF-T (в т.ч. MF-R) помимо этого также реагируют на эндоцитированные в кровотоке kPAMP. В результате все они активизируются и секретируют TNF-alpha, IL-1beta, IL-12 и IL-20 (Clark 2006b, Fuentes-Duculan 2010, Wang 2006).

Мо (MF), эндоцитирующие LP2-контент, не имеют специального обозначения для отличия их от неактивных Мо (MF), поскольку эти отличия не принципиальны для Y-модели. Во время фазы 6 большинство активных MF являются MF-T (MF-R).

По своим характеристикам PG-Y(-)MF-T и MF-R неотличимы, поскольку после преобразования в MF наличие PG-Y в F-контенте перестает играть какое-либо значение. Их секреторная активность определяется только объемом kPAMP, содержащемся в F-контенте.

Подпроцесс LP6.3. Образование maDC-Z.

Подпроцесс начинается со средней интенсивностью во время фазы 3, происходит с высокой интенсивностью во время фаз 4 и 5, ослабевает при завершении фазы 5 и отсутствует во время фазы 6 (Табл.2-1).

DC и MoDC, эндоцитировавшие LP2-контент, включающий PAMP и Z-антигены, секретируют TNF-alpha, IL-12 и IL-23. Под влиянием IL-12 и IL-23 происходит ускорение их созревания (самоактивация). На их созревание также хорошо влияет сочетание IFN-gamma и IL-1beta. DC и MoDC процессируют бактериальные или вирусные фрагменты, содержащие Z-антиген, формируют комплексы MHC класса II с Z-антигеном и транспортируют их на оболочку (Sabat 2007). Выполнив это maDC-Z оказываются готовы начать презентацию Z-антигена. Так происходит трансформация DC и MoDC (как нерезидентного, так и резидентного происхождения) в maDC-Z.

Потеря толерантности PG-Y(-)DC-T и PG-Y(-)MoDC-T (LP6.1) дает возможность их аналогичного поведения, т.е. трансформации в maDC-Z.

Презентация Z-антигена эффекторным Tem-Z происходит во время подпроцесса LP5.1. Окончательное созревание maDC-Z происходит во время взаимодействия с Tem-Z, т.е. LP6.3 и LP5 взаимозависимы.

Подпроцесс LP6.4. Образование maDC-Y.

Подпроцесс начинается во время фазы 4 и продолжается с высокой интенсивностью во время фаз 5 и 6 (Табл.2-1).

Потерявшие толерантность DC-R и MoDC-R секретируют TNF-alpha, IL-12 и IL-23. Под влиянием IL-12 и IL-23 происходит ускорение их созревания (самоактивация). На их созревание также хорошо влияет сочетание IFN-gamma и IL-1beta. DC-R и MoDC-R процессируют F-контент (содержащий kPAMP и PG-Y), формируют комплексы MHC класса II с Y-антигеном и транспортируют их на клеточную оболочку. Выполнив это maDC-Y оказываются готовы начать презентацию Y-антигена (Sabat 2007).

DC-R и MoDC-R, имеющие недостаточное содержание PG-Y, неспособны превратиться в maDC-Y. Такие клетки будут проявлять свою активность подобно MF-R. Предшественниками maDC-Y могут быть только DC-R или Mo-R.

Презентация Y-антигена эффекторным ThN-Y выделена в подпроцесс LP8.1. Окончательное созревание maDC-Y происходит во время взаимодействия с ThN-Y, т.е. LP6.4 и LP8.1 взаимозависимы.

Рис. 2-5 является продолжением Рис. 2-4. На нем представлены основные фракции maDC, обнаруживаемые в псориатической дерме (Angel 2006, Haniffa 2009, Zaba 2009a). Этот рисунок иллюстрирует характеристики maDC, образовавшихся во время подпроцессов LP6.3 и LP6.4.

Зрелые дендритные клетки maDC в PLS могут быть разделены на две группы BDCA-1+maDC и BDCA-1(-)maDC, причем CD208+maDC (CD208=DC-LAMP) в основном являются BDCA-1+, почти все TipDC являются BDCA-1(-)maDC (Zaba 2009a).

Многие из slanDC в PLS становятся maDC. Как минимум те, которые активно секретируют TNF-alpha, iNOS и IL-23 и попадают под определение TipDC. К сожалению в работах (Hansel 2011, Schake 2006) экспрессия характеризующих зрелость рецепторов типа CD80, CD83 у slanDC в PLS не изучена. Однако фракции зрелых slanDC (желтый овал) и TipDC (коричневый овал) пересекаются только частично. Непересекающиеся части можно отличить по экспрессии CD16 (экспрессия CD14 при созревании DC пропадает). slanDC являются CD16+, а TipDC преимущественно происходят от привлеченных из кровотока CD14++CD16(-)Mo и CD14+CD16+Mo, и, следовательно, экспрессия CD16 для них не обязательна (Teunissen 2011).

Здесь, в отличие от (Zaba 2009a), на основании результатов (Haniffa 2009) предполагается, что не все BDCA-1+maDC имеют резидентное происхождение, часть из них происходит от нерезидентных BDCA-1+DC.

Кроме того BDCA-1(-)maDC являются CD14(low)CD163(low) и размером на 20% меньше, чем BDCA-1+maDC, что позволяет предположить их различное происхождение. А именно BDCA-1+maDC по-видимому происходят от BDCA-1+DC, а BDCA-1(-)maDC происходят от CD14+MoDC (большая часть) и от BDCA-1(-)DC (меньшая часть).

Моноциты крови среднем имеют несколько меньший размер, чем DC крови, а трансформация их в MoDC при воспалении, как правило, быстрая (до 18 часов) и сопровождается делением (Eberl 2009). Можно предположить, что новые клетки, образующиеся в процессе быстрого деления Mo, их преобразования в MoDC и последующего созревания не успевают увеличиться в размерах так, как это делают BDCA-1+DC при созревании без деления. При созревании DC и MoDC теряют рецепторы CD14 и CD163 и экспрессируют рецепторы CD80, CD83 и др., свойственные maDC.

Большая часть TipDC (активно секретирующих TNF-alpha и iNOS) имеет нерезидентное происхождение. можно предположить, что они происходят преимущественно от привлеченных из кровотока CD14+CD16+Mo-T (в т.ч. CD14+CD16+Mo-R). То, что они претерпевают деление, прежде чем превратиться в CD11c+maDC, означает снижение содержания F-контента (включая PG-Y), приходящегося на одну клетку. Ведь при каждом делении F-контент делится между дочерними клетками, а пока происходит деление и преобразование Mo-T в MoDC-T (в т.ч. Mo-R в MoDC-R) происходит деградация F-контента.

Существенная часть CD208+maDC также имеет нерезидентное происхождение, можно предположить что они происходят преимущественно от привлеченных из кровотока DC-R. При достаточном содержании kPAMP (в т.ч. PG-Y) преобразование DC-R в maDC-Y происходит быстро и без предварительного деления.

В среднем объем F-контента (в т.ч. PG-Y) в Mo-R и в DC-R на момент их поступления из кровотока в дерму приблизительно одинаков. Учитывая их дальнейшие дермальные преобразования (с делением и трансформацией и без деления и трансформации, соответственно) можно утверждать, что объем F-контента (включая PG-Y) в одной maDC-Y, происшедшей от DC-R, будет выше в несколько раз, чем в одной maDC-Y, происшедшей от Mo-R.

Вероятно поэтому преимущественно BDCA-1+maDC-Y обеспечивают презентацию Y-антигена ThN-Y (LP8.1). Большинство же BDCA-1(-)maDC являются TipDC, которые из-за меньшего содержания F-контента (в т.ч. PG-Y) более похожи на активные MF (Dominguez 2010). Либо предшественниками BDCA-1(-)maDC являются PG-Y(-)Mo-T или PG-Y(-)DC-T и поэтому им просто нечего презентовать ThN-Y. Эти предположения подтверждаются данными о колокализации CD208+maDC и ThN в псориатической дерме и дермальных лимфоидных тканях (Gutman-Yassky 2011, Nogales 2010).

Во время фазы 4 все maDC (независимо от их происхождения) могут презентовать только Z-антигены (т.е. являются maDC-Z). Во время фазы 5 maDC резидентного происхождения могут презентовать только Z-антигены (т.е. могут быть только maDC-Z), а maDC нерезидентного происхождения могут презентовать либо Z-антигены, либо Y-антигены (т.е. могут быть либо maDC-Z, либо maDC-Y). Во время фазы 6 maDC резидентного происхождения ничего не презентуют, а maDC нерезидентного происхождения могут презентовать только Y-антигены (т.е. могут быть только maDC-Y).

DC чувствительны к воздействию ультрафиолета (УФ) типа В и под его воздействием инактивируются и даже гибнут. В результате LP6 приостанавливается, а порочный цикл В ослабевает. Этим определяется сезонный характер псориаза и эффективность гелио- и УФ-терапий, приводящих к временной ремиссии (Gudjonsson 2004, Male 2006).

Поскольку образование maDC-Z (LP6.3) и maDC-Y (LP6.4) зависит от фазы, то и презентация также (Рис. 2-10). Это условные графики удельной антигенной презентации maDC (количество антигена презентуемого maDC, присутствующими в единичном объеме дермы).

IYD - график для Y-антигена (презентируются maDC-Y), а IZD - график для Z-антигена (презентируются maDC-Z).

Взаимозависимости между подпроцессами LP6 (Рис. 2-7).

LP6.1 зависит от LP6.2, LP6.3 и LP6.4 MoDC во время своего образования секретируют IL-12, а также maDC-Z и maDC-Y секретируют в избытке IL-12. Это способствует тому, что Th1, Tc1 и NK секретируют IFN-gamma. Тем самым IL-12 (опосредованно через IFN-gamma) действует на потерю толерантности (Randow 1997).

LP6.2 зависит от LP6.1. Интенсивность образования MF-T и MoDC-T (в т.ч. MF-R и MoDC-R) зависит от темпа потери толерантности Mo-T, DC-T (в т.ч. Mo-R, DC-R).

LP6.3 зависит от LP6.2. Чем больше образуется MoDC, тем больше может образоваться зрелых maDC-Z.

LP6.4 зависит от LP6.1. Интенсивность образования maDC-Y зависит от темпа потери толерантности Mo-R, DC-R и MoDC-R.

LP6.4 зависит от LP6.2. Чем больше образуется MoDC-R, тем больше может образоваться зрелых maDC-Y.

Прочие зависимости.

LP6 зависит от LP1.1. Чем больше Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R) поступает в дерму, тем больше их может депрограммироваться и потерять толерантность (LP6.1). При воспалении большая часть дермальных MF и DC образуется от привлеченных из кровотока Mo и DC.

LP6.3 и LP6.4 зависят от LP3.1. Комплексы self-RNA-LL37, образующиеся во время LP3.1 вызывают активацию DC. Это происходит через эндосомальный TLR8 и приводит к секреции TNF-alpha и IL-6 и созреванию DC в maDC.

Комплексы self-RNA-LL37 обнаруживаются в PLS-дерме и колокализуются с maDC. Их количество коррелирует с количеством CD208+maDC. У 11 псориатиков были взяты PLS-биопсии. У трех - комплексы не были обнаружены, у двух - их количество не отличалось от нормы и только у 6 псориатиков количество комплексов заметно превышало норму (Ganguly 2009, fig.8).

Вероятно, что превышение нормы обусловлено тем, что PLS (на участке биопсии) находилась в фазе 5, т.е. LP3.1 продолжал действовать. Это может быть, например, LP3.1(HPV). Количество комплексов в пределах нормы (а также их отсутствие) означает, что PLS (на участке биопсии) находилась в фазе 6, т.е. LP2 (а также LP3, LP4 и LP5) полностью завершились.

LP6 зависит от LP4. Под воздействием IFN-alpha Mo и DC увеличивают экспрессию PAMP-рецепторов.

IFN-alpha способствует образованию MoDC (Farkas 2008, Farkas 2011). А кооперация IFN-alpha с TNF-alpha ускоряет это образование (Guzylack-Pirou 2006). IFN-alpha также ускоряет созревание DC, которые при этом активнее секретируют IL-12 (Piccoli 2007).

После того как PDC выполнили свою роль в LP4, они способны превратиться в maDC, чтобы начать выполнять роль уже в LP6.3 (Zhang 2005).

LP6.1 зависит от LP5. Зависимость от LP5 принципиальна до начала фазы 5, когда LP8 еще не начался. Без существенного LP5 начало LP6.1 невозможно. Именно во время LP5 активированные Th1-Z (Tc1-Z) секретируют в избытке IFN-gamma. В частности эффект Кебнера невозможен только при дермальной (без эпидермальной) или только при эпидермальной (без дермальной) травме, когда отсутствуют условия для попадания кожных комменсалов в дерму. Только при одновременной травме эпидермиса и дермы возникают условия при которых может начаться дермальный приобретенный ответ LP5 (Weiss 2002). А при интенсивном LP5 будет секретировано достаточно IL-12, IFN-gamma и GM-CSF, чтобы мог начаться LP6.1.

LP6.2, LP6.3 и LP6.4 зависят от LP5. Чем интенсивнее секретируются TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 и IFN-gamma (при взаимодействии maDC-Z с Tem-Z или опосредованно FB и KC), тем интенсивнее идет трансформация всех Mo и DC. В частности maDC-Z созревают во время взаимодействия с Tem-Z (Guzylack-Pirou 2006).

LP6.1 зависит от LP8. Активированные Th1-Y секретируют IFN-gamma, а также GM-CSF. Именно так процесс LP8 влияет на интенсивность процесса LP6.1. Эта зависимость принципиальна для перехода от фазы 5 к фазе 6 (Рис. 2-7, Рис. 2-8, литера В). Без этой зависимости процесс LP8 не станет самодостаточным и, следовательно, фаза 6 не наступит.

LP6.2, LP6.3 и LP6.4 зависят от LP8. Чем интенсивнее секретируются TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 и IFN-gamma (при взаимодействии maDC-Y с ThN-Y или опосредованно FB и KC), тем интенсивнее идет трансформация всех Mo и DC. В частности maDC-Y созревают во время взаимодействия с ThN-Y (Guzylack-Pirou 2006).

Процесс LP7. Лимфоузлы. Клональная пролиферация.

Данный процесс хорошо известен и может происходить во время приобретенного ответа. Подпроцесс LP7.1 происходит во время LP5, а подпроцесс LP7.2 - во время LP8. Во время фазы 4 может происходить только LP7.1, во время фазы 5 и LP7.1 и LP7.2, а во время фазы 6 - может происходить только LP7.2 (Рис. 2-13).

maDC (в т.ч. maDC-Z и maDC-Y) по афферентным лимфососудам поступают из места воспаления в ближайшие региональные лимфоузлы.

Далее (в рамках LP7.1) происходит следующее:

В лимфоузле maDC-Z презентируют Z-антиген наивным nTL (при первичном ответе) и центральным Tcm-Z памяти (при вторичном ответе), что обеспечивает их клональную пролиферацию в эффекторные Tem-Z. При первичном и вторичном ответах помимо Tem-Z также образуются Tcm-Z.

Затем Tem-Z по эфферентному лимфососуду выходят в кровоток. Экспрессия хоминг-рецепторов на Tem-Z (в частности CLA) обеспечивает их миграцию к постартериальным венулам, на которых экспрессированы лигандные адгезивные молекулы (в частности E-селектин и ICAM-1). В местах воспаления такой экспрессии способствует, в частности, TNF-alpha. Миграция Tem-Z происходит в основном к местам воспаления, откуда и пришли в лимфоузлы maDC-Z ([Gudjonsson 2004](#), [Male 2006](#)).

Часть Tcm-Z выходит в кровоток аналогичным образом, но отправляются в отдаленные региональные лимфоузлы, чтобы в них пролиферировать и дифференцировать в Tem-Z, которые затем поступают в другие региональные ткани (Рис. 2-12).

На эндотелии постартериальных венул благодаря взаимодействию рецепторов Tem и лигандных адгезивных молекул, происходит инфильтрация Tem из кровотока в дерму, а затем под действием хемокинов осуществляется их движение в дерме и эпидермисе.

Tem при отсутствии воспаления в подавляющем большинстве (>90%) резидентно располагаются в коже. Остальные (<10%) Tem циркулируют в кровотоке. Кожные Tem не экспрессируют CCR7 и L-селектин, что делает невозможным их перемещение в LN. Общее количество Tem достигает 1 миллиона на см² кожи (среди них содержатся специфические ко всем антигенам, на которые SIS ранее формировала приобретенный ответ). Такое расположение Tem обеспечивает наиболее быстрый и эффективный вторичный приобретенный ответ, формируемый SIS при повторной встрече с антигенами ([Clark 2010](#)).

Подпроцесс LP7.1. Образование TL-Z.

maDC-Z по афферентным лимфососудам поступают из места воспаления в ближайшие региональные LN. В результате взаимодействия maDC-Z с наивными nTL (при первичном ответе) или с Tcm-Z (при вторичном ответе) образуются новые TL-Z, т.е. эффекторные Tem-Z и центральные Tcm-Z.

При первичном ответе начало подпроцесса LP7.1 предшествует дермальному взаимодействию maDC-Z с Tem-Z. Это происходит, если Z-примирования не было, т.е. SIS никогда ранее не формировала приобретенный ответ против Z-антигена.

При вторичном ответе в коже уже присутствуют Tem-Z, в LN есть Tcm-Z. Это происходит, если Z-примирование было, т.е. SIS в прошлом уже формировала приобретенный ответ против Z-антигена. Именно такой вариант изображен на Рис. 2-11

В этом случае взаимодействие maDC-Z с Tem-Z (LP5.1) начинается сразу, а быстрая активация LP7.1 происходит позже, если в месте воспаления оказался дефицит Tem-Z. Если процесс LP2 завершится до того как возникнет такой дефицит, то LP7.1 может не происходить совсем ([Clark 2010](#)).

Независимо от того какой порядок событий имеет место, считаем, что с началом LP5 и/или LP7.1 начинается фаза 4.

Подпроцесс LP7.2. Образование TL-Y.

maDC-Y по афферентным лимфососудам поступают из места воспаления в ближайшие региональные LN. В результате взаимодействия maDC-Y с наивными nTL (при первичном ответе) или с Tcm-Y (при вторичном ответе) образуются новые TL-Y, т.е. эффекторные Tem-Y и центральные Tcm-Y.

При первичном ответе начало подпроцесса LP7.2 предшествует дермальному взаимодействию maDC-Y с Tem-Y. Это возможно только в первичном PLS-пятне и только в том случае, если SIS никогда ранее не формировала приобретенный ответ против PsB.

При вторичном ответе в коже уже присутствуют Tem-Y, а в LN есть Tcm-Y. В этом случае взаимодействие maDC-Y с Tem-Y (LP8.1) начинается сразу, а быстрая активация подпроцесса LP7.2 происходит позже, если в месте воспаления оказался дефицит Tem-Y.

Так происходит при любом непервичном пятне, и, конечно, на внешней границе расширяющегося пятна ([Vissers 2004](#)).

Так происходит и при первичном пятне, если SIS в прошлом формировала приобретенный ответ, например, против внешней PsB-инфекции.

Независимо от того какой порядок событий имеет место, считаем, что с началом LP8 и/или LP7.2 начинается фаза 5.

При LP2(IN) образующиеся Tem-Z в основном состоят из ThN-Z, ибо Z – доминантный антиген комменсальных или патогенных бактерий, проникших в дерму вследствие травмы.

При LP2(HPV) образующиеся Tem-Z в основном состоят из ThN-Z2 и TcN-Z1.

KC-v процессируют и презентуют Z1-антиген через MHC класса I (при этом преобразуясь в KC-Z1). maDC-Z1 делают тоже самое путем кросс-презентации. maDC-Z1 и KC-Z1 взаимодействуют с резидентными и привлеченными из кровотока TcN-Z1 ([Black 2007](#), [Male 2006](#), [Nestle 2009a](#)).

При LP2(HPV) активно образуются и поступают к месту воспаления CD4+Tem (в основном ThN-Z2) ([Stanley 2009](#)). maDC-Z2 презентуют Z2-антиген через MHC класса II резидентным и привлеченным из кровотока ThN-Z2 (см. LP5(HPV)).

Tem-Y в основном состоит из ThN-Y, ибо Y-антиген является фрагментом пептидогликана, эндоцитированным Mo-R и DC-R в кровотоке.

LP7.1 зависит от LP6.3. Чем больше дермальных maDC-Z образуется, тем вероятней, что дермальных Tem-Z (взаимодействующих с maDC-Z) окажется недостаточно, и тем больше незадействованных maDC-Z поступит в LN.

LP7.2 зависит от LP6.4. Чем больше дермальных maDC-Y образуется, тем вероятней, что дермальных Tem-Y (взаимодействующих с maDC-Y) окажется недостаточно, и тем больше незадействованных maDC-Y поступит в LN.

Процесс LP8. Ложный приобретенный ответ на мнимую PsB-инфекцию.

Потеряв толерантность DC-R и MoDC-R созревают и превращаются в зрелые дендритные клетки maDC-Y (LP6.4). maDC-Y процессируют содержащиеся в них фрагменты PG-Y, а после процессирования презентуют Y-антиген резидентным и привлеченным из кровотока ThN-Y. У кожной иммунной системы SIS возникает ложная цель – мнимая PsB-инфекция, о которой SIS судит по презентуемым Y-антигенам.

Этот процесс происходит при травме (Рис. 2-9, Рис. 2-16) и при HPV-экспансии (Рис. 2-18, Рис. 2-23), и аналогично при других иницирующих и усугубляющих процессах LP2.

Порочный цикл В = {LP1.1 > LP6 > LP8 > LP1} иницируется при экспансии LP2 (через LP3, LP4 и LP5) (Рис. 2-6). Этот цикл представляет собой:

- Поступление из кровотока к месту начавшегося воспаления DC-R и Mo-R (LP1.1).
- Потерю толерантности DC-R и Mo-R и их трансформацию в maDC-Y (LP6.1, LP6.2 и LP6.4).
- Взаимодействие maDC-Y с ThN-Y, обуславливающее процесс LP8, который в свою очередь поддерживает LP1

Порочный цикл В усиливается порочным циклом С = {LP6.4 > LP7.2 > LP1.2 > LP8 > LP6}. При избытке maDC-Y и недостатке ThN-Y в месте воспаления возникает движение maDC-Y в региональные LN, где происходит клональная пролиферация Тем-Y, в основном ThN-Y (LP7.2). Благодаря хомингу ThN-Y поступают через кровоток к месту воспаления и в соседние с ним места (LP1.2), что вызывает усиление и расширение пятна (LP8).

Процесс LP8 через секретируемые цитокины влияет на все подпроцессы LP6 (Рис. 2-6).

Для функционирования LP8 может быть достаточно LP1, LP6 и LP7.2, которые LP8 активно поддерживает (Рис. 2-9; Рис. 2-18, Рис. 2-17). Это значит, что процесс LP2 (а вместе с ним и LP3, LP4, LP5, LP6.3 и LP7.1) могут завершиться, а LP8 продолжится (PLS перейдет в фазу 6).

Если же LP2 сохраняется или присоединяются другие вторичные инфекции, то PLS остается в фазе 5.

Прервать порочный цикл В можно нарушив работу SIS, что на время реализуется применением биологических препаратов. Однако единственным долгосрочным решением, устраняющим первопричину псориаза является ослабление или прекращение SPP.

В рамках LP8 начинается гиперпролиферация KC (физическая защита кожи). При LP2(IN) это ускоряет заживление травмы. При LP2(HPV) это усложняет возможность полноценного репликационного цикла вируса. Тем самым оказывается содействие процессам LP3 и LP5.

Если во время LP5 окажется, что уровень Mo-R и DC-R в коже недостаточен, либо потеря толерантности у них недостаточна, то LP8 не начнется, а LP5 сдержит LP2 или приведет к его полному устранению. При этом кожа в месте LP2-воспаления из фазы 4 вернется в фазу 1 (Рис. 2-25).

LP8.1 зависит от LP1.2. Интенсивность LP8.1 зависит от поступления из кровотока ThN-Y.

LP8 зависит от LP6. Без предварительного и достаточного образования maDC-Y начало подпроцесса LP8.1 невозможно, и невозможна его поддержка без постоянного образования новых maDC-Y (LP6.4). Также на поддержку LP8 влияет образование MF-T и MoDC-T (в т.ч. MF-R и MoDC-R), секретирующих провоспалительные цитокины (LP6.2).

Показано, что LP8 не зависит напрямую от LP4 (Bissonnette 2010). Процесс LP4 является транзитным и обязательно предшествующим возникновению нового пятна, но не участвует в его поддержке. Благодаря LP4 иницируются подпроцессы LP6, которые затем поддерживаются только LP5 и/или LP8.

Подпроцесс LP8.1. Презентация Y-антигена mDC-Y эффекторным ThN-Y.

Благодаря потере толерантности (LP6.1) и быстрому созреванию (LP6.4) mDC-Y процессируют PG-Y (в составе F-контента) и презентуют Y (фрагменты межпептидных мостиков) эффекторным ThN-Y.

ThN-Y активируются, пролиферируют и секретируют TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17 и IL-22. Цитокин IFN-gamma преимущественно секретируют Th1-Y. Цитокин IL-17 (IL-17A и IL-17F) преимущественно секретируют Th17-Y. Цитокин IL-22 преимущественно секретируют Th22-Y (Guttman-Yassky 2011, Nestle 2009a, Nestle 2009b, Tonel 2009).

Важную роль в стимуляции ThN для секреции этих цитокинов играет IL-23, секретируемый MF и mDC (LP6). Генетические отклонения в состоянии рецепторов к IL-12 и/или IL-23 могут влиять на интенсивность ThN-реакции (Cargill 2007, Di Cesare 2009, Gudjonsson 2009, Meglio 2010, Tonel 2010).

Под воздействием TNF-alpha повышается экспрессия адгезивных молекул на EC постартериальных венул, что увеличивает проницаемость эндотелия (LP1).

События происходят по-разному в зависимости от того есть или нет в коже резидентные ThN-Y, т.е. было или нет Y-примирование (Clark 2010, Sabat 2007, Sabat 2011). Если Y-примирование было, то ThN-Y в дерме есть. Это значит, что либо пациент уже имеет псориаз, или у него есть (или были) какие-то кожные, тонзиллярные (SP6) или генерализованные PsB-инфекции (Рис. 2-24).

В этом случае mDC-Y, процессировав PG-Y, презентует Y резидентным ThN-Y. Быстро начинается LP8, причем пороговый уровень (PG-Y)-носительства DC-R и Mo-R для его инициации может быть ниже.

Количество ThN-Y в коже достаточно, чтобы при взаимодействии с mDC-Y обеспечить активное начало и поддержку ложного приобретенного ответа. При этом необходимость в клональной пролиферации ThN-Y в LN (LP7.2) возникает позже, когда количество mDC-Y начнет существенно превышать количество ThN-Y.

Y-примирование (не из-за псориаза) повышает вероятность первичного псориаза и понижает средний возраст его появления. Такое примирование объясняет быстрое развитие (вспышку) у некоторых пациентов многочисленных первичных пятен.

Если Y-примирования не было, то ThN-Y в дерме нет, т.е. у пациента нет и не было псориаза, а также нет и не было никаких кожных, тонзиллярных или генерализованных PsB-инфекций. В этом случае mDC-Y не встретив никаких ThN-Y, экспрессируют CCR7 и начинают хемотактическое движение через афферентные лимфососуды в ближайшие LN. В лимфоузлах происходит клональная пролиферация Tem-Y (в основном ThN-Y), которые затем попадают через эфферентные лимфососуды в кровоток (LP7.2).

Если такое начало псориаза и возможно, то только при сочетании высокого уровня (PG-Y)-носительства DC-R и Mo-R и интенсивном приобретенном ответе LP5 во время фазы 4.

LP2, иницирующий первичные пятна, должен быть более интенсивным, чем LP2, иницирующий вторичные пятна (когда ThN-Y в коже уже есть).

Подпроцесс LP8.2. Гиперпролиферация KC. Изменение архитектуры кожи. Рост площади базальной мембраны и васкуляриности.

Данный подпроцесс является следствием подпроцесса LP8.1 и развивается по мере его усиления. На участке кожи, где начался LP8.1 гиперпролиферация KC в базальных слоях эпидермиса начинается сразу же.

Однако видимое точечное пятно возникает на поверхности кожи с задержкой в несколько суток. Эта естественная задержка необходима для вытеснения нормальных KC надбазальных слоев неполностью дифференцированными KC, ускоренно поднимающимися из базальных слоев. Таким образом начинаются изменения архитектуры кожи, которые окончательно формируются по мере расширения и усугубления пятна. Эти изменения охватывают эпидермис и подлежащую дерму и сопровождаются ростом площади базальной мембраны и васкуляриности.

IFN-gamma, IL-17, IL-20, IL-22 и TNF-alpha воздействуют на KC и вызывают их гиперпролиферацию (Nestle 2009a, Nestle 2009b, Tonel 2009). При этом IL-20 секретируют и KC, а затем IL-20 (аутокринно) и IL-22 совместно еще сильнее способствуют гиперпролиферации (Guttman-Yassky 2011, Sabat 2011). TNF-alpha и IL-17 синергично воздействуют на KC (Chiricozzi 2010).

Гиперпролиферация реализуется путем

- увеличения объема базального слоя из-за увеличения площади базальной мембраны;
- увеличения фракции роста (доли пролиферирующих КС в базальном слое) с 10-30% до 100%;
- увеличения количества циклов деления ТА-кератиноцитов (Transit Amplifying), которое продолжается после их выхода в надбазальные слои.

В PLS происходит одновременное увеличение высоты дермальных сосочков и уменьшение толщины надсосочкового слоя (Рис. 2-17). При этом толщина эпидермиса в целом увеличивается. Эти изменения являются следствием ускоренной пролиферации (базальный и надбазальный слои), ускоренной и неполной дифференцировки (шиповатый и гранулезный слои) и ускоренной десквамации (роговой слой) кератиноцитов ([Castelijns 2000](#), [Grabe 2007](#), [Iizuka 2004](#), [Weinstein 1985](#)).

В рамках Y-модели ускоренная десквамация КС реализует физическую защиту SIS от мнимой внешней PsВ-инфекции.

КС в PLS секретируют цитокины TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, TGF-beta и др.

КС в PLS секретируют хемокины (CCL2, CCL20, CX3CL1, CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11 и др.) и AMP (LL37, HBD1, HBD2, S100A7, S100A8, S100A9 и др.). Это происходит под воздействием IFN-gamma, IL-17, IL-20, IL-22 и TNF-alpha.

В частности IL-17 и IL-22 способны синергично действовать на КС обеспечивая активную секрецию HBD-2 ([Ghannam 2011](#)).

Также секретируется VEGF, вызывающий ангиогенез. На ранних стадиях воспаления более активно секретируются CCL2, HBD-2, как следствие, преимущественно из кровотока привлекаются CCR2+DC и CCR2+Mo. При интенсификации PLS-воспаления КС больше секретируют CCL20, как следствие, из кровотока привлекаются CCR6+DC, CCR6+Tem.

Секреция хемокинов и AMP, увеличение васкуляриности и площади базальной мембраны обеспечивает более интенсивное поступление иммунных клеток в дерму из кровотока (LP1) на единицу поверхности кожи ([Nestle 2009a](#), [Nestle 2009b](#), [Tonel 2009](#)).

Фазы развития псориазического пятна

Перейдем к детальному описанию каждой из фаз (Табл.2-1, Табл. 2-2, Рис. 2-8, Рис. 2-10, Рис. 2-19). Фазы 1,2,3 и 4 соответствуют состояниям конкретного участка NLS предшествующим возникновению пятна, фазы 5 и 6 – соответствуют инициации и поддержке пятна.

Во время всех фаз действует системный псориазический процесс SPP, без которого появление и существование пятна невозможно.

В названии фазы перечисляются один или два маркерных локальных процесса, которые характеризуют эту фазу. Интенсивность процессов иллюстрируется цветом: белый (слабая), бежевый (средняя) и розовый (высокая).

Процессы, происходящие во время LP2-воспаления, заключены в большой сиреневый круг (LP1,LP2,LP3,LP4,LP5,LP6,LP7). Процессы, определяющие инициацию и поддержку пятна, заключены в большой розовый прямоугольник «PLS-воспаление» (LP1,LP6,LP7,LP8). Процессы, находящиеся и в круге и в прямоугольнике, являются общими для LP2-воспаления и PLS-воспаления (LP1,LP6,LP7). Подпроцессы LP6.3 и LP7.1 действуют только во время LP2-воспаления, подпроцесс LP7.2 действует только во время PLS-воспаления.

Фазы также характеризуют условные графики удельной антигенной презентации и логарифмические кривые удельного количества эффекторных ThN (Рис. 2-10 и Рис. 2-19).

Изображения и трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T указаны только на рисунках, соответствующих фазам 1, 2 и 6. На рисунках, соответствующих фазам 3, 4 и 5, они отсутствуют, чтобы не повышать сложность схемы. Их возможные трансформации идентичны трансформациям обычных Mo и DC. (Табл. 2-3)

Фаза 1. Препсориаз. Маркерный – гомеостатический LP1.

Фаза 1 – это нормальное состояние NLS. Фаза 1 переходит в фазу 2 в момент начала LP2 (а с ним сразу начинается LP3). Если одновременно с LP3 начинается LP4 (например при LP2(IN)), то фаза 1 сразу переходит в фазу 3.

Фаза 1 предшествует возникновению LP2, она является общей для всех видов LP2. NLS может быть Y-примированной или нет. На Рис. 2-11 изображена Y-примированная NLS (резидентные ThN-Y есть). Это значит, что будущее пятно является вторичным, а если оно первичное (т.е. самое первое пятно в жизни псориазика), то, следовательно, в прошлом была фаза 0 (Рис. 2-24).

Y-примированная NLS может стать PLS с гораздо большей вероятностью, чем Y-непримированная NLS. Исключением является LP2(PsB), когда предшествующее Y-примирование не влияет на развитие событий. При LP2(PsB) во время фазы 0 происходит переход сразу к фазе 2.

Изображенное присутствие Tem-Z также предполагает (как один из двух возможных вариантов) происшедшее ранее Z-примирование (Рис. 2-11).

Во время этой фазы IZD и IYD отсутствуют.

Обновление пула иммунцитов (LP1) происходит гомеостатически (интенсивность слабая). Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R) деградируют F-контент быстрее, чем теряют толерантность и постепенно превращаются в нормальные Mo и DC.

NLS отличается от нормы повышенным уровнем PDC. При LP2(HPV) это определяется скрытым HPV-носительством KC.

Фаза 2. Препсориаз. Маркерные - LP2 и LP3.

Фаза 2 начинается в момент начала LP2 (а с ним и LP3). Фаза 2 переходит в фазу 3 в момент начала LP4. Фаза 2 может перейти обратно в фазу 1, если LP2 завершится (а с ним и LP3) до начала LP4.

Фаза 2 есть при LP2(HPV), она включает среднеинтенсивные LP1, LP2 и LP3, находящиеся во взаимном равновесии (Рис. 2-20). Во время этой фазы LP3 сдерживает распространение HPV среди базальных KC, а KC-v выделяют специальные протеины сдерживающие возможное

начало LP4 и LP5. Со средней интенсивностью происходит LP6.2, поскольку MF (образующиеся во время этого подпроцесса) необходимы для этого сдерживания.

Изображенное присутствие Тем-Z также предполагает (как один из двух возможных вариантов) происшедшее ранее Z-примирование (Рис. 2-11).

Во время этой фазы IZD и IYD отсутствуют. На условных графиках фаза 2 не отличается от фазы 1, поскольку нет приобретенного ответа (Рис. 2-19).

После открытой травмы LP2(IN) фазы 2 нет, поскольку LP4 (фаза 3) начинается сразу же. При травме, которая совсем не затрагивает дерму, либо с повреждением дермы без повреждения эпидермиса кебнеризация невозможна, поскольку в дерму не попадают Z-антигены (Weiss 2002).

Фаза 3. Препсориаз. Маркерный - LP4.

Фаза 3 начинается в момент начала LP4. Фаза 3 переходит в фазу 4 в момент начала LP5 или LP7.1. Данная фаза является транзитной и включает в себя высокоинтенсивные LP1, LP2, LP3 и LP4, а также среднеинтенсивные LP6.2 и LP6.3.

Фаза 3(IN).

Схема взаимодействия (под)процессов при LP2(IN) изображена на Рис. 2-9.

Фаза 3 при LP2(IN) изображена на Рис. 2-14.

