ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ოლიკო ნიკაჭაძე

T სუბპოპულაციების და IL-23/Th17 თანაფარდობის როლის შეფასება ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზში

სამაგისტრო პროგრამა ბიოლოგია

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის მაგისტრის ხარისხის მოსაპოვებლად იმუნოლოგიაში

ხელმძღვანელები: ნუნუ მიცკევიჩი, ბმდ. თსუ

თამარ ცერცვაძე, ბმდ. თსუ

კონსულტანტი: ქეთევან მაჭავარიანი. მმდ. თსსუ

თსუ, 2019

სარჩევი

ანოტაცია---------- 2

შესავალი----------5

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1. **ძირითადი ცნობები ფსორიაზის შესახებ**

1.1.1. ფსორიაზი და მისი ეპიდემიოლოგია საქართველოში----------6

1.1.2. ფსორიაზის ეტიოლოგია და პათოგენეზი----------7

1.1.3. ფსორიაზის ფორმები----------8

1.1.4. ფსორიაზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა---------- 11

2. **ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზი**

1.2.1. T უჯრედების როლი ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზში---------- 12

1.2.2.Th17 უჯრედები და ციტოკინები---------- ---------- 13

1.2.3. IL-23/Th17 ღერძის მოდელი ფსორიაზის დროს---------- 21

თავი 2. საკვლევი ობიექტი და კვლევის მეთოდოლოგია

2.1 კვლევის ობიექტი----------22

2.2 კვლევის მეთოდოლოგია---------- 22

თავი 3. კვლევის შედეგები და მათი განხილვა----------24

დასკვნა----------31

გამოყენებული ლიტერატურა----------31

ანოტაცია

ფსორიაზი კანის ერთ ერთი ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული დაავადებაა. მას სისტემური ხასიათი აქვს და ხშირად თან ახლავს გართულებები. დაავადებულია მოსახლეობის დაახლოებით 2% და სწორედ ამიტომ ითვლება ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ T უჯრედულ დარღვევად მსოფლიოში. დაავადების მაპროვოცირებელია, როგორც გარემო ფაქტორები, ისე ინფექციური დაავადებები, წამლები და გენეტიკური განწყობა. ბოლო წლების კვლევებით დადასტურდა ფსორიაზის აუტოიმუნური ბუნება, ფსორიაზის პათოგენეზში საკვანძო როლს ასრულებენ დამხმარე T უჯრედების სხვადასხვა კლასები. მათ შორის აღსანიშნავია Th1 და Th17 უჯრედები, რომლებიც აქტიურად მონაწილეობენ კანის ანთებითი პროცესის ინიციაციისა და ამფლიპიკაციის ფაზაში, ასევე Th22 რეზიდენტი უჯრედები, რომლებიც მეხსიერების უჯრედების როლს თამაშობენ მორეციდივე ფსორიაზისას და Th9 უჯრედები, რომლებიც ასევე ჩართულია ამ პროცესში.

სამაგისტრო კვლევის მიზანს წარმოადგენს IL-23/Th17 ღერძის როლის შეფასება ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზში ქართული პოპულაციის შენთხვევაში. დაავადების კომპლექსური ბუნებიდან გამომდინარე მნიშვნელოვანია ანთებითი პროცესის წამყვანი უჯრედებისა და ციტოკინების იდენტიფიკაცია, ამ მიზნის მისაღწევად, ჩვენ მოვხდინეთ Th17, Th22, Th9 უჯრედების რაოდენობის განსაზღვრას ფსორიაზით დაავადებულთა და ჯანმრთელ კონტროლთა პერიფიერული სისხლის ნიმუშებში; შევაფასეთ IL-17A, IL-17F, IL-22 და IL-9 ციტოკინების დონე, შესაბნამისად ვიმსჯელეთ IL-23/Th17 ღერძის ბალანსზე და მის მიზეზ-შედეგობრივ კავშირზე პროანთებითი ციტოკინების სეკრეციასთან.

კვლევის მასალა და მეთოდები: ფსორიაზის აქტიური ფორმით ახლადდიაგნოზირებულ, არანამკურნალებ პაციენტთა პერიფერიული სისხლი, კვლევა ჩატარდა გამდინარე ციტომეტრიისა და იმუნოფერმენტული ანალიზის გამოყენებით.

კვლევის შედეგების თანახმად, ფსორიაზით დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში არ აღინიშნება Th17-ის მკვეთრი მატება, Th9 უჯრედების რაოდენობა დაქვეითებულია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. Th22 უჯრედების რაოდენობა მომატებულია, რასაც განცალკევებულად ვერ მივიჩნევთ დაავადების მახასიათებლად. რაც შეეხება Th უჯრედების აქტივაციის, განსახლების, მეხსიერების ფენოტიპურ დახასიათებას, მომატებულია

ქემოკინების რეცეპტორების ექსპრესია (CCR4, CCR6, CCR10) და მეხსიერების ფენოტიპისთვის დამახასიათებელი აქტივაციის მარკერები.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფსორიაზით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში IL-23/Th17 ღერძის განმსაზღვრელი T უჯრედების და ციტოკინების პროფილური ბალანსი არ აღმოჩნდა შეცვლილი, რაც დამახასიათბელია ფსორიაზული ანთების ლოკალური კერებისთვის.

Anotation

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, which is associated with systemic inflammation and comorbidities, such as psoriatic arthritis and cardiovascular diseases and is among the most frequent T cell mediated disorders affecting about 2% of the population worldwide. Common cause of Psoriasis are environmental factors, infectious disease, antibiotics and genetic predisposition. Recently has established autoimmune nature of Psoriasis and different subclasses of T cells are playing key role in immunopathogenesis of the disease. Including Th1 and Th17 cells which are involved in initiation and amplification of the skin inflammation process, furthermore in cases of recurring Psoriasis Th22 cells are playing the role of memory cells, with the help of Th9 cells, which also are involved in this process.

The main goal of our study is to evaluate the role of IL-23/Th17 axis in the patients with Psoriasis in Georgian population. Based on the complex nature of the disease it has been important to identify the cells and cytokines which are leading the process. We have estimated the number of Th17, Th22, Th9 cells in blood samples as in the case of patients suffering from psoriasis and healthy controls. Also, we focused on the activation of IL-23/Th17 axis by evaluating the level of IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-9. We evaluated the role of IL-23/Th17 axis with association of proinflammatory cytokines.

We investigated untreated the peripheral blood of newly diagnosed patients with active Psoriasis. There were used the Flow cytometry for immunophenotyping and ELISA methodology.

According this research there was not shown dramatic increasing of Th17 cells in the peripheral blood of the patients with Psoriasis. The9 cells were decreased and Th22 cells were increased compared to the control group. The activation, expansion, homing markers and memory cells phenotyping had the different results. There was increased the expression of chemokine receptors (CCR4, CCR6, CCR10) and memory cells surface molecules.

As a conclusion, we can say that the T cellular and cytokine profile balance of IL-23/Th17 axis in peripheral blood (unlike the local psoriatic inflammation) is not characterized for Psoriasis.

შესავალი

ფსორიაზი კანის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული დაავადებაა, რომლის დროსაც კანის გარდა, ზიანდება ფრჩხილები და სახსრები. ის სისტემური ხასიათისაა და ხშირად თან ახლავს გართულებები, სულ დაავადებულია მოსახლეობის დაახლოებით 2%, რის გამოც ფსორიაზი ითვლება ყველაზე გავრცელებულ T უჯრედულ დარღვევად მსოფლიოში. დაავადების მაპროვოცირებელ ფაქტორებს, მიეკუთვნება: ფსიქიკური ტრავმები, ხანგრძლივი დაძაბულობა, ქრონიკული სტრესული მდგომარეობა, დიდი როლი აქვს ასევე ინფექციურ დაავადებებს, ფიზიკურ ტრავმებს, კანის ტრავმატიზაციას, მნიშვნელობა აქვს ინტენსიურ წამლისმიერ თერაპიას, ალკოჰოლურ ინტოქსიკაციას, კლიმატის გამოცვლას და სხვა.

ფსორიაზის განვითარებაში წამყვანი როლი ეპიდერმულ CD8+ T უჯრედებს უჭირავთ, თუმცა ფსორიაზის პათოგენეზში ასევე საკვანძო როლს ასრულებენ დამხმარე T უჯრედების სხვადასხვა კლასები. IL-23/Th17 ღერძი კი აკონტროლებს ფსორიაზული კერების პროანთებით რგოლს, რომელიც მოიცავს კერატინოციტებს, დენდრიტულ უჯრედებს და T უჯრედებს, აღსანიშნავია $\gamma\delta$ T უჯრედების როლიც, რომლებიც IL-17-ის მთავარ მაპროდუცირებლებს წარმოადგენენ და ახდენენ ფსორიაზულ კერებში ანთების შენარჩუნებას. Th1 და Th17 უჯრედები, აქტიურად მონაწილეობენ კანის ანთებითი პროცესის ინიციაციისა და ამფლიპიკაციის ფაზაში, ასევე აღსანიშნავია Th22 რეზიდენტი უჯრედები, რომლებიც მეხსიერების უჯრედების როლს თამაშობენ მორეციდივე ფსორიაზისას და შეიმჩნევა Th9 უჯრედების ჩართულობაც ამ პროცესში.