В данную фазу переходит фаза 1 сразу после открытой травмы дермы.

Фаза 3(HPV).

Схема взаимодействия (под)процессов при LP2(HPV) изображена на Рис. 2-18.

Фаза 3 при LP2(HPV) изображена на Рис. 2-21.

Данная фаза является транзитной и начинается вследствие активной эпидермальной HPV-экспансии (среди базальных слоев) или попытки дермальной HPV-экспансии (при носительстве HPV инвазивных типов).

Во время LP6.3 образуются maDC-Z1 и maDC-Z2.

Фаза 4. Препсориаз. Маркерный - LP5.

Фаза 4 начинается в момент начала LP5 или LP7.1. Фаза 4 переходит в фазу 5 в момент начала LP8. Фаза 4 может перейти в фазу 1, если LP2 (а с ним и LP3, LP4 и LP5) завершится до начала LP8. Фаза 4 может перейти в фазу 2 (при LP2(HPV)), если LP4 и LP5 завершатся до начала LP8.

Благодаря действию LP4, обеспечивающему изобильную секрецию IFN-alpha, быстро инициируется LP5 - превентивный приобретенный ответ. Происходит резкий рост IZD – удельной презентации Z-антигена maDC-Z и, как следствие, экспоненциально растет количество Тем-Z. Тем-Z пролиферируют как в коже (LP5), так и в лимфоузлах (LP7.1).

Во время фазы 4 процесс LP4 постепенно затихает (супрессируется), поскольку повышенный уровень TNF-alpha подавляет способность PDC секретировать IFN-alpha. Предполагается, что к моменту начала фазы 5 интенсивность процесса LP4 становится несущественной, поэтому на рисунках, изображающих фазы 5 и 6, процесс LP4 не изображен.

Фаза 4 включает в себя высокоинтенсивные LP1, LP2, LP3, LP5, LP6.2 и LP6.3 и среднеинтенсивные LP4, LP6.1, LP6.4 и LP7.1. Причем интенсивность LP7.1 может быть и высокой, если Z-примирования не было.

Вследствие действия LP6.4 растет IYD. Если IYD достигает критического уровня (зависящего от удельного количества резидентных ThN-Y), то может начаться LP8.1 (т.е. фаза 5).

Фаза 4(IN).

Схема взаимодействия (под)процессов при LP2(IN) изображена на Рис. 2-9.

Фаза 4 при LP2(IN) изображена на Рис. 2-14.

По мере заживления, сопровождаемого LP3 и LP5 после травмы, постепенно снижается IZD – удельная презентация Z-антигена. Во время фазы 5 при заживлении травмы происходит снижение интенсивности LP2 и, как следствие, LP3 и LP5 также ослабевают.

Фаза 4(HPV).

Схема взаимодействия (под)процессов при LP2(HPV) изображена на Рис. 2-18.

Фаза 4 при LP2(HPV) изображена на Рис. 2-21.

Во время LP6.3 образуются maDC-Z1 и maDC-Z2, презентующих соответственно два доминантных HPV-антигена: Z1 (через MHC класса I) и Z2 (через MHC класса II).

Во время LP5.1 maDC-Z1 взаимодействует с TcN-Z1, а maDC-Z2 с ThN-Z2. В результате этого взаимодействия TcN-Z1 и ThN-Z2 активируются, пролиферируют и секретируют цитокины.

Во время LP5.2 происходит взаимодействие KC-Z1 и TcN-Z1, приводящее к уничтожению KC-Z1.

Фаза 5. Псориаз. Маркерные - LP5 и LP8.

Фаза 5 начинается с момента начала LP8. Фаза 5 переходит в фазу 6 в момент завершения LP2 (а вместе с ним LP3, LP4 и LP5).

Фаза 5 может перейти в фазу 1 (ремиссия), если окажется, что после завершения LP2 (а вместе с ним LP3, LP4, LP5, LP6.3 и LP7.1) не станет самодостаточным LP8, и следовательно, быстро окончится.

Фаза 5 соответствует всем процессам, изображенным на Рис. 2-9 (при LP2(IN)) или на Рис. 2-18 (при LP2(HPV)).

Фаза 5(IN).

Схема взаимодействия (под)процессов при LP2(IN) изображена на Рис. 2-9.

Фаза 5 при LP2(IN) – это инициация и поддержка пятна после травмы (эффект Кебнера) изображена на Рис. 2-16. Одновременно с заживлением травмы и снижением удельной презентации Z-антигена может начаться LP8 – ложный приобретенный ответ против Y - субдоминантного антигена, презентуемого maDC-Y. Это происходит, если IYD достигнет критического уровня до того как воспаление, сопровождающее заживление травмы прекратится.

Фаза 5(HPV).

Схема взаимодействия (под)процессов при LP2(HPV) изображена на Рис. 2-18.

Фаза 5 при LP2(HPV) – это инициация и поддержка пятна во время LP5 против HPV изображена на Рис. 2-23. Во время активного приобретенного ответа против Z1 и Z2 – доминантных HPV-антигенов может произойти инициация LP8 – ложного приобретенного ответа против Y - субдоминантного антигена, презентуемого maDC-Y. Это может произойти, если IYD достигнет критического уровня до того как LP5 - приобретенный ответ против HPV-экспансии прекратится.

Если несмотря на действие LP3 и LP5 полного освобождения от HPV не происходит, то HPV сохраняется внутри пятна, усугубляя его. В этом случае полного перехода к фазе 6 не происходит.

Фаза 6. Псориаз. Маркерный - LP8.

Фаза 6 начинается с момента завершения LP2 (а с ним и LP3, LP4 и LP5, LP6.3 и LP7.1) при самодостаточности LP8.

Фаза 6 может перейти в фазу 1 (ремиссия), что происходит при снижении тяжести SPP.

Фаза 6 может перейти в фазу 5 при возобновлении исходного LP2 или присоединении другого LP2 (вторичная инфекция). пятно, возникшее при заживлении травмы (эффект Кебнера) или подавлении HPV-экспансии, сохраняется (Рис. 2-17). Процессы, заключенные в розовом прямоугольнике «PLS-воспаление» (Рис. 2-6, Рис. 2-9, Рис. 2-18) становятся самодостаточными. Процессы, вне этого прямоугольника (а также LP6.3 и LP7.1) завершаются. Это происходит, если Y - субдоминантный антиген, презентуемый maDC-Y, становится доминантным. А для этого необходимо, чтобы порочные циклы В и С обеспечивали достаточное (на единицу дермального объема PLS) количество maDC-Y и ThN-Y.

Процесс LP8 будет самодостаточным до тех пор, пока удельное поступление Y-антигена (количество, приносимое DC-R и Mo-R из кровотока в единицу времени на единицу дермального объема PLS) не снизится. Тяжесть LP8 в пятне, расширение или ремиссия этого пятна зависит только от удельного поступления Y-антигена. А удельное поступление Y-антигена определяется тяжестью SPP.

Фазы. Дополнения.

При переходе из фазы 5 (или из фазы 6) к фазе 1 на месте бывшего пятна и вокруг него остается невидимое Y-примированное NLS-пятно. В этом NLS-пятне имеет место высокая концентрация резидентных TL-Y (на месте бывшего пятна) с ее постепенным снижением к внешней границе окружающего кольца (Рис. 2-24, А, фаза 1).

В пятне могут быть участки фазы 5 (LP2-воспаление и PLS-воспаление) и участки фазы 6 (только PLS-воспаление) без четких границ между ними. Усиление LP2-воспаления приводит к усилению PLS-воспаления и расширению участков фазы 5. Ослабление LP2-воспаления приводит к ослаблению PLS-воспаления и сокращению участков фазы 5. На Рис. 2-25 представлены фазовые переходы, возможные при инициации, развитии и ремиссии LP2-воспаления и PLS-воспаления. На Рис. 2-26 представлены варианты развития точечного пятна при LP2(HPV).

Тип дермальных maDC зависит от фазы (Рис. 2-5, Рис. 2-19). maDC появляются в начале LP5 (фаза 4) и являются только maDC-Z. С началом LP8 (фаза 5) помимо maDC-Z появляются также maDC-Y. Если LP8 же становится самодостаточным (фаза 6), то все maDC являются только maDC-Y. Общее число maDC пропорционально сумме IZD и IYD (синяя и красная составляющие на условных графиках). Предшественниками maDC-Z могут быть DC или Mo любого (резидентного или нерезидентного) происхождения. Предшественниками maDC-Y могут быть только привлекаемые из кровотока DC-R или Mo-R.

Обсуждение

Основные характеристики Y-модели

Y-модель патогенеза псориаза основана на трех факторах: одном системном и двух локальных:

Системный необходимый фактор (Часть 1)

- Тяжесть SPP. Оценивается по удельному Y-носителю DC-R и Mo-R в крови (количеству Y-антигенов в DC-R и Mo-R в мл крови). Определяется совокупностью взаимосвязанных подпроцессов:
 - повышенной проницаемостью стенок кишечника для F-контента (SP1)
 - специфическим дисбиозом тонкого кишечника (SP2)
 - нарушением производства и/или циркуляции желчных кислот (SP3).
 - перегрузкой и/или нарушением систем детоксикации (SP5)
 - хронической PAMP-немией (SP4)

Локальные факторы на конкретном участке кожи

- Интенсивность и длительность LP2-воспаления.
- Уровень Y-примирования. Оценивается по концентрации TL-Y (Tem-Y – в дерме, Tcm-Y – в лимфоузлах);

Если сочетание этих факторов для конкретного участка NLS оказывается критичным, то он трансформируется в PLS-пятно. Роль любого из этих факторов (процессов и подпроцессов) может быть усилена генетическими (Elder 2010, Gudjonsson 2009, Hollox 2008) и/или функциональными отклонениями.

Любое PLS-пятно обусловлено постоянным поступлением в дерму из кровотока DC-R и Mo-R, содержащих эндоцитированные kPAMP (включая PG-Y). DC-R и Mo-R поступают в кожу вместе с другими DC и Mo для обновления и пополнения пула дермальных DC и MF (LP1.1). Во время LP2-воспаления и/или PLS-воспаления этот подпроцесс интенсифицируется.

PLS-пятно - это реакция SIS, обусловленная Mo-R и DC-R, которые попадая из кровотока в дерму превращаются в maDC-Y и презентуют Y-антиген эффекторным ThN-Y.

Эта реакция включает эпидермальную гиперпролиферацию, как один из механизмов ложного приобретенного ответа SIS на минимую PsB-инфекцию.

Инициация PLS-пятна может произойти только во время LP2-воспаления, включающего LP5 (приобретенный ответ против LP2).

В частности это возможно при LP2(IN) - открытой травме дермы и при LP2(HPV) – HPV-носителем KC.

Существование и тяжесть PLS-пятна определяется интенсивностью поступления в дерму Y-антигена, несомого Mo-R и DC-R, что в свою очередь обусловлено тяжестью SPP.

Тяжесть PLS-пятна усугубляется интенсивностью поступления в дерму kPAMP, несомого Mo-T и DC-T. И то и другое поступление обусловлено тяжестью SPP.

Тяжесть PLS-пятна усугубляется интенсивностью LP2-воспаления, если оно сохраняется во время PLS-воспаления.

SPP необходим для инициации и поддержки любого PLS-пятна. Тяжесть SPP определяет суммарную тяжесть всех PLS-пятен в целом. При снижении тяжести SPP происходит ремиссия отдельных пятен, вплоть до полного исчезновения всех PLS-пятен.

Толеризация DC-T и Mo-T (в т.ч. DC-R и Mo-R) обусловлена более длительным (по сравнению с DC и Mo) пребыванием под хронической kPAMP-нагрузкой (SP8).

Хеомостатусы DC-T и Mo-T (в т.ч. DC-R и Mo-R) подобны хеомостатусам неактивированных DC и Mo, что приводит к аналогичности их миграционного поведения под влиянием хемокинов.

Процессом LP2 может быть любой из триггеров: травма, HPV, *S.aureus*, *Malassezia* sp., *Candida albicans*, PsB-инфекция кожи и др. На разных участках кожи у одного псориатика процессы LP2 могут быть различны.

Благодаря процессам LP3, LP5, LP6 и LP8 растет уровень секретируемых в PLS цитокинов IFN-gamma, GM-CSF, IL-1beta, IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23, TNF-alpha.

Под их воздействием KC и FB активно секретируют хемокины и AMP: CCL2, CCL20, CX3CL1, LL37, HBD-2, HBD-3 и др.

Хемокины и AMP попадают в кровоток, и к месту воспаления привлекается еще больше Mo, DC, DC-T и Mo-T (в т.ч. DC-R и Mo-R).

Из-за роста поступления из кровотока Mo-R и DC-R образуется больше maDC-Y, взаимодействующих с эффекторными ThN-Y.

ThN-Y активируются, пролиферируют и секретируют цитокины, способствующие гиперпролиферации KC – попытке кожи освободиться через интенсивное обновление устранить мнимую внешнюю PsB-инфекцию.

Если тяжесть SPP и/или интенсивность и длительность LP2-воспаления окажутся недостаточны, то LP8 может не начаться. Либо LP8 начнется, но по завершении LP2 сразу завершится, так как не сможет стать самодостаточным.

Начнется или нет PLS-пятно также зависит от уровня Y-примирования на участке LP2-воспаления.

Если на некотором NLS-участке LP2 не сопровождается LP5, либо LP5 имеет слабую интенсивность (например при скрытом HPV-носителе), то LP8 может не начаться или начаться с отсрочкой. Причинами отсроченной инициации LP8 могут быть: отсроченная активация LP5 и/или повышение тяжести SPP и/или повышение уровня Y-примирования (например из-за тонзиллярной PsB-инфекции).

Если повышение тяжести SPP временное, то и пятна могут быть временными, что и происходит при временном каплевидном псориазе.

Во время фазы 5 (LP2-воспаление и PLS-воспаление) каждая LP2-активация усугубляет течение и/или способствует расширению пятна. Именно поэтому процесс LP2 назван иницирующим и усугубляющим.

Аналогичным образом действуют вторичные инфекции (отличные от иницирующего LP2), которые могут присоединиться к уже существующему пятну.

Если LP8 уже начался, то дальнейшее существование иницирующего LP2 в этом пятне может оказаться необязательным, т.е. фаза 5 может перейти в фазу 6. Во время фазы 6 тяжесть пятна и темп его расширения определяется тяжестью SPP (Рис. 2-6, порочные циклы В и С) и уровнем Y-примирования на участке, окружающем это пятно.

Уровень Y-примирования (резидентное размещение ThN-Y – в коже, Tcm-Y – в лимфоузлах), повышается во время любой PsB-инфекции (тонзиллярной, кожной или системной) (Рис. 2-24).

Самая высокая тяжесть SPP необходима для первичного пятна, предшествующего Y-примированию кожи. Если Y-примирование кожи произошло, то первичное пятно (особенно на участках кожи с повышенным уровнем Y-примирования) может начаться при меньшей тяжести SPP.

Однажды начавшийся псориаз обеспечивает постоянное повышенное Y-примирование окрестностей пятен, а также всей кожи в целом. Следовательно, для расширения первичных и инициации последующих пятен достаточно меньшей тяжести SPP, чем для инициации первичных пятен.

После ремиссии пятна на его месте остается невидимое NLS-пятно с повышенным уровнем Y-примирования, что приводит к повышенной вероятности возникновения нового PLS-пятна в будущем на этом же месте (Clark 2011).

Первичный каплевидный псориаз (guttate psoriasis) приблизительно в 30% случаев самопроизвольно полностью проходит, но в 70% сразу или после ремиссии перерождается в хронические пятна (Песляк 2011, Baker 2000, Baker 2006b). Каплевидным пятнам часто предшествует интенсивная тонзиллярная PsB-инфекция, когда происходит Y-примирование кожи и имеет место временный, но интенсивный SPP. И, если у такого пациента есть скрытое HPV-носительство, то на некоторых участках такого носительства формируется критическое сочетание всех трех факторов. Возникают временные пятна, которые самопроизвольно исчезают при завершении SPP.

Сравнение Y-модели с другими моделями

В Прил. 2-9 в табличной форме приведены результаты сравнительного анализа Y-модели и пяти других моделей патогенеза псориаза: BF-модели (Baker 2006b, Fry 2007b), N-модели (Nestle 2009a, Nestle 2009b, Perera 2012), GK-модели (Guttman-Yassky 2011, Nograles 2010), TC-модели (Tonel 2009) и GL-модели (Gilliet 2008, Lande 2010). Обозначение каждой из моделей одной или двумя латинскими буквами вводится впервые.

Другие модели (кроме BF) имеют локальную концепцию, т.е. основаны на предположении, что причина возникновения и поддержки PLS-пятен заключена только в коже. Другие модели (кроме BF) не учитывают какие-либо системные процессы.

Принципиальная особенность Y-модели в том, что, во-первых, SPP необходим для инициации и поддержки любого пятна и, во-вторых, тяжесть SPP определяет тяжесть псориаза в целом.

Перечислим локальные (под)процессы, отмечая их известность или новизну (Прил. 2-9). Начальные (под)процессы являются частью LP2-воспаления и не входят в порочные циклы.

LP1. Привлечение иммунцитов из кровотока.

Известный процесс. Как звено порочного цикла включен в Y-модель. Включен и в другие модели.

LP1.1 известен и включен в Y-модель (звено порочного цикла B). Включен и в другие модели, но не как звено порочного цикла. Уникальная роль Mo-R и DC-R учитывается только в Y-модели.

Различие между Mo и DC резидентного и нерезидентного происхождения (Zaba 2009a, Zaba 2009b) играет важную роль в Y-модели, но не учитывается в других моделях.

LP1.2 известен (привлечение ThN, PDC, Neu, NK и др.) и включен в Y-модель (ThN - порочный цикл C) и другие модели.

LP2. Иницирующий и усугубляющий процесс.

Известный начальный процесс (эффект Кебнера).

LP2(IN) включен в Y-модель и другие модели.

В GK-модели на стадии инициации играет роль дермально-эпидермальный антиген (обозначим его X) (Guttman-Yassky 2011). X – это антиген комменсальных или патогенных бактерий, проникших в дерму в результате травмы (Nograles 2010) (Рис. 2-28).

LP2(HPV) впервые включен в Y-модель.

LP3. Врожденный ответ против LP2.

Известный начальный процесс.

LP3.1(IN) включен в Y-модель и другие модели.

В GK-модели явно не упоминается. На стадии инициации предполагается такая реакция на X-антиген, которая сразу включает приобретенный ответ. Его обеспечивают LC и дермальные BDCA-1+DC резидентного происхождения, несущие X-антиген в региональный LN (Рис. 2-28).

LP3.1(HPV) впервые включен в Y-модель.

LP3 в целом как отдельный процесс впервые включен в Y-модель. В других моделях роль LP3 в целом не отражена.

LP4. Триггер приобретенного ответа против LP2.

Известный транзитный начальный процесс включен в Y-модель и другие модели (кроме BF).

В N-, GK- и GL-моделях этот процесс считается не транзитным, а постоянным и включен в порочные циклы. Однако такое предположение не соответствует полученным недавно результатам (Albanesi 2010, Bissonnette 2010).

LP5. Приобретенный ответ против LP2.

Известный начальный процесс.

LP5 как отдельный процесс впервые включен в Y-модель.

В GK-модели приобретенный ответ против неизвестного X-антигена изображен частично (стадия инициации переходящая в острую стадию). Показана реакция LC и дермальных BDCA-1+DC, которые эндоцитируют X-антиген, и затем несут его в региональный LN для процессирования и презентации pTL или Tcm. В результате в LN образуются эффекторные Th1, Th17 и Th22, которые впоследствии поступают в дерму (Рис. 2-28).

Роль LP5 для инициации LP8 впервые сформулирована в Y-модели.

LP5.2(HPV). Одним из начальных событий, предшествующих инициации точечного пятна (а затем содействующих его усугублению) принято считать привлечение из дермы в эпидермис CD8+Tem (N-модель и TC-модель). В рамках Y-модели при LP2(HPV) во время фазы 4 такое привлечение TcN-Z1 (Z1-специфических CD8+TcN) происходит из-за HPV-экспансии. Такое привлечение действительно предшествует инициации LP8 (фаза 5) и происходит во время фаз 4 и 5.

LP6. Трансформации Mo и DC.

LP6.1. Потеря толерантности Mo-R и DC-R к kPAMP.

Известный (но не при псориазе) подпроцесс.

Впервые включен (как необходимое звено порочного цикла B) в Y-модель.

LP6.2. Образование MF и MoDC.

Известный подпроцесс.

Подпроцесс является звеном порочного цикла B и впервые (для MoDC) включен в Y-модель. В других моделях роль MoDC не рассматривается.

LP6.3. Образование maDC-Z.

Известный подпроцесс (но не при псориазе). Как отдельный впервые включен в Y-модель.

LP6.4. Образование maDC-Y.

Известный подпроцесс включен в другие модели, но без определения антигена. Подпроцесс с Y-антигеном включен в Y-модель и является необходимым звеном порочного цикла B.

Новизна Y-модели в том, что определен Y-антиген и предложен механизм его появления внутри дермальных DC-R и Mo-R.

Новизна Y-модели в том, что предложен механизм потери толерантности DC-R и Mo-R и их трансформации в maDC-Y.

LP7. Лимфоузлы. Клональная пролиферация.

LP7.1. Образование TL-Z. Известный начальный подпроцесс (включен также в GK-модель).

LP7.2. Образование TL-Y. Известный подпроцесс включен (звено порочного цикла C) в Y-модель и в другие (кроме GL) модели.

В GK-модели на хронической стадии эффекторные TL образуются при взаимодействии с CD208+DC в лимфоидных структурах (Рис. 2-28).

Особенность Y-модели в том, что Y-примирование считается значимым локальным фактором, как и в (Sabat 2011).

LP8. Ложный приобретенный ответ на мнимую PsB-инфекцию.

LP8.1. Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.

Известный подпроцесс включен в другие модели, но без определения антигена (кроме BF) и без концепции о мнимой PsB-инфекции. Подпроцесс с Y-антигеном включен в Y-модель и является необходимым звеном порочных циклов В и С.

LP8.2. Гиперпролиферация KC. Изменение архитектуры кожи. Рост васкуляриности и площади базальной мембраны.

Известный подпроцесс включен в Y-модель и в другие модели.

Другие отличия

В GK-модели звеном порочного цикла считается выход self-DNA и self-RNA из апоптозных псориатических KC. Предполагается, что образующиеся затем комплексы self-RNA-LL37 стимулируют дермальные DC к секреции TNF-alpha, IL-6, и IL-23 и их созреванию в CD208+maDC, которые затем взаимодействуют с TL. Однако в GK-модели не сделано никаких предположений относительно антигена, презентируемого CD208+maDC.

В Y-модели аналогичная зависимость (LP3.1 → LP6.3, LP6.4) рассматривается когда источником self-RNA являются травмированные KC (LP3.1(IN)) или уничтожаемые KC-v (LP3.1(HPV)).

В GL-модели звеном порочного цикла принимается выход self-DNA из апоптозных псориатических KC. Предполагается, что образующиеся затем комплексы self-DNA-LL37 стимулируют PDC к секреции IFN-alpha.

В последней версии N-модели (Perera 2012) звеном порочного цикла принимается выход self-DNA и self-RNA из неполностью дифференцировавшихся псориатических KC. Предполагается, что образующиеся затем комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37 стимулируют дермальные PDC к секреции IFN-alpha.

В Y-модели зависимость (LP3.1 → LP4) рассматривается как транзитная (фаза 3). Основным источником self-DNA во время этой фазы являются травмированные KC или уничтожаемые KC-v. Зависимость (LP3.1 → LP6) может проявиться, пока действуют LP2 (в частности LP2(HPV)) и LP6 (т.е. во время фаз 4 и 5). Однако в Y-модели эти зависимости не принимаются звеньями порочного цикла.

В других моделях (кроме BF) Neu и KC секретируют LL37 и это рассматривается как звено порочного цикла. В Y-модели секреция LL37 является частью процесса LP3, безусловно влияет на инициацию и поддержку LP4, но не рассматривается как звено порочного цикла.

Новизна Y-модели

- системный псориатический процесс SPP - как главный необходимый фактор
- определен Y-антиген и предложен механизм его появления внутри дермальных DC-R и Mo-R
- предложен механизм потери толерантности DC-R и Mo-R и их трансформации в maDC-Y
- роль Mo-R и DC-R в LP1.1 как необходимое звено порочного цикла В
- LP2(HPV) как иницирующий процесс
- LP5 как процесс, необходимый для инициации LP8
- LP6.1 как необходимое звено порочного цикла В
- роль MoDC в LP6.2
- механизм инициации PLS-воспаления во время LP2-воспаления (эффект Кебнера)
- роль Y-примирования
- PLS-воспаление как реакция SIS на мнимую внешнюю PsB-инфекцию

Выводы

В Y-модели (также как и в других моделях) признается, что генетические отклонения могут определять тяжесть и форму проявления псориаза, но они не являются причиной инициации или поддержки PLS-пятен.

В Y-модель включен системный псориазический процесс SPP, как необходимый фактор для инициации и поддержки PLS-пятен.

Сравнение Y-модели с другими моделями показывает, что большинство локальных процессов, включенных в Y-модель, уже сформулированы ранее в одной или нескольких моделях. Однако в целом Y-модель является принципиально новой.

То, что не заимствовано из других моделей и сформулировано впервые собрано в блок «Новизна Y-модели».

Системный подход несомненно позволяет ближе подойти к построению модели патогенеза псориазического артрита как суставного проявления SPP, а затем и к модели патогенеза псориазической болезни в целом.

Новая Y-модель требует проверки. То, что многочисленные факты из практики исследований и лечения подтверждают и/или не противоречат Y-модели, еще не означает ее истинность. Результаты будущих исследований позволят подтвердить и/или уточнить Y-модель, лучше определить роль кишечных PsB, количественные параметры взаимосвязей между процессами (как системными так и локальными).

Надеюсь, что эта работа стимулирует совместные исследования дерматологов, ревматологов, гастроэнтерологов и микробиологов и приблизит полное решение загадки псориазической болезни.

В будущем лечение псориазической болезни будет направлено не на косметическую и/или противовоспалительную корректировку локальных проявлений, а на устранение и/или снижение действия первопричин, т.е. в большинстве случаев, к лечению дисфункций кишечника (SP1, SP2). Эффективность такого лечения во многом будет зависеть от самого пациента, его желания и возможности контролировать образ жизни и питания. Как следствие ремиссия будет длительной (или бессрочной!), возможно поддерживаемая регулярным или периодическим приемом медикаментов (бактериофагов, пре- и пробиотиков).

Приложения

Приложение 2-1. Принятые сокращения (кроме TL)
(дополненная выборка из Приложения 1, Часть 1)

		Сокр.	English term	Русский термин
		AMP	Antimicrobial proteins (peptides)	Антимикробные протеины (пептиды)
*		BS	Beta-hemolytic streptococci	Beta-гемолитические стрептококки
*		BSPG	Peptidoglycan of beta-hemolytic streptococci	Пептидогликан beta-гемолитических стрептококков
*		CPs	Chronic psoriasis	Хронический псориаз
	#2	DC	Dendritic cells	Дендритные клетки
*	#2	DC-T	Tolerized DC	Толеризованные DC
*	#2	DC-R	Reprogrammed (tolerized) and repleted by PG-Y dendritic cells are subfraction of tolerized fraction DC-T.	Перепрограммированные (толерируемые) и наполненные PG-Y дендритные клетки являются подфракцией толеризованной фракции DC-T.
		DDC	Dermal dendritic cells	Дермальные дендритные клетки
		EC	Endothelial cells	Эндотелиальные клетки
*		F	Fragments of bacterial products with PAMP (including kPAMP)	Фрагменты бактериальных продуктов, содержащие в себе PAMP (в т.ч. kPAMP)
	#1	FB	Fibroblasts	Фибробласты
	#1	HPV	Human Papilloma Virus	Вирус папилломы человека
*		IB-Y	Interpeptide bridges from peptidoglycan of Str.pyogenes: L-Ala(2-3) or L-Ala-L-Ser	межпептидные мостики пептидогликана Str.pyogenes: L-Ala(2-3) или L-Ala-L-Ser
		iNOS	Inducible nitric oxide synthase	Индукцируемая синтаза оксида азота
*		IYD	Unit Y-presentation by dermal maDC-Y (quantity of Y-antigens, presented in unit volume of derma)	Удельная Y-презентация дермальными maDC-Y (количество Y-антигенов, презентируемых в единичном объеме дермы)
*		IZD	Unit Z-presentation by dermal maDC-Z (quantity of Z-antigens, presented in unit volume of derma). At LP2(HPV): Z is Z1 or Z2.	Удельная Z-презентация дермальными maDC-Z (количество Z-антигенов, презентируемых в единичном объеме дермы). При LP2(HPV): Z это Z1 или Z2.
	#1	KC	Keratinocytes	Кератиноциты
*	#1	KC-v	HPV-carring keratinocytes	Кератиноциты, зараженные HPV
*	#1	KC-Z1	HPV-carring keratinocytes presenting Z1-antigen	Кератиноциты, зараженные HPV и презентирующие Z1-антиген
		LC	Langerhans cells	Эпидермальные DC (клетки Лангерганса)
		LN	Lymph nodes	Лимфоузлы
		LP	Local process	Локальный процесс
	#1	LPS	Lipopolysaccharide (endotoxin)	Липополисахарид (эндотоксин)
		maDC	Mature DC	Зрелые DC

Прил. 2-1. (продолжение)

		Сокр.	English term	Русский термин
*	#2	maDC-Y	Mature DC derived from DC-R or from MoDC-R, presenting Y-antigen	Зрелые DC, происшедшие от DC-R или от MoDC-R, и презентующие Y-антиген
*	#2	maDC-Z	Mature DC, presenting Z-antigen	Зрелые DC, презентующие Z-антиген
		MDP	Muramyl dipeptide - component Gram+ and Gram(-) PG, ligand NOD2	Мурамилдипептид - компонента Gram+ и Gram(-) PG, лиганд NOD2
		MC	Mast cells	Тучные клетки
		MHC	Major histocompatibility complex	Главный комплекс гистосовместимости
	#2	Mo	Monocytes	Моноциты
	#2	Mo-T	Tolerized Mo	Толеризованные Мо
*	#2	Mo-R	Reprogrammed (tolerized) and repleted by PG-Y monocytes are subfraction of tolerized fraction Mo-T.	Перепрограммированные (толеризованные) и наполненные PG-Y моноциты являются подфракцией толеризованной фракции Мо-Т.
		MoDC	DC, derived from Mo	DC, производные от Мо
*	#2	MoDC-T	DC, derived from Mo-T	DC, производные от Мо-Т
*	#2	MoDC-R	DC, derived from Mo-R	DC, производные от Мо-Р
	#2	MF	Macrophages	Макрофаги, происшедшие от Мо
*	#2	MF-T	Macrophages, derived from Mo-T	Макрофаги, происшедшие от Мо-Т
*	#2	MF-R	Macrophages, derived from Mo-R	Макрофаги, происшедшие от Мо-Р
	#2	Neu	Neutrophils	Нейтрофилы
*	#2	Neu-T	Tolerized Neu	Толеризованные Neu
*	#2	Neu-R	Reprogrammed (tolerized) and repleted by PG-Y neutrophils are subfraction of tolerized fraction Neu-T.	Перепрограммированные (толеризованные) и наполненные PG-Y нейтрофилы являются подфракцией толеризованной фракции Neu-Т.
	#2	NK	Natural killers	Натуральные киллеры
		NKT	Natural Killer T cell	Т-лимфоциты со свойствами NK
		NLS	Non-lesional (prepsoriatic, uninvolved) skin – psoriatic skin without symptoms	Препсориатическая кожа – бессимптомная кожа псориаза
		NOD2	Intracellular receptor - ligand to MDP	Внутриклеточный рецептор к MDP
		PAMP	Pathogen-associated molecular patterns	Патоген-ассоциированные молекулярные структуры. LPS - липополисахарид (Gram(-) бактерии), LTA-липотейхоевые кислоты (Gram+ бактерии), PG – пептидогликан (Gram+ и Gram- бактерии), CpG (фрагмент бактериальной или вирусной DNA) и т.д.
	#2	PDC	Plasmacytoid dendritic cells	Плазмацитоидные дендритные клетки

Прил. 2-1. (продолжение)

		Сокр.	English term	Русский термин
	#1	PG	Peptidoglycan (in particular PG-Y)	Пептидогликан (в т.ч. PG-Y)
*	#1	PG-Y	Peptidoglycan A3alpha with interpeptide bridges IB-Y (but can contain and others also)	Пептидогликан A3alpha, содержащий межпептидные мостики IB-Y (но может содержать и другие также).
		PLS	Psoriatic lesional skin	Псориатическая кожа
*	#1	PsB	Psoriagenic bacteria – Gram+ bacteria with peptidoglycan PG-Y.	Псорагенные бактерии - это Gram+ бактерии с пептидогликаном типа PG-Y. Чем выше % содержания IB-Y в PG-Y, тем выше псорагенность. PsB являются E.faecalis, Str. pyogenes, VGS, Str.agalactiae, а также некоторые из Bifidobacterium spp. (Часть 1 , SP2)
*		SIS	Skin Immune system	Кожная иммунная система
		slanDC	6-sulfo LacNAc-expressing dendritic cells (Hansel 2011 , Schakel 2006 , Teunissen 2011).	6-sulfo LacNAc-экспрессирующие дендритные клетки. Подфракция фракции дендритных клеток BDCA-1(-)DC в кровотоке. По характеристикам очень близка к CD14(-)CD16+Mo. Обнаруживается в кровотоке и дерме у псориатиков. Часть slanDC в PLS становится TipDC.
*		SP	Subprocess	Подпроцесс
*		SPP	Systemic psoriatic process	Системный псориатический процесс
		TipDC	Mature dendritic cells actively secreting TNF-alpha and iNOS (in particular maDC-Y or maDC-Z)	Зрелые дендритные клетки, активно секретирующие TNF-alpha и iNOS (в частности maDC-Y или maDC-Z)
		TLR4	Membranous receptor - ligand to LPS	Мембранный рецептор – лиганд к LPS
		TLR9	Intracellular receptor – ligand to CpG	Внутриклеточный рецептор к CpG (фрагмент бактериальной или вирусной DNA)
*	#1	Y	Y-antigen = part(s) of interpeptide bridge IB-Y	Y-антиген = часть(и) межпептидного мостика IB-Y
*		Y-модель	Y-model	Модель патогенеза псориаза, предложенная в данной монографии

Прил. 2-1. (продолжение)

		Сокр.	English term	Русский термин
*		Z1	Dominant antigen, presented through MHC class I for TcN-Z1. At LP2 (HPV) Z1 is HPV-antigen.	Доминантный антиген, презентируемый через МНС класса I и распознаваемый TcN-Z1. При LP2(HPV) – это HPV-антиген.
*		Z2	Dominant antigen, presented through MHC class II for ThN-Z2. At LP2 (IN) Z2 is antigen of commensal or pathogenic bacteria transferred into derma as a result of trauma. At LP2 (HPV) Z2 is HPV-antigen.	Доминантный антиген, презентируемый через МНС класса II и распознаваемый ThN-Z2. При LP2(IN) Z2 это антиген комменсальных или патогенных бактерий, проникших в дерму в результате травмы. При LP2(HPV) Z2 это HPV-антиген.
*	#1	Z	At LP2(IN) - Z is Z2, at LP2(HPV) - Z is Z1 or Z2.	При LP2(IN) – Z это Z2, при LP2(HPV) – Z это Z1 или Z2.

* - новое сокращение, условные изображения: #1 – на Рис. 2-1; #2 – на Рис. 2-2, для некоторых терминов даны ссылки на статьи из Wikipedia.

Приложение 2-1а. Принятые сокращения для TL

Введение новых обозначений ThN (для Th1/Th17/Th22) и TcN (для Tc1/Tc17/Tc22) сделано, ибо помимо TL с четко выделенной секрецией IFN-gamma или IL-17 или IL-22, также есть переходные TL, секретирующие более одного из перечисленных цитокинов (Kagami 2010, Nograles 2010, Zenewicz 2011). Причем Th1 может преобразовываться в Th17 и наоборот (Annunziato 2010, Kurschus 2010).

		Сокр.	English term	Русский термин и комментарии
	#3	TL	T-lymphocytes (any)	Т-лимфоциты (любые)
	#3	nTL	Naive TL	Наивные TL. Неэффекторные и неспецифичные ни какому из антигенов, но могут стать таковыми после взаимодействия с mADC в лимфоузлах.
		Tem	Effector memory TL	Эффекторные TL памяти (иногда их называют эффекторные TL). Образуются из nTL (при первичном ответе) и из Tcm (при вторичном ответе) в лимфоузлах. Затем они перемещаются в кровоток и в ткани к месту воспаления, чтобы участвовать в приобретенном ответе, а также резидентно находится там впоследствии.
		Tcm	Central memory TL	Центральные TL памяти (иногда их называют TL памяти). Образуются из nTL (при первичном ответе) в региональных лимфоузлах. Затем они перемещаются в кровоток и в отдаленные лимфоузлы по всему организму, чтобы резидентно находится там. При вторичном ответе в лимфоузлах из Tcm быстро образуются Tem.

Прил. 2-1а. (продолжение)

		Сокр.	English term	Русский термин и комментарии
		Th1		CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(+)IL-17(-)IL-22(-)
		Th17		CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(-)IL-17(+)IL-22(-)
		Th22		CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(-)IL-17(-)IL-22(+)
*		ThN		CD4+Tem, секретирующие один или более из трех цитокинов IFN-gamma, IL-17 и IL-22. В частности это Th1, Th17 и Th22, но также и промежуточные TL (их иногда обозначают Th1/Th17 и т.п.)
		Tc1		CD8+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(+)IL-17(-)IL-22(-)
		Tc17		CD8+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(-)IL-17(+)IL-22(-)
		Tc22		CD8+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(-)IL-17(-)IL-22(+)
*		TcN		CD8+Tem, секретирующие один или более из трех цитокинов IFN-gamma, IL-17 и IL-22. В частности это Tc1, Tc17 и Tc22, но также и промежуточные TL (их иногда обозначают как Tc1/Tc17 и т.п.)
*	#3	ThN-Y		Y-специфические ThN
*	#3	Tem-Y		Y-специфические Tem (в основном ThN-Y)
*	#3	Tcm-Y		Y-специфические Tcm
*	#3	TL-Y		Tem-Y и Tcm-Y
*	#3	TcN-Z1		Z1-специфические TcN
*	#3	ThN-Z2		Z2-специфические ThN
*	#3	ThN-Z		Z-специфические ThN
*	#3	Tem-Z		Z-специфические Tem (в основном TcN-Z1 и ThN-Z2)
*	#3	Tcm-Z		Z1-специфические и Z2-специфические Tcm
*	#3	TL-Z		Tem-Z и Tcm-Z

* - новое сокращение, условные изображения: #3 – на Рис. 2-3.

Приложение 2-2. Новые и уточненные термины (выборка из Приложения 2, Часть 1)

English	Русский	Описание	Примечания
Chemostatus	Хемостатус	Ассортимент экспрессированных клеткой хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CCR3 и т.д.) с учетом количества каждого из них. Хемостатус клетки определяет ее поведение в ответ на гомеостатические и/или воспалительные хемокины.	Bachmann 2006 , Male 2006 , Sozzani 2005
PAMP-load	PAMP-нагрузка	Фагоцит-зависимый расход (связывание, эндоцитоз) PAMP и контакт с PAMP.	Часть 1. Прил. 9
Tolerized phagocytes	Толеризованные фагоциты	Активированные фагоциты под хронически повышенной PAMP-нагрузкой толеризируются (перепрограммируются). Толеризованные фагоциты обозначаются Neu-T, Mo-T и DC-T. Предполагается, что толеризованные фагоциты (кроме известных свойств) имеют <u>Свойство 1.</u> Несмотря на контакт, связывание с PAMP и эндоцитоз PAMP (в составе F) их хемостатусы подобны хемостатусам неактивированных фагоцитов (Часть 1, Прил.4). <u>Свойство 2.</u> Поскольку толеризация происходит под хронической kPAMP-нагрузкой, то в эндоцитированном F есть kPAMP. Его деградация происходит медленно и не полностью, т.е. имеет место kPAMP-носительство; Свойства 1 и 2 предположительно зависят от блокирующего внутриклеточного протеина IRAK-M, уровень которого в толеризованных фагоцитах вследствие хронически повышенной PAMP-нагрузки становится выше критического. Свойство 2 зависит от соотношения между темпом эндоцитирования F и внутриклеточной протеолитической активностью. <u>Примечание.</u> По мере старения хемостатус толеризованных нейтрофилов меняется аналогично хемостатусу неактивированных нейтрофилов. И те и другие начинают активно экспрессировать CXCR4, что обеспечивает их возвращение в костный мозг (Часть 1, SP9).	Biswas 2009, Buckley 2006, Hedl 2007, Medvedev 2006, Nakatani 2002, Savina 2007, van't Veer 2007, Часть 1. Прил. 10

Прил. 2-2. (продолжение)

English	Русский	Описание	Примечания
R-phagocytes = Reprogrammed (tolerized) and repleted by PG-Y phagocytes.	R-фагоциты = перепрограммированные (толеризованные) и наполненные PG-Y фагоциты	R-фагоциты - это толеризованные фагоциты, которые также являются (PG-Y)-носителями. Они обозначаются Neu-R, Mo-R и DC-R и имеют дополнительное: <u>Свойство 3.</u> В эндоцитированном F есть PG-Y. Его деградация происходит медленно и не полностью, т.е. имеет место (PG-Y)-носительство. Свойство 3 (как и Свойство 2) зависит от соотношения между темпом эндоцитирования F и внутриклеточной протеолитической активностью. Поскольку эндоцитирование и сохранение PG-Y (в составе F-контента) фагоцитами происходит случайным образом, то и подфракция R-фагоцитов внутри толеризованной фракции образуется случайным образом.	
kPAMP = key PAMP	Ключевые PAMP	Не все PAMP, а только ключевые (kPAMP) обеспечивают образование толеризованных фагоцитов. Вероятно kPAMP составляют большинство среди PAMP, с которыми толеризованные фагоциты контактировали и/или среди PAMP, содержащихся в эндоцитированном F-контенте.	
kPAMP-load	kPAMP-нагрузка	Фагоцит-зависимый расход (связывание, эндоцитоз) kPAMP и контакт с kPAMP	Часть 1. Прил. 9
PAMP-nemia	PAMP-немия	Хроническое повышение kPAMP-нагрузки на фагоциты крови, приводящее а) к формированию существенной доли толеризованных фагоцитов; б) к повышению уровня kPAMP в кровотоке. с) к повышенному kPAMP-носительству толеризованных фагоцитов.	
Cytokines-deprogrammers	Цитокины-депрограммеры	Цитокины, в достаточном присутствии которых, а) нормальные фагоциты не толеризуются (не перепрограммируются); б) толеризованные фагоциты (в т.ч. R-фагоциты) быстро теряют толерантность (депрограммируются). Известны IFN-gamma, GM-CSF и IL-12, причем IL-12 стимулирует к производству IFN-gamma моноцитарные клетки.	Adib-Conquy 2002, Cavaillon 2008, Kylanpaa 2005 Radow 1997

Приложение 2-3. Причинно-следственные связи между процессами и подпроцессами

		Причина														
		SPP	LP1.1	LP1.2	LP2	LP3	LP4	LP5	LP6.1	LP6.2	LP6.3	LP6.4	LP7.1	LP7.2	LP8.1	LP8.2
Следствие	SPP															
	LP1.1	+				+		+							+B	
	LP1.2												+	+C		
	LP2					#		#								#
	LP3			+	+			+		+						
	LP4			+	+	+		#								
	LP5			+	+	+	+			+						
	LP6.1		+B								+				+C	
	LP6.2								+B							
	LP6.3		+			+	+	+		+						
	LP6.4					+			+B	+						
	LP7.1							#			+					
	LP7.2											+C			#	
	LP8.1			+C						+B		+B				+
	LP8.2														+	

Примечания:

Таблица составлена согласно Y-модели патогенеза (Рис. 2-6).

Цвета в первом столбце всюду далее используются для выделения конкретного (под)процесса и/или для выделения причинно-следственную связи, обозначаемой исходящей из данного (под)процесса стрелкой.

+ - положительное воздействие;

+B или +C – порочные циклы;

- отрицательное воздействие (супрессия);

Пустые клетки в таблице означают, что связи либо отсутствуют, либо несущественны.

Приложение 2-4. Локальные процессы, источники и гипотезы

Процесс или подпроцесс		Публикации, содержащие факты		Гипотезы
		При псориазе	Не при псориазе	
LP1	Привлечение иммунцитов из кровотока.			
LP1.1.	Привлечение Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-R и DC-R) из кровотока.	+, но без упоминания Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-R и DC-R)	+	LP1-H1. Привлечение Мо-R и DC-R как необходимое звено порочного цикла
LP1.2.	Привлечение прочих иммунцитов из кровотока.	+	+	
LP2	Иницирующий и усугубляющий процесс.			
LP2(IN)	Открытая травма дермы	Kalayciyan 2007, Weiss 2002 и другие модели	Gillitzer 2001, Ishida 2008	
LP2(HPV)	HPV–носительство KC	Фомина 2009, Cronin 2008, De Koning 2011, Favre 1998, Fry 2007b, Mahe 2003, Majewski 2003, Prignano 2005, Viviano 2005, Weissenborn 1999	De Koning 2005, Hazard 2007, Hebner 2006, Stanley 2009, Woodworth 2002	LP2-H1. Не только эпидермальная, но дермальная HPV-экспансия инвазивных типов может быть триггером PLS-пятна.
LP3	Врожденный ответ против LP2	+	+	
LP4	Триггер приобретенного ответа против LP2			
LP4(IN)	LP4 после травмы.	Другие модели (кроме BF-модели)	Gregorio 2010	
LP4(HPV)	LP4 против HPV.	нет	Tang 2010	см. LP2-H1
LP5	Приобретенный ответ против LP2			LP5-H1. LP5 – это необходимый процесс для инициации LP8
LP5(IN)	Приобретенный ответ после травмы.	см. LP2(IN)	см. LP2(IN)	
LP5(HPV)	Приобретенный ответ против HPV.	см. LP2(HPV)	см. LP2(HPV)	LP5-H2. Привлечение ТсN-Z1 из дермы в эпидермис как событие предшествующее инициации LP8.

Прил. 2-4. (продолжение)

Процесс или подпроцесс		Публикации, содержащие факты		Гипотезы
		При псориазе	Не при псориазе	
LP6	Трансформации Мо и DC			
LP6.1	Потеря толерантности к кРАМР	нет	Buckley 2006, Cavaillon 2008, Kylanpaa 2005, Medvedev 2006	LP6-H1. LP6.1 - необходимое звено порочного цикла.
LP6.2	Образование MF и MoDC	Fuentes-Duculan 2010, Zaba 2009a (кроме MoDC)	Angel 2006, Haniffa 2009	LP6-H2. Образование MoDC-R - это вероятное звено порочного цикла.
LP6.3	Образование maDC-Z	Zaba 2009a	Angel 2006, Haniffa 2009	
LP6.4	Образование maDC-Y	Zaba 2009a	Angel 2006, Haniffa 2009	LP6-H4. LP6.4 - необходимое звено порочного цикла.
LP7	Лимфоузлы. Клональная пролиферация.	Nestle 2009a, Vissers 2004	Clark 2010, Stanley 2009	
LP8	Ложный приобретенный ответ на мнимую PsB-инфекцию.	В других моделях – иммунный ответ без конкретного антигена. В BF-модели против Y-антигена.	нет	

+ - (под)процесс известен, источники доступны;
LPn-Hm = гипотеза Hm предложенная в LPn.

Приложение 2-5. Хемокиновые рецепторы, хемокины и AMP, безусловно или вероятно причастные к процессу LP1.

Хемокиновые рецепторы Хемокины и AMP (наименования)		CCR1	CCR2	CCR3	CCR4	CCR5	CCR6	CCR7	CCR10	CXCR1	CXCR2	CXCR3	CXCR4	CXCR5	CXCR6	CX3CR1	FPRL1	ChemR23
Новые	Старые																	
CCL2	MCP-1	9,4	10,2 A	7,8		7,5												
CCL3	MIP-1alpha	10,2				9,0												
CCL4	MIP-1beta	7,7				9,6												
CCL5	RANTES	8,2		9,3		9,7 B						6,4						
CCL17	TARC				8,7 L													
CCL19	MIP-3beta							9,0				5,9						
CCL20	MIP-3alpha					8,5 C						6,8						
CCL21	6Ckine/SLC							9,3										
CCL27	CTACK								* O									
CX3CL1	Fractalkine															* D		
CXCL1	Gro-alpha									6,4 P	9,7 P							
CXCL8	IL-8									9,5 Q	9,5 Q							
CXCL9	MIG											8,3 E						
CXCL10	IP-10											9,8 F						
CXCL11	ITAC											10,5 G						
CXCL12	SDF-1alpha											6,4	8,2 H					
CXCL16															* I			
HBD-2			* J				* K											
HBD-3			* J															
Chemerin (хемерин)																		* M
LL37																	* N	

Примечания к Прил.2-5.

В таблицу включены основные хемокины и AMP, имеющие отношение к локальным псориазическим процессам в коже ([Nickoloff 2007b](#), [Nestle 2009a](#)). В том случае, если хемокиновый рецептор является лигандом хемокина или AMP, в ячейке указано значение максимального аффинитета между ними согласно IUPHAR ([Murphy 2010](#)). Если значение в IUPHAR отсутствует, то в ячейке стоит “*”, а информация о взаимной лигандности получена из другого источника. Зеленый цвет – рецептор/хемокин работают при гомеостазе, розовый – во время привлечения иммунцитов в PLS ([Mantovani 2004](#)). Овалы, включающие конкретный перечень хемокинов и AMP, изображены только на детализированных схемах Рис. 2-9 и Рис. 2-18. Ссылка в виде заглавной латинской буквы – ведет на одно из следующих примечаний:

A) CCL2 (MCP-1) и CCR2.

CCL2 секретируется в норме ([Ginhoux 2007](#)), но в псориазической коже (PLS) его существенно выше нормы секретируют KC ([Vestergaard 2004](#)). KC также секретируют CCL2 в препсориазической коже (NLS), находящейся рядом с пятном. В PLS и NLS секреция сконцентрирована в базальном слое ([Gillitzer 1993](#)).

B) CCL5 (RANTES) и CCR5.

CCL5 секретируется и в норме и при воспалении. Уровень CCL5 в PLS существенно выше чем в NLS, среди CD68+Мо обнаруживаемых в PLS гораздо больше CCR5+, чем аналогичных Мо в NLS. Однако рецептор CCR5 не играет существенной роли в патогенезе псориаза ([De Groot 2007](#)). В PLS только KC секретируют CCL5, уровень которого в 3-4 раза выше нормы ([Raychaudhuri 1999](#)); TNF-alpha в PLS активно способствует секреции CCL5 базальными KC ([Giustizieri 2001](#)). Привлечение NK в PLS происходит в основном благодаря CXCL10 и CCL5. Причем 80% привлекаемых NK являются CD56(bright)CD16(-) ([Ottaviani 2006](#)).

C) CCL20 (MIP-3alpha) и CCR6.

CCL20 секретируется в норме для привлечения из кровотока Мо – предшественников LC ([Ginhoux 2007](#)); CCL20 способствует хемотаксису CCR6+DC внутри дермы к эпидермису ([Homey 2000](#), [Hedrick 2010](#)).

D) CX3CL1 (fractalkine) и CX3CR1.

CX3CL1 секретируется эндотелиальными клетками для привлечения CX3CR1+CD16+Мо из кровотока ([Ancuta 2003](#)). CX3CL1+DDC обнаруживаются в псориазической дерме в количестве 187 против 6 (на мм²) в нормальной дерме. Провоспалительные DC и МоDC активно секретируют CX3CL1, способствуя привлечению CX3CR1+Мо и CX3CR1+DC из кровотока – своих потенциальных предшественников ([Raychaudhuri 2001](#)). CX3CL1 активно секретируется псориазическими KC, а в NLS гораздо меньше ([Sugaya 2003](#)).

E) CXCL9 (MIG) и CXCR3.

Секреция CXCL9 в PLS выше чем в NLS, в которой выше нормы ([Chen 2010](#)). CXCL9 сильно экспрессирован в капиллярах в бугорках. Секретируется MF и эндотелиальными клетками EC. В норме и в NLS его практически нет ([Goebeler 1998](#)). Секретируется в PLS преимущественно EC (в дермальных сосудах) и мононуклеарными клетками. В псориазическом эпидермисе (секретируется KC) и в ближней NLS его значительно меньше, а в отдаленной NLS нет совсем ([Rottman 2001](#)).

F) CXCL10 (IP-10) и CXCR3.

Секреция CXCL10 в PLS выше чем в NLS, в которой выше нормы ([Chen 2010](#)). Секретируется в PLS преимущественно EC (в дермальных сосудах) и мононуклеарными клетками. В псориазическом эпидермисе и ближней NLS почти не обнаруживается, а в отдаленной NLS его нет совсем ([Rottman 2001](#)). Привлечение NK в PLS происходит в основном благодаря CXCL10 и CCL5. Основной источник CXCL10 в воспаленной коже - активированные KC, причем псориазические KC способны секретировать CXCL10 больше, чем нормальные ([Ottaviani 2006](#)).

G) CXCL11 (ITAC) и CXCR3.

Секреция CXCL11 в PLS выше чем в NLS, в которой выше, чем в норме ([Chen 2010](#)).

H) CXCL12 (SDF-1alpha) и CXCR4 – гомеостатическая пара.

CXCL12 постоянно секретируется в нормальной коже ([Bogunovic 2006](#), [Urosevic 2005](#)).

I) CXCL16 и CXCR6.

Экспрессия CXCL16 избыточна в базальных слоях KC в PLS, а также увеличена во всех капиллярных EC в PLS-дерме ([Oh 2009](#)).

J) HBD-2, HBD-3 и CCR2.

Ранее было предположено, что HBD-2 является лигандом CCR6 – рецептора, который экспрессируют DC крови, но практически не экспрессируют Мо ([Yang 1999](#)). Однако позже было показано, что рецептор CCR6 не причастен к хемотаксису Мо, поддерживаемому HBD-2 и HBD-3 ([Soruri 2007](#)). Недавно было установлено, что HBD-2 и HBD-3 поддерживают хемотаксис через рецептор CCR2 и, следовательно могут поддерживать привлечение из кровотока CCR2+Мо и CCR2+DC. Преинкубация Мо с CCL2 нарушила такую миграцию ([Rohrl 2010](#)). Показано, что повышенный уровень HBD-2 в системном кровотоке коррелирует с тяжестью псориаза по PASI ([Jansen 2009](#)).

Следует отметить, что секреция всех AMP количественно и пространственно зависит и от LP2 и от глубины поражения кожи ([Diamond 2009](#), [Poindexter 2005](#)). Возможно этим объясняется различное количество обнаруживаемого при псориазе mRNA HBD-2: превышение по отношению к норме в 2 раза ([Li 2004](#)), в 5000 раз ([Gambichler 2008](#)), в 20000 раз ([De Jongh 2005](#)). В псориазическом эпидермисе большая часть HBD-2 секретируется KC в верхнем шиповатом и зернистом слоях, он достигает максимальной концентрации в межклеточном пространстве в роговом слое, где полностью обволакивает все KC ([Huh 2002](#)). А в нормальной коже максимальная концентрация HBD-2 наблюдается в базальном слое ([Poindexter 2005](#)).

K) HBD-2 и CCR6. HBD-2 в PLS очень сильно выражен ([De Jongh 2005](#)). HBD-2 является лигандом CCR6 ([Yang 1999](#)). HBD-2 является хемоаттрактантом для Мо и MF, но не через CCR6, а через CCR2 ([Soruri 2007](#), [Rohrl 2010](#)).

L) CCL17 (TARC) и CCR4.

При моделировании псориаза на мышах блокировка CCL27 не повлияла на привлечение TL в кожу, и только дополнительная блокировка взаимодействия между CCL17 и CCR4 прекратила это привлечение ([Sabat 2007](#)).

M) Chemerin (хемерин) и ChemR23 (CMKLR1).

Chemerin в избытке присутствует в PLS ([Skrzeczynska-Moncznik 2009a](#), [Skrzeczynska-Moncznik 2009b](#)). ChemR23 способствует привлечению PDC и NK в PLS, а также способствует колокализации NK и DC.

N) LL37 и FPRL1.

LL37 является лигандом FPRL1 – рецептора, который экспрессируют Мо и DC в кровотоке. Взаимодействие LL37 и FPRL1 поддерживает хемотаксис Мо и DC к месту воспаления ([Sozzani 2005](#)).

O) CCL27 (CTACK) и CCR10.

CCL27 постоянно секретируется KC в нормальной коже ([Baker 2006c](#), [Bogunovic 2006](#)). Хемокин CCL27 важен для привлечения TL в PLS ([Sabat 2007](#)).

P) CXCL1 и CXCR1, CXCR2.

CXCR1 секретируется KC, важен для привлечения Neu в PLS ([Baker 2006c](#)).

Q) CXCL8 (IL-8) и CXCR1, CXCR2.

CXCR8 секретируется KC, важен для привлечения Neu и CD8+TL в PLS ([Baker 2006c](#)).

Приложение 2-6. Хемокиновые рецепторы и иммунциты крови.

Хемокиновые рецепторы Иммуноциты	CCR1	CCR2	CCR3	CCR4	CCR5	CCR6	CCR7	CCR10	CXCR1	CXCR2	CXCR3	CXCR4	CXCR5	CXCR6	CX3CR1	FPRL1	ChemR23	Ссылки
CD14++Mo	95	98	10		10				50	95		100			15		85 /100 D	A
CD14+CD16+Mo	90	87 B	20		35 B				45	65		100 B			50 B		60 /400 D	
CD14(low)CD16+Mo	10	10	10		10				18	15		95			86		62/1200 D	
Mo	21 /13	72 /58			11 /5	15 /8	0		61 /46	42 /20	32 /10	32 /10	0			*	E	C
DC	1 /9	69 /25			5 /5	16 /24			40 /17	41 /13	21 /6	36 /33	3 /4			*	E	
PDC	4 /9	45 /22			5 /9	16 /5			54 /43	36 /10	30 /4 F	40 /13 F	0				93 D F	
BDCA-1+DC																	42	D
BDCA-3+DC																	25	
DC	0	++		-	++	0	0		0	-	-/+	++	0		*	G		H
PDC	--	++		-	++	0	++		0	-	+	++	0					
CD16+NK									*						*		*	I
CD16(-)NK					++						++				+			
Neu	*	* M				*			++ O	* N		*				*		L
Neu naive									++	++		-						
Neu senescent									++	+		+						O
Neu apoptotic					+				++	-		++						
CD4+TL				90 Q		72 R		* T			16 Q					*		P
CD8+TL				50 Q		51 R					30 Q					*		
Tem				S		R		S										T
Th1				-		26		-			*							
Th17				*		81		-										
Th22				*		-		*										

Примечания к Прил.2-6.

Зеленый цвет – рецептор работает при гомеостазе, розовый – преимущественно во время привлечения иммуноцитов в PLS. Если в источнике нет информации ни о доле экспрессирующих клеток, ни об интенсивности экспрессии, то в ячейке стоит «*». Если необходимы комментарии - в ячейке добавлена заглавная латинская буква, ведущая на одно из примечаний. Латинская буква в последнем столбце относится ко всем строкам, против которых она стоит.

A) Мо - три фракции согласно номенклатуре моноцитов крови (Ziegler-Heitbrock 2010).

Для каждого рецептора указан процент экспрессирующих его клеток в конкретной фракции. Пустая ячейка таблицы - данные отсутствуют (Ancuta 2003).

B) CD14+CD16+Mo.

Эта фракция экспрессирует CCR2, CCR5, CXCR4 и CX3CR1 (Serbina 2008). При отсутствии воспаления их гомеостатический траффик в дерму обеспечивает хемокин CXCL12 (SDF-1 α), который является лигандом рецептора CXCR4 (Urosevic 2005). Хемокин CXCL12 постоянно секретируется дермальными эндотелиальными клетками, а рецептор CXCR4 экспрессируется всеми фракциями моноцитов крови (Strauss-Ayali 2007). Помимо CXCL12 дермальные эндотелиальные клетки постоянно секретируют хемокин CX3CL1 (фракталкин) (Ziegler-Heitbrock 2007), что также способствует гомеостатическому привлечению из кровотока CD16+Mo, имеющих повышенную экспрессию CX3CR1 (Gautier 2009).

C) CD33+CD14+Mo; CD33+CD14(-)CD11c+DC и CD33(dim)CD14(-)pDC.

Для каждого рецептора указан процент экспрессирующих его клеток и /MFI - средняя интенсивность флуоресценции. Мо и PDC, но не миелоидные DC, были привлечены высокими концентрациями CXCL10 (Cravens 2007). Полных данных, характеризующих экспрессию хемокиновых рецепторов отдельно по фракциям BDCA-1+ и BDCA-1(-) DC в кровотоке, в настоящий момент нет. Недавно был обнаружен новый хемокиновый рецептор XCR1 у BDCA-1(-)BDCA-3+DC, однако ничего не известно о секреции его лиганда XCL1 при псориазе (Croizat 2010).

D) Три фракции моноцитов и три фракции дендритных клеток (BDCA-1+DC, BDCA-1(-)BDCA-3+DC и PDC) согласно номенклатуре (Ziegler-Heitbrock 2010).

Для ChemR23 указан процент экспрессирующих его клеток и /MFI - средняя интенсивность флуоресценции. При сравнении с миграцией в ответ на CXCL12, хемерин индуцировал такую же миграцию DC, но только 50% миграции PDC (Vermi 2005).

E) Mo, DC, Neu и TL.

LL37 является лигандом FPRL1 – рецептора, который экспрессируют Мо и DC в кровотоке. Взаимодействие LL37 и FPRL1 поддерживает хемотаксис Мо, DC, Neu и TL к месту воспаления (Sozzani 2005).

F) PDC.

Привлечение PDC в NLS-дерму осуществляется благодаря рецептору ChemR23 – лиганду хемерина (Albanesi 2010). Траффик PDC при гомеостазе и воспалении в кожу помимо рецептора ChemR23 также обеспечивают их рецепторы CXCR3 (лиганд CXCL10) и CXCR4 (лиганд CXCL12) (Sozzani 2010).

G) DC.

Что касается их привлечения хемокином CX3CL1 (фракталкином), то относительно экспрессии его лиганда – рецептора CX3CR1 экспериментальные данные неоднозначны. Этот рецептор экспрессируют зрелые дендритные клетки mDC, но относительно его экспрессии DC есть различные утверждения. В работе (Dichmann 2001) обнаружена равная экспрессия mRNA CX3CR1 в незрелых и зрелых MoDC, и хемотаксис всех дендритных клеток (инициированный

CX3CL1) был существенный и практически одинаковый. С другой стороны в работе (Liu 2011) экспрессия CX3CR1 обнаружена только у maDC. Уровень экспрессии CX3CR1 у maDC определяет их движение внутри дермы после их созревания. Обзорная работа (Lukacs-Kornek 2008) перечисляет хемокиновые рецепторы, отвечающие за привлечение DC в воспаленные ткани.

H) DC и PDC.

В ранней работе исследовались хемокиновые рецепторы двух фракций дендритных клеток крови. Там же отмечено, что экспрессия хемокинового рецептора не всегда определяет хемотаксис под воздействием лиганда данного рецептора. В частности в хемотактических тестах PDC реагировали только на CXCL12 (SDF-1alpha) (Penna 2001).

I) CD56(low)CD16+NK.

Привлечение CD16+NK в воспаленные ткани происходит через их хемокиновые рецепторы ChemR23 (лиганд хемерин), CX3CR1 (лиганд CX3CL1 - фракталкин) и CXCR1 (лиганд хемокинов CXCL1, CXCL6 и CXCL8). Попадая в воспаленные ткани NK помимо уничтожения пораженных клеток также взаимодействуют с DC ускоряя их созревание, а также свою цитотоксичность. Помимо привлечения PDC, NK способствует колокализации NK и DC в воспаленных тканях (Moretta 2008).

J) NK

Привлечение NK регулируется хемерином (показано in vitro), что может определять их избыток в PLS (а также избыток PDC) (Skrzeczynska-Moncznik 2009a).

K) CD56++CD16(-)NK.

Эти клетки аккумулируются в PLS под действием CCL5 и CX3CL1, поскольку у них хорошо экспрессированы CCR5 и CX3CR1. Кроме того у них хорошо экспрессированы CXCR3 (Ottaviani 2006).

L) Neu.

В работе (Kobayashi 2008) перечислены экспрессированные Neu хемокиновые рецепторы.

M) Neu экспрессируют CCR2 (Rohrl 2010).

N) Neu хорошо экспрессируют рецептор CXCR2 (лиганд цитокина-хемокина CXCL8 и лиганд CXCL1), который определяет их привлечение к местам воспаления (Reddy 2010).

O) Neu меняет экспрессию своих хемокиновых рецепторов по мере старения (подробнее в Часть 1, SP9). В работе (Rankin 2010) детально проанализирована последовательная смена экспрессии рецепторов, причастных к выходу новых Neu из костного мозга, их старению и частичному возврату в костный мозг.

P) CD4+TL и CD8+TL.

В ячейке указан % эпидермальных TL в PLS, имеющих соответствующий рецептор. Большинство CD4+TL и около половины CD8+TL в PLS-эпидермисе выражали CCR4, тогда как только 16% CD4+TL и 30% CD8+TL выражали CXCR3. 72% CD4+TL и 51% CD8+TL в PLS-эпидермисе выражали CCR6, что значительно выше чем у TL в кровотоке (Teraki 2004). Эта же информация приведена в (Sabat 2007).

Q) CCR4 и CXCR3 на TL.

В PLS CCR4+ клетки были CD3+TL или CD68+Mo или CD68+MF. В PLS CXCR3+ клетки преимущественно CD3+TL (Rottman 2001). Эта же информация приведена в (Sabat 2007).

R) CCR6 на CD4+TL и CD8+TL

Среди всех иммунных клеток крови экспрессия CCR6 преимущественно обнаружена у CD4+TL и CD8+TL, причем интенсивней у CD4+TL. При более детальном изучении выяснилось, что экспрессия CCR6 преимущественно наблюдается у Tem ([Liao 1999](#)).

S) CCR4 и CCR10 на Tem.

После взаимодействия CLA+Tem с E-селектином, экспрессированным на EC, Tem попадают под влияние CCL27, так как часть из них экспрессирует CCR10. Кроме того Tem также экспрессируют CCR4 и поэтому они привлекаются CCL17 ([Sabat 2007](#), [Clark 2010](#)).

T) Нет одного маркера, чтобы отделить Th17 от Th1, поэтому использовалось несколько. CCR6 экспрессирован на 81% IL-17A+ клетках и только на 26% IFN-gamma+ клетках, будучи лучшим маркером отличающим Th17 от Th1. Недавно CCR4 и CCR10 были идентифицированы на Th22 ([Kagami 2010](#)). Те же данные для Th1 и Th17 приведены в работе ([Harper 2009](#)).

Приложение 2-7. Цитокины и клетки. Секретция и воздействие.

Клетки		Mo	MF	PDC	DC	ma DC	Neu	NK	ThN			TcN			EC	MC	FB	KC
									Th1	Th17	Th22	Tc1	Tc17	Tc22				
EGF	секр.		A														A	
	возд.																	A
GM-CSF	секр.																B	B
	возд.	B			B				B			B						
IFN-alpha	секр.			C														
	возд.	D			D	D		E	E			E						
IFN-gamma	секр.							H	E,H	-	-	E,H	-	-				
	возд.	B			B,F	F		E										F
IL-1beta	секр.	F	F		F	F												
	возд.				F,P	F,P												F
IL-6	секр.			C	P,G	P,G				G					G		G	G
	возд.				G				G			G						
IL-12	секр.	H	H		H	H												
	возд.				H	H		H	H			H						
IL-17	секр.						I		-	I	-	-	I	-		I		
	возд.																I	I
IL-20	секр.		J			J												J
	возд.																	J
IL-22	секр.		K		K			K	-	-	K	-	-	K				
	возд.																	K
IL-23	секр.				L	L									L			
	возд.								L	L	L							L
iNOS	секр.		M			M												
	возд.																	
KGF	секр.																N	
	возд.																	N
TGF-beta	секр.																O	O
	возд.																O	O
TNF-alpha	секр.	P	P	C	P	P		P	P			P				P		P
	возд.	D		D	D,P	D,P									P			F

Примечания к Прил.2-7.

В таблицу включены основные цитокины и клетки, имеющие отношение к процессам в PLS. Каждая ячейка разделена на верхнюю и нижнюю части. Верхняя часть ячейки - соответствует способности клетки секретировать данный цитокин, нижняя часть - способности цитокина активно воздействовать на клетку. Если некий тип клеток также определяется по неспособности секретировать некий цитокин (например ThN и TcN), то в ячейке стоит «-». Пустая ячейка означает, что секретация (воздействие) отсутствует или незначительна. Если необходимы комментарии - в ячейке стоит одна или несколько латинских букв, означающих ссылки на примечания:

A) EGF (epidermal growth factor)

Секретируется MF и FB, воздействует на KC и FB, в частности стимулирует секрецию GM-CSF ([Mascia 2010](#), [Nestle 2009b](#)). Может секретироваться MF.

B) GM-CSF, IFN-gamma.

Толеризованные Mo-T, DC-T и MoDC-T (в т.ч. Mo-R, DC-R и MoDC-R) теряют толерантность к PAMP-контенту под воздействием цитокинов-депрограммеров GM-CSF, IFN-gamma (LP6.1).

KC и FB секретируют GM-CSF ([Koga 2008](#), [Mascia 2010](#)). Активированные ThN и TcN также секретируют GM-CSF ([Male 2006](#), [Shi 2006](#)).

C) IFN-alpha, TNF-alpha, IL-6.

PDC пикообразно секретирует IFN-alpha и также TNF-alpha и IL-6, но в меньшей степени (LP4).

D) IFN-alpha, TNF-alpha.

Под воздействием IFN-alpha Mo и DC увеличивают экспрессию PAMP-рецепторов (в частности TLR4). Под совместным воздействием IFN-alpha и TNF-alpha ускоряется трансформация Mo в MoDC (LP6.2), а также образование maDC (LP6.3 и LP6.4). Повышенный уровень TNF-alpha подавляет способность PDC секретировать IFN-alpha.

E) IFN-alpha, IFN-gamma.

LP5 зависит от LP4. IFN-alpha влияет на активацию ThN и TcN и формирование Tcm, особенно, если LP2 - это вирус ([Seo 2010](#), [Zhang 2005](#)). IFN-alpha также способствует активации TL (в частности Th1) и увеличению ими секреции IFN-gamma ([Eriksen 2005](#)).

IFN-alpha способствует формированию Th22 ([Nestle 2009a](#)).

Th1 и Tc1 секретируют IFN-gamma под воздействием IFN-alpha, а также во время активации вследствие взаимодействия с maDC.

Под действием IFN-alpha и IFN-gamma NK повышают свою цитотоксическую (цитолитическую) активность.

F) IFN-gamma, IL-1beta, TNF-alpha.

Mo, MF, DC и maDC секретируют IL-1beta при активации и во время взаимодействия с антигенами.

IFN-gamma и IL-1beta совместно влияют на созревание maDC (LP6.3 и LP6.4).

IFN-gamma и TNF-alpha воздействуют на экспрессию адгезивных молекул на KC, что способствует взаимодействию KC и активированных ThN (LP8.2).

Воздействие TNF-alpha и IL-1beta на KC способствует активной секреции CCL2, CCL20 и HBD-2.

G) IL-6.

Все ThN и TcN, привлекаемые и находящиеся в PLS, оказываются под воздействием высокого уровня IL-6, который секретируется EC, DC, и Th17. Это позволяет ThN и TcN избежать супрессии со стороны Treg и дает возможность Th17 активно участвовать в воспалении ([Goodman 2009](#)). IL-6 также секретируется KC и FB и активирует DDC ([Nestle 2009a](#)).

H) IL-12.

Секретируется DC и maDC при активации и созревании. IL-12 ускоряет преобразование DC в maDC (аутокринное воздействие). При созревании maDC секретируют еще больше IL-12. Mo (в меньшей степени), а CD163+MF активно секретируют IL-12 ([Fuentes-Duculan 2010](#)).

IL-12 действует на Th1, Tc1 и NK и они секретируют IFN-gamma ([Randow 1997](#)).

I) IL-17.