კვლევის მიზნები და ამოცანები: ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა T უჯრედული პროფილისა და IL23/Th17ღერძის თანაფარდობის შეფასება ფსორიაზით დაავადებული პირების ქართულ პოპულაციაში. ამ მიზნის მისაღწევად, ჩვენ შევასრულეთ შემდეგია მოცანები:

ამოცანა 1. Th17, Th22, Th9 უჯრედების რაოდენობის განსაზღვრა ფსორიაზით დაავადებულთა და კონტროლთა სისხლის ნიმუშებში IL-17, IL-22 და IL-9 ციტოკინების დონის შეფასებით.

ამოცანა 2. Th17, Th22, Th9 უჯრედების აქტივაციის, ექსპანსიის და განსახლების დადგენა CCR4, CCR6, CCR10 ფენოტიპური ანალიზის მეშვეობით.

კვლევისთვის შერჩეული იქნა დიაგნოზირებული, მაგრამ არანამკურნალევი პაციენტები. მიღებული შედეგების გაანალიზება მოხდა გამდინარე ციტომეტრიის საშუალებით. ექსპერიმენტული სამუშაო შესრულდა თბილისის სახ. უნივერსიტეტის იმუნოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის კათედრაზე არსებული ლაბორატორიის ბაზაზე.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1. ძირითადი ცნობები ფსორიაზის შესახებ

1.1.1. ფსორიაზი და მისი ეპიდემიოლოგია საქართველოში

ფსორიაზი (ბერძნ. psoriasis — ქავილი, მუნი) — ადამიანის კანის ერთ-ერთი გავრცელებული ქრონიკული, მულტიფაქტორული დაავადება. მას თან სდევს კანის აქერცვლა და ანთებითი ცვლილებები. დაავადება მოიცავს თითქმის მთელ სხეულს, ამავდროულად, ის კონტაგიოზური არაა. თანაბრად გვხვდება ორივე სქესის ინდივიდებში და ვლინდება 10-დან 40 წლამდე ასაკში.

ფსორიაზის მკურნალობა თანამედროვე მედიცინის აქტუალური პრობლემაა. იგი მსოფლიოში გავრცელებული კანის ერთ-ერთი დერმატოზია. ბოლო წლებში მსოფლიოს ყველა ქვეყანაში და საქართველოშიც საგრძნობლად იმატა ფსორიაზის რაოდენობამ. 2000-2015 წლებში კანისა და ვენსნეულებათა ს/კ ინსტიტუტის მიერ ჩატარებული ანალიზით დერმატოზებს შორის მისი ხვედრითი წილია 3,0-3,5%-ია. საქართველოში მისი გამოვლინება უმთავრესად სტრესის ფონზე ხდება. აღნიშნული დაავადება საზღვარგარეთ, უმთავრესად, საფრანგეთსა და ამერიკაშია გავრცელებული. ამერიკაში მის წარმოშობას ხორცით კვებას უკავშირებენ, საფრანგეთში კი – ჭარბი სასმელის მიღებას.”

ამასთან, ისევე, როგორც სხვა კანის ქრონიკული დაავადებები, ფსორიაზიც იწვევს კოსმეტიკურ ცვლილებებს, რაც უარყოფითად მოქმედებს პაციენტის ფსიქო-ემოციურ მდგომარეობაზე. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ პაციენტთა 30%-ს ახასიათებს სუიციდისკენ მიდრეკილება, დეპრესია (Richards HL., et al. 2004). ამის, გამო, ფსორიაზი არამარტო მედიკო-ბიოლოგიური, არამედ მწვავე სოციალური პრობლემაც არის. ყოველივე ზემოთ ჩამოთვლილი ფსორიაზის შესწავლის საკითხს კიდევ უფროა ქტუალურს ხდის.

1.1.2. ფსორიაზის ეტიოლოგია და პათოგენეზი

ფსორიაზის კვლევას დიდი ხნის ისტორია აქვს. ჯერ კიდევ ჩვენსწელთაღრიცხვამდე ჰიპოკრატე თავის ნაშრომში „Corpus Hippocraticum" აღწერს ამ დაავადებას. თუმცა მაშინაც და დღესაც დაავადების ეტიოლოგია და პათოგენეზი უცნობია. ბევრი ფაქტი მიუთითებს, რომ ფსორიაზი გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ერთობლივი ზემოქმედების შედეგია. ბოლო ხანებში განსაკუთრებით დიდი როლი ენიჭება გენეტიკურ აბერაციებს(Henseler T., 1997). ისინი ნანახია სხვადასხვა ქრომოსომაში, რომელთა უმრავლესობა ასოცირებულია სხვა აუტოიმუნურ და ანთებით დაავადებებთან, როგორიცაა ეგზემა, ასთმა და სხვა. ერთ-ერთი გენი, რომელიც იქნა იდენტიფიცირებული არის PSOPS1. ეს არის ერთ-ერთი იმ რამოდენიმე გენიდან, რომელიც არეგულირებს _ როგორ უნდა ებრძოლოს ინფექციებს იმუნურმა სისტემამ.

1972 წელს დამტკიცდა ფსორიაზისათვის მე-6 ქრომოსომის HLA რეგიონის პოტენციური როლი (Russell T.J., et al., 1972). მოგვიანებით შემოგვთავაზეს მულტიპლეტური ლოკუსები სხვადასხვა ქრომოსომებზე: 1, 2, 4, 8, 16, 17, და 20 (Ramoz N., et al., 1999). ითვლება, რომ ფსორიაზის ფენოტიპს გენების კომპლექსი განსაზღვრავს. მკვლევარების ყურადღება ძირითადად MHC 1 კლასის რეგიონზე , განსაკუთრებით, HLA-Cw6 ალელზე ფოკუსირდება.

დაავადების საწინააღმდეგოდ მიღებული იმუნოსუპრესული პრეპარატების დადებითი ეფექტის გამოვარაუდობენ, რომ დაავადების პირველადი პათოგენეზური ფაქტორი შეიძლება იმუნოლოგიური იყოს. გარემო ფაქტორებს შეუძლია ფსორიაზის პროვოცირება ან გამწვავება. მაგალითად, ფსორიაზი შეიძლება განვითარდეს ტრავმის ადგილზე (კებნერისფენომენი), ან ოპერაციის შემდეგ. დაავადების პროვოცირებას შეიძლება ხელი შეუწყოს დამწვრობამ, ნაკაწრმა, ან ჭრილობამ. აგრეთვე, წამლისმიერმა ალერგიულმა რეაქციებმა, ვირუსულმა ინფექციამ და ზოგიერთი მედიკამენტების (მაგ. ანტიმალარიული პრეპარატები, ლითიუმი, ბეტა-ბლოკატორები, ინტერფერონ-ალფა,) და ასევე სისტემური კორტიკოსტეროიდების გამოყენებამ. ფსორიაზული გამონაყარი შესაძლებელია გაჩნდეს ზედა სასუნთქი გზების სტრეპტოკოკული ინფექციების გადატანის შემდეგ. არსებობს სხვა ფაქტორებიც, რომელთაც შეუძლიათ ფსორიაზის გამწვავება, მათ მიეკუთვნება სტრესი, ალკოჰოლი, მუდმივი ემოციური დაძაბულობა.

1.1.3. ფსორიაზის ფორმები

დაავადებას სხვადასხვა კლინიკური ფორმა ახასიათებს. ფსორიაზის ტიპის მიხედვით კანის დაზიანებები გარეგნულად განსხვავებულია. დაავადების ფენოტიპერება დაფუძნებულია ტრადიციულად ჰისტო-მორფოლოგიურ მონაცემებზე და წარმოადგენს კლასიფიკაციის საფუძველს. განიხილავენ კლინიკურად ფსორიაზის შემდეგ ვარიანტებს: ბალთოზური, ლაქოვანი, პუსტულარული, ინვერსიული, წვეთოვანი და ერითროდერმული.