Активированные ThN (в основном Th17) и TcN (в основном Tc17) секретируют IL-17A и IL-17F (Nestle 2009a, Nestle 2009b). MC и Neu в PLS секретируют IL-17 (Lin 2011, Res 2010). IL-17 действует на KC и FB, которые секретируют GM-CSF (Koga 2008, Mascia 2010). IL-17 способствует гиперпролиферации KC, которые также секретируют хемокины и AMP. Повышенная секреция IL-17 рассматривается как одно из звеньев порочного цикла (Прил.2-9).

J) IL-20.

Секретируется maDC и MF (Wang 2006), но также и KC (Baker 2006c). Вызывает гиперпролиферацию и акантоз действуя (в том числе аутокринно) на KC (Guttman-Yassky 2011, Sabat 2011).

K) IL-22.

Секретируется активированными ThN (в основном Th22) и TcN (в основном Tc22), но также и NK (Kagami 2010, Sabat 2011, Zenewicz 2011). IL-22 в PLS также секретируется MF и DC (Res 2010).

IL-22 стимулирует KC к секреции хемокинов и AMP; IL-22 стимулирует KC к секреции IL-20; IL-22 (вместе с IL-20) ингибирует дифференцировку KC, что вызывает гиперпролиферацию и акантоз; IL-22 вызывает производство MMP1 и MMP3, что ослабляет внеклеточный матрикс (Guttman-Yassky 2011, Sabat 2011, Wolk 2009). Повышенная секреция IL-22 рассматривается как одно из звеньев порочного цикла (Прил.2-9).

L) IL-23.

Секретируется в основном дермальными DC и maDC (при активации и созревании) и активирует ThN. EC также секретируют IL-23 (Meglio 2010, Tonel 2010). IL-23 влияет на Th1 и стимулирует Th17 к секреции IL-17, а Th22 к секреции IL-22 (Guttman-Yassky 2011, Zenewicz 2011). Также IL-23 действует на KC, способствуя образованию STAT3 (Nestle 2009a). Повышенная секреция IL-23 рассматривается как одно из звеньев порочного цикла (Прил.2-9).

M) iNOS (inducible nitric oxide synthase).

Обладает антимикробными и противоопухолевыми свойствами. Секретируется TipDC, у которых некоторые исследователи находят больше признаков MF (Dominguez 2010).

N) KGF (keratinocyte growth factor).

Секретируется FB, может влиять на пролиферацию KC (Lowes 2007, Nestle 2009b).

O) TGF-beta.

Секретируется и взаимодействует с KC и FB (Nestle 2009b).

P) TNF-alpha.

Активированные MF секретируют основную часть TNF-alpha (Clark 2006b).

Также TNF-alpha секретируют Mo и DC во время активации, а DC во время созревания.

Комплексы self-RNA-LL37, образующиеся во время LP3.1 вызывают активацию и созревание DC. Это происходит через эндосомальный TLR8 и стимулирует DC и maDC к секреции TNF-alpha и IL-6 (Guttman-Yassky 2011).

MC (тучные клетки) также секретируют TNF-alpha (Sabat 2011).

Активированные Th1, Tc1, NK и KC секретируют TNF-alpha (Nestle 2009b).

TNF-alpha совместно с IL-1beta активирует DC и способствует созреванию.

TNF-alpha действует на EC, которые увеличивают экспрессию E-селектина (CLA-лиганда) и ICAM-1, что обеспечивает привлечение Тем из кровотока (Tonel 2009, Sabat 2011).

Повышенная секреция TNF-alpha является одним из звеньев порочного цикла (Прил.2-9).

Приложение 2-8. Псориаз на NLS-трансплантах, пересаженных на AGR129-мышей.

Исследования псориазоподобных пятен, возникающих под влиянием тех или иных условий на мышиной коже непосредственно или на NLS-трансплантах после их пересадки на специально подобранные линии мышей, проводятся достаточно давно ([Gudjonsson 2007](#)).

Однако только в 2004 г. удалось создать линию нокаутных мышей AGR129, на которой впервые происходило самопроизвольное развитие на NLS-трансплантах типичных PLS-пятен. Для этой линии мышей оказалось характерным не только хорошее приживление транспланта, но и сохранение донорских резидентных иммунных клеток, в первую очередь TL и DC, большая часть которых, как правило, уничтожается реципиентскими мышинными NK-клетками. Эти исследования и последующий их анализ также показали, что при определенных обстоятельствах инициация и развитие PLS-пятна может происходить при участии только резидентных иммунных клеток ([Boyman 2004](#), [Boyman 2007](#), [Nestle 2005a](#), [Tonel 2009](#), [Tonel 2010](#)).

AGR129-мыши являются RAG-2(-)/(-), что обеспечивает неполноценность мышинных В-лимфоцитов и TL. Дефицитность по рецепторам к IFN-alpha и IFN-gamma обеспечивает сильно сниженную цитотоксическую (цитолитическую) активность мышинных NK клеток *in vitro* и *in vivo*. AGR129-мыши оказались превосходными реципиентами человеческих NLS-трансплантов. Для инициации и развития PLS-пятна на NLS-транспланте не требуется никаких экзогенных клеток или факторов, кроме содержащихся в самом NLS-транспланте. Одним из определяющих факторов для формирования PLS-пятна является активация и пролиферация донорских Тет, уже находящихся в NLS на момент трансплантации.

У псориазоподобных пятен с подтвержденным диагнозом (12 пациентов) были взяты фрагменты NLS (6 x 2 x 0,04 см) с нижней части спины или ягодицы (31 образец). Эти фрагменты были пересажены на AGR129-мышей. В 28 случаях из 31 (90%) начиная с 4-й недели после пересадки на NLS-трансплантах самопроизвольно иницировались пятна, которые полностью сформировались к 6-8-й неделе. Гистологически состояние NLS на день трансплантации было аналогично нормальной человеческой коже. Гистология зрелого пятна, развившегося на NLS-транспланте после его пересадки, была сопоставима с биопсией PLS-пятна псориазоподобного донора.

Было проверено несколько различных комбинаций при пересадке донорской человеческой кожи и реципиентской линии мышей. Оказалось, что развитие пятна псориазоподобного фенотипа имеет место только при пересадке NLS на AGR129-мышей. Папилломатоз и акантоз, определенные в разные моменты развития PLS-пятна на NLS-трансплантах на AGR129-мышях, отсутствовали на контрольных трансплантах ($p < 0,0002$) ([Boyman 2004](#)).

Воспаление в NLS-транспланте, происходящее сразу после его приживления, аналогично LP2(IN) - дермальной травме NLS, что создает условия для начала LP4 ([Gregorio 2010](#), [Tang 2010](#)). Отсутствие в инфильтрате любых донорских клеток (и, в том числе, NK-клеток) ограничивает возможности врожденного ответа LP3(IN) по ограничению и устранению LP2-воспаления. Это делает неизбежным начало LP4 и быстрый переход к приобретенному ответу на травму LP5(IN). Что и наблюдалось при детальном повременном анализе событий в NLS-трансплантах ([Boyman 2004](#), [Nestle 2005a](#)).

Именно в этих работах впервые была доказана роль PDC, активно секретирующих IFN-alpha, в инициации PLS-пятна. Было показано, что присутствие PDC в NLS выше нормы, а в PLS выше чем в NLS.

Кроме того было обнаружено, что доля PDC в кровотоке псориазоподобных снижена до 0,18% по сравнению с 0,32% в норме.

При исследовании NLS-трансплантов удалось показать, что в дермальном отделе PDC начинает активную секрецию IFN-alpha через 7 дней после пересадки транспланта, эта секреция достигает максимума на 14-й день, но затем быстро снижается. В то же время

псориазическая эпидермальная активация начинается только на 21 день после пересадки транспланта, а развитое PLS-пятно окончательно формируется на 35 день. Активная PDC-секреция IFN-alpha в дерме является ранним и транзитным событием предшествующим возникновению псориазического пятна. Доказано, что именно PDC секретируют IFN-alpha и, что самое главное, эта секреция является обязательным условием последующего возникновения псориазического пятна (Nestle 2005a).

Известно, что PDC активно секретируют IFN-alpha при взаимодействии эндосомального рецептора TLR9 с CpG - эндоцитированными фрагментами вирусной DNA (Cao 2007). Однако роль антимикробного протеина LL37 в усилении воздействия CpG на TLR9, а также в воздействии фрагментов self-DNA (собственной DNA) на TLR9 стала известна недавно (Lande 2007, Gilliet 2008, Hurtado 2010).

При пересадке NLS-транспланта имеет место травма донорской дермы и, как следствие, во внеклеточном дермальном пространстве оказываются донорские DNA и RNA. Вследствие травмы в NLS-транспланте донорские KC, Neu и фибробласты активно секретируют LL37 (Dorschner 2001). Образуются комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37. Донорские PDC эндоцитируют эти комплексы и доставляют их к эндосомальным TLR7 и TLR9. Затем комплексы, которые взаимодействуют с рецепторами (self-DNA-LL37 с TLR9, self-RNA-LL37 с TLR7). Вследствие этого PDC активно секретируют IFN-alpha (Ganguly 2009, Nograles 2010, Tang 2010).

С другой стороны донорские KC могут иметь скрытое HPV-носительство (Favre 1998). Сдерживание HPV-экспансии в NLS обеспечивается NK, однако после пересадки NLS-транспланта пополнение пула NK из кровотока происходит только за счет мышинных NK, цитолитическая активность которых у AGR129-мышей существенно снижена. Как следствие начинается HPV-экспансия, увеличивается количество внеклеточных вирусных CpG, которые эндоцитируют PDC. CpG также как и комплексы self-DNA-LL37 воздействуют на TLR9. А LL37 усиливает это воздействие. Тем самым массовая секреция IFN-alpha может быть обусловлена не только травмой, но и скрытым HPV-носительством. При отсутствии HPV-носительства и при нормальном приживлении NLS-транспланта последствия травмы постепенно исчезают (процессы LP2, LP3, LP5 завершаются) и PLS-пятно на NLS-транспланте оказывается в фазе 6. Если же HPV-носительство на NLS-транспланте имеет место, то такое PLS-пятно остается в фазе 5 (Рис. 2-7 Рис. 2-8).

В рамках Y-модели NLS-трансплант содержит Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R), поступившие при гомеостатическом обновлении дермальных Mo и DC нерезидентного происхождения еще до трансплантации (Рис. 2-4, Рис. 2-11). Mo-R и DC-R поступают из кровотока вместе с F-контентом (включающим PG-Y) и, будучи перепрограммированными, сохраняют толерантность. Они постепенно деградируют F-контент, поэтому возможность преобразоваться в maDC-Y сохраняют те Mo-R и DC-R, которые поступили из кровотока незадолго до трансплантации.

Донорская дерма содержит подавляющую часть (>90%) Тем по сравнению с их количеством, содержащимся в кровотоке (<10%) (Clark 2006a, Clark 2010). Поскольку активность LP8 обусловлена в том числе LP7.2, то существенная часть Тем в NLS-транспланте должна быть ThN-Y. Именно ThN-Y после взаимодействия с maDC-Y могут активироваться и пролиферировать, увеличивая общее количество CD3+TL в NLS-транспланте (Tonel 2010).

AGR129-мыши являются нокаутными по рецепторам IFN-alpha и IFN-gamma. Это означает, что секретируемые в NLS-транспланте IFN-alpha (инициация) и IFN-gamma (поддержка) будут воздействовать преимущественно на донорские клетки.

Под действием IFN-alpha, секретируемым PDC, происходит трансформация Mo-R в MoDC-R (LP6.2) (Farkas 2011).

Под действием IFN-gamma и GM-CSF происходит потеря толерантности части Mo-R и DC-R к kPAMP-контенту (LP6.1) и их преобразование в maDC-Y (LP6.4). Этому же способствуют комплексы self-RNA-LL37 воздействуя на DC-R и MoDC-R через эндосомальный TLR8 (Ganguly 2009).

Тем самым возникают предпосылки для начала LP8. В этом эксперименте вероятно имеет место только порочный цикл В, поскольку процесс LP7.2 для донорских TL-Y невозможен (Рис. 2-6).

В экспериментах пятна появлялись на 21 день и сохранялись до окончания срока наблюдения за мышами-реципиентами (56 дней). Длительное (более 30 дней) действие LP8 без поступления из кровотока новых DC-R и Mo-R (LP1.1) может иметь следующие причины:

- способностью maDC длительно презентировать антигены;
- kPAMP-предактивацией Mo-R и DC-R, обеспечивающих повышенную устойчивость maDC-Y к воздействию цитотоксических клеток (Mueller 2006);
- недостатком цитотоксических клеток, способных элиминировать maDC-Y внутри транспланта;

В результате maDC-Y (образовавшихся от дермальных Mo-R и DC-R, находившихся в NLS на момент взятия транспланта) и эффекторных ThN-Y (пролиферировавших от ThN-Y, находившихся в NLS на момент взятия транспланта) оказывается достаточно для инициации и длительного (более 30 дней) поддержания LP8.

Можно сделать вывод, что уровень IYD - удельной Y-презентации, необходимый для инициации и поддержки LP8 в NLS-транспланте на AGR129-мышях, ниже, чем аналогичный уровень для инициации и поддержки LP8 в PLS (Рис. 2-10).

Можно предположить, что при дальнейшем наблюдении (после 56 дня) за NLS-трансплантом, PLS-пятно постепенно регрессировало бы и исчезло. Либо трансформировалось в LP2(HPV)-пятно, если на NLS-транспланте имело место HPV-носительство. Это должно произойти из-за уменьшения количества maDC-Y, которые не пополняются из кровотока и постепенно вымирают. А подпроцесс LP8.1 (и LP8 в целом) постепенно завершится из-за снижения IYD.

Приложение 2-9. Сравнительный анализ моделей патогенеза псориаза.

После SPP в таблице перечислены локальные (под)процессы Y-модели.

Первые три столбца содержат информацию о (под)процессах и зависимостях Y-модели. В первом столбце цветом выделена группа строк, имеющая отношение к конкретному процессу. Во втором столбце приведены причинно-следственные связи. В третьем столбце содержатся комментарии.

Последние пять столбцов содержат информацию о других моделях патогенеза, сгруппированную в соответствии с (под)процессами и зависимостями Y-модели.

Пустая ячейка означает, что модель не содержит какой-либо информации о (под)процессе и/или зависимости. Рисунок, указанный под наименованием модели, содержит ее локализованную схему.

Принятые сокращения. ChemA = Хемокины и AMP, Cyt = Цитокины.

			Другие модели			
Y-модель		BF-модель	N-модель	GK-модель	TC-модель	GL-модель
Причина > Следствие	(Под)процесс. Комментарии.	Baker 2006b, Fry 2007b	Nestle 2009a, Nestle 2009b, Perera 2012	Guttman- Yassky 2011	Tonel 2009	Gilliet 2008
Рис. 2-6		Часть 1, рис.3	Рис. 2-27	Рис. 2-28	Рис. 2-29	Рис. 2-30
Системные процессы						
	SP1		Системные процессы не учитываются.			
	SP2	Кишечник. Beta-стрептококковое носительство				
	SP3					
	SP4	(PG-Y)-нагрузка на моноциты крови				
	SP5					
	SP6	Тонзиллярные ткани. Beta-стрептококковая инфекция.				
	SP7					
	SP8	(PG-Y)-носительство моноцитов крови				
	Аналогичный процесс в Y-модели это Y-примирование (фаза 0), когда образуются Tem-Y и Tcm-Y.	Большинство активированных TL становится анергичными или гибнет, тогда как TL-Y сохраняются из-за контакта с PG-Y(+)/Mo. Это происходит в тонзиллярных (или кишечных) региональных LN.				
SPP > LP1.1	Системный псориазный процесс SPP необходим и определяет тяжесть псориаза в целом.	Системный процесс, определяемый присутствием в кровотоке и в LN PG-Y(+)/Mo.				

Продолжение на следующей странице.

Y-модель		Другие модели				
Причина > Следствие	(Под)процесс. Комментарии.	BF-модель	N-модель	GK-модель	TC-модель	GL-модель
Локальные процессы						
LP1. Привлечение иммунцитов из кровотока.						
ChemA > LP1.1	LP1.1 – звено порочного цикла В.	PG-Y(+) Мо мигрируют к коже, чтобы активировать TL-Y.	Упоминается, но без участия Мо-T и DC-T (в т.ч. Мо-R и DC-R). В качестве звена порочного цикла не рассматривается.			
ChemA > LP1.2	LP1.2 – звено порочного цикла С.	Привлечение TL-Y одна из причин псориатического воспаления.	Th1 (экспрессирующие CLA, CXCR3 и CCR4) и Th17 (экспрессирующие CLA и CCR4 и CCR6) мигрируют из кровотока в дерму благодаря хемокинам CCL20, CXCL9, CXCL10 и CXCL11 и др.	Привлечение ThN и PDC – звенья порочного цикла.		
ChemA > LP1.2	LP1.2		Neu привлечены CXCL8, CXCL1 и др. в эпидермис через дерму из кровотока (2009b).			CXCL8 привлекает из кровотока Neu.
	LP1.2		NKT участвуют также (2009b).	Не рассматриваются.		
LP2. Иницирующий и усугубляющий процесс.		Внешний триггер (Fry 2007b) или Ker-антиген (один из кератинов)	Стресс или инфекция или лекарственные препараты или травма воздействующие на кожу.	Травма или инфекция кожи. Дермально-эпидермальный X-антиген.	Травма или инфекция кожи.	Механическая травма.
	LP2(IN). Из поврежденных KC во внеклеточное пространство попадают self-RNA и self-DNA.		Из поврежденных KC во внеклеточное пространство попадают self-RNA и self-DNA.		Из поврежденных KC во внеклеточное пространство попадают self-DNA.	
	LP2(HPV). Из уничтоженных KC-v во внеклеточное пространство попадают self-RNA, self-DNA и HPV-DNA.					

Продолжение на следующей странице.

Y-модель		Другие модели				
Причина > Следствие	(Под)процесс. Комментарии.	BF-модель	N-модель	GK-модель	TC-модель	GL-модель
LP3. Врожденный ответ против LP2.		Отдельно не рассматривается (кроме GK-модели).				
LP3 > Cyt > LP3	-		КС секретируют IL-1alpha/beta, IL-18, TNF-alpha, что активирует другие КС.			
Cyt > LP6	-		Эти цитокины активируют и LC и DDC.			
LP3 > ChemA	Neu и КС секретируют LL37.		Neu и КС секретируют LL37.			
LP3.1(IN) > LP4			Во внеклеточном пространстве формируются комплексы self-RNA-LL37 и self-DNA-LL37. Затем они эндоцитируются PDC и воздействуют через TLR7 и TLR9 соответственно.	Во внеклеточном пространстве формируются комплексы self-DNA-LL37. Затем они эндоцитируются PDC и воздействуют через TLR9.		
LP3.1 > (LP6.3, LP6.4)	Комплексы self-RNA-LL37 стимулируют DC к секреции TNF-alpha, IL-6 и IL-23 и созреванию DC в maDC.		Комплексы self-RNA-LL37 активируют DC и способствуют их созреванию в maDC.	Комплексы self-RNA-LL37 стимулируют DC к секреции TNF-alpha, IL-6 и IL-23 и к созреванию DC в maDC.		
LP3.1(HPV) > LP4	Комплексы CpG-LL37 эндоцитируются PDC и взаимодействуют с эндосомальными TLR9.					
LP4. Триггер приобретенного ответа против LP2.						
LP4 > Cyt	PDC избыточно секретирует IFN-alpha и немного TNF-alpha.		PDC избыточно секретирует IFN-alpha.			
LP4 > LP6			IFN-alpha активирует DDC и стимулирует их созревание и дифференцировку.			
LP5. Приобретенный ответ против LP2.		Иммунный ответ после триггерного воздействия или против Кер-антигена.	Отдельно не рассматривается	Не полностью.	Отдельно не рассматривается	
LP6. Трансформации Мо и DC.		Образование PG-Y(+)/MF.	Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-Р и DC-Р) - нет. Мо и DC резидентного и нерезидентного происхождения не разделяются. LP6.1 - нет. LP6.2 - только образование MF, образование MoDC - не рассматривается. LP6.3 и LP6.4 - не разделяются (кроме GK-модели).			
LP6 > Cyt > LP8.1			DC секретируют IL-23. TipDC секретируют IL-23, iNOS и TNF-alpha.	TipDC секретируют TNF-alpha, iNOS, IL-20, IL-12 и IL-23, активирующие Th1 и Th17.	TNF-alpha секретируется активированными MF, DDC и в меньше КС и TL. Активированные DC секретируют IL-12 и IL-23.	
Cyt > LP6			IL-1beta, IL-6 и TNF-alpha активируют DDC.		Высокие уровни TNF-alpha способствуют созреванию DC.	

Продолжение на следующей странице.

Y-модель		Другие модели				
		BF-модель	N-модель	GK-модель	TC-модель	GL-модель
Причина > Следствие	(Под)процесс. Комментарии.					
LP7. Лимфоузлы. Клональная пролиферация.						
	LP7.1. maDC-Z. Миграция к LN.		Активированные DDC мигрируют к LN, для презентации неизвестного антигена (собственного или микробного происхождения) nTL и способствуют их дифференцировке в Th17 и/или в Th1 (2009a). А также в Tc17 и/или в Tc1 (2009b).	LC и BDCA-1+DDC эндоцитируют X-антиген и несут его в LN.		
	LP7.2. maDC-Y. Миграция к LN.					
	LP7.1. Взаимодействие maDC-Z и TL-Z в LN.			В результате взаимодействия с maDC в LN образуются эффекторные Th1, Th17 и Th22.		
	LP7.2. Взаимодействие maDC-Y и TL-Y в LN.		DC и TL формируют периваскулярные группы в лимфоидных структурах вокруг кровеносных сосудов в присутствии хемокинов, таких как CCL19, секретированных MF (2009b).	CD208+maDC колокализуются с TL в лимфоидных структурах, включающих CCR7+ клетки и клетки, секретирующие CCL19.		
Cyt > LP7.2 > LP1.2			Эффекторные Th17, Tc17, Th1 и Tc1 выходят из LN в кровотоки, циркулируют в нем и задерживаются в капиллярах кожи в присутствии управляемых селективных и интегрином взаимодействий лиганд-рецептор (2009b).		TNF-alpha способствует ЕС экспрессиро- вать Е-селектин (CLA-лиганд) и ICAM-1, что обеспечивает привлечение Тет из кровотока.	

Продолжение на следующей странице.

Y-модель		Другие модели				
Причина > Следствие	(Под)процесс. Комментарии.	BF-модель	N-модель	GK-модель	ТС-модель	GL-модель
LP8. Ложный приобретенный ответ на мнимую PsВ-инфекцию.		Иммунный ответ на мнимую beta-стрептококковую инфекцию				
	LP8.1. Дермальные maDC-Y презентуют Y-антиген эффекторным ThN-Y	Презентация Y-антигена maDC-Y для TL-Y	Дермальные DC презентуют неизвестные аутоантигены TL.			Дермальные DC презентуют неизвестные аутоантигены ауто-реактивным TL.
Cyt > LP8.1 > Cyt		Цитокины (включая IFN-gamma) произведенные TL-Y, вызывают пролиферацию KC и развитие псориатического пятна.	Th1 и Tc1 секретируют IFN-gamma и TNF-alpha (2009b). Th17 (и Tc17 - 2009b) секретируют IL-17A, IL-17F и IL-22.	Th1 секретирует IFN-gamma. IL-23 стимулирует Th17 и Th22 к секреции IL-17 и IL-22.	Th1 и Th17 секретируют IFN-gamma, IL-17 и IL-22. Эти цитокины действуют на KC и приводят к псориатическим изменениям.	Активированные Th17 секретируют IL-22 и IL-17.
	В Y-модели это рассматривается как часть LP5.2(HPV)		CD8+Tem экспрессируют VLA-1, который (через alpha1beta1-интегрин) связывается с коллагеном IV. Это позволяет им попасть из дермы в эпидермис через базальную мембрану.		alpha1beta1-интегрин экспрессируется только на эпидермальных TL. Именно они определяют псориатические изменения, поскольку рост их числа (а не всех TL в целом) коррелирует с инициацией пятна.	
Cyt > LP8.2			IL-17A, IL-17F, IL-22, IFN-gamma, TNF-alpha воздействуют на KC и стимулируют их гиперпролиферацию.	IL-22 и другие цитокины семейства IL-20 вызывают гиперпролиферацию и акантоз.	IFN-gamma, IL-17 и IL-22 индуцируют у KC экспрессию ICAM-1, CD40 и MHC-II. Под воздействием этих цитокинов KC гиперпролиферируют, что ведет к акантозу. IL-22 > на KC через рецептор IL-22R > STAT3 > гиперпролиферация.	IL-22 и IL-17 индуцируют гиперпролиферацию KC. <i>Они же активируют Neu..</i>

Продолжение на следующей странице.

Y-модель		Другие модели				
Причина > Следствие	(Под)процесс. Комментарии.	BF-модель	N-модель	GK-модель	TC-модель	GL-модель
Cyt > LP8.2 > Cyt			КС секретируют IL-1beta, IL-6 и TNF-alpha и TGF-beta. FB секретируют KGF, EGF и TGF-beta. КС и FB взаимодействуют через секретируемые цитокины, что приводит к тканевой перестройке и депонированию внеклеточного матрикса (например, коллагена и протеогликанов).		КС секретируют IL-1beta, IL-6 и TNF-alpha.	
Cyt > LP8.2 > ChemA	КС секретируют LL37, но это не принимается звеном порочного цикла.		IL-17A, IL-17F, IL-22, IFN-gamma, TNF-alpha действуют на КС и стимулируют секрецию LL37, HBD1, HBD2, S100A7, S100A8, S100A9, и хемокинов CCL20, CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL11.	IFN-gamma действует на КС-секрецию хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11 и VEGF, вызывающего ангиогенез. IFN-gamma и IL-17 действуют на КС-секрецию хемокинов, AMP и липокалина-2. В частности КС секретируют LL37, что принимается звеном порочного цикла.		IL-22 и IL-17 действуют на КС-секрецию хемокинов (например CXCL8) и AMP. В частности КС секретируют LL37, что принимается звеном порочного цикла.
Дополнительно						
Во время LP3.1 из поврежденных КС или уничтожаемых КС-v во внеклеточное пространство попадают self-DNA и self-RNA и образуются LL37-комплексы. Это рассматривается как транзитные и/или усугубляющие события, но не как звенья порочного цикла.		Из неполностью дифференцировавшихся КС во внеклеточное пространство выходят self-DNA и self-RNA. Комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37 эндоцитируются PDC и воздействуют на TLR9 (Perera 2012).	Из апоптозных КС во внеклеточное пространство выходят self-DNA и self-RNA. Комплексы self-RNA-LL37 (self-RNA из апоптозных КС) стимулируют DC к секреции TNF-alpha, IL-6, и IL-23 и их созреванию в CD208+maDC. Это принимается звеньями порочного цикла.		Из апоптозных КС во внеклеточное пространство выходят self-DNA. Комплексы self-DNA-LL37 (self-DNA из апоптозных КС) стимулируют PDC к секреции IFN-alpha. Это принимается звеньями порочного цикла.	
Генетические отклонения могут определять тяжесть и форму проявления псориаза, но не являются причиной его возникновения или поддержки. Они могут сказываться на интенсивности любого из процессов.	Генетическая предрасположенность.	Факторы окружающей среды могут вызвать псориаз в генетически предрасположенных людях, несущих аллели восприимчивости связанных с болезнью генов.		Генетическая предрасположенность.	Возможная зависимость от генетических вариаций IL-23R, влияющая на ось Th17-LL37	

Примечания. Светло-голубым цветом выделены главные патогенетические звенья согласно N-модели. Курсивом выделена информация, которая не подтверждается из других источников.

Приложение 2-10. Перечень существенных изменений и дополнений

Это приложение рассчитано на читателя, который знаком с предыдущим изданием данной книги (1.2) и предназначено для быстрого ознакомления только с существенными изменениями и дополнениями (Табл.2-4). В тексте значимые новые или сильно измененные фрагменты отмечены вертикальной линией справа. Также отмечены новые работы, включенные в библиографию.

Табл.2-4. Изменения и дополнения

Что	Где
Исправлена стилистическая неточность: «кровяные клетки» заменены на «клетки крови» или аналогичное по смыслу выражение.	Всюду
Толеризованные фагоциты обозначены как Neu-T, Mo-T и DC-T. Также производные от Mo-T макрофаги и дендритные клетки обозначены как MF-T и MoDC-T. Для всех толеризованных фагоцитов предложены условные изображения (Рис. 2-2). На рисунках эти изображения как правило используются для PG-Y(-) толеризованных фагоцитов. Относительно хеостатуса стареющих толеризованных Neu сделано уточнение.	Приложения 2-1 и 2-2.
Уточнено определение толеризованных фагоцитов: кРАМР-носительство признано обязательным (Свойство 2). Уточнено определение R-фагоцитов: (PG-Y)-носительство признано обязательным (Свойство 3). В результате фактически произошло переименование сущностей: было: а) толеризованные б) R-фагоциты и с) (PG-Y)+R-фагоциты; стало: а) и б) толеризованные и с) R-фагоциты. Это повлекло большую часть из перечисленных далее изменений.	Приложения 2-1 и 2-2.
Во всех местах (кроме образования maDC-Y и последующих событий связанных с maDC-Y), где ранее шла речь об R-фагоцитах (Mo-R и DC-R) внесены исправления: Было: «R-фагоциты», стало: «Толеризованные фагоциты (в т.ч. R-фагоциты)». Или было «Mo-R и DC-R», стало «Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R)» и т.п.	Во многих местах.
Иллюстрации. Рис. 2-1 и Рис. 2-2 исправлены и дополнены так, чтобы стать одинаковыми с рис.6 и рис. 7 из Части 1. Исправлены Рис. 2-6, Рис. 2-7, Рис. 2-9, Рис. 2-11, Рис. 2-17, Рис. 2-18, Рис. 2-20	
На рисунках Рис. 2-11 (фаза 1), Рис. 2-17 (фаза 6), Рис. 2-20 (фаза 2) добавлены изображения Mo-T, DC-T и MoDC-T. При этом подразумевается что все они PG-Y(-).	

Табл. 2-4 (продолжение)

Что	Где
Изменено название SPP. Было: «Повышенное кРАМР-носительство R-фагоцитов» Стало: «Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.» Сделано в связи с изменением формулировки подпроцесса SP8.	Часть 1, SPP Рис. 2-8, Рис. 2-9, Рис. 2-18
Изменено название LP1.1. Было: «Привлечение Мо, Мо-R, DC, DC-R из кровотока.» Стало: «Привлечение Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-R и DC-R) из кровотока.». Сделано в связи с уточнением понятия Мо-R и DC-R и добавлением Мо-Т и DC-Т в этот подпроцесс.. Добавлено описание роли Мо-Т и DC-Т в псориатическом воспалении.	LP1.1, Рис. 2-8, Рис. 2-9, Рис. 2-18
Изменено название LP6.1 Было: «Потеря толерантности Мо-R, DC-R и МоDC-R к кРАМР.» Стало: «Потеря толерантности к кРАМР». Сделано в связи с добавлением Мо-Т, DC-Т и МоDC-Т в процесс LP6. Исправлена и дополнена Табл. 2-3 и Рис. 2-7	LP6

Иллюстрации

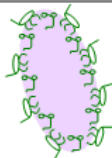
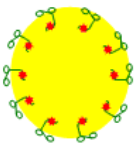
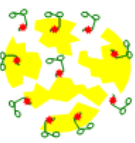
	PG – любой пептидогликан (в частности PG-Y)		LPS – липополисахарид, свободный и связанный в комплексы с LBP, sCD14 и т.п.
	Y-антиген – часть(и) межпептидного мостика IB-Y		Gram(-) TLR4-активные бактерии
	PG-Y - пептидогликан типа A3alpha, содержащий межпептидные мостики типа IB-Y (но может еще и другие)		Gram+ и Gram(-) бактерии - кишечные комменсалы
	PsB – псоразгенные бактерии, т.е. Gram+ бактерии с пептидогликаном типа PG-Y		Энтероциты – клетки покрывающие слизистую кишечника
	PsBP - продукты жизнедеятельности и/или распада PsB		ЕС – эндотелиальные клетки
	Бактерии - кожные комменсалы		Фибробласты
	HPV (Human Papilloma Virus)		KC - кератиноциты
	Z - доминантный антиген. При LP2(IN) – антиген комменсалов. При LP2(HPV)-вирусный антиген.		KC-v - кератиноциты, зараженные HPV
			KC-Z1 - кератиноциты, зараженные HPV и презентующие Z1-антиген

Рис. 2-1. Бактерии, бактериальные продукты, вирусы и тканевые клетки (условные обозначения).

(Часть 1, рис.6). См. [Приложение 2-1](#).

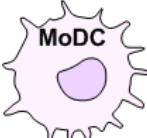
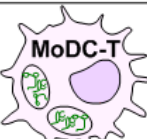
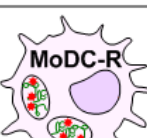
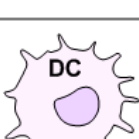
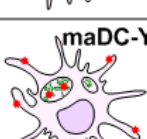
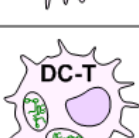
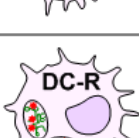
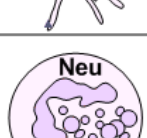
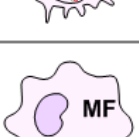
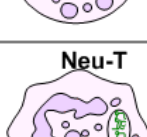
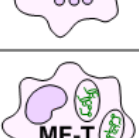
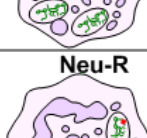
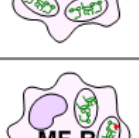
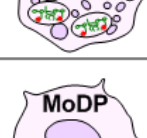
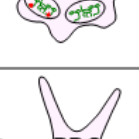
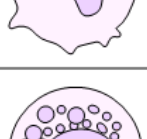
	Mo - моноциты		MoDC - дендритные клетки, происшедшие от Mo
	Mo-T - толеризованные моноциты		MoDC-T - дендритные клетки, происшедшие от Mo-T
	Mo-R - перепрограммированные (толери́зованные) и наполненные PG-Y моноциты		MoDC-R - дендритные клетки, происшедшие от Mo-R
	DC - дендритные клетки		maDC-Y = зрелые дендритные клетки, презентирующие Y-антиген
	DC-T - толеризованные дендритные клетки		maDC-Z = зрелые дендритные клетки, презентирующие Z-антиген
	DC-R - перепрограммированные (толери́зованные) и наполненные PG-Y дендритные клетки		Neu - нейтрофилы
	MF - макрофаги, происшедшие от Mo		Neu-T – толеризованные Neu
	MF-T - макрофаги, происшедшие от Mo-T		Neu-R – перепрограммированные (толери́зованные) и наполненные PG-Y нейтрофилы
	MF-R - макрофаги, происшедшие от Mo-R		MoDP - CD34+ клетки-предшественники моноцитов и незрелых дендритных клеток в костном мозге
	PDC - плазматоидные дендритные клетки		NK - натуральные киллеры

Рис. 2-2. Иммунные клетки (условные обозначения).

(Часть 1, рис.7). См. [Приложение 2-1](#).

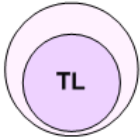
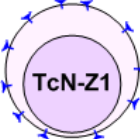
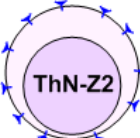
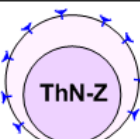
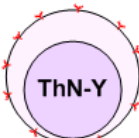
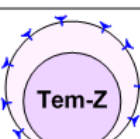
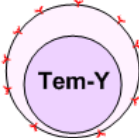
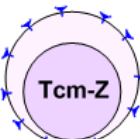
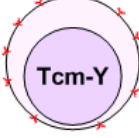
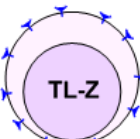
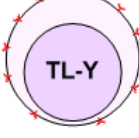
	TL = любые Т-лимфоциты		nTL = наивные Т-лимфоциты
	TCR-рецептор TL-Z		TCR-рецептор TL-Y
	TcN-Z1 = Z1-специфические TcN		
	ThN-Z2 = Z2-специфические ThN		
	ThN-Z = Z-специфические ThN		ThN-Y = Y-специфические ThN
	Tem-Z = Z-специфические Tem (в основном TcN-Z1 и ThN-Z2)		Tem-Y = Y-специфические Tem
	Tcm-Z = Z1-специфические и Z2-специфические Tcm		Tcm-Y = Y-специфические Tcm
	TL-Z = Tem-Z и Tcm-Z		TL-Y = Tem-Y и Tcm-Y

Рис. 2-3. Т-лимфоциты (условные обозначения).

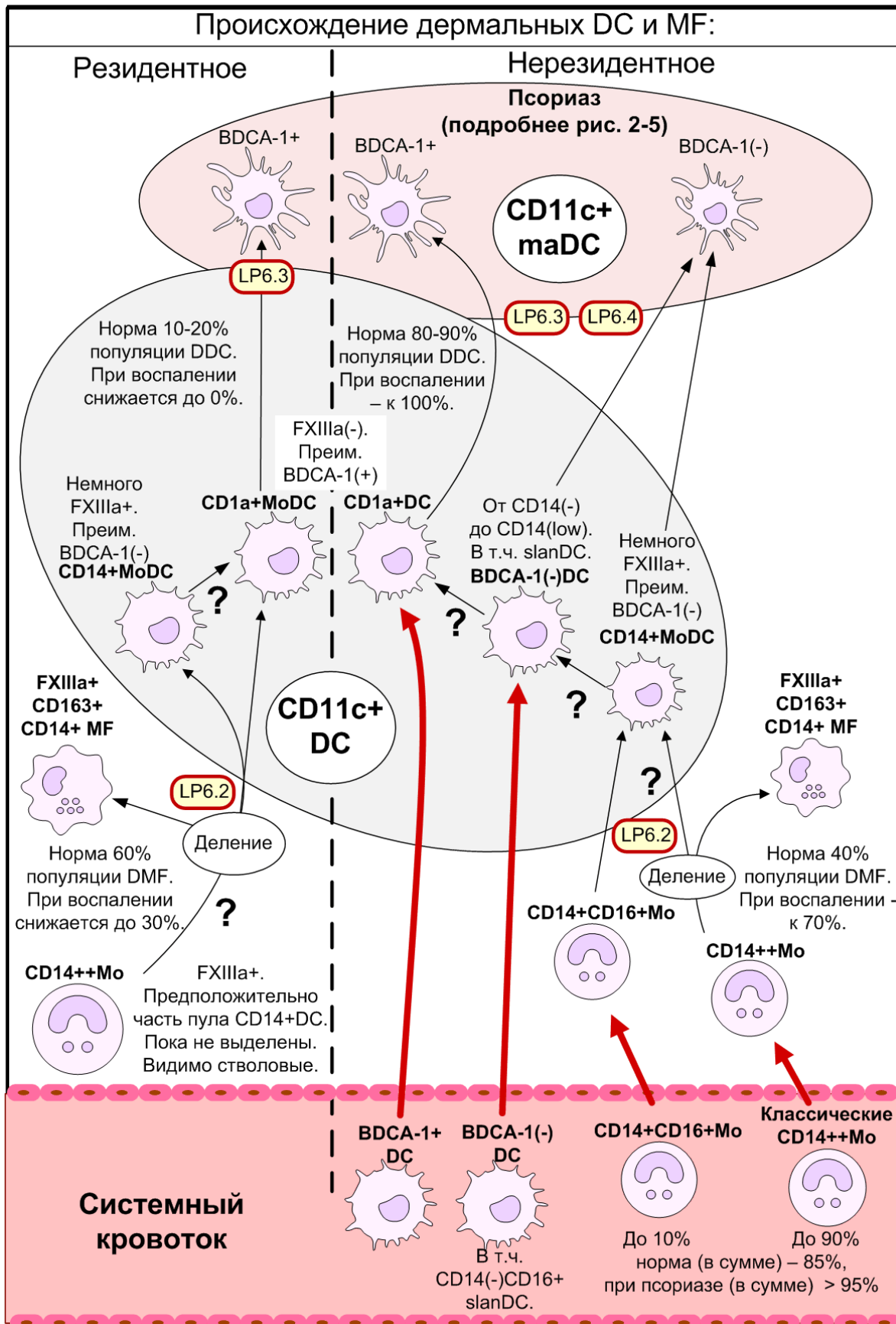


Рис. 2-4. Происхождение дермальных DC и MF.

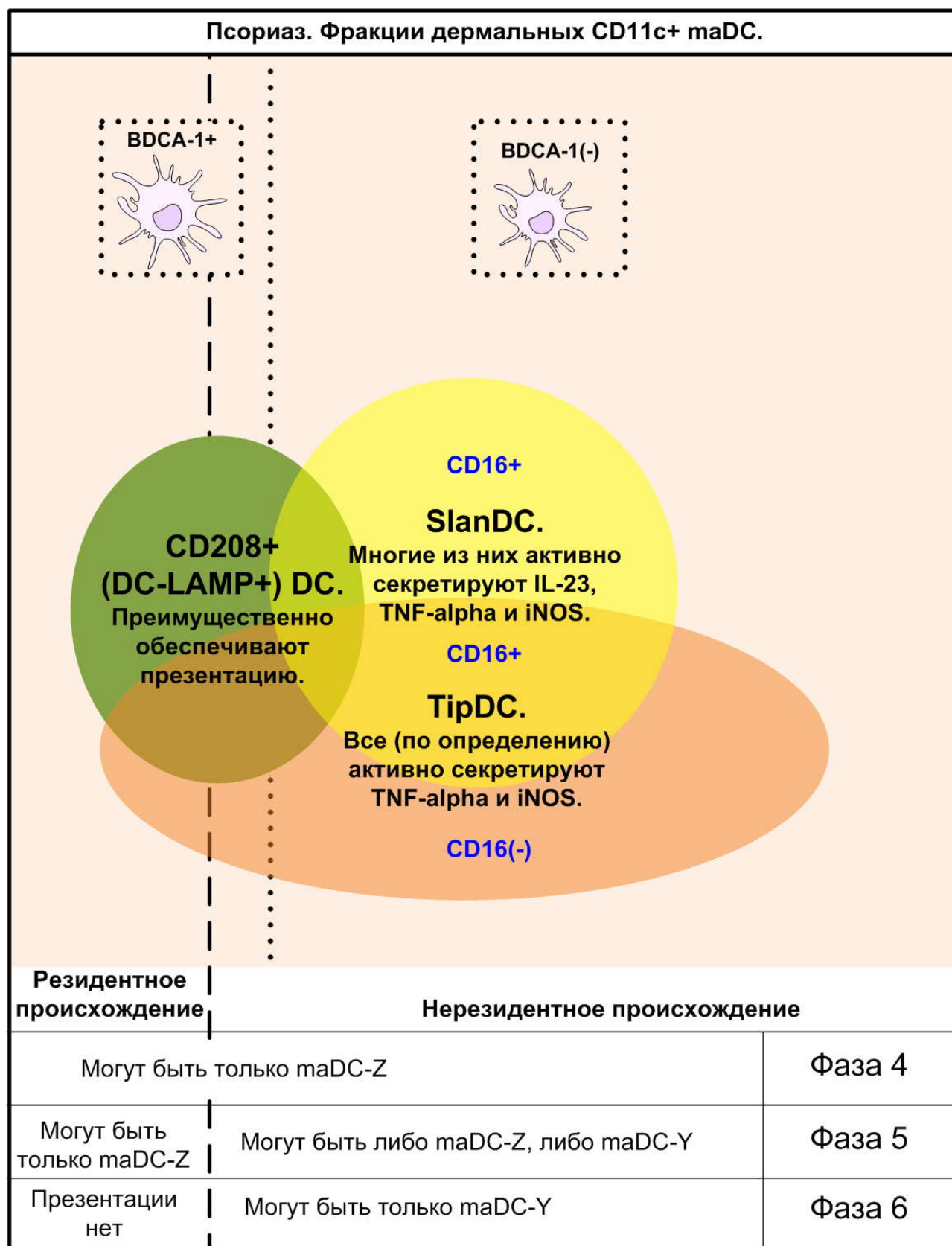


Рис. 2-5. Фракции CD11c+maDC в PLS-дерме.

CD208+(DC-LAMP+)DC – зеленый овал, SlanDC – желтый овал, TipDC – коричневый овал.
Часть maDC одновременно входят в две или даже три фракции сразу.

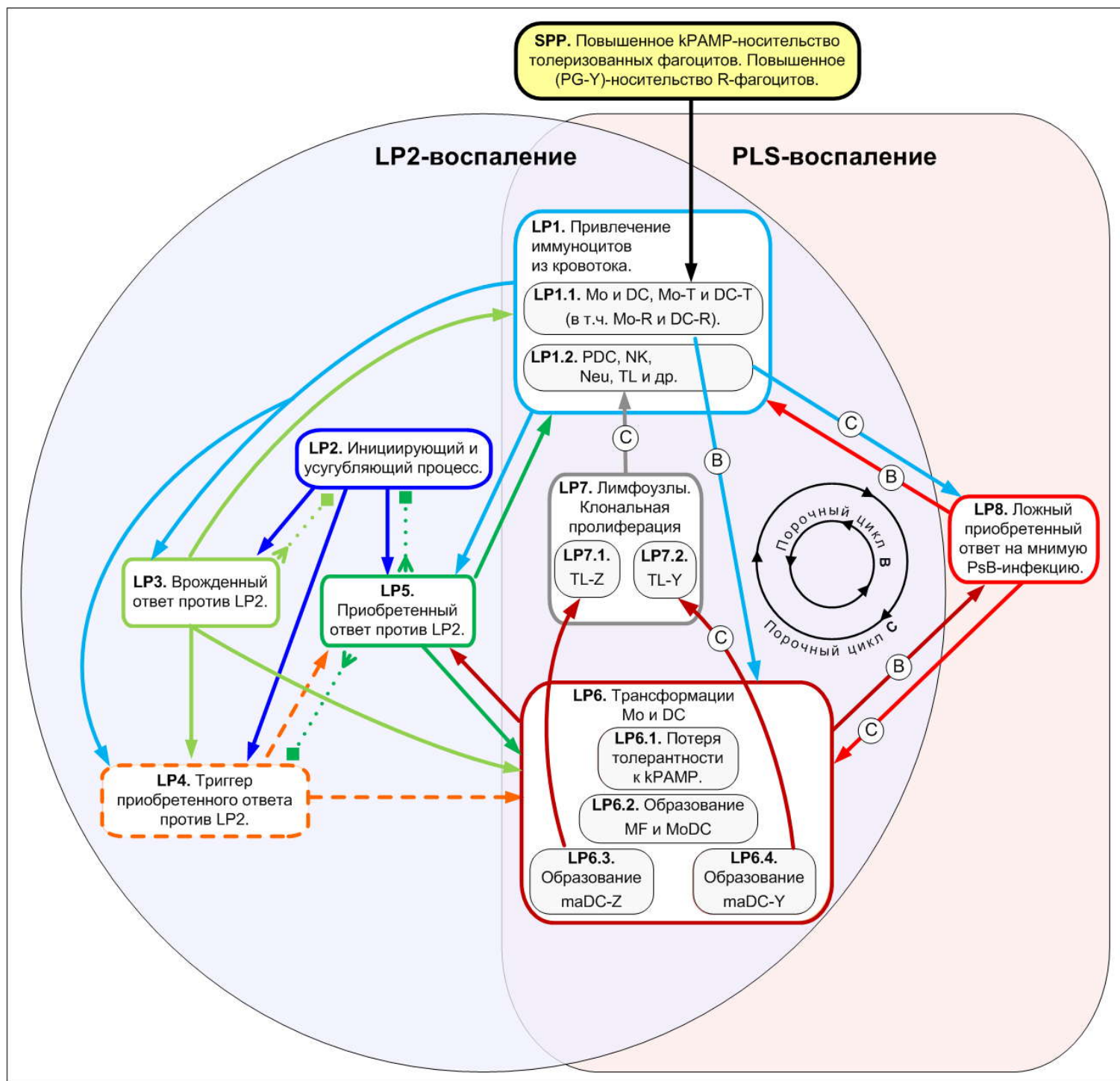


Рис. 2-6. Y-модель патогенеза псориаза (LP2 не конкретизирован). Взаимодействие локальных процессов.

Штриховые линии – транзитный процесс LP4 и связанные с ним воздействия. Пунктирные стрелки с квадратами – супрессия. Литеры В и С – порочные циклы.

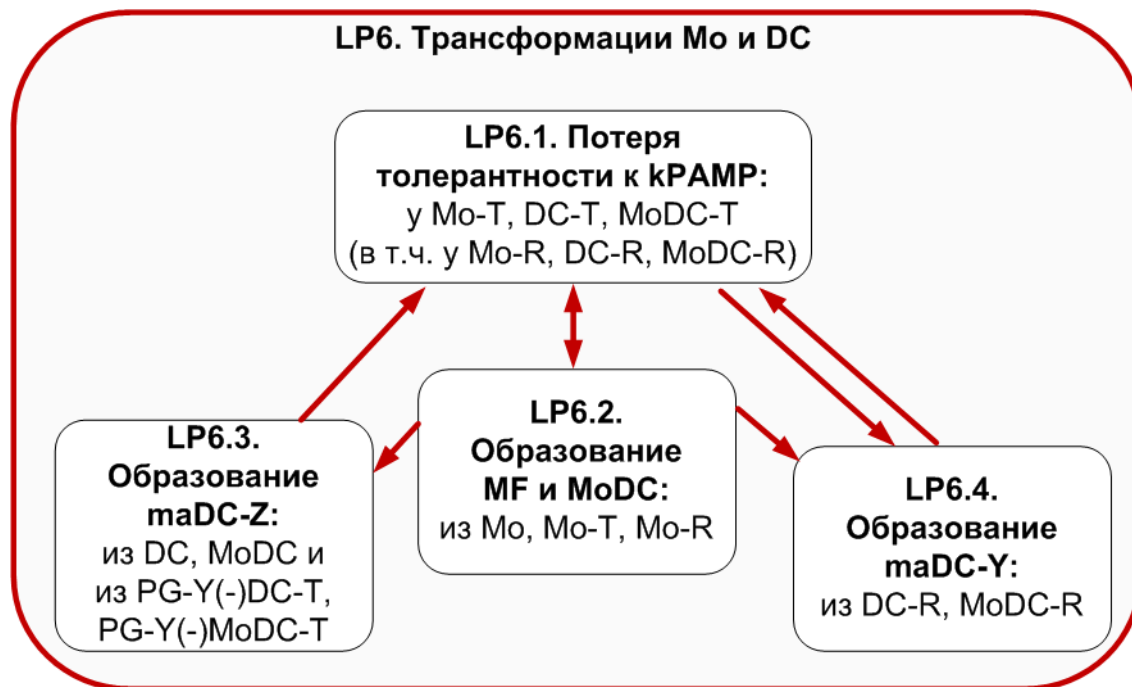


Рис. 2-7. Взаимозависимости подпроцессов трансформации Мо и DC.

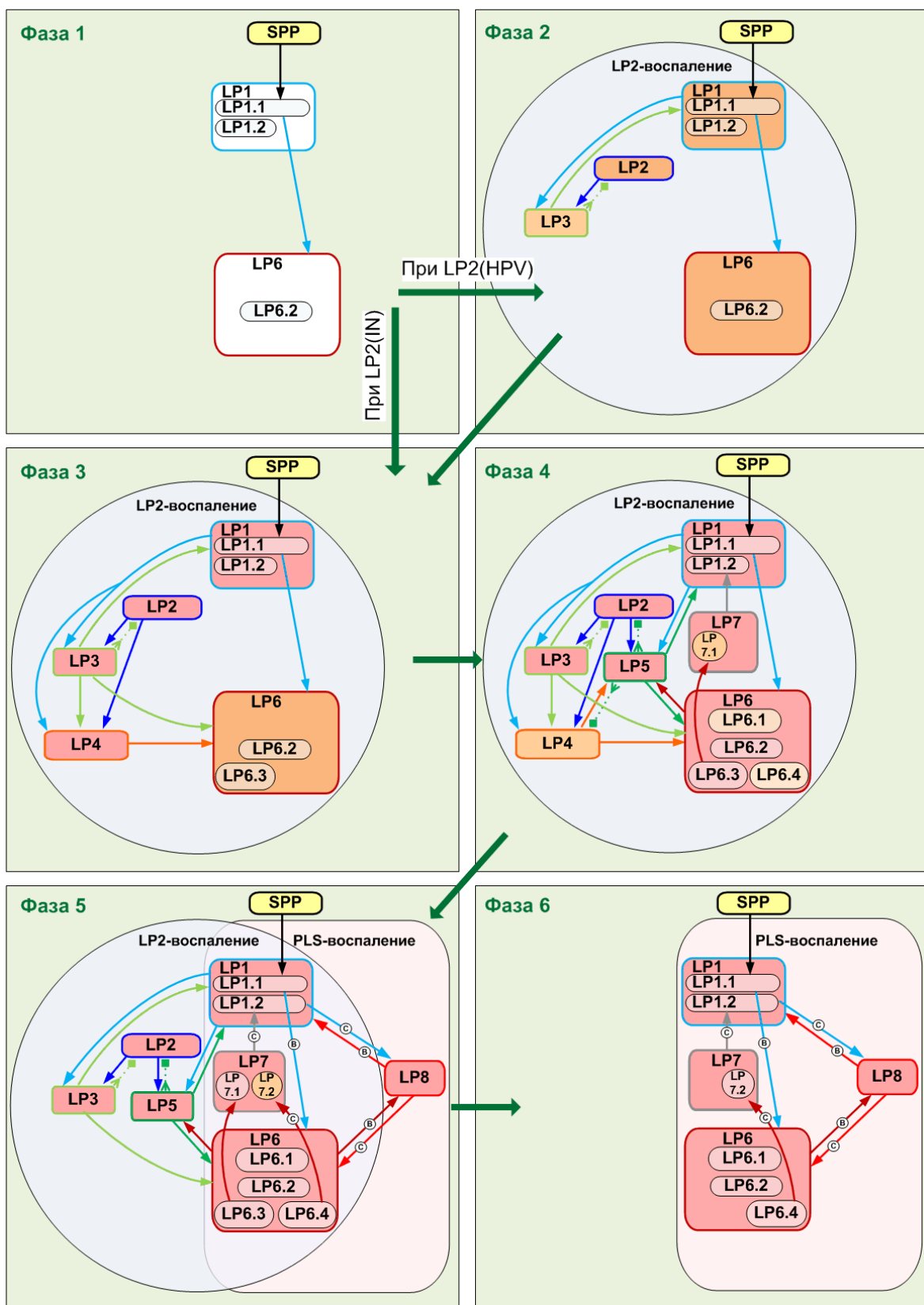


Рис. 2-8. Y-модель патогенеза псориаза (LP2 не конкретизирован). Пофазное развитие псориазического пятна.

Пунктирные стрелки – супрессия. Литеры В и С – порочные циклы. Белый цвет – процесс происходит со слабой интенсивностью; бежевый – происходит воспалительно, интенсивность средняя; розовый – происходит воспалительно, интенсивность высокая.

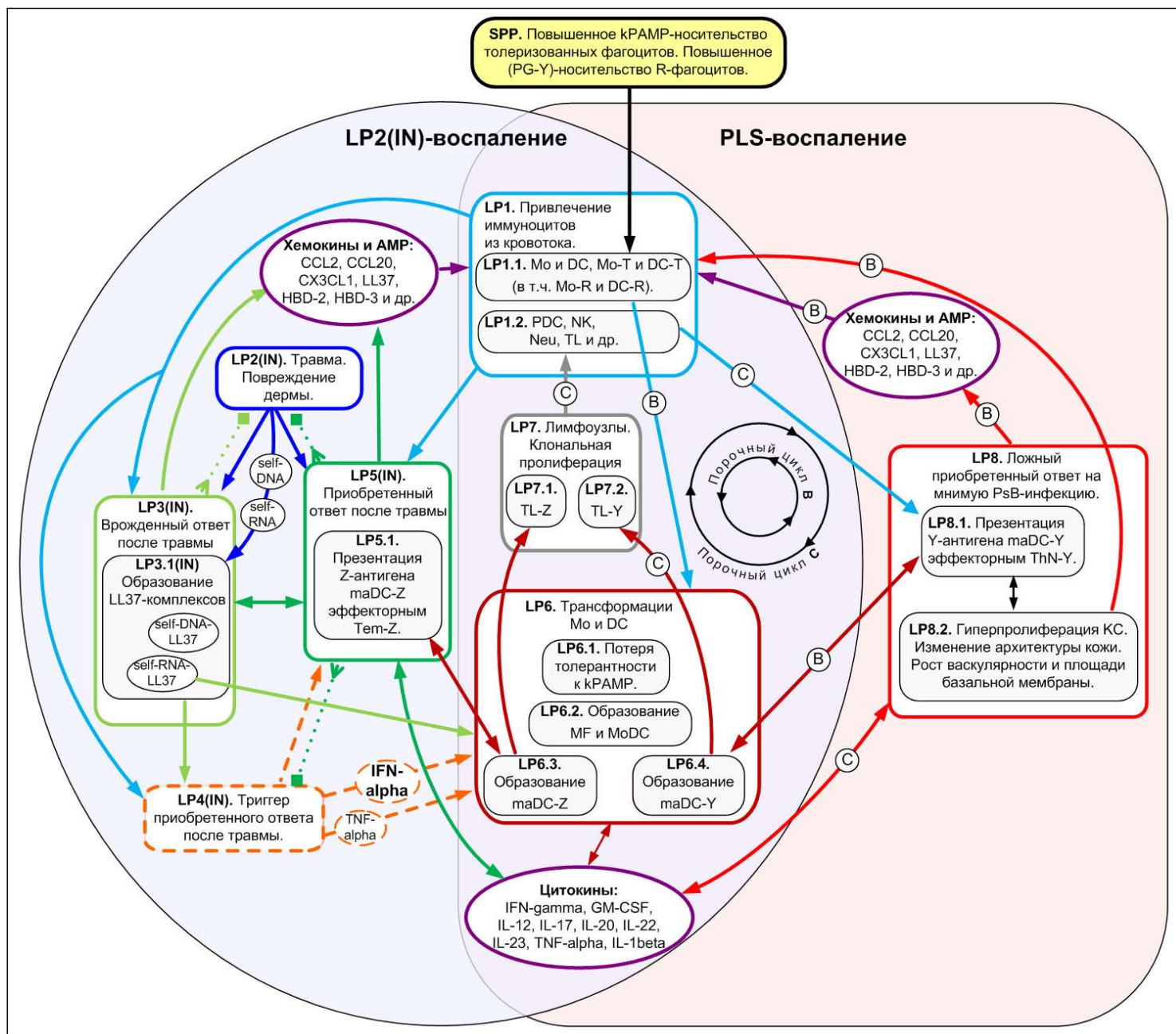


Рис. 2-9. Y-модель патогенеза псориаза при LP2(IN) - открытой травме дермы.

Пунктирные линии – супрессия. По завершении LP2 (фаза 6) остаются только процессы, заключенные в розовый прямоугольник «PLS-воспаление».

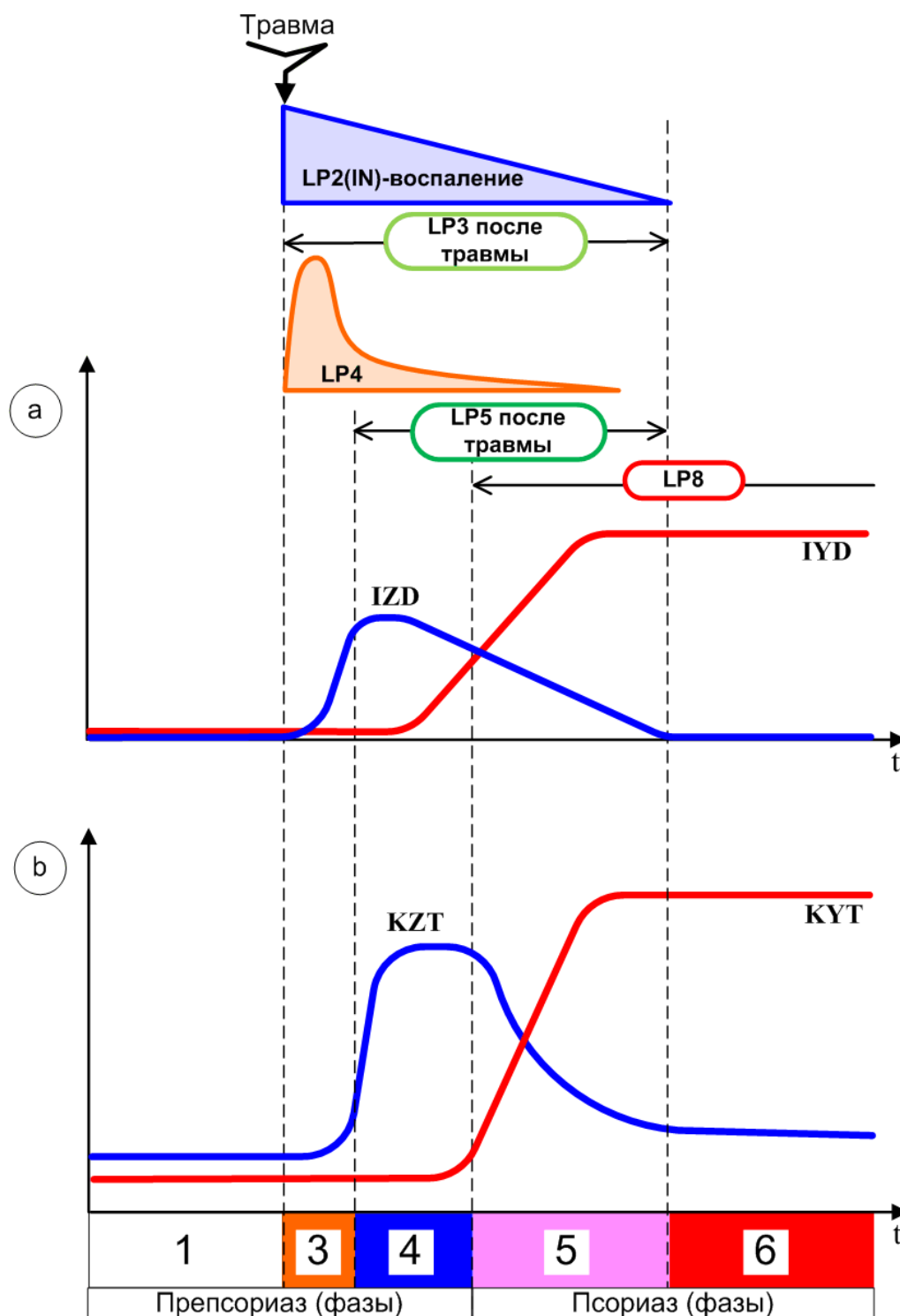


Рис. 2-10. Фазы развития псориазического пятна при LP2(IN) и предшествующем Y-примировании. Условные графики.

LP4 – триггер приобретенного ответа; LP3 – врожденный ответ, LP5 – приобретенный ответ против доминантного Z-антигена комменсалов, LP8 – ложный приобретенный ответ против Y-антигена.

а) Удельная антигенная презентация mDC (количество антигена презентуемого mDC в единичном объеме дермы): IYD – определяемая Y-антигеном (презентируются mDC-Y), IZD – определяемая Z-антигеном (презентируются mDC-Z).

б) Логарифмические кривые удельного количества эффекторных ThN в единичном объеме дермы: KYT = $\ln(\text{удельного количества ThN-Y})$, KZT = $\ln(\text{удельного количества ThN-Z})$.

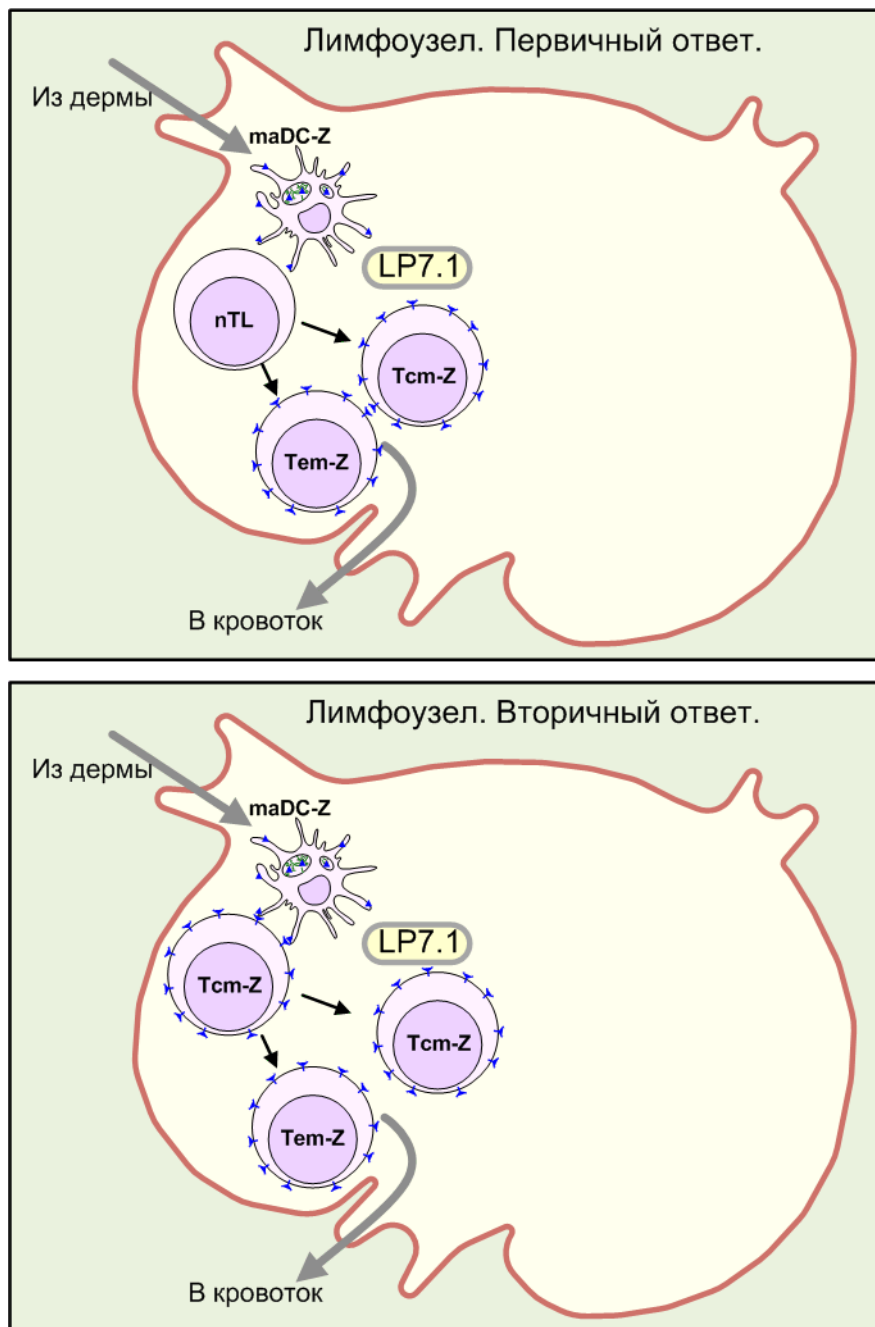


Рис. 2-12. Процесс LP7.1. Лимфоузел. Первичный и вторичный ответы. Образование TL-Z, т.е. Tem-Z и Tcm-Z.

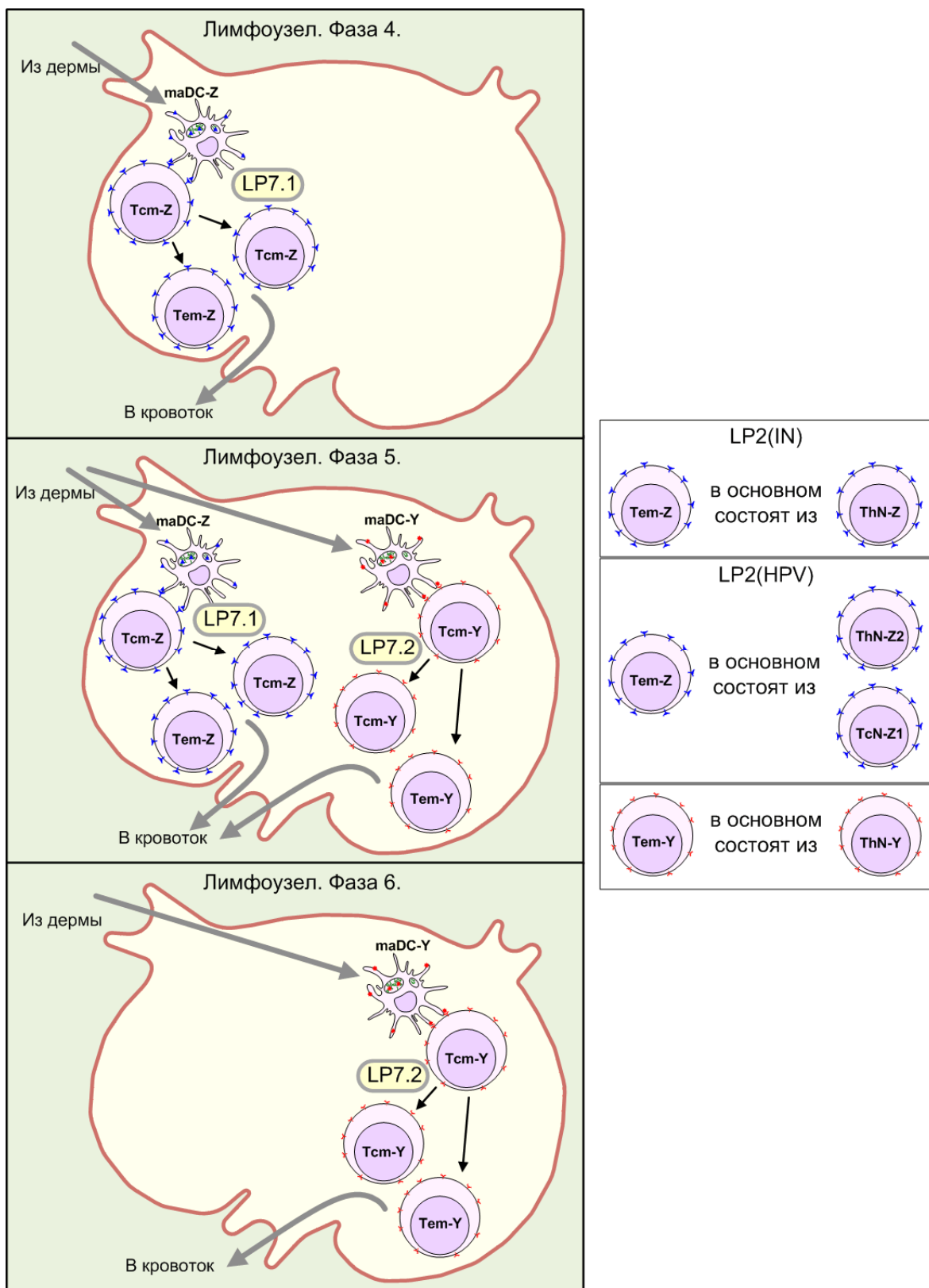


Рис. 2-13. Процесс LP7. Лимфоузел. Клональная пролиферация. Фазы 4, 5 и 6.

Предполагается, что примирование Z-антигенами и Y-антигенами было, т.е. и для Z-антигена и для Y-антигена имеет место вторичный ответ. Tem-Z быстро образуются из Tcm-Z, а Tem-Y быстро образуются из Tcm-Y. При LP2(IN) образующиеся Tem-Z в основном состоят из ThN-Z. При LP2(HPV) образующиеся Tem-Z в основном состоят из ThN-Z2 и TcN-Z1. Tem-Y в основном состоит из ThN-Y.