ბალთოვანი ფსორიაზი ყველაზე ხშირად გავრცელებული ფორმაა. ფსორიაზული ბალთა წარმოადგენს შემოსაზღვრულ წრიულ ან ოვალურ ინფილტრირებულ ჰიპერემიულ გამონაყარს, რომელიც დაფარულია მოვერცხლისფრო-თეთრი ქერცლით. ლაქები და პაპულები ნელ-ნელა იზრდებიან, შეიძლება გაერთიანდეს, ხოლო ქერქი, რომელიც ქატოსებრია, შეიძლება ჩამოიფცქვნას. მოგვიანებით შუაში ჩნდება რგოლები, რომლებიც გაიშლება, ერთმანეთს შეუერთდება და რვაკუთხედის, გვირილის, ან სხვადასხვა ფორმებს იღებს. ფსორიაზული ბალთები ძირითადად ლოკალიზებულია იმ ადგილებში, სადაც კონტაქტი მეტია: თავის თმიან მიდამოში (ყურების უკან), კიდურების მომხრელ ზედაპირებზე (უპირატესად იდაყვებზე და მუხლებზე), დუნდულებზე, გავის არეში და სასქესო ორგანოებზე. შეიძლება დაზიანება აღინიშნებოდეს ფრჩხილებზე, ფრჩხილების დაზიანება აღენიშნება პაციენტთა 30-50% და კლინიკურად წააგავს სოკოვან ინფექციას. ფრჩხილის დაზიანება ხშირად წინ უსწრებს კანზე გამონაყარს და შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ფრჩხილის ფირფიტაზე სათითესმაგვარი ჩანაჭდევებით, ონიქოლიზისით, ფრჩხილქვეშა ჰიპერკერატოზით, დაზოლვით, სისხლჩაქცევებით და სხვ. ასევე ფსორიაზული ბალთები გვხვდება წარბებზე, იღლიებში, ჭიპისა და ანოგენიტალურ მიდამოებში. დაავადებისთვის ქავილი დამახასიათებელი არ არის.

სურათი 1. ბალთოვანი ფსორიაზი

სხვა კლინიკური ფორმებიდან მნიშვნელოვანია ფსორიაზული ართრიტი, რომელიც პაციენტთა 5-10% აღენიშნება და შეიძლება გამოხატული იყოს ერთი ან რამდენიმე სახსრის ანთებით. ახასიათებს სახსრების დეფორმაცია.

სურათი 2. ფსორიაზული ართრიტი

ერითროდერმული ფსორიაზის (ექსფოლიაციური ფსორიაზული დერმატიტი) შემთხვევაში კანი დაფარულია ნაზი ქერცლებით და კანის მთელი საფარი არის წითელი. ხასიათდება გამონაყარის გენერალიზებით, რომელსაც ახასიათებს კანის ტკივილი. ზოგიერთ შემთხვევაში ტიპური ფსორიაზული გამონაყარი შეიძლება არც იყოს. მას შეიძლება თან ახლდეს ზოგადი სისუსტე და საჭირო იყოს სტაციონარული მკურნალობა. ფსორიაზის ამ ფორმას ხშირად იწვევს სისტემური სტეროიდების გამოყენება.

სურათი 3. ფსორიაზული ერითროდერმია

ნაოჭების ფსორიაზი ჩვეულებრივ უფროსი ასაკის ავადმყოფებში გვხვდება და შედარებით იშვიათია. იგი აზიანებს ინტერტრიგინოზულ არეებს, იღლიის, სარძევე ჯირკვლის და საზარდულის არეების ჩათვლით. გამონაყარი წარმოდგენილია ბრტყელი, წითელი ელფერის, მკვეთრად შემოსაზღვრული ლაქების სახით, რომელსაც გააჩნია მაცერირებული ზედაპირი, რის გამოც ხშირია მეორადი ინფიცირება.

სურათი 4. ნაოჭისებური ფსორიაზი

გენერალიზებული პუსტულარული ფსორიაზი ხშირია სტეროიდების გამოყენებისას, რომელსაც თან ახლავს სისუსტე. პუსტულები სგასკდომის შემდეგ ხდება კანის დესქვამაცია და ახალი პუსტულების წარმოქმნდა. პუსტულოზური ფსორიაზი (ხელისა და ფეხის გულების პუსტულოზი) აღწერილია ძირითადად თამბაქოს მწეველებში. გამონაყარი გამოვლინდება ხელის და ფეხის გულებზე ერითემატოზულ ფონზე განლაგებული სტერილური პუსტულებით სახით (ბარბერის ფსორიაზი), ან მთელს სხეულზე (ვონ ცუმბუშის ტიპი), რომელთა მთლიანობის დარღვევის შემდეგ წარმოიქმნება ქერცლი.

სურათი 5. გენერალიზებული პუსტულარული ფსორიაზი

წვეთისებური ფსორიაზი გვხვდება ახალგაზრდა ასაკში, ვითარდება მწვავედ, განსაკუთრებით ყელის მწვავე სტრეპტოკოკული ინფექციის შემდეგ. ასევე მისი გაჩენა ასოცირებულია სისტემური სტეროიდების გამოყენებასთან. იგი ლოკალიზებულია სხეულზე და კიდურებზე გაფანტულად მდებარე მცირე ზომის, 2-5მმ დიამეტრის პაპულების სახით.

სურათი 6. წვეთოვანი ფსორიაზი

1.1.3. ფსორიაზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა

ფსორიაზს ახასიათებს პროცესის სეზონურობა. გაუარესება ზამთრის პერიოდში, და მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ზაფხულობით (ზამთრის ტიპი) და იშვიათად – პირიქით (ზაფხულის ტიპი). ფსორიაზის ტიპიური კლინიკური სურათის დროს დიაგნოსტირება რთული არა რის. დამახასიათებელია ფსორიოზული ტრიადა: სტეარინული ლაქა, ტერმინალური აპკები, წერტილოვანი სისხლდენა. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ხელისა და ფეხისგულის ფსორიაზის დროს სოკოს მიკროსკოპული გამოკვლევები. ართრიტის დროს რენტგენოგრაფია და რათქმაუნდა პათომორფოლოგიური კვლევა. დიფერენციალური დიაგნოზი ტარდება პაპულოზურ სიფილისთან. ფსორიაზის კლინიკური ფორმის მიმდინარეობის სიმძიმის ხარისხის დადგენის, მკურნალობის ოპტიმალური გეგმის და მისი შედეგების შეფასებისათვის აუცილებელია გამოითვალოს ფსორიაზის გავრცელებისა და სიმძიმის ინდექსი PASI (Psoriasis Area and Severity Index). ინდექსი გამოიხატება მთლიანი რიცხვებით 0-72-მდე. PASI=(ერითემას+დესქვამაცია+ინფილტრაცია)×დაზიანებული ფართობი×წონითი კოეფიციენტი). ჩატარებული მკურნალობის შეფასება ხდება ინდექსი PASI-ის პროცენტული შემცირებით. ზოგადად მიღებულია PASI-50, PASI-75, PASI-90, რომელიც შეესაბამება ინდექსის 50%; 75%; 90% შემცირებას. ფსორიაზის მიმდინარეობის სიმძიმის დადგენისათვის მნიშვნელოვანია დაზიანებული ფართობის ინდექსის BSA (Body Surface Area) განსაზღვრა. BSA < 5% მსუბუქი; 5% >BSA<10% საშუალო; BSA >10% მძიმე.

მკურნალობის პროცესში მნიშვნელოვანია დიეტა. ცხოველური ცხიმების და ნახშირწყლების, ცხარე საკვების, ალკოჰოლის აკრძალვა. სტაციონარულ სტადიაში – ავტოჰემოთერაპია, ულტრაიისფერი დასხივება. ასევე, კურორტული მკურნალობა, მზის

აბაზანები. უკანასკნელ წლებში ფართოდ გამოიყენება ფოტოქიმიოთერაპია, ჰემოსორბცია, პლაზმაფერეზი.

1.2. ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზი

1.2.1.T უჯრედების როლი ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზი

ფსორიაზი ქრონიკული, მულტიფაქტორული ბუნების ერითემატოზულ-სქვამოზური დერმატოზია, რომელიც ხასიათდება ეპიდერმისის ბაზალური უჯრედების ჰიპერპროლიფერაციით, კერატინიზაციის პროცესის დარღვევით, დერმაში ანთებითი რექაციებით და ცვლილებებით სხვა და სხვა ორგანოებსა და სისტემებში. რაც განაპირობებს კანის და მისი დანამატების, ლორწოვანი გარსისა და სახსრების დაზიანებას. ფსორიაზს განიხილავენ როგორც სისტემურ დაავადებას(Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н.1999). დაავადების დროს ხდება იმუნიტეტის უჯრედული რგოლის გააქტივება, ეფექტორული T ლიმფოციტების რაოდენობის და მათი კანში აქტივაციის მომატება. ვარაუდობენ, რომ ამ ტიპის ლიმფოციტები სიგნალს ღებულობენ დენდრიტული უჯრედებიდან და ყალიბდება აუტოიმუნური რეაქციისათვის დამახასიათებელი მანკიერი წრე, სადაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ბაზალური და წვეტიანი უჯრედების აპოპტოზის გაძლიერებას. ეს იწვევს პროლიფერაციას, კანის ლიმფოიდურ-უჯრედოვანი ფილტრაციას და მეოთხე ტიპის დაყოვნებული ჰიპერმგრძნობელობის იმუნურ რეაქციას, რაც ართულებს ფსორიაზის მკურნალობას.