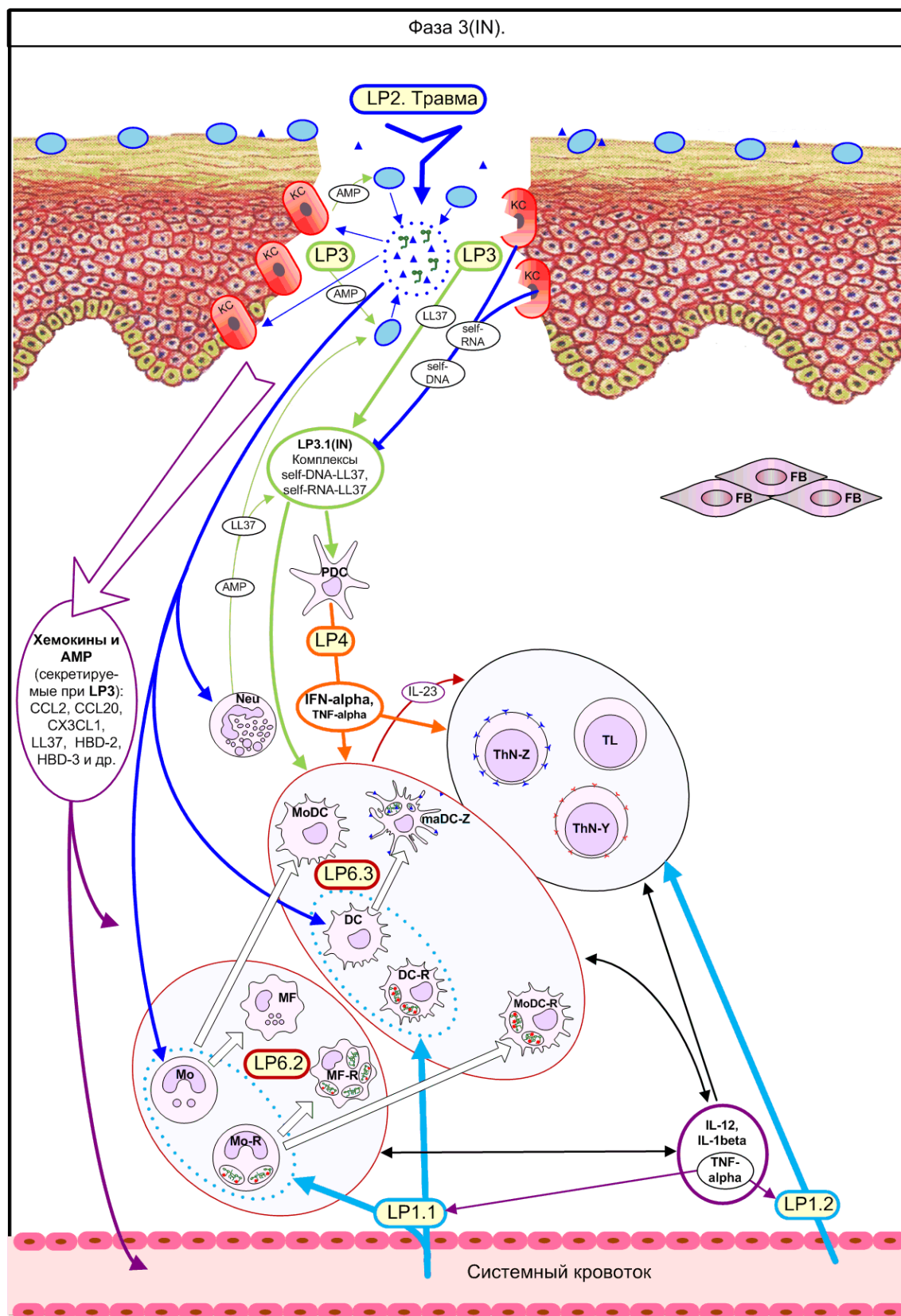


Рис. 2-14. Препсориаз. Фаза 3 при LP2(IN) - открытой травме дермы.

Трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Мо и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

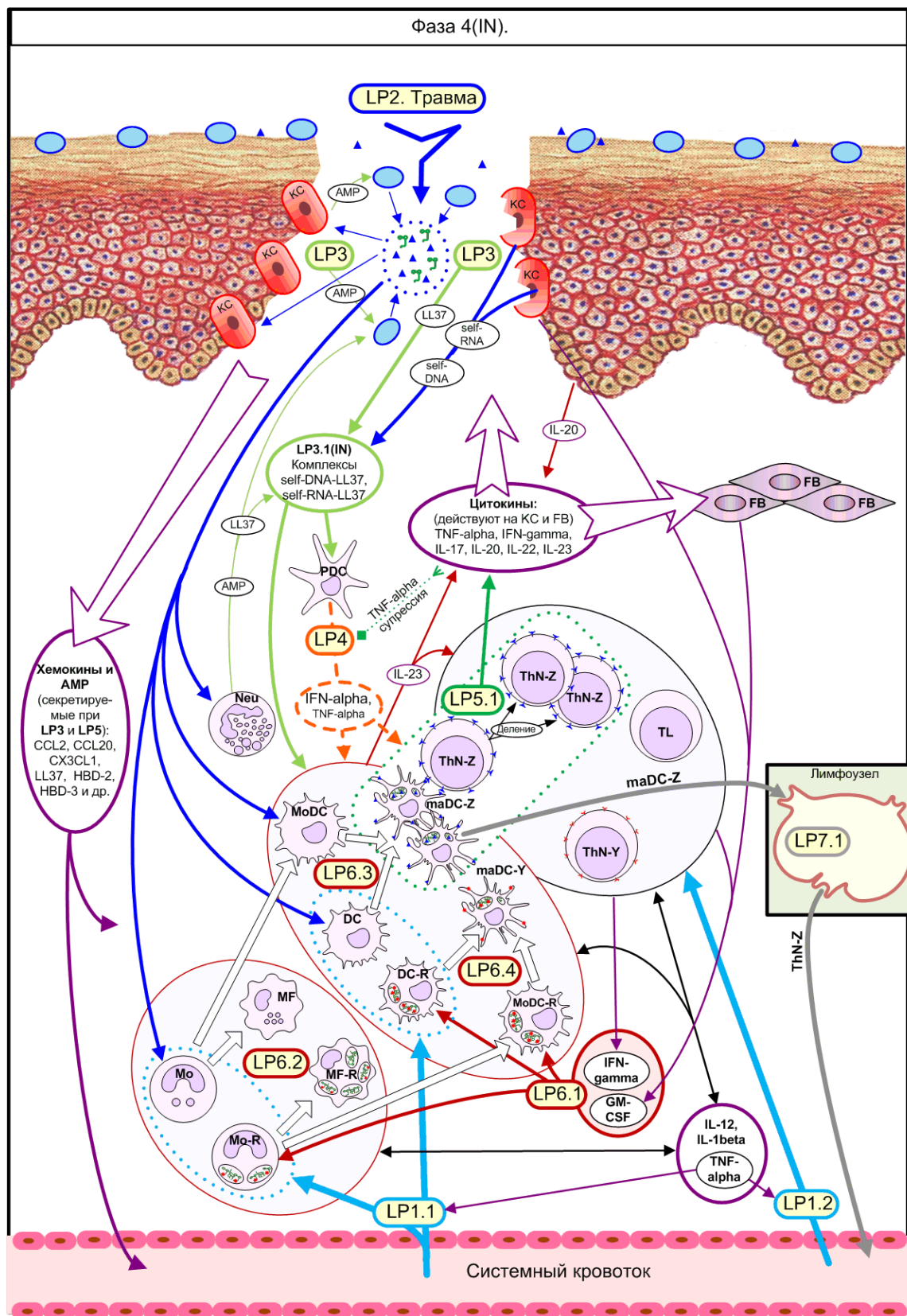


Рис. 2-15. Препсориаз. Фаза 4 при LP2(IN) - открытой травме дермы.

Трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Мо и DC, поэтому их изображения отсутствуют

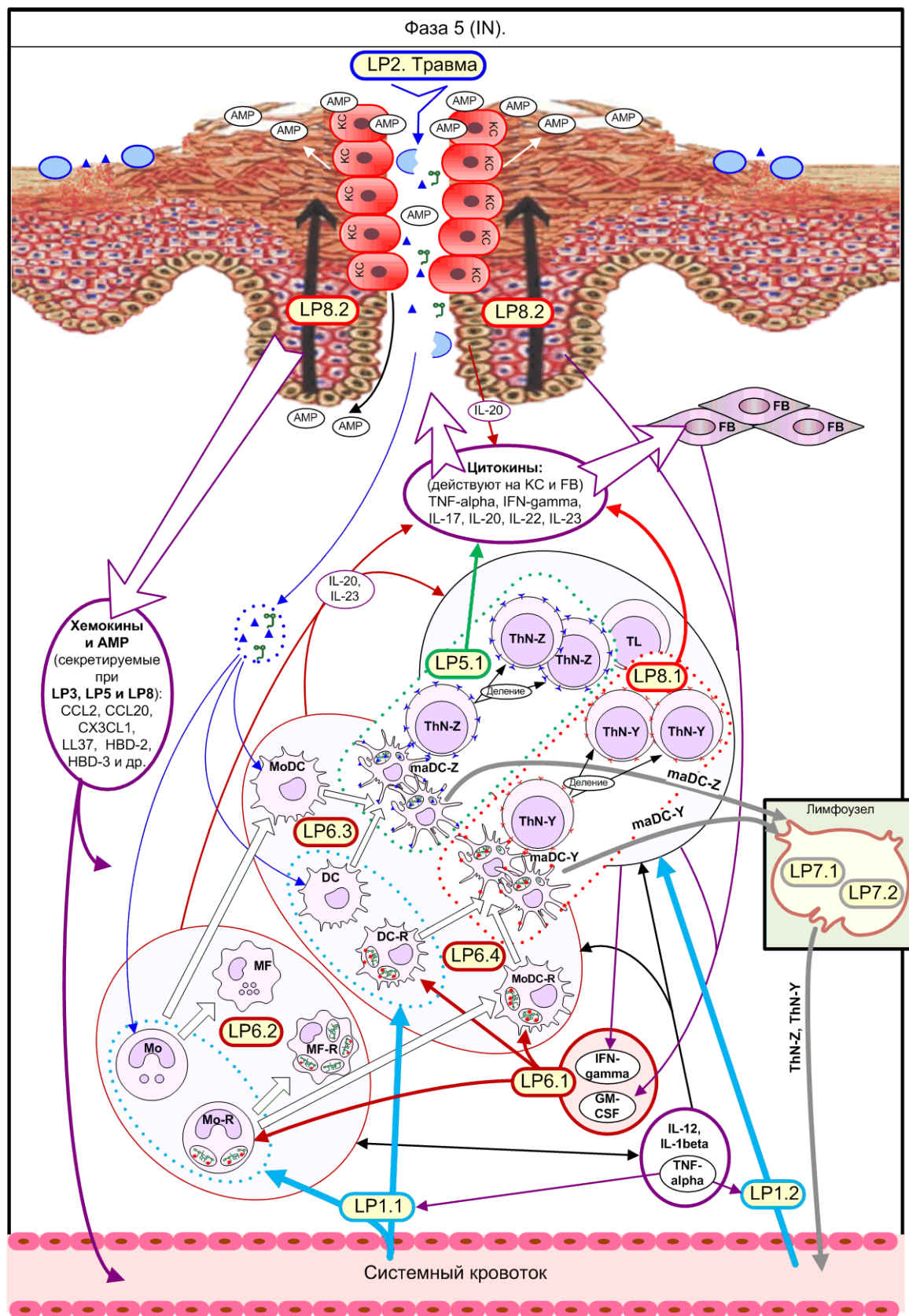


Рис. 2-16. Псориаз. Фаза 5 при LP2(IN) - открытой травме дермы. Заживление травмы.
Инициация пятна происходит после травмы во время LP3 - врожденного и LP5 - приобретенного ответов против комменсалов (эффект Кебнера). Трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Mo и DC, поэтому их изображения отсутствуют

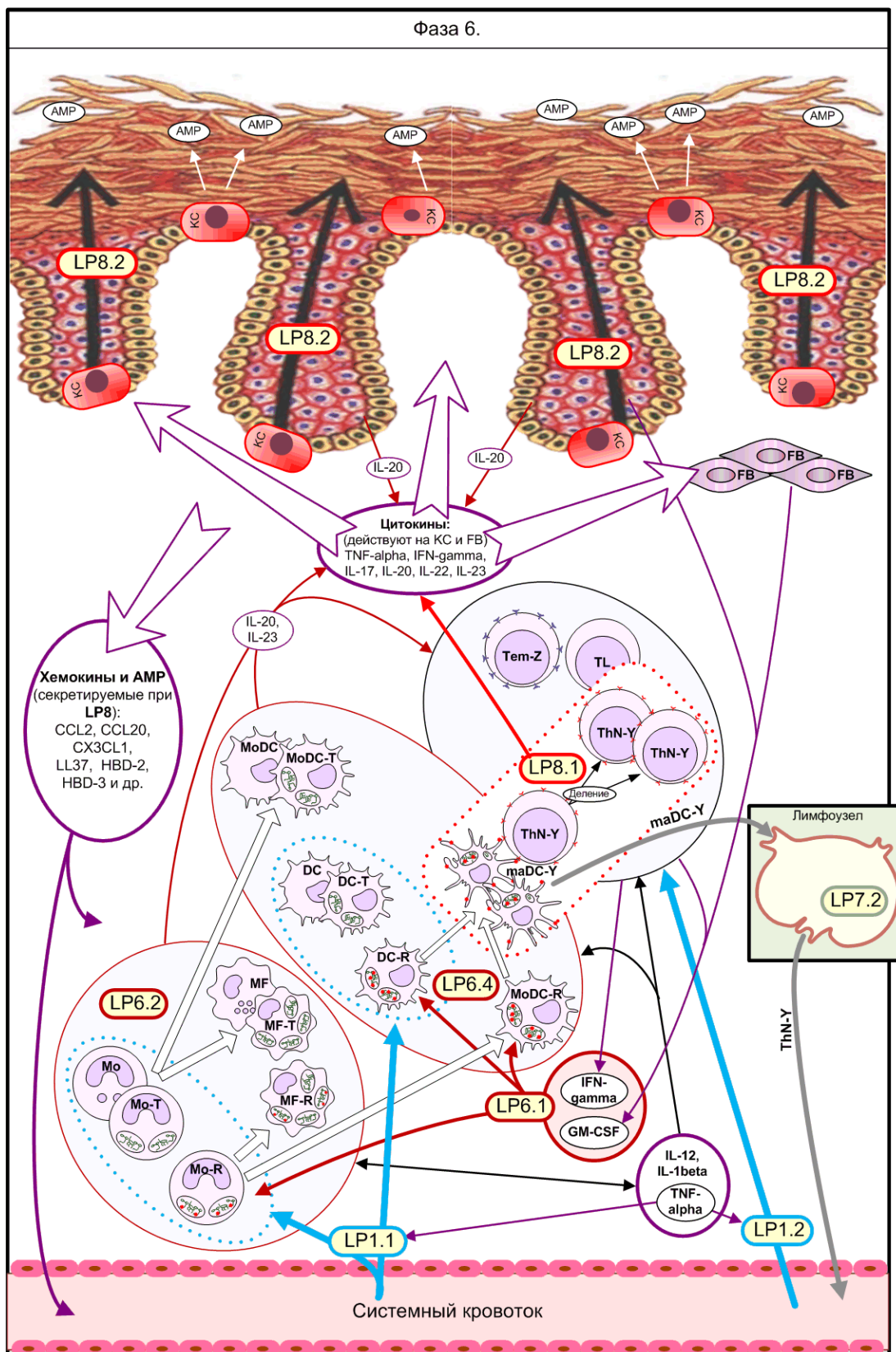


Рис. 2-17. Псориаз. Фаза 6. Общая для всех LP2 (поскольку LP2 завершился).
Основной процесс – самодостаточный LP8.

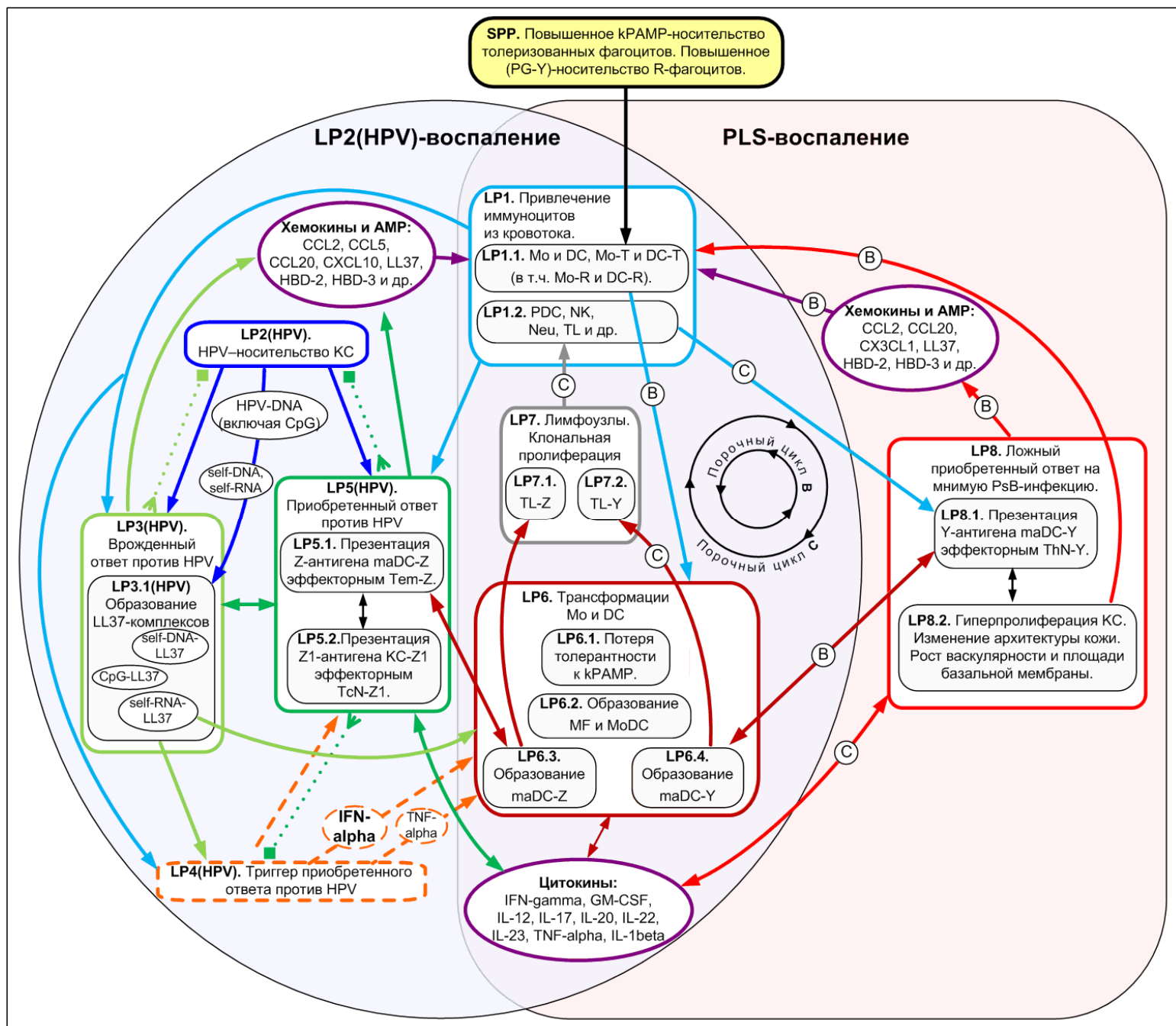


Рис. 2-18. Y-модель патогенеза псориаза при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.

Штриховые линии – транзитный процесс LP4 и связанные с ним воздействия. Пунктирные стрелки с квадратами – супрессия.

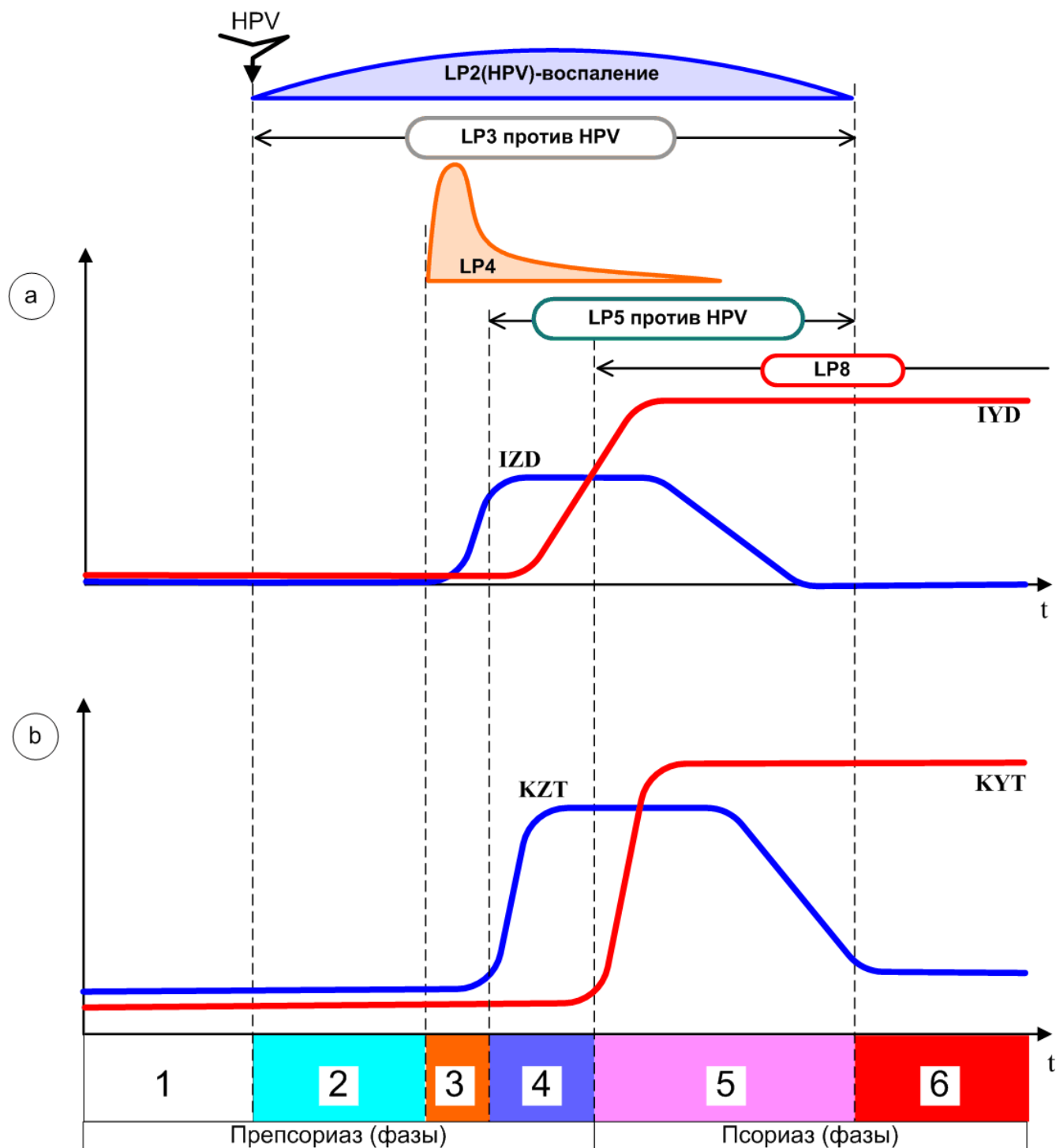


Рис. 2-19. Фазы развития псориатического пятна при LP2(HPV) и предшествующем Y-примировании. Условные графики.

LP4 – триггер приобретенного ответа; LP3 – врожденный ответ, LP5 – приобретенный ответ против Z-антигена, LP8 – ложный приобретенный ответ против Y-антигена.

а) Удельная антигенная презентация maDC (количество антигена презентуемого maDC в единичном объеме дермы): IYD – определяемая Y-антигеном (презентируются maDC-Y), IZD – определяемая Z1-антигеном (презентируются maDC-Z1) и Z2-антигеном (презентируются maDC-Z2).

б) Логарифмические кривые удельного количества эффекторных Тем в единичном объеме дермы: KYT = $\ln(\text{удельного количества ThN-Y})$, KZT = $\ln(\text{удельного количества Tem-Z})$.

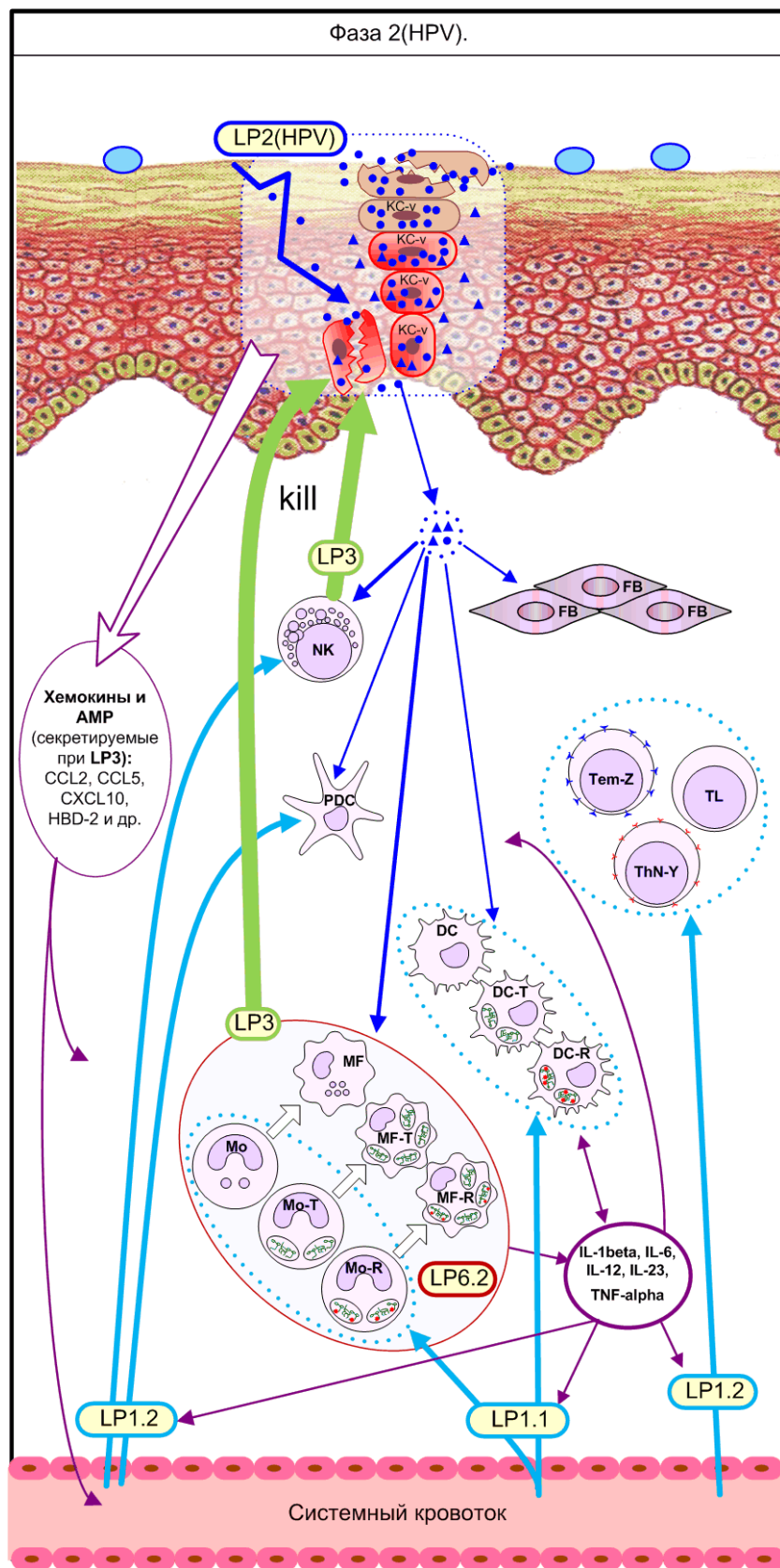


Рис. 2-20. Препсориаз. Фаза 2 при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.

Здесь (как и всюду): Mo-R = PG-Y(+)-Mo-T; MF-R = PG-Y(+)-MF-T; DC-R = PG-Y(+)-DC-T;

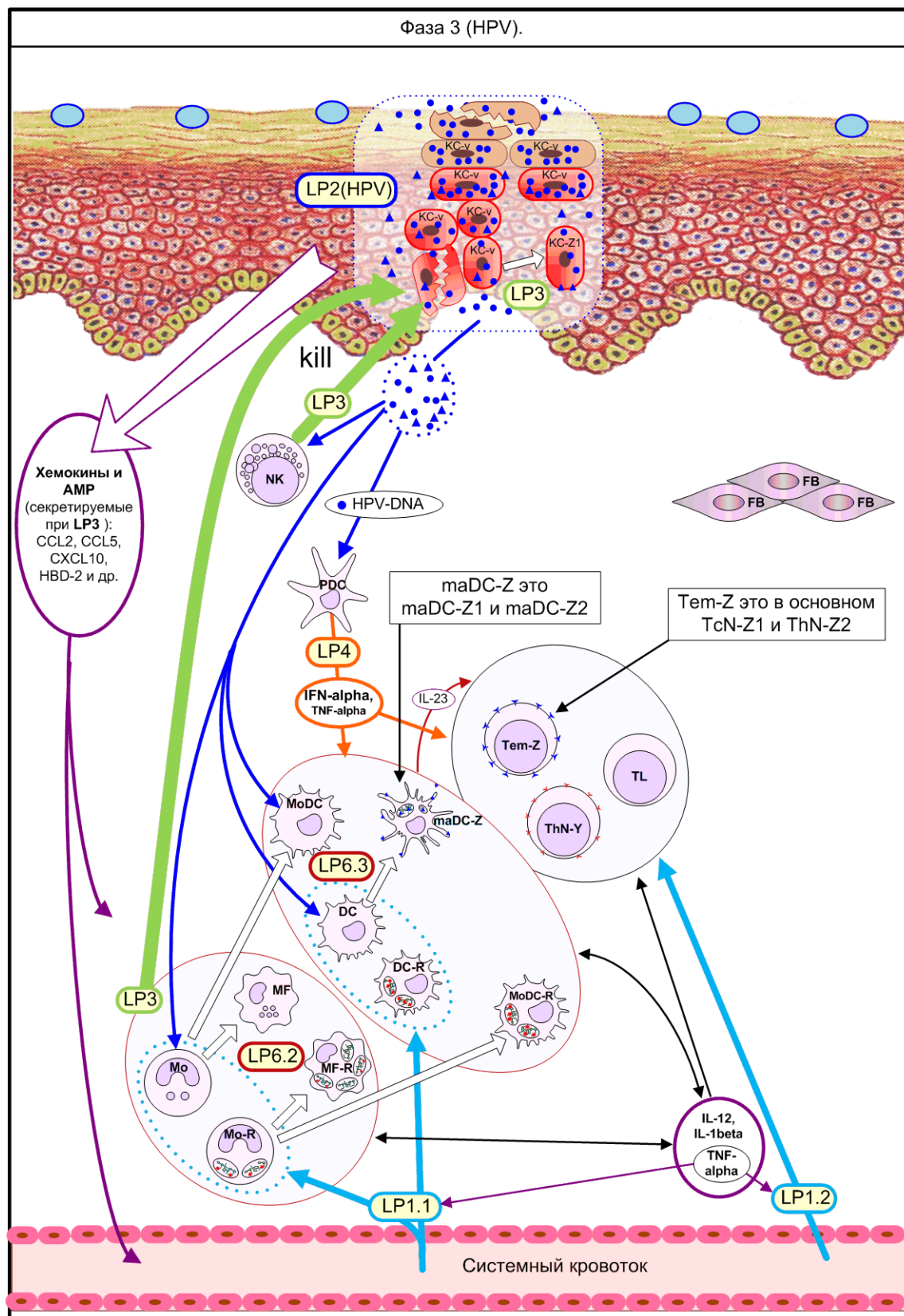


Рис. 2-21. Препсориаз. Фаза 3 при LP2(HPV) - HPV-носительстве КС.
Трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Мо и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

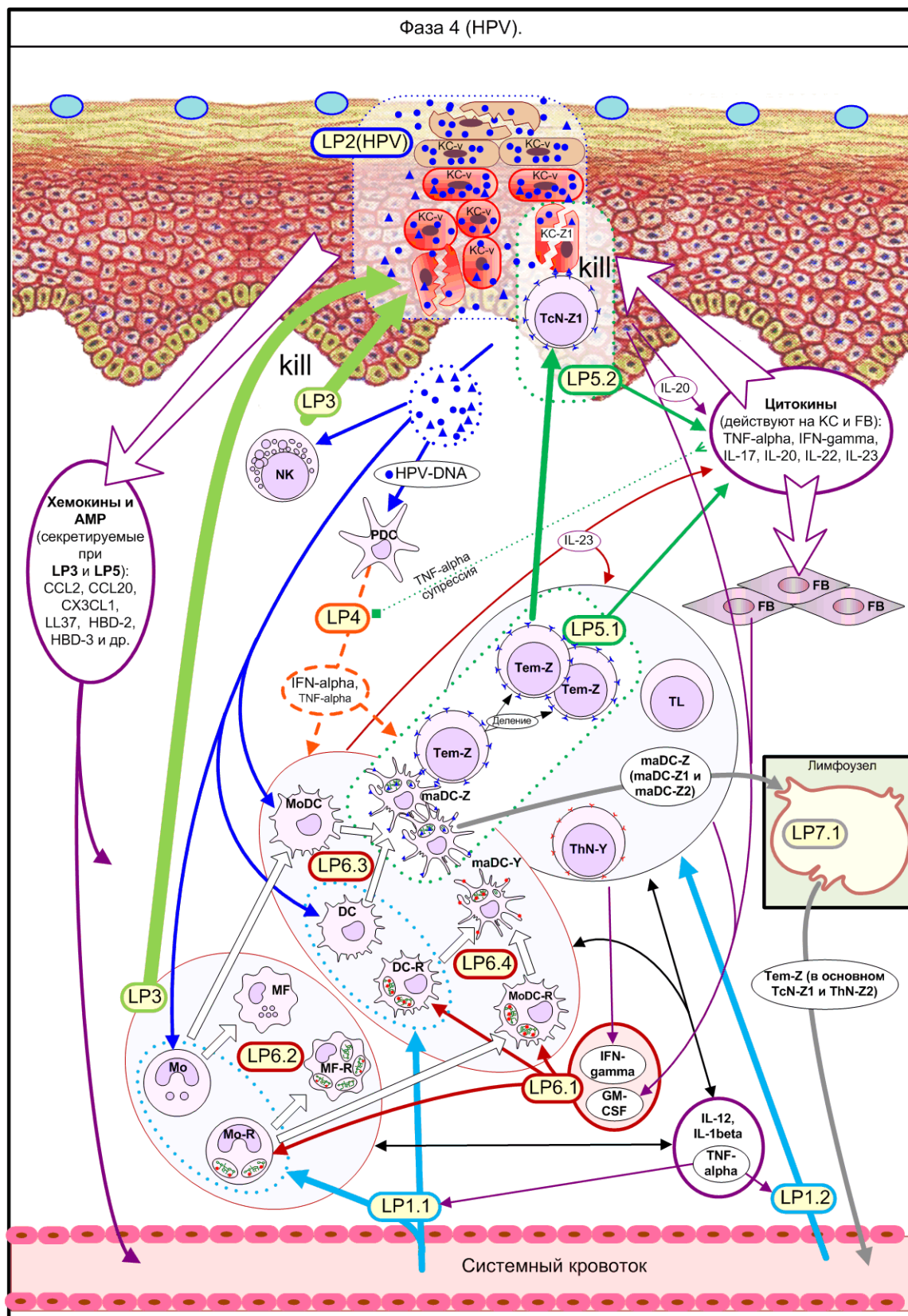


Рис. 2-22. Препсориаз. Фаза 4 при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.
 Трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Mo и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

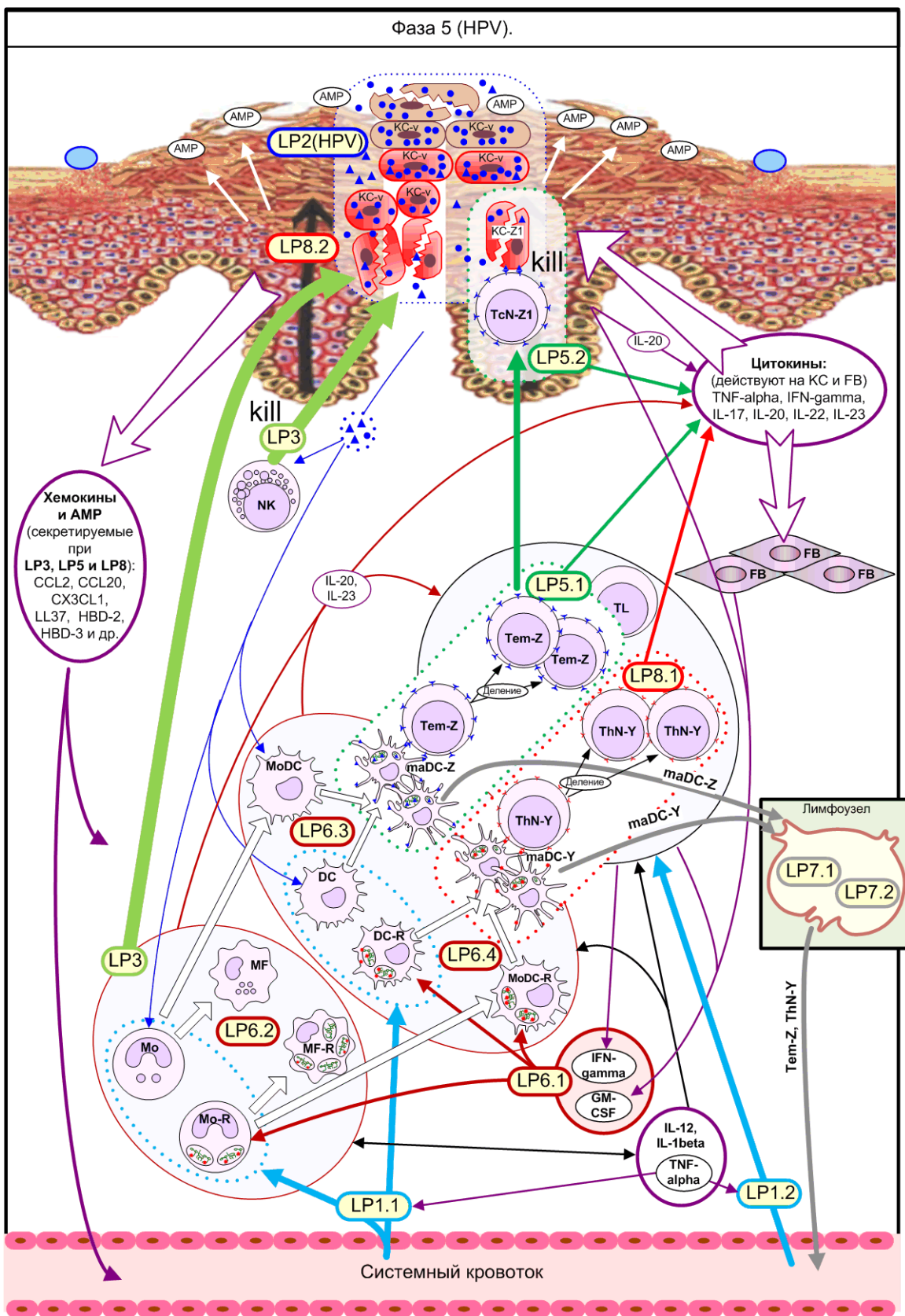


Рис. 2-23. Псориаз. Фаза 5 при LP2(HPV) - HPV-носительстве KC.

Трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Mo и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

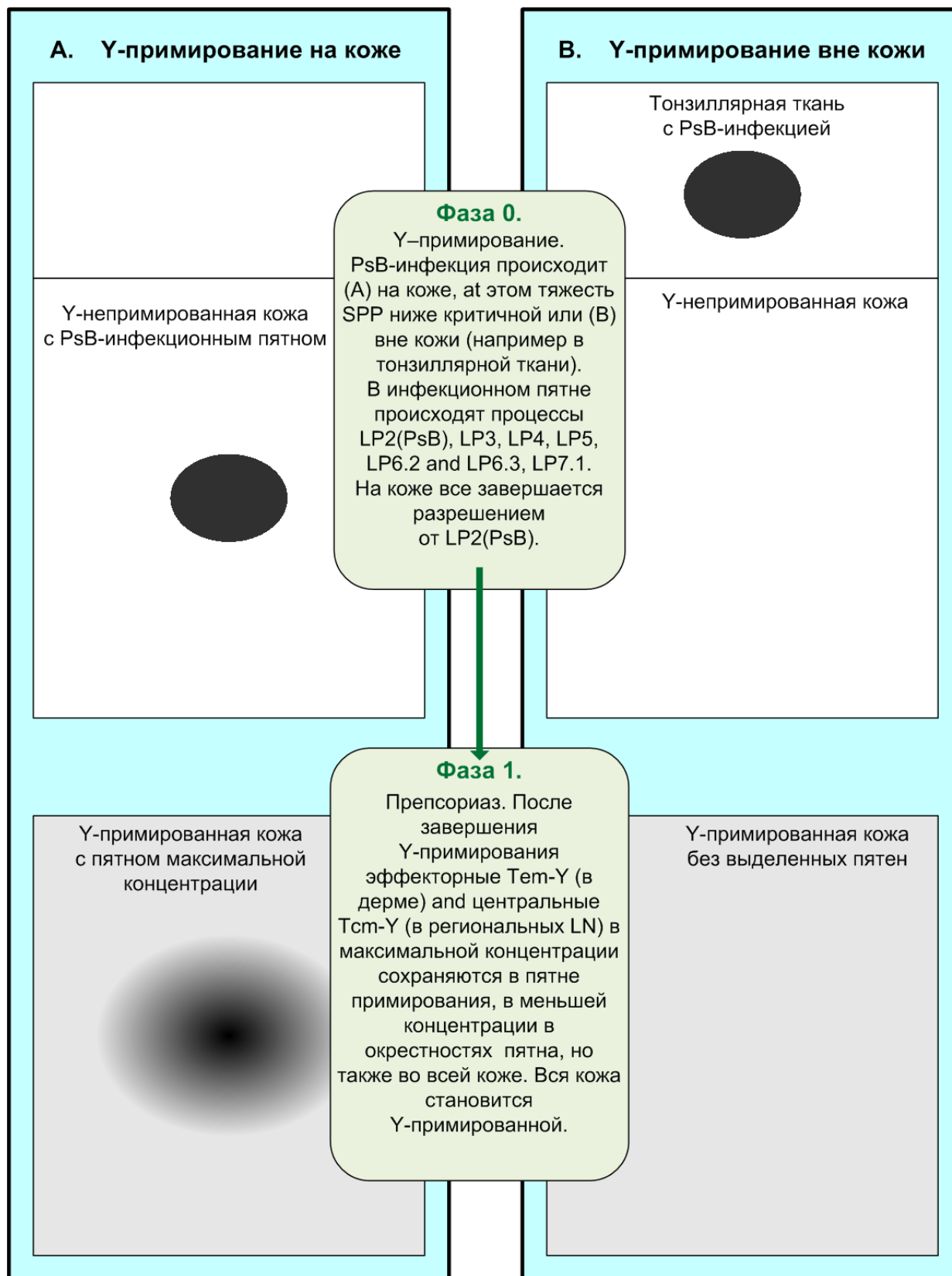


Рис. 2-24. Y-примирование кожи. Переход всей кожи из фазы 0 в фазу 1.

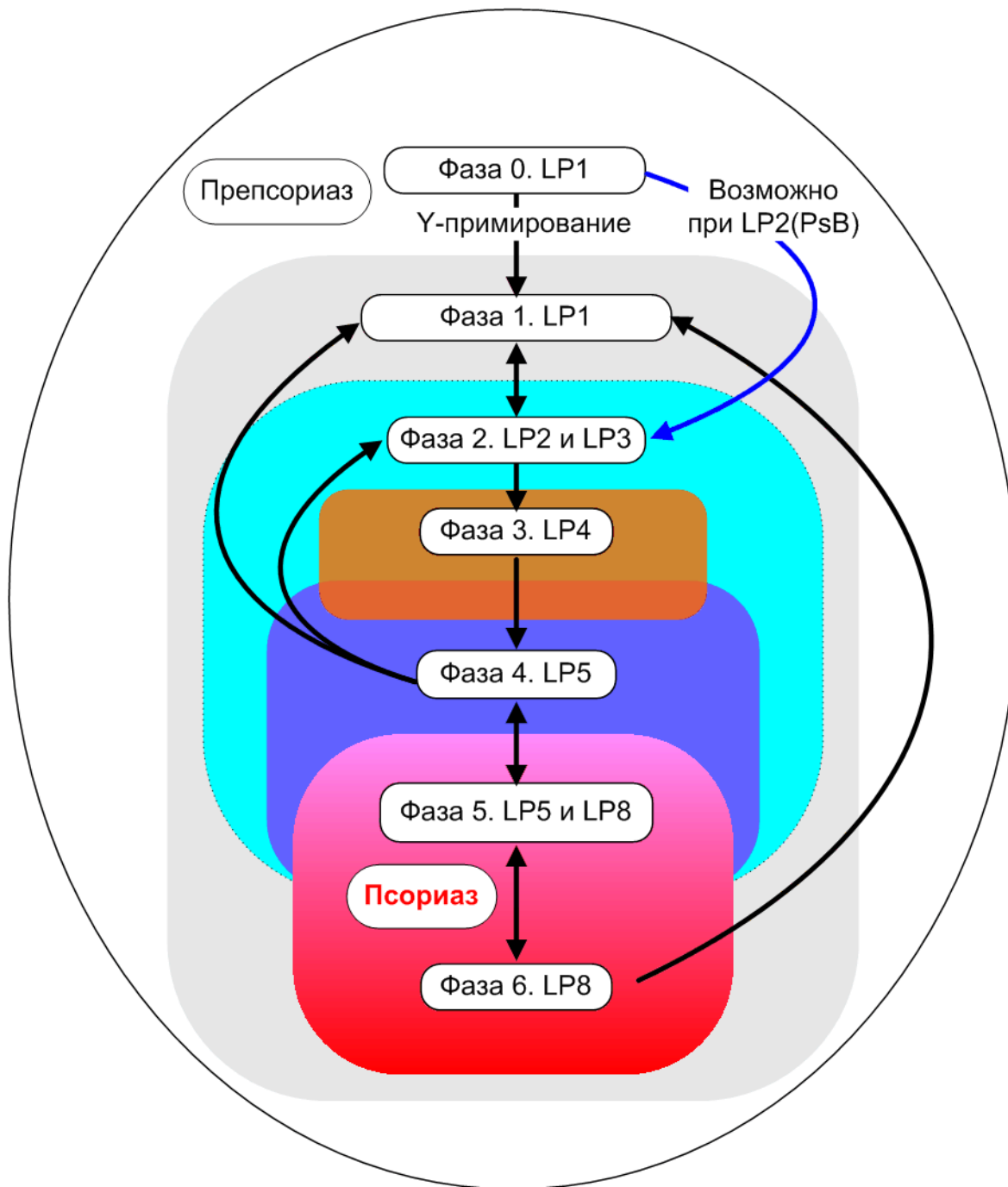


Рис. 2-25. Фазовые переходы.

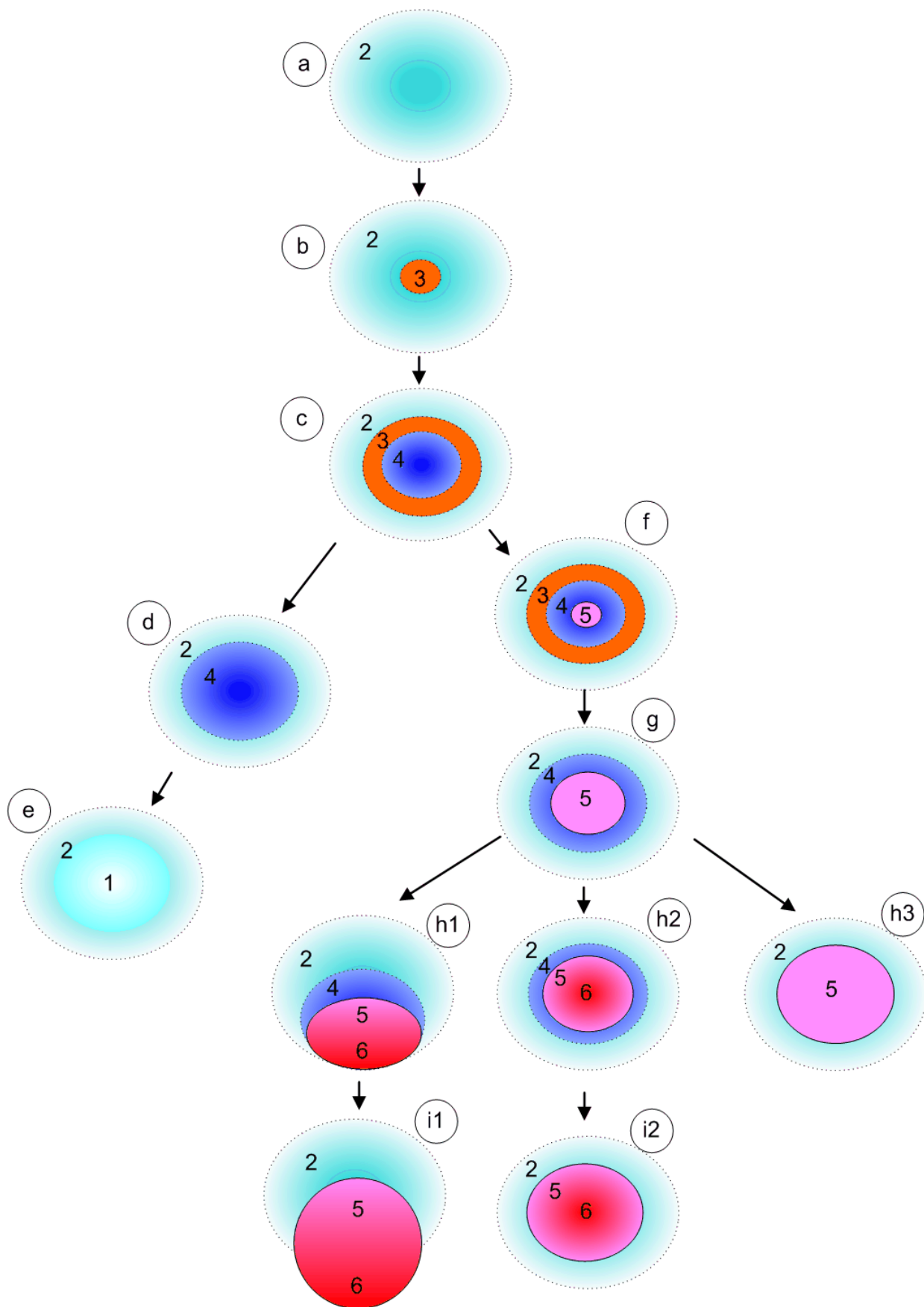


Рис. 2-26. Развитие псориазического пятна при LP2(HPV) - HPV-носительстве КС.

Примечания к Рис. 2-26.

а) Участок HPV-носительства КС в фазе 2, ближе к краю этого участка HPV-носительство КС плавно исчезает; На всем участке происходят LP2(HPV) и LP3(HPV). В центре участка началась HPV-экспансия.

б) На участке HPV-экспансии начался LP4 и, следовательно фаза 2 перешла в фазу 3 (оранжевый);

с) Участок LP4 (и фаза 3) расширяются до тех пор, пока LP4 не ослабевает из-за снижения уровня HPV-носительства КС. В середине кольца инициируется LP5 против HPV, т.е. происходит переход в фазу 4 (синий);

д) В результате действия LP4 начинается LP5 против HPV (фаза 4). LP8 не начинается из-за низкого уровня IYD и/или KYT (Рис. 2-19).

е) HPV-экспансия подавлена, вплоть до полного устранения HPV-носительства (фаза 1). Однако там, где LP5 против HPV не было (внешнее кольцо) кожа остается в фазе 2.

ф) На участке действия LP5 против HPV уровни IYD и KYT оказываются достаточны для инициации LP8 (фаза 5 – розовый). Началось точечное PLS-пятно.

г) Происходит одновременное расширение зон, находящихся в фазе 4 и фазе 5. Происходит одновременное расширение участков фазы 4 и фазы 5. Это может происходить по-разному, но в любом случае участок фазы 4 полностью перейдет в фазу 5.

h1-i1) Эксцентрично, так, что LP8 расширяется на участок NLS, где отсутствует HPV-носительство КС и на этом участке LP8 становится самодостаточным (фаза 6 – красный); Часть PLS-пятна в фазе 5, а часть в фазе 6.

h2-i2) Центральное, причем так, что в середине PLS-пятна HPV-носительство КС полностью прекращается и на этом участке LP8 становится самодостаточным (фаза 6 – красный); Часть PLS-пятна в фазе 5, а часть в фазе 6.

h3) Центральное, но без устранения HPV-носительства КС где либо. PLS-пятно целиком в фазе 5.

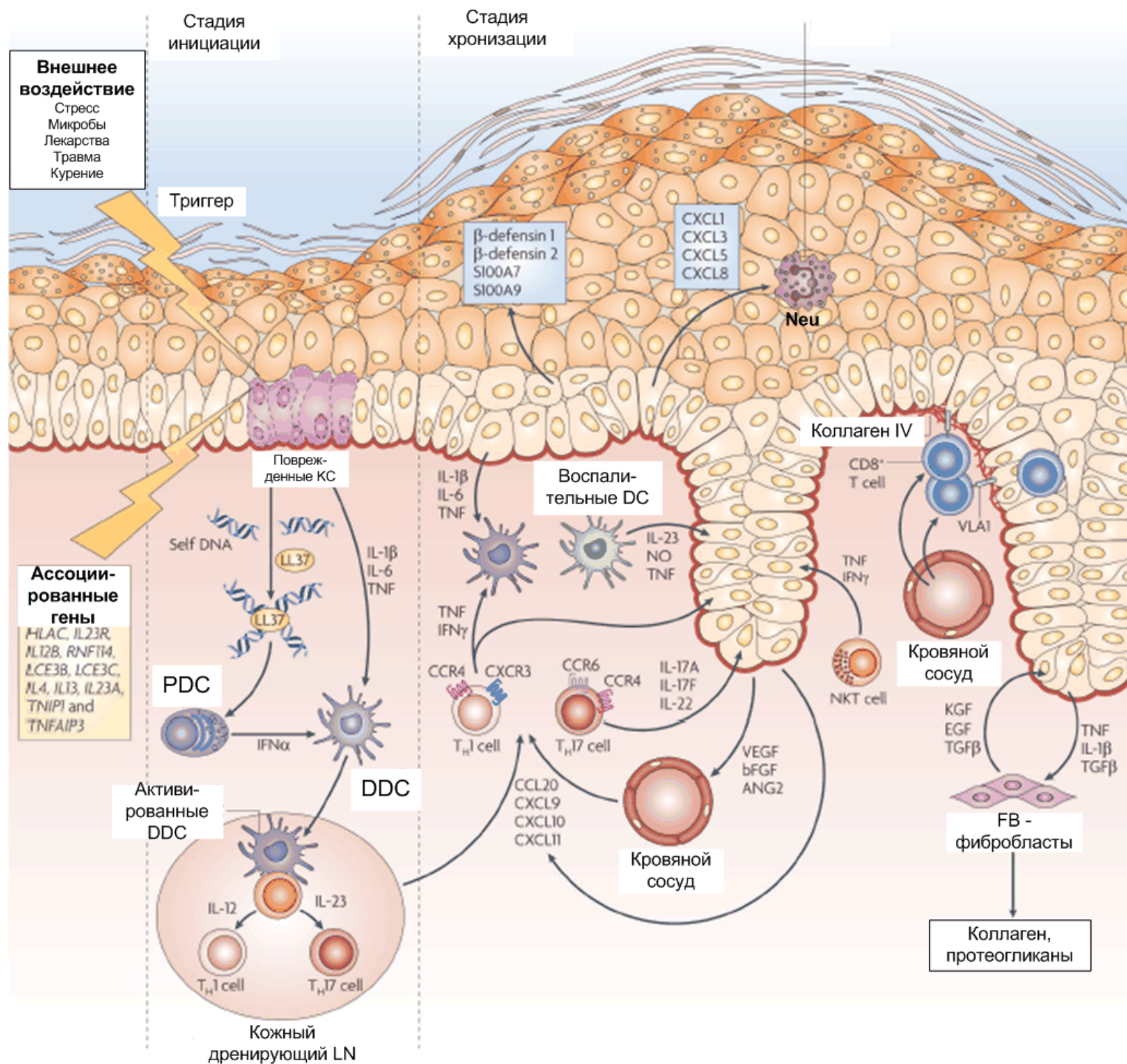


Рис. 2-27. N-модель патогенеза псориаза.

Этот рисунок (Nestle 2009a, рис.5) локализован и опубликован по разрешению NATURE PUBLISHING GROUP, полученному через Copyright Clearance Center.

Описание N-модели (Рис. 2-27) согласно последней версии (Perera 2012).

(1) Генетически предрасположенный человек сталкивается с одним из многих потенциальных экологических триггеров, включающих врожденный и адаптивный ответы кожной иммунной системы.

(2) Физическая травма или бактериальная инфекция начинают каскад событий. Поврежденные кератиноциты (KC) секретируют провоспалительные цитокины IL-1alpha/beta, IL-18, TNF-alpha благодаря активации инфламмасом. Активируются соседние KC, DDC и LC. Поврежденные KC выбрасывают self-DNA и self-RNA во внеклеточное пространство. Формируются комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37.

(3) Псориазические KC преждевременно осуществляют предельное дифференцирование, что приводит к выбросу self-DNA и self-RNA во внеклеточное пространство. Формируются комплексы self-DNA-LL37, self-RNA-LL37.

(4) PDC, привлеченные хемерин, привлекаются из кровотока в дерму. PDC эндоцитируют вирусные dsDNA или ssRNA (если триггером является кожная вирусная инфекция) или комплексы self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37 и секретируют IFN-alpha.

(5) IFN-alpha активирует и способствует созреванию DC. Аналогично воздействуют комплексы self-RNA-LL37. Зрелые DC отправляются в ближайшие LN, где презентуют неизвестный антиген pTL.

(6) В LN происходит дифференцировка и клональная пролиферация TL, приводящая к образованию эффекторных Th1, Th17, Th22, а также Tc1, Tc17 и Tc22, которые имеют рецепторы CCR4, CCR6, CCR10, CXCR3. Эти эффекторные TL выходят из LN и затем попадают к месту воспаления в дерму благодаря селектинам и интегринам.

(7) Главные причины поддержки псориазического пятна:
презентация неизвестного аутоантигена эффекторным TL и секреция IL-23, осуществляемая DDC;
секреция провоспалительных медиаторов, таких как TNF-alpha и NO, осуществляемая TipDC;
секреция IL-17A, IL-17F, и IL-22, осуществляемая Th17 и Tc17 и
секреция IFN-gamma и TNF-alpha, осуществляемая Th1 и Tc1.

Эти медиаторы действуют на кератиноциты, приводя к их активации, пролиферации, и секреции антимикробных протеинов (LL-37, HBD и др.), хемокинов (CXCL1, CXCL9-CXCL11, CCL20 и др.), и протеинов S100 (например, S100A7-9).

DC и эффекторные TL формируют периваскулярные группы и лимфоидно-подобные структуры вокруг кровеносных сосудов в присутствии хемокинов, таких как CCL19, секретируемый MF.

Ключевой момент инициации псориазического пятна - это миграция эффекторных TL из дермы в эпидермис;

Эта миграция управляется через взаимодействие alpha1beta1 интегрина (VLA-1), экспрессируемого на TL и коллагена IV, присутствующего в базальной мембране.

Другие типы TL, включая NKT, также способствуют поддержке пятна.

Взаимодействие кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток способствуют перестройке дермально-эпидермальной ткани, включая активацию эндотелиальных клеток, пролиферацию и депонирование внеклеточного матрикса.

Нейтрофилы привлекаются в эпидермис хемокинами, такими как CXCL8 и CXCL1.

(8) KC продолжают пролиферировать; Продолжается привлечение новых TL; Провоспалительный порочный цикл продолжается неограниченно, пока его не останавливает терапевтическое вмешательство или, что очень редко, не произойдет самопроизвольная ремиссия.

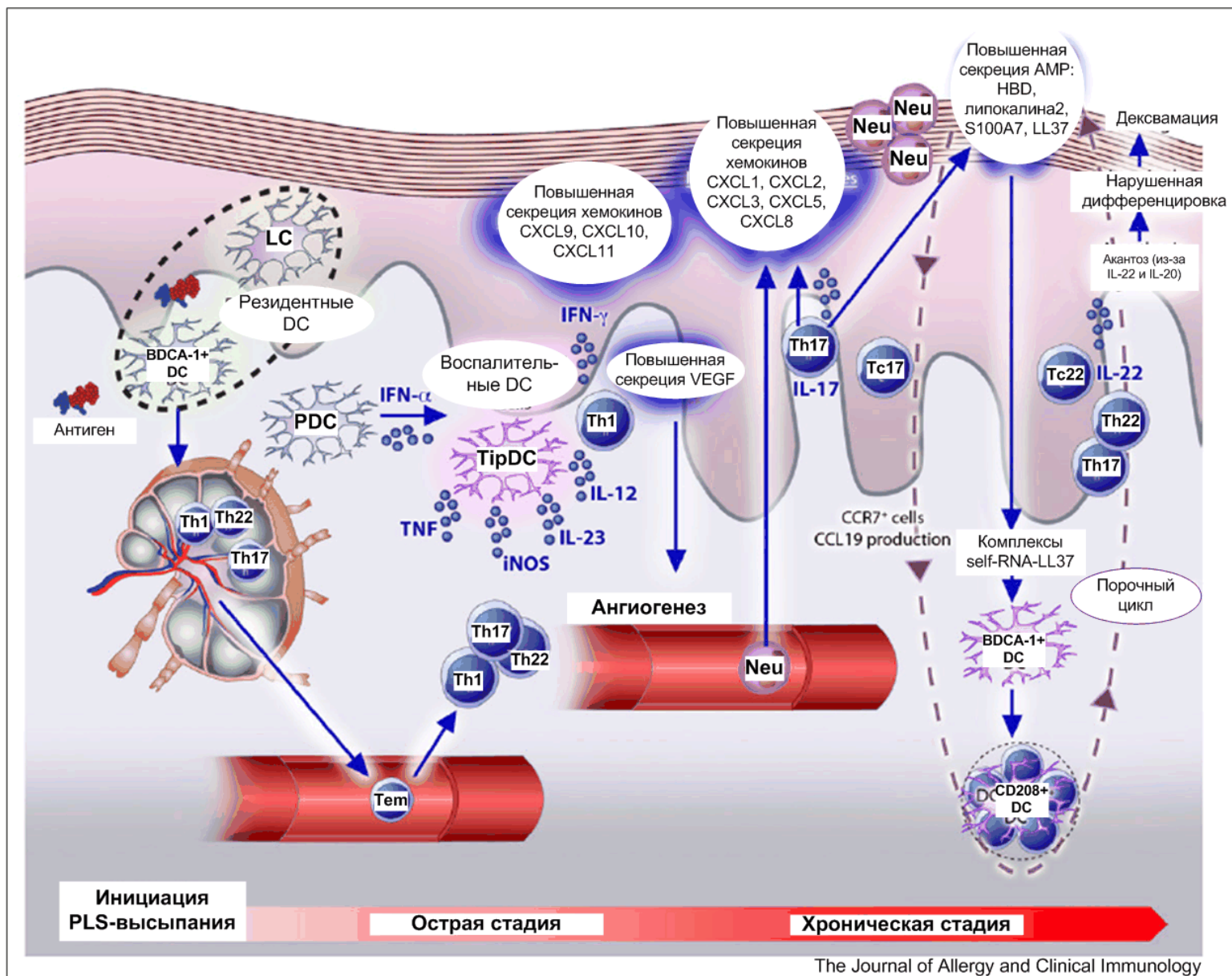


Рис. 2-28. GK-модель патогенеза псориаза.

Этот рисунок (Guttman-Yassky 2011, рис.2B) локализован и опубликован по разрешению MOSBY, INC., полученному через Copyright Clearance Center.

Описание GK-модели (Рис. 2-28) согласно (Guttman-Yassky 2011, Nograles 2010).

Иницирующая, острая и хроническая стадии PLS-пятна.

Иницирующая стадия.

Травма или инфекция кожи приводят к появлению дермально-эпидермального X-антигена.

Из поврежденных KC во внеклеточное пространство попадают self-RNA и self-DNA. Neu и KC секретируют LL37. Во внеклеточном пространстве формируются комплексы self-DNA-LL37. Затем они эндоцитируются pDC и воздействуют через TLR9 (Nograles 2010, рис.5).

pDC секретируют IFN-alpha, который индуцирует созревание и дифференцировку воспалительных DC. Одновременно LC и BDCA-1+DDC эндоцитируют X-антиген и несут его в LN. В результате взаимодействия с maDC в LN образуются эффекторные Th1, Th17 и Th22.

Острая стадия.

Воспалительные DC секретируют TNF-alpha, iNOS, IL-20, и IL-23. Эти цитокины индуцируют ответ Th17 и Th1. IFN-gamma индуцирует KC к секреции провоспалительных хемокинов и увеличенной секреции VEGF, что вызывает ангиогенез. DC секретируют IL-23, который стимулирует Th17 и Th22 к секреции IL-17 и IL-22. IL-17 индуцирует KC к секреции хемоаттрактантов для TL, Neu и Mo. IL-22 и другие цитокины IL-20-семейства вызывают эпидермальный акантоз. IL-17 и IL-22 стимулируют KC к секреции антимикробных протеинов (здесь AMP), в т.ч. дефензинов, липокалина-2 и LL37.

Хроническая стадия.

Повышенная секреция LL37 приводит к самоусиливающемуся порочному циклу.

Этот цикл включает:

Образование комплексов self-DNA-LL37, которые стимулируют pDC к секреции IFN-alpha (на рисунке в состав порочного цикла не включено).

Образование комплексов self-RNA-LL37, которые стимулируют DC к секреции TNF-alpha, IL-6, и IL-23, а также их созревание в CD208+maDC.

Колокализацию и взаимодействие CD208+maDC с TL в лимфоидных структурах, в состав которых входят CCR7+ клетки, секретирующие CCL19.

Образование эффекторных Th17, Th22, Tc22.

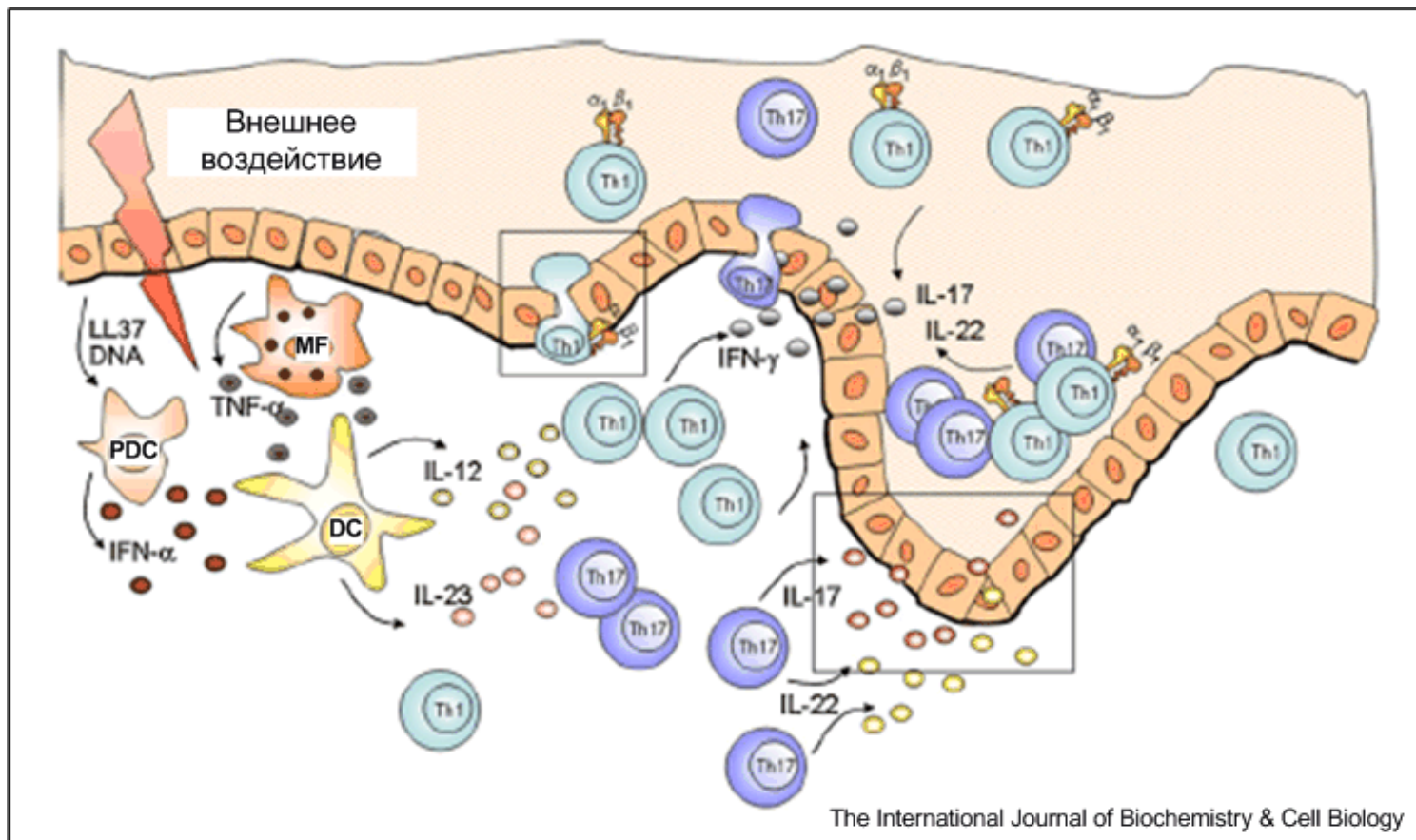


Рис. 2-29. ТС-модель патогенеза псориаза

Этот рисунок (Tonel 2009, рис. 1) локализован и опубликован по разрешению PERGAMON, полученному через Copyright Clearance Center.

Развитие псориазического пятна.

Различные внешние воздействия (такие как травма, инфекция и др.) могут быть триггером инициации PLS-пятен у индивидуумов, имеющих генетическую предрасположенность. После срабатывания триггера, одно из самых ранних событий, ведущих к инициации пятна - это секреция IFN-alpha, осуществляемая PDC и секреция TNF-alpha другими иммунными клетками. Большие количества IFN-alpha, секретируемые PDC индуцируют активацию локальных эффекторных клеток, стимулируя их к секреции цитокинов, которые вызывают воспалительный каскад.

TNF-alpha - очень активный цитокин воспалительного инфильтрата в основном секретируется активированными MF, DDC и в меньшей степени KC и TL. Высокие уровни TNF-alpha способствуют созреванию DC и их трансформации в maDC, и, во-вторых, вместе с другими цитокинами, TNF-alpha способствует экспрессии эндотелиальными клетками E-селектина и ICAM-1, что обеспечивает привлечение эффекторных TL.

Кроме того, цитокины, секретируемые TL, также вносят вклад в возбуждение KC и частично ответственны за типичные псориазические изменения. Эти цитокины индуцируют у KC экспрессию ICAM-1, CD40 и MHC-II, а также секрецию KC различных цитокинов, и вызывают гиперпролиферацию KC, ведущую к акантозу.

Наконец, alpha1beta1-интегрин экспрессируют только эпидермальные, но не дермальные TL, что определяет ключевые псориазические эффекты, поскольку именно активация внутриэпидермальных TL коррелирует с инициацией пятна.

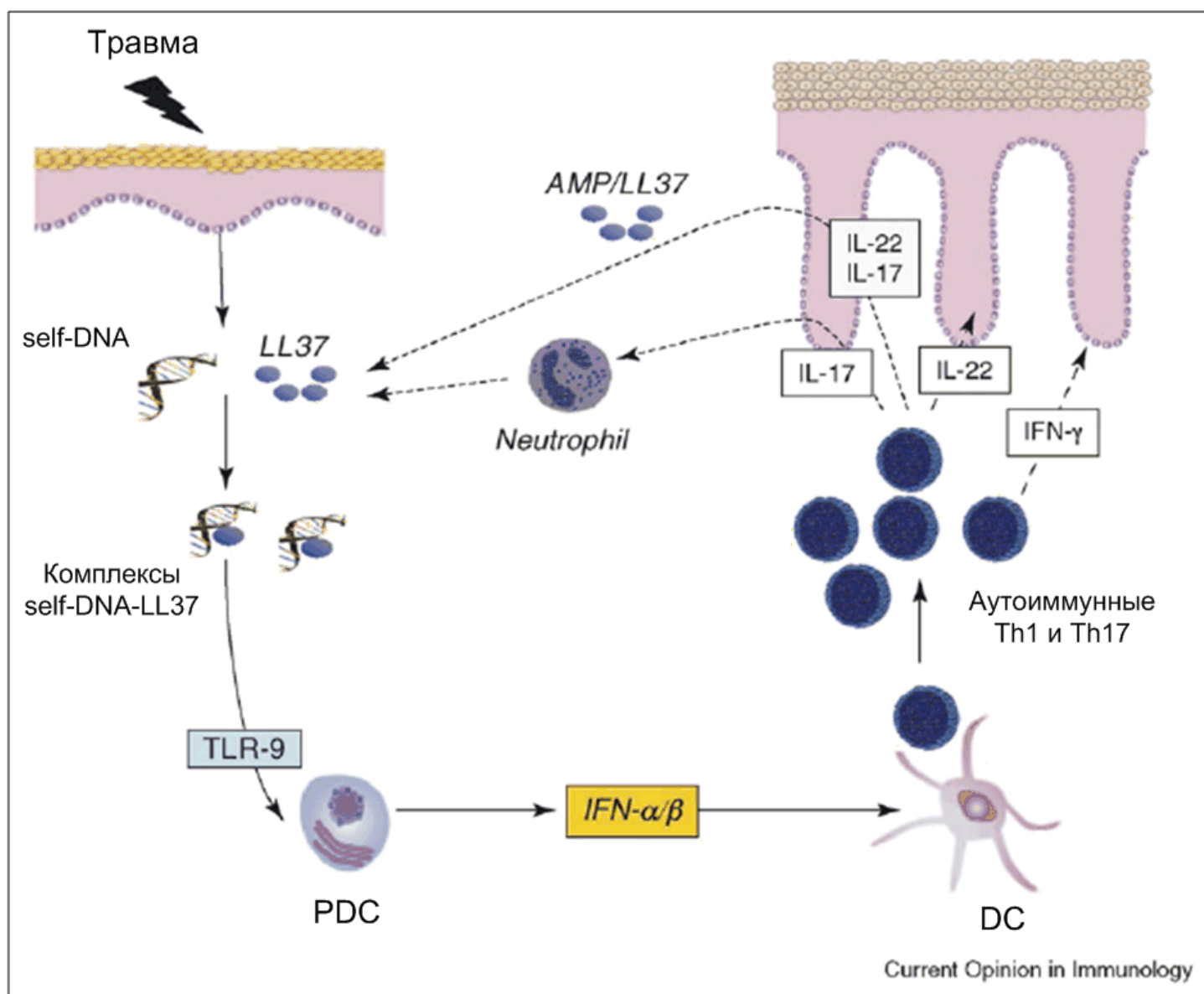


Рис. 2-30. GL-модель патогенеза псориаза.

Этот рисунок ([Gilliet 2008](#), рис. 3) локализован и опубликован по разрешению ELSEVIER LTD., полученному через Copyright Clearance Center.

Инициирование и поддержка аутоиммунного псориазического воспаления.

Травма NLS индуцирует KC к секреции LL37. LL37 формирует комплексы с self-DNA, высвобожденной поврежденными клетками и вызывает TLR9-опосредованную активацию PDC. В результате PDC активно секретируют IFN-alpha/beta.

IFN-alpha вызывает созревание DC и активацию аутореактивных TL, что ведет к формированию псориазического пятна. Активные Th17 секретируют IL-22 и IL-17, которые индуцируют гиперпролиферацию KC и секрецию хемокинов (например. IL-8), что привлекает из кровотока Neu.

IL-17 и IL-22 стимулируют KC к секреции антимикробных протеинов (здесь AMP), включая LL37. Это способствует формированию комплексов self-DNA-LL37, ибо self-DNA в изобилии высвобождается в псориазических пятнах апоптозными клетками. В результате, комплексы self-DNA-LL37 вызывают созревание DC и активацию аутореактивных TL, обеспечивая самоподдерживающийся порочный цикл, усиливающий и поддерживающий аутоиммунное воспаление.

Библиография

- Козлова Е.С., Быков А.С., Кладова А.Ю., Куевда Д.А. Изучение некоторых вирусно-бактериальных ассоциаций при псориазе. Альманах клинической медицины, 2007, 15, 191-194, [elib](#).
- Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориатический процесс, Москва, МYPE, 2012, 94 с, [ISBN 9785905504013](#), [link](#).
- Фомина Е.С. Ассоциация вирусов папилломы человека и стафилококков в формировании нарушений микрофлоры кожи при псориазе. дис., к.м.н., Москва, 2009, 110 с, [link](#).
- Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Gamma interferon and granulocyte/monocyte colony-stimulating factor prevent endotoxin tolerance in human monocytes by promoting interleukin-1 receptor-associated kinase expression and its association to MyD88 and not by modulating TLR4 expression. J Biol Chem. 2002 Aug 2;277(31):27927-34. [12032143](#).
- Akgul B, Garcia-Escudero R, Ghali L. et al. The E7 protein of cutaneous human papillomavirus type 8 causes invasion of human keratinocytes into the dermis in organotypic cultures of skin. Cancer Res. 2005 Mar 15;65(6):2216-23. [15781634](#).
- Albanesi C, Scarponi C, Bosisio D, Sozzani S, Girolomoni G. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. Autoimmunity. 2010 Apr;43(3):215-9. [20166874](#).
- Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S. et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. J Exp Med. 2009 Jan 16;206(1):249-58. [19114666](#).
- Ancuta P, Rao R, Moses A. et al. Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16+ monocytes. J Exp Med. 2003 Jun 16;197(12):1701-7. [12810688](#).
- Angel CE, George E, Brooks AE. et al. Cutting edge: CD1a+ antigen-presenting cells in human dermis respond rapidly to CCR7 ligands. J Immunol. 2006 May 15;176(10):5730-4. [16670277](#).
- Annunziato F, Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype. Eur J Immunol. 2010 Dec;40(12):3312-6. [21110314](#).
- Ashbee HR, Evans EG. Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species. Clin Microbiol Rev. 2002 Jan;15(1):21-57. [11781265](#).
- Bachmann MF, Kopf M, Marsland BJ. Chemokines: more than just road signs. Nat Rev Immunol. 2006 Feb;6(2):159-64. [16491140](#).
- Baker BS. Recent Advances in PSORIASIS: The Role of the Immune System. ICP Imperial College Press, 2000, 180 p. [ISBN 1860941206](#).
- a. Baker BS, Laman JD, Powles AV. et al, Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions, J Pathol 2006 Jun;209(2):174-81. [16493599](#).
- b. Baker BS, Powles A, Fry L. Peptidoglycan: a major aetiological factor for psoriasis? Trends Immunol. 2006 Dec;27(12):545-51. [17045843](#).
- c. Baker BS. Skin Immune Mechanisms in Health and Disease, 2006, Garner Press, 328 p. [ISBN 0955160308](#).
- Balci DD, Duran N, Ozer B et al. High prevalence of Staphylococcus aureus cultivation and superantigen production in patients with psoriasis. Eur J Dermatol. 2009 May-Jun;19(3):238-42. [19286488](#).
- Barbaresi S, Cortese MS, Quinn J. et al. Effects of human papillomavirus type 16 E5 deletion mutants on epithelial morphology: functional characterization of each transmembrane domain. J Gen Virol. 2010 Feb;91(Pt 2):521-30. [19812262](#).
- Bissonnette R, Papp K, Maari C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon-alfa monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2010 Mar;62(3):427-36. [20159310](#).
- Black AP, Ardern-Jones MR, Kasproicz V. et al. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. Eur J Immunol. 2007 Jun;37(6):1485-93. [17506032](#).
- Bogunovic M, Ginhoux F, Wagers A et al. Identification of a radio-resistant and cycling dermal dendritic cell population in mice and men. J Exp Med. 2006 Nov 27;203(12):2627-38. [17116734](#).
- Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor--alpha., J Exp Med. 2004 Mar 1;199(5):731-6. [14981113](#).
- Boyman O, Conrad C, Tonel G, Gilliet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. Trends Immunol. 2007 Feb;28(2):51-7. [17197238](#).

- Buckley JM, Wang JH, Redmond HP. Cellular reprogramming by gram-positive bacterial components: a review. *J Leukoc Biol.* 2006 Oct;80(4):731-41. [16885502](#).
- Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CEM. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis, *Arch Dermatol Res* (2002) 294 :363–369. [12420105](#).
- Cao W, Liu YJ. Innate immune functions of plasmacytoid dendritic cells. *Curr Opin Immunol.* 2007 Feb;19(1):24-30. [17113765](#).
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007 Feb;80(2):273-90. [17236132](#).
- Castelijns FA, Gerritsen MJ, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Cell-kinetic evidence for increased recruitment of cycling epidermal cells in psoriasis: the ratio of histone and Ki-67 antigen expression is constant. *Dermatology.* 2000;201(2):105-10. [11053911](#).
- Cavaillon JM, Adrie C. Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation: From Biology to Critical Care, Wiley-VCH, 2008, 446 p. [ISBN 9783527319350](#).
- Chen SC, de Groot M, Kinsley D. et al. Expression of chemokine receptor CXCR3 by lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in human psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res.* 2010 Mar;302(2):113-23. [19517126](#).
- Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin Microflora and Bacterial Infections of the Skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001 Dec;6(3):170-4. [11924823](#).
- Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M. et al. Integrative Responses to IL-17 and TNF- α in Human Keratinocytes Account for Key Inflammatory Pathogenic Circuits in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011 Mar;131(3):677-87. [21085185](#).
- Chong KT, Xiang L, Wang X. et al. High level expression of human epithelial beta-defensins (hBD-1, 2 and 3) in papillomavirus induced lesions. *Virol J.* 2006 Sep 8;3:75. [16961924](#).
- Clark RA. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol.* 2010 Feb;130(2):362-70. [19675575](#).
- Clark RA. Gone but not forgotten: lesional memory in psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 2011 Feb;131(2):283-5. [21228808](#).
- a. Clark RA, Chong B, Mirchandani N. et al. The Vast Majority of CLA⁺ T Cells Are Resident in Normal Skin. *J Immunol.* 2006 Apr 1;176(7):4431-9. [16547281](#).
- b. Clark RA, Kupper TS. Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis., *J Clin Invest.* 2006, Aug;116(8):2084-7. [16886055](#).
- Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S53-72. [19932918](#).
- Conner K, Nern K, Rudisill J. et al. The antimicrobial peptide LL-37 is expressed by keratinocytes in condyloma acuminatum and verruca vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Sep;47(3):347-50. [12196742](#).
- Cravens PD, Hayashida K, Davis LS, Nanki T, Lipsky PE. Human peripheral blood dendritic cells and monocyte subsets display similar chemokine receptor expression profiles with differential migratory responses. *Scand J Immunol.* 2007 Jun;65(6):514-24. [17523943](#).
- Cronin JG, Mesher D, Purdie K. et al. beta-Papillomaviruses and psoriasis: an intra-patient comparison of human papillomavirus carriage in skin and hair. *Br J Dermatol.* 2008 Jul;159(1):113-9. [18510676](#).
- Crozat K, Guiton R, Contreras V. et al. The XC chemokine receptor 1 is a conserved selective marker of mammalian cells homologous to mouse CD8alpha⁺ dendritic cells. *J Exp Med.* 2010 Jun 7;207(6):1283-92. [20479118](#).
- De Andrea M, Mondini M, Azzimonti B. et al. Alpha- and beta-papillomavirus E6/E7 genes differentially modulate pro-inflammatory gene expression. *Virus Res.* 2007 Mar;124(1-2):220-5. [17079045](#).
- De Groot M, Teunissen MB, Ortonne JP. et al. Expression of the chemokine receptor CCR5 in psoriasis and results of a randomized placebo controlled trial with a CCR5 inhibitor. *Arch Dermatol Res.* 2007 Sep;299(7):305-13. [17647003](#).
- De Jongh GJ, Zeeuwen PL, Kucharekova M. et al., High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis *J Invest Dermatol.* 2005 Dec;125(6):1163-73. [16354186](#).
- De Koning MN, Struijk L, Bavinck JN. et al. Betapapillomaviruses frequently persist in the skin of healthy individuals. *J Gen Virol.* 2007 May;88(Pt 5):1489-95. [17412978](#).
- De Koning MN, Polderman MC, Waterboer T et al. Marked differences in Betapapillomavirus DNA and antibody prevalence between patients with psoriasis and those with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2011 Apr;164(4):771-5. [21155755](#).

- Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009 Jun;129(6):1339-50. [19322214](#).
- Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, Kisich KO. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des.* 2009;15(21):2377-92. [19601838](#).
- Dichmann S, Herouy Y, Purlis D. et al. Fractalkine induces chemotaxis and actin polymerization in human dendritic cells. *Inflamm Res.* 2001 Nov;50(11):529-33. [11766992](#).
- Doern GV, Jones RN, Pfaller MA. et al. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999 May;34(1):65-72. [10342110](#).
- Dominguez PM, Ardavin C. Differentiation and function of mouse monocyte-derived dendritic cells in steady state and inflammation. *Immunol Rev.* 2010 Mar;234(1):90-104. [20193014](#).
- Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S. et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus. *J Invest Dermatol.* 2001 Jul;117(1):91-7. [11442754](#).
- Eberl M, Roberts GW, Meuter S. et al. A rapid crosstalk of human gammadelta T cells and monocytes drives the acute inflammation in bacterial infections. *PLoS Pathog.* 2009 Feb;5(2):e1000308. [19229322](#).
- Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE. et al. Molecular Dissection of Psoriasis: Integrating Genetics and Biology. *J Invest Dermatol.* 2010 May;130(5):1213-26. [19812592](#).
- Eriksen KW, Lovato P, Skov L. et al. Increased sensitivity to interferon--alpha in psoriatic T cells. *J Invest Dermatol.* 2005 Nov;125(5):936-44. [16297193](#).
- Eyerich S, Eyerich K, Pennino D. et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest.* 2009 Dec;119(12):3573-85. [19920355](#).
- Fah J, Pavlovic J, Burg G. Expression of MxA protein in inflammatory dermatoses. *J Histochem Cytochem.* 1995 Jan;43(1):47-52. [7822763](#).
- Farkas A, Kemény L. Interferon-alpha in the generation of monocyte-derived dendritic cells: Recent advances and implications for dermatology. *Br J Dermatol.* 2011 Aug;165(2):247-54. [21410666](#).
- Farkas A, Tonel G, Nestle FO. Interferon-alpha and viral triggers promote functional maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Br J Dermatol.* 2008 May;158(5):921-9. [18371115](#).
- Favre M, Orth G, Majewski S. et al. Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol.* 1998 Apr;110(4):311-7. [9540967](#).
- Fitting C, Dhawan S, Cavaillon JM. Compartmentalization of tolerance to endotoxin. *J Infect Dis.* 2004 Apr 1;189(7):1295-303. [15031800](#).
- b. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):606-15. [18021899](#).
- Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC. et al. A Subpopulation of CD163-Positive Macrophages Is Classically Activated in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2010 Oct; 130:2412-2422. [20555352](#).
- Gambichler T, Skrygan M, Tomi NS. et al. Differential mRNA Expression of Antimicrobial Peptides and Proteins in Atopic Dermatitis as Compared to Psoriasis Vulgaris and Healthy Skin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008 Apr 30;147(1):17-24. [18446049](#).
- Ganguly D, Chamilos G, Lande R et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* 2009 Aug 31;206(9):1983-94. [19703986](#).
- Gao Z, Tseng CH, Strober BE. Et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS ONE.* 2008 Jul 23;3(7):e2719. [18648509](#).
- Gautier EL, Jakubzick C, Randolph GJ. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Oct;29(10):1412-8. [19759373](#).
- Ghannam S, Dejou C, Pedretti N. et al. CCL20 and {beta}-Defensin-2 Induce Arrest of Human Th17 Cells on Inflamed Endothelium In Vitro under Flow Conditions. *J Immunol.* 2011 Feb 1;186(3):1411-20. [21178014](#).
- Gilhar A, Ullmann Y, Kerner H. et al. Psoriasis is mediated by a cutaneous defect triggered by activated immunocytes: induction of psoriasis by cells with natural killer receptors. *J Invest Dermatol.* 2002 Aug;119(2):384-91. [12190861](#).
- Gilhar A, Yaniv R, Assy B. et al. Fas Pulls the Trigger on Psoriasis. *Am J Pathol.* 2006 Jan;168(1):170-5. [16400020](#).

- Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008 Aug;20(4):401-7. [18611439](#).
- Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*. 2001 Apr;69(4):513-21. [11310836](#).
- Gillitzer R, Wolff K, Tong D et al. MCP-1 mRNA expression in basal keratinocytes of psoriatic lesions. *J Invest Dermatol*. 1993 Aug;101(2):127-31. [8345212](#).
- Ginhoux F, Collin MP, Bogunovic M et al. Blood-derived dermal langerin+ dendritic cells survey the skin in the steady state. *J Exp Med*. 2007 Dec 24;204(13):3133-46. [18086862](#).
- Ginhoux F, Merad M. Ontogeny and homeostasis of Langerhans cells. *Immunol Cell Biol*. 2010 May;88(4):387-92. [20309014](#).
- Ginhoux F, Tacke F, Angeli V. et al. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat Immunol*. 2006 Mar;7(3):265-73. [16444257](#).
- Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A. et al. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 May;107(5):871-7. [11344355](#).
- Goebeler M, Toksoy A, Spandau U. et al. The C-X-C chemokine Mig is highly expressed in the papillae of psoriatic lesions. *J Pathol*. 1998 Jan;184(1):89-95. [9582533](#).
- Goodman WA, Levine AD, Massari JV et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J Immunol*. 2009 Sep 1;183(5):3170-6. [19648274](#).
- Grabe N, Neuber K. Simulating psoriasis by altering transit amplifying cells. *Bioinformatics*. 2007 Jun 1;23(11):1309-12. [17308343](#).
- Gregorio J, Meller S, Conrad C. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med*. 2010 Dec 20;207(13):2921-30. [21115688](#).
- Gudjonsson JE, Johnston A. Current understanding of the genetic basis of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Jul;5(4):433-43. [20477039](#).
- Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004 Jan;135(1):1-8. [14678257](#).
- Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, Valdimarsson H, Elder JT. Mouse Models of Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2007 Jun;127(6):1292-308. [17429444](#).
- Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis- Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1420-32. [21419481](#).
- Guzylack-Piriou L, Piersma S, McCullough K, Summerfield A. Role of natural interferon-producing cells and T lymphocytes in porcine monocyte-derived dendritic cell maturation. *Immunology*. 2006 May;118(1):78-87. [16630025](#).
- Haniffa M, Ginhoux F, Wang XN et al. Differential rates of replacement of human dermal dendritic cells and macrophages during hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Med*. 2009 Feb 16;206(2):371-85. [19171766](#).
- Hansel A, Gunther C, Ingwersen J. et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong T(h)17/T(h)1 T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):787-794.e9. [21377044](#).
- Harder J, Schroder JM. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J. Leukoc. Biol*. 2005, 77: 476–486. [15629886](#).
- Harper EG, Guo C, Rizzo H. et al. Th17 Cytokines Stimulate CCL20 Expression in Keratinocytes In Vitro and In Vivo: Implications for Psoriasis Pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129(9):2175-83. [19295614](#).
- Hazard K, Karlsson A, Andersson K. et al. Cutaneous human papillomaviruses persist on healthy skin. *J Invest Dermatol*. 2007 Jan;127(1):116-9. [17024097](#).
- Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006 Mar-Apr;16(2):83-97. [16287204](#).
- Hedl M, Li J, Cho JH, Abraham C. Chronic stimulation of Nod2 mediates tolerance to bacterial products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec 4;104(49):19440-5. [18032608](#).
- Hedrick MN, Lonsdorf AS, Hwang ST, Farber JM. CCR6 as a possible therapeutic target in psoriasis. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Sep;14(9):911-22. [20629596](#).
- Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL. et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):23-5. [18059266](#).

- Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A. et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 - alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol.* 2000 Jun 15;164(12):6621-32 [10843722](#).
- Huh WK, Oono T, Shirafuji Y. et al. Dynamic alteration of human beta-defensin 2 localization from cytoplasm to intercellular space in psoriatic skin. *J Mol Med.* 2002 Oct;80(10):678-84. [12395153](#).
- Hurtado P, Peh CA. LL-37 promotes rapid sensing of CpG oligodeoxynucleotides by B lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2010 Feb 1;184(3):1425-35. [20042575](#).
- Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Psoriatic architecture constructed by epidermal remodeling. *Journal of Dermatological Science* 2004; (35):93-99. [15265521](#).
- Ishida Y, Gao JL, Murphy PM. Chemokine receptor CX3CR1 mediates skin wound healing by promoting macrophage and fibroblast accumulation and function. *J Immunol.* 2008 Jan 1;180(1):569-79. [18097059](#).
- Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ. et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS ONE.* 2009;4(3):e4725. [19266104](#).
- Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2007 Oct;299(8):359-66. [17680257](#).
- Kalayciyan A, Aydemir EH, Kotogyan A. Experimental Koebner phenomenon in patients with psoriasis. *Dermatology.* 2007;215(2):114-7. [17684372](#).
- Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010 May;130(5):1373-83. [20032993](#).
- Kreuter A, Skrygan M, Gambichler T. et al. Human papillomavirus-associated induction of human beta-defensins in anal intraepithelial neoplasia. *Br J Dermatol.* 2009 Jun;160(6):1197-205. [19298269](#).
- Kobayashi Y. The role of chemokines in neutrophil biology. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:2400-7. [17981721](#).
- Koch S, Kohl K, Klein E et al. Skin homing of Langerhans cell precursors: adhesion, chemotaxis, and migration. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jan;117(1):163-8. [16387601](#).
- Koga C, Kabashima K, Shiraishi N. et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008 Nov;128(11):2625-30. [18432274](#).
- Kurschus FC, Croxford AL, Heinen AP. et al. Genetic proof for the transient nature of the Th17 phenotype. *Eur J Immunol.* 2010 Dec;40(12):3336-46. [21110317](#).
- Kylanpaa ML, Mentula P, Kempainen E. et al. Monocyte anergy is present in patients with severe acute pancreatitis and is significantly alleviated by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma in vitro. *Pancreas.* 2005 Jul;31(1):23-7. [15968243](#).
- Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jan;1183:89-103. [20146710](#).
- Lande R, Gregorio J, Facchinetti V. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007 Oct 4;449(7162):564-9. [17873860](#).
- Lee SE, Lew W. The Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-9 Messenger RNA in the Non-lesional Skin of Patients with Large Plaque Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol.* 2009 Feb;21(1):27-34. [20548851](#).
- Li D, Li J, Duan Y, Zhou X. Expression of LL37, human beta defensin-2, and CCR6 mRNA in patients with psoriasis vulgaris, *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2004;24(4):404-6. [15587410](#).
- Liao F, Rabin RL, Smith CS. et al. CC-chemokine receptor 6 is expressed on diverse memory subsets of T cells and determines responsiveness to macrophage inflammatory protein 3 alpha. *J Immunol.* 1999 Jan 1;162(1):186-94. [9886385](#).
- Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R. et al. Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *J Immunol.* 2011 Jul 1;187(1):490-500. [21606249](#).
- Liu X, Lu G, Shen J. Silencing CX3CR1 production modulates the interaction between dendritic and endothelial cells. *Mol Biol Rep.* 2011 Jan;38(1):481-8. [20364328](#).
- Lober CW, Belew PW, Rosenberg EW, Bale G. Patch tests with killed sonicated microflora in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1982 May;118(5):322-5. [6211147](#).
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007 Feb 22;445(7130):866-73. [17314973](#).
- Lowes MA, Chamian F, Abello MV. et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Dec 27;102(52):19057-62. [16380428](#).
- Lukacs-Kornek V, Engel D, Tacke F, Kurts C. The role of chemokines and their receptors in dendritic cell biology. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:2238-52. [17981706](#).

- Mahe E, Bodemer C, Descamps V. et al. High frequency of detection of human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis in children with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003 Oct;149(4):819-25. [14616375](#).
- Majewski S, Jablonska S. Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis. *Exp Dermatol.* 2003 Dec;12(6):721-8. [14714550](#).
- Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I. *Immunology*, 7 edition, Mosby, 2006, 544 p. [ISBN 0323033997](#).
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004 Dec;25(12):677-86. [15530839](#).
- Marble DJ, Gordon KB, Nickoloff BJ. Targeting TNF-alpha rapidly reduces density of dendritic cells and macrophages in psoriatic plaques with restoration of epidermal keratinocyte differentiation. *J Dermatol Sci.* 2007 Nov;48(2):87-101. [17689932](#).
- Mascia F, Cataisson C, Lee TC. et al. EGFR regulates the expression of keratinocyte-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 2010 Mar;130(3):682-93. [19890352](#).
- McKenna K, Beignon AS, Bhardwaj N. Plasmacytoid dendritic cells: linking innate and adaptive immunity. *J Virol.* 2005 Jan;79(1):17-27. [15596797](#).
- Medvedev AE, Sabroe I, Hasday JD, Vogel SN. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease. *J Endotoxin Res.* 2006;12(3):133-50. [16719986](#).
- Meglio PD, Nestle FO. The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis. *F1000 Biol Rep.* 2010 May 24;2. pii: 40. [20948793](#).
- Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ.* 2008 Feb;15(2):226-33. [17541426](#).
- Mueller SN, Jones CM, Stock AT. et al. CD4+ T cells can protect APC from CTL-mediated elimination. *J Immunol.* 2006 Jun 15;176(12):7379-84. [16751382](#).
- Murphy PM, Charo IF, Hills R et al. Chemokine receptors. IUPHAR database. [link](#)
- Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y. et al. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2010 Oct;60(1):45-7. [20822885](#).
- Nakatani T, Tsuchida K, Sugimura K, Yoshimura R, Takemoto Y. Response of peripheral blood mononuclear cells in hemodialyzed patients against endotoxin and muramyl dipeptide. *Int J Mol Med.* 2002 Oct;10(4):469-72. [12239595](#).
- a. Nestle F, Conrad C, Tun-Kyi A. et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon--alpha production. *J Exp Med.* 2005 Jul 4;202(1):135-43. [15998792](#).
- a. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 Oct;9(10):679-91. [19763149](#).
- b. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):496-509. [19641206](#).
- a. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nature Medicine.* 2007 13: 242-4. [17342112](#).
- b. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):568-73. [18021894](#).
- Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010 Mar;29(1):3-9. [20430301](#).
- Numerof RP, Asadullah K. Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis. *BioDrugs.* 2006;20(2):93-103. [16626167](#).
- Oh ST, Schramme A, Tilgen W, Gutwein P, Reichrath J. Overexpression of CXCL16 in lesional psoriatic skin. *Dermatoendocrinol.* 2009 Mar;1(2):114-8. [20224694](#).
- Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C. et al. CD56brightCD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol.* 2006 Jan;36(1):118-28. [16323244](#).
- Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 1;102(9):3372-7. [15728381](#).
- Penna G, Sozzani S, Adorini L. Cutting edge: selective usage of chemokine receptors by plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2001 Aug 15;167(4):1862-6. [11489962](#).
- Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2012. 7:385-422. [22054142](#).
- Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Oct;23(10):1123-7. [19453772](#).

- Pfister H. Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):52-6. [12807946](#).
- Piccioli D, Tavarini S, Borgogni E et al. Functional specialization of human circulating CD16 and CD1c myeloid dendritic-cell subsets. *Blood.* 2007 Jun 15;109(12):5371-9. [17332250](#).
- Poindexter BJ. Immunofluorescence deconvolution microscopy and image reconstruction of human defensins in normal and burned skin. *J Burns Wounds.* 2005 Apr 25;4:e7. [16921412](#).
- Prignano G, Ferraro C, Mussi A. et al. Prevalence of human papilloma virus type 5 DNA in lesional and non-lesional skin scales of Italian plaque-type psoriatic patients: association with disease severity. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jan;11(1):47-51. [15649303](#).
- Randow F, Döcke WD, Bundschuh DS. et al. In vitro prevention and reversal of lipopolysaccharide desensitization by IFN-gamma, IL-12, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol.* 1997 Mar 15;158(6):2911-8. [9058829](#).
- Rankin SM. The bone marrow: a site of neutrophil clearance. *J Leukoc Biol.* 2010 Aug;88(2):241-51. [20483920](#).
- Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM. Cellular localization of fractalkine at sites of inflammation: antigen-presenting cells in psoriasis express high levels of fractalkine. *Br J Dermatol.* 2001 Jun;144(6):1105-13. [11422028](#).
- Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM. et al. Upregulation of RANTES in psoriatic keratinocytes: a possible pathogenic mechanism for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1999 Jan;79(1):9-11. [10086850](#).
- Reddy RC, Standiford TJ. Effects of sepsis on neutrophil chemotaxis. *Curr Opin Hematol.* 2010 Jan;17(1):18-24. [19864946](#).
- Res PC, Piskin G, de Boer OJ. et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 Producing CD8 T Cells in Lesional Skin Suggests Their Involvement in the Pathogenesis of Psoriasis. *PLoS One.* 2010 Nov 24;5(11):e14108. [21124836](#).
- Rohrl J, Yang D, Oppenheim JJ, Hehlhans T. Human beta-defensin 2 and 3 and their mouse orthologs induce chemotaxis through interaction with CCR2. *J Immunol.* 2010 Jun 15;184(12):6688-94. [20483750](#).
- Rottman JB, Smith TL, Ganley KG. et al. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4, and the integrin α Ebeta7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Lab Invest.* 2001 Mar;81(3):335-47. [11310827](#).
- Sabat R, Philipp S, Höflich C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007 Oct;16(10):779-98. [17845210](#).
- Sabat R, Wolk K. Research in practice: IL-22 and IL-20: significance for epithelial homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Jul;9(7):518-23. [21251229](#).
- Santegoets LA, van Seters M, Heijmans-Antonissen C. et al. Reduced local immunity in HPV-related VIN: expression of chemokines and involvement of immunocompetent cells. *Int J Cancer.* 2008 Aug 1;123(3):616-22. [18498128](#).
- Sasaki JR, Zhang Q, Schwacha MG. Burn induces a Th-17 inflammatory response at the injury site. *Burns.* 2011 Jun;37(4):646-51. [21353393](#).
- Savina A, Amigorena S. Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol Rev.* 2007 Oct;219:143-56. [17850487](#).
- Schakel K, von Kietzell M, Hansel A. et al. Human 6-sulfo LacNAc-expressing dendritic cells are principal producers of early interleukin-12 and are controlled by erythrocytes. *Immunity.* 2006 Jun;24(6):767-77. [16782032](#).
- Seo YJ, Hahm B. Type I interferon modulates the battle of host immune system against viruses. *Adv Appl Microbiol.* 2010;73:83-101. [20800760](#).
- Serbina NV, Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:421-52. [18303997](#).
- Shi Y, Liu CH, Roberts AI. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell Res.* 2006 Feb;16(2):126-33. [16474424](#).
- a. Skrzeczyńska-Moncznik J, Stefańska A, Zabel BA. et al. Chemerin and the recruitment of NK cells to diseased skin. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(2):355-60. [19543554](#).
- b. Skrzeczyńska-Moncznik J, Wawro K, Stefańska A. et al. Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Mar 6;380(2):323-7. [19168032](#).

- Soruri A, Grigat J, Forssmann U. et al. beta-Defensins chemoattract macrophages and mast cells but not lymphocytes and dendritic cells: CCR6 is not involved. *Eur J Immunol.* 2007 Sep;37(9):2474-86. [17705135](#).
- Sozzani S. Dendritic cell trafficking: more than just chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005 Dec;16(6):581-92. [15963754](#).
- Sozzani S, Vermi W, Del Prete A, Facchetti F. Trafficking properties of plasmacytoid dendritic cells in health and disease. *Trends Immunol.* 2010 Jul;31(7):270-7. [20579936](#).
- Stanley MA. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S16-22. [16219398](#).
- Stanley MA. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res.* 2009 Sep;130(3):266-76. [19901436](#).
- Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol.* 2007 Aug;82(2):244-52. [17475785](#).
- Sugaya M, Nakamura K, Mitsui H. Human keratinocytes express fractalkine/CX3CL1. *J Dermatol Sci.* 2003 May;31(3):179-87. [12727021](#).
- Tacke F, Randolph GJ. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology.* 2006;211(6-8):609-18. [16920499](#).
- Tang F, Du Q, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in antiviral immunity and autoimmunity. *Sci China Life Sci.* 2010 Feb;53(2):172-82. [20596824](#).
- Teraki Y, Miyake A, Takebayashi R, Shiohara T. Homing receptor and chemokine receptor on intraepidermal T cells in psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2004 Nov;29(6):658-63. [15550147](#).
- Teunissen MBM, Haniffa M, Collin MP. Insight into the Immunobiology of Human Skin and Functional Specialization of Skin Dendritic Cell Subsets to Innovate Intradermal Vaccination Design. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2012, Volume 351, 25-76, [link](#).
- Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jul;53(1):67-72. [15965423](#).
- Tonel G, Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells-Recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 May;41(5):963-8. [19027868](#).
- Tonel G, Conrad C, Laggner U. et al. Cutting Edge: A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. *J Immunol.* 2010 Nov 15;185(10):5688-91. [20956338](#).
- Urošević M, Dummer R, Conrad C. et al. Disease-Independent Skin Recruitment and Activation of Plasmacytoid Predendritic Cells Following Imiquimod Treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Aug 3;97(15):1143-53. [16077073](#).
- van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ, de Jong EM. Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Clin Exp Dermatol.* 1996 Sep;21(5):325-9. [9136148](#).
- van Seters M, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C. et al. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res.* 2008 Aug 15;68(16):6617-22. [18701485](#).
- van't Veer C, van den Pangaart PS, van Zoelen MA et al. Induction of IRAK-M is associated with lipopolysaccharide tolerance in a human endotoxemia model. *J Immunol.* 2007 Nov 15;179(10):7110-20. [17982103](#).
- Vermi W, Riboldi E, Wittamer V. et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J Exp Med.* 2005 Feb 21;201(4):509-15. [15728234](#).
- Vestergaard C, Just H, Baumgartner Nielsen J et al. Expression of CCR2 on monocytes and macrophages in chronically inflamed skin in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(5):353-8. [15370700](#).
- Vissers W.H.P.M., Arndtz C.H.M., Muys L. et al., Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late, *British Journal of Dermatology* 2004; 150: 852–859. [15149496](#).
- Viviano E, Giovannelli L, Martorana E. et al. Human papillomavirus is commonly present in psoriatic skin and normal skin samples from healthy subjects. *J Dermatol Sci.* 2007 Feb;45(2):141-3. [17081733](#).
- Wang F, Lee E, Lowes MA. et al. Prominent Production of IL-20 by CD68+/CD11c+ Myeloid-Derived Cells in Psoriasis: Gene Regulation and Cellular Effects. *J Invest Dermatol.* 2006 Jul;126(7):1590-9. [16645593](#).
- Weinstein GD, McCullough JL, Ross PA., Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis., *J Invest Dermatol.* 1985 Dec; 85(6): 579-83. [4067329](#).

- Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 May;16(3):241-8. [12195563](#).
- Weissenborn SJ, Hopfl R, Weber F. et al. High prevalence of a variety of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomaviruses in psoriatic skin of patients treated or not treated with PUVA. *J Invest Dermatol*. 1999 Jul;113(1):122-6. [10417630](#).
- Wolk K, Witte E, Warszawska K. et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: A novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2009 Dec;39(12):3570-81. [19830738](#).
- Woodworth CD. HPV Innate Immunity. *Frontiers in Bioscience* 7, d2058-2071, October 1, 2002. [12165480](#).
- Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN. et al. beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6, *Science*. 1999 Oct 15;286(5439):525-8. [10521347](#).
- Yoshida S, Kajitani N, Satsuka A. et al. Ras modifies proliferation and invasiveness of cells expressing human papillomavirus oncoproteins. *J Virol*. 2008 Sep;82(17):8820-7. [18579583](#).
- a. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ et al. Psoriasis Is Characterized by Accumulation of Immunostimulatory and Th1/Th17 Cell-Polarizing Myeloid Dendritic Cells. *J Invest Dermatol*. 2009 Jan;129(1):79-88. [18633443](#).
- b. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "Inflammatory" Dendritic Cells in Human Skin. *J Invest Dermatol*. 2009 Feb;129(2):302-8. [18685620](#).
- Zhang Z, Wang FS. Plasmacytoid dendritic cells act as the most competent cell type in linking antiviral innate and adaptive immune responses. *Cell Mol Immunol*. 2005 Dec;2(6):411-7. [16426490](#).
- Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in IL-22 biology. *Int Immunol*. 2011 Mar;23(3):159-63. [21393631](#).
- Ziegler-Heitbrock L. The CD14+CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007 Mar;81(3):584-92. [17135573](#).
- Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):e74-80. [20628149](#).