ფსორიაზის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია T ლიმფოციტების და მისი სუბპოპულაციების დისრეგულაცია, რაც სხვა ქსოვილოვანი ფაქტორების და ეპიდერმიოციტებში პათოლოგიური ძვრების ინიცირებას იწვევს.

1986 წელს ვალდიმარ სონმა (Valdimarsson H., et al., 1986) შემოგვთავაზა ჰიპოთეზა, რომ ფსორიაზის დროს კერატინოციტების პროლიფერაციის ინიციაცია ხორციელდება T-უჯრედების ინფილტრაციისა და აქტივაციის თანხლებით. მოგვიანებით, იმუნოდეფიციტურ თაგვებზე კვლევებმა უჩვენა, რომ T-ლიმფოციტებს შესწევთ უნარი ნორმალურ კანში გამოიწვიონ ფსორიაზული პაპულების განვითარება (Wrone-Smith T., Nickoloff B.J., 1986). ასევე იმუნოსუპრესორების ფართო სპექტრის გამოყენებამ, კლინიკურ ცდებში დაადასტურა T-

ლიმფოციტების ფსორიაზის განვითარებაში მონაწილეობა (Bata-Csorgo Z., et al., 1995, Ellis C.N., et al., 1986,).

ფსორიაზის განვითარების იმუნოლოგიური მოდელი ასეთია. პერიფერიულ ლიმფურ სისტემაში CD4+ T უჯრედები ურთიერთქმედებენ ანტიგენპრეზენტირებელ უჯრედებთან (APC) აქტივირებული, კანში შეღწევის უნარის მქონე CD4+ T უჯრედების წარმოქმნით, რომლებიც შემდგომში გადაადგილდებიან დერმაში და ეპიდერმისში და მონაწილეობენ ლოკალურ ადაქტივირებული APC უჯრედების გენერაციაში. ეს უჯრედები შესაბამისად ინტრაეპიდერმალური CD8+ უჯრედების აგზნებას იწვევენ. აქტივირებული CD8+T უჯრედები ხასიათდებიან პროლიფერაციისა და ციტოკინების ზრდის ფაქტორების პროდუქციის უნარით, რომლებიც შემდგომში ფსორიაზული პაპულების წარმოქმნის ჯაჭვური რეაქციის ინიციაციას იწვევენ. მაშასადამე, ორი უჯრედის თანმიმდევრული ურთიერთქმედება იწყება CD4/APC და გრძელდება APC/CD8 პასუხით. ასეთი ურთიერთქმედება 3 სხვა და სხვა ტიპის იმუნოციტს (CD4+ T უჯრედებს, CD8+ T უჯრედებს და APC) შორის შემოსაზღვრულია დროში და სივრცეში და ფსორიაზის კონცეპტუალურ ბაზისს ქმნის.

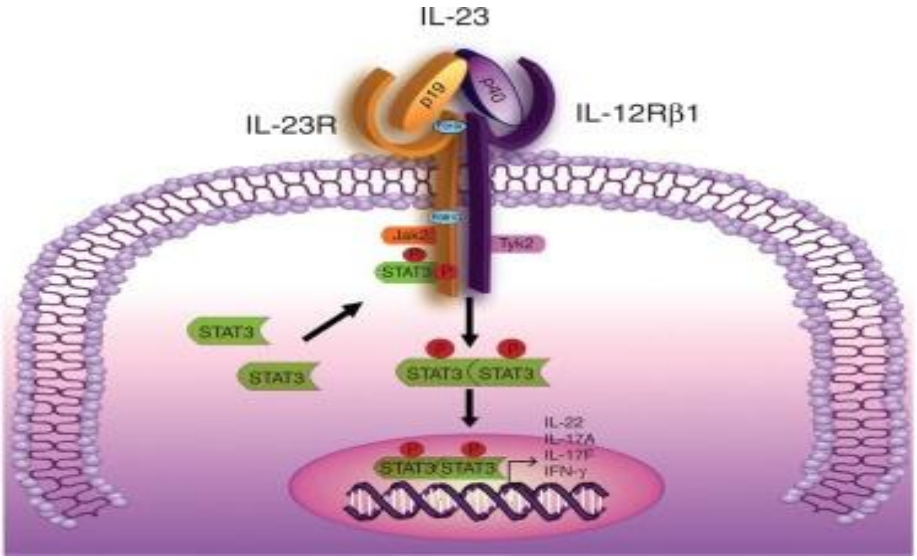
1.2.2. Th17 უჯრედები და ციტოკინები

მიიჩნევა, რომ ფსორიაზის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ანთებითი მედიატორების არანორმალური წარმოება. თაგვებსა და ადამიანებში ჩატარებულ კვლევებში, ყურადღება მიიქცია T helper უჯრედების ახალმა ქვეპოპულაციამ, რომელიც ნაწილობრივ ხასიათდებოდა IL-17-ის წარმოებით და შესაბამისად, მათ Th17 უჯრედები ეწოდათ. ჩვენგან ვიხილავთ უკანასკნელ კლინიკურ კვლევებს, რომლებიც მიზნად ისახავს ფსორიაზის პათოგენეზში IL-23 / Th17 ღერძის დამოკიდებულებას.

გარდა ამისა, Th17 უჯრედების განვითარება და შენარჩუნება უკავშირდება IL-23-ს, რომელიც არის აუტოიმუნურ პროცესებში საკვანძო ინიცირების ციტოკინი (Bettelli et al., 2007; Kastelein et al., 2007). ფსორიაზიან ავადმყოფებში და აუტოიმუნური პროცესებში Th17 უჯრედების ფუნქციური როლის დადასტურებასთან ერთად იზრდება ინტერესი IL-23 / Th17 ღერძის (Blauvelt, 2008). ამიტომაც განვიხილავთ IL-23/Th17 ღერძის აგებულებას და ფუნქციებს,

ფსორიაზის პოტენციურ დისრეგულაციას და ნოელ-თერაპიის მიზანმიმართულ პერსპექტივას IL-23/Th17 ღერძზე გათვლით.

IL-23 აღმოაჩინეს 2000 წელს ოპპმანისა და თანამშრომლების მიერ(Oppmann et al., 2000). მათ აღმოაჩინეს ახალი ცილა IL-23p19, რომელსაც არ ქონდა ბიოლოგიური აქტივობა, მაგრამ, IL-12-ის IL-12p40 სუბერთეულთან ერთად ჩამოყალიბდა ახალი ჰეტეროდიმეტრიული ციტოკინი, რომელსაც მათ IL-23 დაარქვეს. IL-23 აღმოჩენილი იქნა თაგვისა და ადამიანის მონოციტებში, მაკროფაგებში, დენდრიტულ უჯრედებში (DCs), T უჯრედებში, B უჯრედებსა და ენდოთელური უჯრედებში. IL-23 უკავშირდება და სიგნალს იძლევა მისი ჰეტეროდიმეტრული რეცეპტორის კომპლექსის მეშვეობით IL-12Rβ1 და IL-23R სუბერთეულით(Parham et al., 2002). ვინაიდან IL-12Rβ1 ასევე IL-12 რეცეპტორის ნაწილიცაა, IL-23R უნიკალურია IL-23 რეცეპტორების კომპლექსით. IL-23R გამოხარტულია მეხსიერებას T უჯრედებში. NK T უჯრედები, მონოციტები და DC-ები უერთდებიან მას IL-23ით (Belladonna et al., 2002). იხ. სურათი 7.



სურათი 7 აღწერა. IL-23 სასიგნალო გზა. IL-23 არის ჰეტეროდიმერული ციტოკინი, რომელიც შედგება p40 და p19 სუბერთეულებისგან. იგი კრავს IL-23 რეცეპტორების კომპლექსს IL-12Rβ1 და IL-23R სუბერთეულებთან, რომლებიც დაკავშირებულია Jak ცილებთან, Tyk2 და Jak2-თან. IL-23 რეცეპტორების კომპლექსი მიიღება IL-23R უჯრედშიდა დომენში მდებარე თიროზის ნარჩენების ფოსფორილიზებით ჯაკ-2ის საშუალებით. ფოსფორილებული თიროზინის ნარჩენები ემსახურება როგორც დოკ საიტი STAT3

მოლეკულებისთვის, რომლების თავის მხრივ ასევე ფოსფორილირებულია. Phospho-STAT3 ცილების ჰომოდიმერიზაცია და გადატანა ბირთვში იწვევს ისეთი ციტოკინების ტრანსკრიპციას, როგორიცაა IL-17A, IL-17F, IL-22 და IFN-γ. ნაჩვენები იქნა რომ ხდება ამინომჟავის ჩანაცვლებები. არგინინი ნაცვდება გლუტამინით (R381Q) და ლეიცინი პროლინით (L310P), IL-23R სუბერთეულებში.

ორივე IL-12Rβ1 და IL-23R ჯაჭვს არ გააჩნიათ შიდაუჯრედული აქტივობა და სასიგნალო ფუნქციას ასრულებენ უჯრედშიდა ცილებთან დაკავშირებით. IL-12RB1 უკავშირდება ჯაკ-ის ოჯახის წევრს, Tyk2, ხოლო IL-23R- ის კი Jak2. IL-23 სტიმულაციის შედეგია ლიგანდით ინდუცირებული აუტოფოსფორილირება და რეცეპტორთან ასოცირებული ჯაკ-ის ტრანსფფოსფორმირება. ჯაკ-ის რთავს თიროზინის ნარჩენის ფოსფორილირებას, რომელიც შიდაუჯრედულ დომენშია განლაგებული. ეს ფოსფორილირებული თიროზინის ნარჩენები ემსახურება სიგნალის გატარებას და ტრანსკრიპციას (STAT) მოლეკულების აქტივატორისს, რომელიც თავის მხრივ, ასევე ფოსფორიალდება. განსაკუთრებით, IL-23 ააქტიურებს STAT-ის ამსპექტრს IL-12, STAT1, STAT3, STAT4 და STAT5 თუმცა, STAT3 არის მთავარი სასიგნალო მოლეკულა IL-23 სასიგნალო გზაზე, ხოლო STAT4 კი - IL-12 გზაზე. როცა გააქტიურდება STAT3 ჰომოდიმერი, ის გადადის ბირთვში, სადაც ის უკავვშირდება დნმ-ს სამიზნე გენის პრომოტორის უბანში.

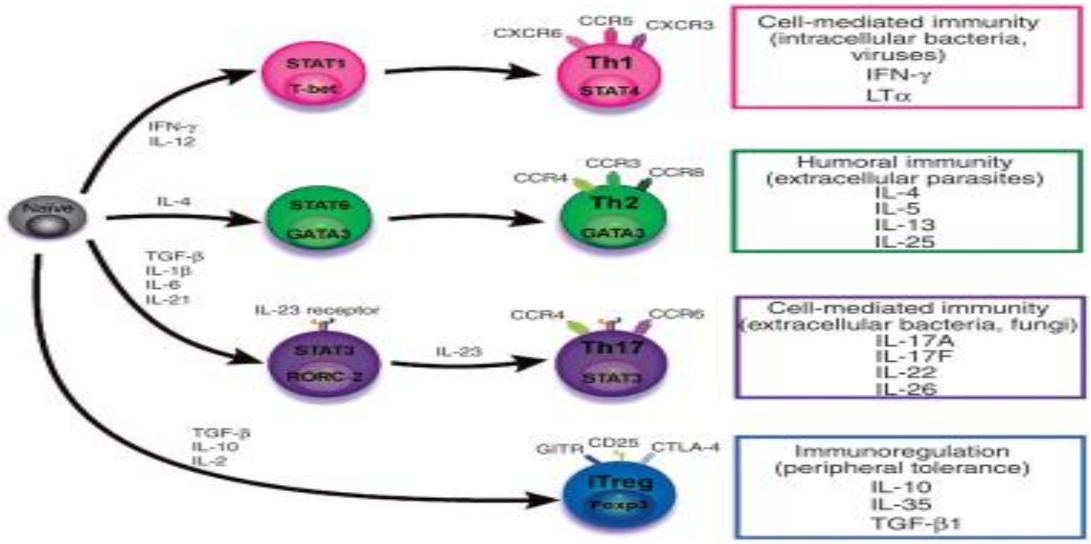
IL-23ს უკვე უკავშირებდნენ აუტოიმუნური ანთების პათოგენეზს. ადრეული კვლევების მიხედვით, IL-23p19ს ექსპრესია ტრანსგენური თაგვების ქსოვილებში დაკავშირებული იყო მცირე მასასთან, უშვილობასა და ნაადრევი სიკვდილთან. აღსანიშნავია, რომ თაგვებს რომლებსაც ქონდათ დეფიციტი IL-23p19 და IL-12p40 სუბერთეულების, მაგრამ ქონდათ IL-12p35 სუბერთეული, იყვნენ რეზისტენტული აუტოიმუნური ცხოველური მოდელები.

მომდევნო კვლევებმა აჩვენა, რომ IL-23 ხელს უწყობს IL-17-ის, IL-17A-ს და სხვა პროანთებითი ციტოკინების წარმოებას (Aggarwal et al., 2003; Harrington et al., 2005;). $CD4^+$ უჯრედები მნიშვნელოვანი იმუნური რეაგირებისა და ანთებითი დაავადებების რეგულატორებია. სპეციფიკური ანტიგენით გააქტიურების შემდეგ, ანტიგენს სპეციფიკური $CD4^+$ T უჯრედები დიფერენცირებიან ეფექტორულ უჯრედებად და წარმოქმნიან მათ სპეციფიკურ ციტოკინებს. Th1-ის უჯრედებითვის ესენია IFN-γ და ლიმფოტოქსინს, რომლებიც ჩართულია ბაქტერიების და ვირუსების საწინააღმდეგო იმუნიტეტში. მათი მომწიფება

დამოკიდებულია IL-12-ის არსებობასთან და მთავარი მარეგულირებელი ტრანსკრიბციის ფაქტორის T-bet-ის აქტივაციასთან. Th2 უჯრედები წარმოადგენენ IL-4, IL-5, IL-13 და IL-25 (IL-17E), რომლებიც იწვევენ რეაქციებს პარაზიტებისა და ჰელმინთების წინააღმდეგ. IL-4 და ტრანსკრიფციის ფაქტორი GATA-3 წარმოადგენს Th2 დიფერენცირების ძირითად რეგულატორებს. საინტეერესოა, რომ იმუნური სისტემის აქტივაცია Th1 პასუხის დროს თავის და სხვა ანტიგენებზე შეუძლია გამოიწვიოს ავტოიმუნური პროცესები, ხოლო Th2-ის პასუხი იწვევს ასთმას და ალერგიას.

Th17 უჯრედები წარმოადგენენ ეფექტორულ CD4+ T უჯრედების პირველ ახალ ხაზს, რომელიც აღწერილია მოსმანის და მისი თანაშრომლების მიერ 1986 წელს. IL-17A თავდაპირველა დაღწერილია, როგორც გააქტიურებული მეხსიერების CD4+ T უჯრედების (Fossiez et al., 1996) პროდუქტი, მაგრამ დუარტემ და მისმა თანამშრომლებმა პირველად მიუთითა 2000 წელს, რომ IL-17A წარმოება უჯრედები არ შეიძლება კლასიფიცირებული იქნას კლასიკური Th1/Th2 პარადიგმის მიხედვით. თეორიას რომლის თანახმადაც IL-17-ის მაწარმოებელი T უჯრედები არიან განსხვავებული ხაზი, შეუძლია გაამარტივოს IL-23 ფუნქციის კვლევა (Aggarwal et al., 2003). IL-23 დეფიციტურ თაგვებში CIA(collagen-induced arthritis) და EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis) რეაზისტენტობა დამოკიდებულია IL-17-ის მაწარმოებელი T უჯრედების არარსებობასთან. მიუხედავად ამისა აქ არიან IFN-γ-მაწარმოებელი Th1 უჯრედები. ეს უკანასკნელნი პასუხისმგებელი არიან აქ მიმდინარე ავტოიმუნურ პროცესებზე (Murphy et al., 2003;). გამოვლენილია, რომ IL-17-მაპროდუცირებელი უჯრედებში უნიკალური წინაანთებითი მედიატორების პატერნის ექსპრესია - IL-17A, IL-17F, IL-6, CCL20 და GM-CSF (Langrish et al., 2005). ბოლო წლების მანძილზე ციტოკინები და სასიგნალო გზები, რომლებიც ჩართული არიან Th17-ის დიფერენციაციაში არიან შესწავლის ობიექტები ადამიანშიც და თაგვებშიც. თავდაპირველი in vivo დაკვირვებებით თაგვებში , მხოლოდ IL-23 არაა საკმარისი რომ წარმართოს Th17 ის დიფერენციაცია გულუბრყვილო T უჯრედიდან თუ ისინი არ აქესპრესირებენ IL-23Rს; ამ შემთხვევაში ისინი წარმოქმნიან Th17 პოპულაციას. ფაქტობრივად, TGF-β1 (transforming growth factor), IL-6, IL-21 და შემდგომ IL-23-თან ერთად იწყებს გულუბრყვილო $CD4^+$ T უჯრედის დიფერენციაციას (Bettelli et al., 2006; Mangan et al., 2006;). ეს აღმოჩენა იყო გასაოცარი რადგანაც TGF-β1 ცნობილია მარეგულირებელი T უჯრედების პოტენციური სუპრესორული ფუნქციით (Chen et al., 2003). მათი განმარტების თანახმად, Th17 უჯრების განვითარება არა რის დაკავშირებული ტრანსკრიფციის ფაქტორების

ჩართვასთან Th1/Th2 დიფერენციაციისას. საპირისპიროდ, ორივე in vitro და in vivo პირობებში Th17 დიფერენციაციისთვის საჭიროა, რომ გაიზარდოს უნიკალური ხაზ-სპეციფიური ტრანსკრისციის ფაქტორის **ROR γt** (რეტინოიდთან დაკავშირებული კენტი რეცეპტორი γt), კენტი ნუკლეარული რეცეპტორის წარმოების ზრდა (Ivanov et al., 2006; Zhou et al., 2007). უფრო მეტიც **STAT3**-ის აქტივაცია (Mathur et al., 2007; Yang et al., 2007), რომელიც შედის **RORα** ბირთვულ კენტ რეცეპტორში (Yang et al., 2008b) და ასევე **AHR** (aryl hydrocarbon receptor) არის მნიშვნელოვანი ამ პროცესში.



სურათი 8. T helper(Th) და T რეგულატორ(Treg) უჯრედების დიფერენციაცი ა გულუბრყვილო CD4+ უჯრედიდან. Th1 უჯრედის დიფერენციაცია მიმდინარეობს IL-12-ის არსებობისას, რომელიც ააქტიურებს მთავარ ტრანსკრპციის რეგულატორ, T-bet, ფაქტორს STAT1-ით. სრულად მომწიფებული Th1 უჯრედი ექსპრესირებს ქემოკინების რეცეპრტორებს CXCR6, CXCR3 და CCR5 და აწარმოებს IFN-γ და ლიმფოტოქსინს STAT4-ის მეშვეობით. ესენი არიან დაკავშირებული უჯრედშორის იმუნიტეტთან, ბაქტერიების და ვირუსების წინააღმდეგ. Th2 უჯრედები დამოკიდებულია IL-4, STAT6, და GATA-3-ის წარმოებაზე და ათავისუფლებს IL-4, IL-5, IL-13, და IL-25-ს. Th2 აექსპრესირებს ქემოკინების რეცეპტორს, CCR3, CCR4, და CCR8 და არის მნიშვნელოვანი პარაზიტების საწინააღმდეგოდ იმუნიტეტის ფორმირებაში. Th17 უჯრედები საჭიროებს TGF-β1 და პრეანთებით ციტოკინებს (IL-1β, IL-6, და/ან IL-21) რომ დიფერენცირდეს გულუბრყვილო CD4+უჯრედიდან. IL-23 ის მზარდ გამოყოფას უჯრედი პასუხობს IL-23 ის რეცეპტორების გაზრდით. ადამიანის Th17 უჯრდები აწარმოებენ IL-17A, IL-

17F, IL-22, და IL-26 და ეს თამაშობს მნიშვნელოვან როლს მასპინძელი-ექსტრაუჯრედული პათოგენის წინააღმდეგ და ავტოიმუნურ პროცესში. მათი ზედაპირული მარკერები შეიცავს ქემოკინების რეცეპტორს, CCR4, CCR6, და შესაძლოა CD161-საც. გარდა ეფექტორული T უჯრედისა, გულუბრყვილო CD4+ T უჯრედი შეიძლება გარდაიქმნას T რეგულატორ (Treg) უჯრედებად და მას ექნება IL-2 და TGF-β1 ან IL-10. T რეგულატორ (Treg) უჯრედებზე წარმოდგენილია იმუნოსუპრესიული ციტოკინები, TGF-β1, IL-10, და IL-35 და აექსპრეირებს ზედაპირულ მარკერებს GITR, CD25, და CLTA-4. განსხავებით თიმუსში წარმოშობილი T რეგულატორული უჯრედებისგან, რომლებიც ასევე აექსპრესირებს Foxp3.

ადრეული კვლევებით ნაჩვენებია ადამიანის Th17 უჯრედები იწარმოება გულუბრყვილო CD4+ უჯრედებისგან toll-like რეცეპტორისგან გააქტიურებული მონოციტების არსებობისას. (Evans et al., 2007) და ასევე ისეთი წინა ანთებითი ციტოკინებისგან როგორიცაა IL-1βდა IL-6 მარტო, ან IL-23 თან კომბინაციაში. კერძოდ IL-1β საკმარისია, რომ დაიწყოს RORC variant 2-ის ექსპრესია, რომლის ჰომოლოგიც ადამიანში არის RORγt და IL-17A და IFN-γს პროდუქტი, რომლებიც IL-6 და IL-1β ერთად ადამიანში იწვევენ IL-17A-ს წარმოქმნას. მაგრამ მათ შორის არაა IFN-γ. ანალიზმა აჩვენა, რომ IL-17A-ს მაწარმოებელი უჯრედები აექსპრესირებენ ქემოკინების რეცეპტორებს, CCR6 და CCR4, მაშინ, როდესაც IFN-γ/IL-17-ის მაწარმოებელი უჯრედები აექსპრეირებენ CCR6 და CXCR3-ის გენებს (Acosta-Rodriguez et al., 2007b). ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, CD161 უჯრედები აექსპრესირებენ IL-17A მაწარმოებელ გენებს და არიან ახალი ზედაპირული მარკერები Th17-ისთვის (Cosmi et al., 2008). ყველაზე რთული ასპექტი ადამიანის Th17-ის ბიოლოგიის დადგენაში არის TGFβ-1როლი. მიუხედავად ამისა აღიარებულია ადამიანის Th17-ის დიფერენციაციისთვის TGFβ-1 აუცილებელობა. (O'Garra et al., 2008). თავდაპირველად ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ TGFβ-1 არ ემსახურება Th17-ის,17-ად დიფერენცირებას, მაგრამ თრგუნავს IL-17A წარმოებას დოზა-დამოკიდებული ინჰიბირებით. (Chen et al., 2007; Wilson et al., 2007). ბოლო კვლევებით ასევე დადგინდა, რომ ადამიანებში ასევე საჭიროა TGFβ-1-ის დაბალი დონეან IL-2-ის (Yang et al., 2008a), IL-1βდა IL-23 (Manel et al., 2008), IL-1β, IL-23, და IL-6 (Volpe et al., 2008) თანხლება, რომ CD4+ T გარდაიქმნას Th17 უჯრედად. მიუხედავად, იმისა, რომ მათი დასკვნები განსხვავდება პრეანთებით მედიატოერების ერთობლივ როლზე, მათ ერთად უჩვენეს ეს და იგივე არის თაგვებშიც (Zhou et al., 2008), რომ TGF-β1-ის დაბალი კონცენტრაცია სხვა თანდართულ ციტოკინებთან ერთად აუცილებელია ადამიანის Th17-ის დიფერენციაციისთვის. ფაქტია, რომ TGF-β1-ის დაბალი დონე და ისეთი წინა

ანთებითი ციტოლინების როგორიცაა IL-1β, IL-6, IL-21 და IL-23 (Manel et al., 2008; Yang et al., 2008a) არის პრომოტორი IL-23R-ის ექსპრესიისთვის, ამგვარად ხდება დიფერენცირება Th17 ეფექტორული უჯრედების ხაზის. ხოლო როცა მაღალია დონე TGF-β1, არ სინთეზირდება ანთებითი ციტოკინები და შესაბამისად ეს აინჰიბირებს Th17-ს. ამგვარად ხდება ორგანიზმში T უჯრედების რაოდენობის რეგულირება. (Manel et al., 2008). 2008 წელს გამოიყენეს განსხვავებული მიდგომა ძირითად გენეტიკურ კვლევაში და საბოლოოდ დაადასტურეს, რომ სხვა ციტოკინებს შორის IL-23 აუცილებელია Th17 წარმოებითვის (De Beaucoudrey et al.2008). ამასთანავე ტარდება პარალელური კვლევები Th17-ის ინჰიბიტორების შესასწავლად. როგორც აღინიშნა, ორივე Th1 (IFN-γ) და Th2 (IL-4) ციტოკინები თრგუნავს Th17 დიფერენცირებას (Harrington et al., 2005; Park et al., 2005). სულ ცოტა ხნის წინ, აღმოაჩინეს, რომ IL-25 , რომელიც ადრე ცნობილი იყო როგორც IL-17E და რომელიც ჩართული იყო Th2-ის პასუხში (Angkasekwinai et al., 2007), აქვს ნეგატიური რეგულაციის როლი Th17უჯრედებისთვის IL-1β და IL-23 ექსპრესიის გზით DC (დენდრიტული უჯრედების) მიერ (Kleinschek et al., 2007). მსგავსად , IL-27, რომელიც ეკუთვნის IL-6-ის ოჯახს, ასევე მონაწილეობას იღებს Th17 ინჰიბირებაში. (Batten et al., 2006; Stumhofer et al., 2006)

მრავალი კვლევით დადასტურდა, რომ IL-17A-ს გარდა, Th17 შეუძლია აწარმოოს IL-17F, IL-22 და IL-26, ასევე IL-6, IL-21, TNF-α, და IFN-γ (Chen et al., 2007). დღეისთვის IL-17A, IL-17F, და IL-26 იწოდებიან სპეციფიურ Th17 ციტოკინებად.

ადამიანის IL-17A არის IL-17-ის ციტოკინების ოჯახის წევრი, რომელიც შეიცავს ექვს წევრს IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E და IL-17F-ს. ძალიან მცირე ცოდნაა IL-17B, IL-17C და IL-17D ზე, რომლებიც არ იწარმოებიან T-უჯრედების მიერ. IL-17E-ს სახელი გადაერქვა და IL-25 ჰქვია, ხოლო IL-17F-ს კი ბევრი მსგავსება აქვს IL-17A-სთან (Weaver et al., 2007). ამრიგად Th17 ძირითადად IL-17A-ს წყაროები არიან. სხვა მხრივ IL-17A-ს შეიძლება შეიცავდეს CD8+ უჯრედები (Shin et al., 1999), γδ-TCR უჯრედები (Roark et al., 2008), და CD8+ უჯრედები (Shin et al., 1999), (Roark et al., 2008), და Natural killer T უჯრედები (Rachitskaya et al., 2008). IL-17F-ს 50%-იანი ჰომოლოგია აქვს IL-17A-სთან და ორივე ციტოკინს შეუძლია შეიკრას IL-17A-IL-17F ჰეტეროდიმერად (Liang et al., 2007). ისინი აინდუცირებენ მრავალი პრეანთებითი ციტოკინის (მაგალითად IL-1β და IL-6 კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტორს (colony-stimulating factors) მაგალითად GM-CSF და გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორს) ქემოკინებს (CXCL8, CXCL1, და CXCL10) სხვა და სხვა უჯრედებიდან

მონოციტები/მაკროფაგებიდან და ეპითელური უჯრედებიდან. შესაბამისად, IL-17A და IL-17F-ს პოტენციურად შეუძლიათ მობილიზება, რეკრუტირება და აქტივაცია ნეიტროფილების. ამრიგად ისინი ჩართული არიან თანდაყოლილ და შეძენილ იმუნურ პასუხში (Weaver et al., 2007).

IL-22 არის ასევე IL-10 ციტოკინების ოჯახის წევრი და ძირითადად იწარმოება T და Natural killer უჯრედებისგან. არც აქტიურ და არც მოსვენებულ მდგომარეობაში არ იღებს მონაწილეობას იმუნურ პასუხში. საოცარია რომ, ქსოვილების უჯრედები ჩვენი სხეულის ბუნებრივ ბარიერებში - კანში, თირკმლებში, გამომყოფ და სასუნთქ სისტემაში არიან სამიზნეები ამ უჯრედების. IL-22-ის ფუნქცია არის ანტიმიკრობული დაცვის დროს ქსოვილის დაცვა დაზიანებისაგან და არაიმუნური ქსოვილის რეორგანიზაცია, მაგალითად ეპითელიუმის, კერატოციტების ტერმინალური დიფერენცია (Wolk and Sabat, 2006).

Th17 უჯრედების ანალიზმა გამოავლინა უნიკალური და მნიშვნელოვანი როლი ამ ციტოკინების ექსტრაუჯრედული პათოლოგიებით გამოწვეული ინფექციების დროს, ორგანიზმის დაცვაში. IL-17R დეფიციტური თაგვები იყვნენ ძალიან მგრძნობიარე გრამ უარყოფითი ბაქტერიული ინფექციების, *Klebsiella pneumoniae*, და სოკოს *Candida albicans* მიმართ (Ye et al., 2001). გარდა ამისა ისეთი ინფექციის მიმდინარეობისას, როგორიცაა *Bacteroides fragilis* (Chung et al., 2003), *Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis* (Infante-Duarte et al., 2000), და სხვადასხვა სოკოს სახეობებისას(LeibundGut-Landmann et al., 2007), გვაფიქრებინებს, რომ Th17 პასუხი არის სამიზნესპეციფიური პათოგენებისთვის.

ჰომეოსტაზის მდგომარეობის მიხედვით IL-17A არის უკიდურესად მცირე რაოდენობით ადამიანის სისხლის შრატში, ზოგჯერ არც კი იზომება. როდესაც არის მისი ჭარბი რაოდენობა შრატში და ქსოვილებში უნდა ვივარაუდოთ, რომ იქ იქნება ნაწლავის ანთებითი დაავადებები, MS და RA; (Kotake et al., 1999). მსგავსად, IL-22 მაწარმოებელი უჯრედებიც არიან წარმოდგენილი ნაწლავებში ანთებადი რეგიონში, მაგრამ არ გვხვდებიან ნორმალური ლორწოვანის შემადგენლობაში (Andoh et al., 2005). IL-22-ს გაზრდილი რაოდენობა, არის აღწერილი სინოვიალურ სითხეში და სინოვიალური სითხის მონონუკლეარულ უჯრედებში რევმატოიდული ართრიტის დროს.

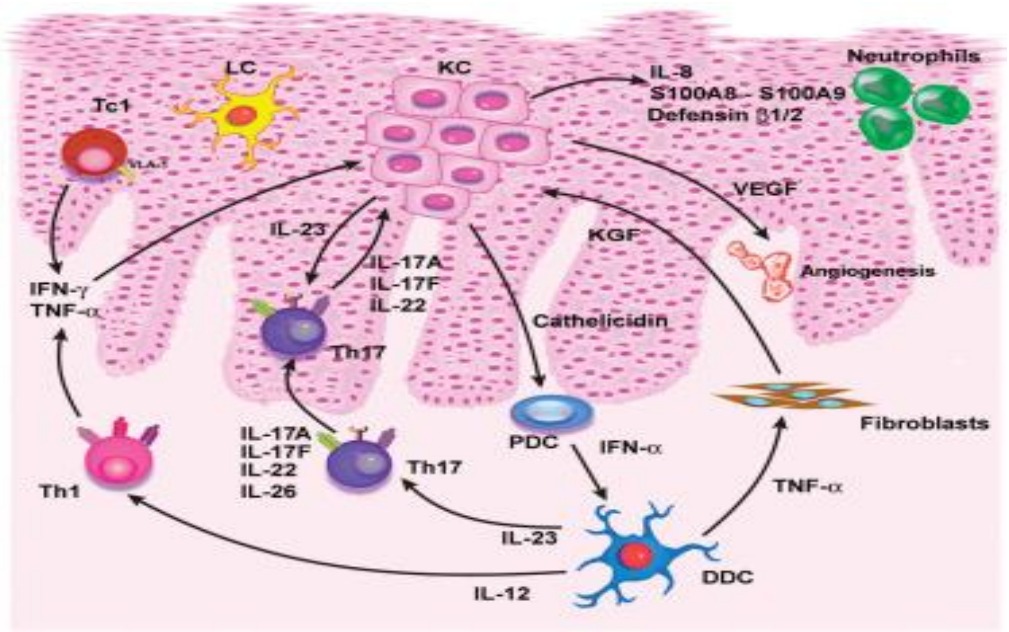
მთავარი ციტოკინი რომელიც გამომუშავდება Th17 უჯრედის მიერ არის IL-22. IL-22 ისევე, როგორც IL-17, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12p40 და IL-12 დონის მომატება არის შემჩნეული

ფსორიაზიან K14/VEGF ხაზი სტრანსგენური თაგვებში, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate მკურნალობის შემდგომ (Hvid et al., 2008).

რაც შეეხება IL-9 პირველად იქნა აღწერილია 1980-იან წლებში. იგი იწარმოება Th9 უჯრედების, NKTუჯრედები, Th2 უჯრედები, Th17 მიერ. IL-9 არის ციტოკინი (უჯრედული სიგნალის მოლეკულა), რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სხვადასხვა პათოგენის წინააღმდეგ იმუნიტეტის ჩამოყალიბებაში. დადასტურდა მისი როლი ალერგიული, კანისა და ნაწლავის ანთებითი პროცესების დროს. ეს ციტოკინი ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციას და ხელს უშლის აპოპტოზს. ციტოკინი ფუნქციონირებს IL-9-ს რეცეპტორთან (IL9R) დაკავშირების შემდეგ და მოქმედებს ისეთ სასიგნალო მოლეკულებზე, როგორიცაა STAT1, STAT3 და STAT5.

1.2.3. IL-23/Th17 ღერძის მოდელი ფსორიაზის დროს

როგორც კვლევები გვიჩვენებს IL-17A და IL-22 მთავარი მედიატორებია კანი სანთებაში, მიბმული არიან Th17 პათოლოგიასთან , რაც ხელს უწყობს ფსორიაზის პათოგენეზს. IL-23/Th17 ღერძის მოდელი ფსორიაზის დროს, აერთიანებს კარგად გამოხატულ ტიპი 1 ანთებით პროცესს და მასში Th1, Tc1 (cytotoxic T cell type-ლიმფოციტები და დენდრიტული უჯრედები არიან მთავრი წამყვანნი (Lew et al., 2004). ტიპი-1 მოდელის ფსორიაზის მოლეკულების სპექტრში წამყვანი არის IL-12, რომელიც იწარმობა დენდრიტულ უჯრედებში, TNF-α, და IFN-γ, თავისუფლდება Th1 და Tc1 ლიმფოციტებით, კერატოციტებში მათი პროლიფერაციის ზრდით. როგორც წესი ფსორიაზის ფოლაქში Th1 ლიმფოციტი არის ლოკალიზებული დერმაში, ხოლო Tc1 კი ნაპოვნია უმეტესად ეპიდერმისში. ის აექსპრესირებს α1β1 ინტეგრინს (VLA-1, very late antigen-1), რომელიც მიბმულია ბაზალურ მემბრანასთან (Conrad et al., 2007). საბოლოოდ შეიძლება ითქვას, რომ ფსორიაზის ფოლაქში დერმულ-დენდრიტული უჯრედებია აწრმოებენ ორივე IL-12 და IL-23, რომელიც იმართება შერეული ტიპი-1/Th17 ინფილტრაციით და ეს ინტერაქციაში აკერატოციტებთან, ფიბრობლასტათან, ეპითელურ უჯრედთან და ნეიტროფილთან, რომლებიც ქმნიან ფსორიაზის ფოლაქებს.



სურათი 9. IL-23/Th17 ღერძის მოდელი ფსორიაზის დროს

თავი 2. საკვლევი ობიექტი და კვლევის მეთოდები

2.2.1. კვლევის ობიექტი

კვლევისთვის შერჩეული იყო არანამკურნალები, ახლად დიაგნოზირებული 15 პაციენტის და იგივე ასაკის 12 საკონტროლო ჯგუფის პერიფერიული სისხლი; მასალა მოწოდებული იქნა კლინიკა ,,კურაციოდან"; ეთიკური ნორმების დაცვით; კვლევის ფარგლებში პაციენტებს ჩაუტარდებათ სკრინინგი კანის სინჯზე და შერჩეული იქნა პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებოდათ ფსორიაზის აქტიური ფორმა.

2.2.2.კვლევის მეთოდოლოგია

პირველ ეტაპზე ხდება, საკვლევი პერიფერიული სისხლის ლიზისი. საკვლევი მასალის ლიზირება მოხდა ლიზისის ხსნარის გამოყენებით (BD Biosciences), მიღებული უჯრედების დათვლა ხდებოდა ჰემოციმეტრში. $1x10^6$ უჯრედები გადატანილი იყო 5მლ-იან პროპილენის FACS სინჯარებში. უჯრედების გარეცხვა ხდებოდა FACS ბუფერში (PBS, რომელიც შეიცავს 1% BSA, 0.1% NaN3, 0.05mM EDTA). შეღებვისთვის გამოყენებული იყო

შესაბამის ფლუოროქრომთან კონიუგირებულ ანტისხეულები და ხსნარის საერთო მოცულობა დაიყვანება 100მლ-მდე FACS ბუფერის გამოყენებით. მომდევნო ეტაპს წარმოადგენდა უჯრედების ფენოტიპირება: შეღებვისთვის გამოყენებული იყო შემდეგი მონოკლონური ანტისხეულები (mAbs): CD69; CD3, CD4, CCR6 (CD196), CCR4 (CD194), CCR10. შესაბამისი მონოკლონური ანტისხეულებით შეღებვის შემდგომ ნიმუშებს უტარდებათ ანალიზი გამდინარე ციტომეტრიისსაშუალებით (FACScan, BD). Th17, Th22, Th9 უჯრედების პროპორცია შეფასდა როგორც CD3 T უჯრედული პოპულაციის კომპონენტი.

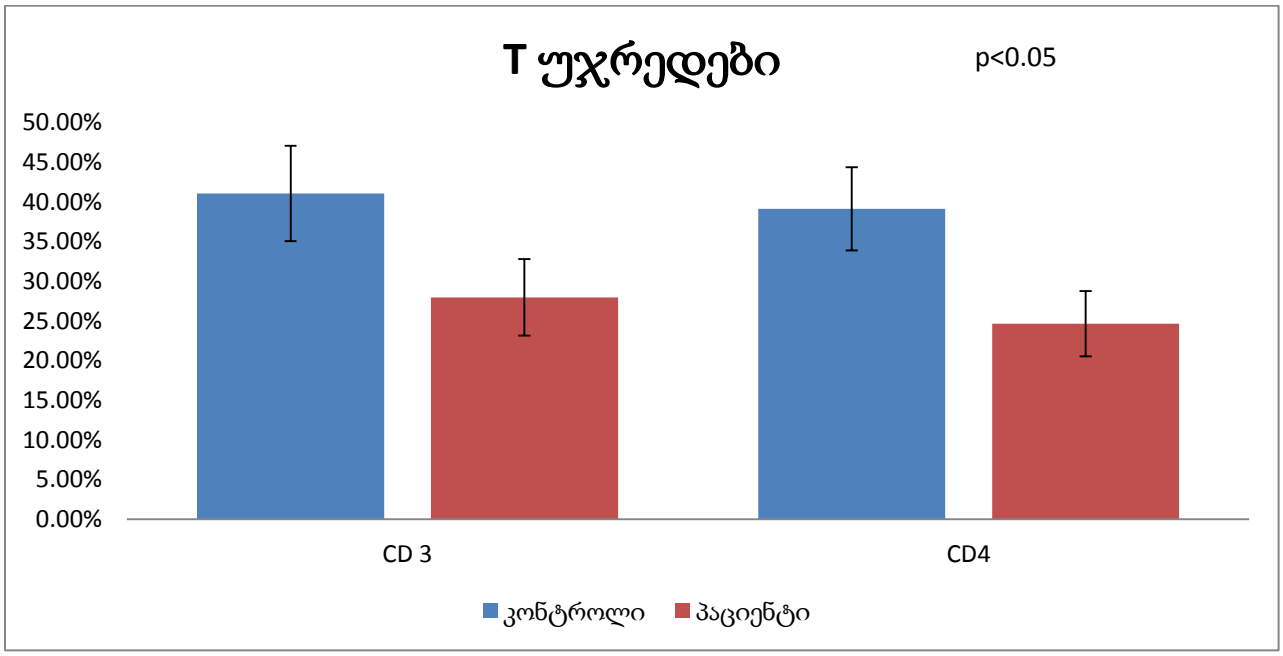
კვლევის მომდევნო ეტაპს წარმოადგენდა შიდაუჯრედული IL-17, IL-22 და IL-9 დონის შეფასება. თავდაპირველად საკვლევი პერიფერიული სისხლის ლიზირება მოხდა ლიზის ხსნარის გამოყენებით (BD Biosciences), მიღებული უჯრედების დათვლა ხდებოდა ჰემოციმეტრში. $1x10^6$ უჯრედები გადატანილი იყო 5მლ-იან პროპილენის FACS სინჯარებში. უჯრედების გარეცხვა ხდებოდა FACS ბუფერში (PBS, რომელიც შეიცავს 1% BSA, 0.1% NaN3, 0.05mM EDTA). შეღებვისთვის გამოყენებული იყო შესაბამის ფლუოროქრომთან კონიუგირებულ ანტისხეულები და ხსნარის საერთო მოცულობა დაიყვანება 100მლ-მდე FACS ბუფერის გამოყენებით. შემდგომ ეტაპზე, უჯრედების ინკუბაცია ხდებოდა 15 წუთით ოთახის ტემპერატურაზე სიბნელეში, ორჯერ ირეცხებოდა FACS ბუფერით და ხელახლა შეივსო 300 მლ1x CellFix (BD Biosciences) ბუფერით. უჯრედების იდენტიფიკაციისთვის, გამოყენებული იყო თაგვის ანტი-ადამიანის მონოკლონალურ ანტისხეულები (mAbs): IL-17, IL-22 და IL-9. ფიქსაციის შემდგომ ნიმუშებს ჩაუტარდათ ფენოტიპური ანალიზი გამდინარე ციტომეტრიის საშუალებით (FACScan, BD).

კვლევის მიღებული შედეგები გამოისახება T უჯრედული პოპულაციიდან ათვლით პროცენტებში და მიღებული მონაცემები შეფასებულია სტატისტიკურად დამუშავების შემდგომ.

თავი 3. კვლევის შედეგები დ ამათი განხილვა

კვლევის ფარგლებში მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავების საფუზველზე მიღებული შედეგები ხაზს უსვამს იმ ფაქტს, რომ ფსორიაზი წარმოადგენს ქრონიკულ აუტოიმუნური დაავადებას და არ ხასიათდება დაავადების გენერალიზირებული მიმდინარობით. კვლევის შედეგად პერიფერიულ სისხლში მიღებული მონაცემები, როგორც T უჯრედული პროფილის, ისე IL23/Th17 ღერძის ფუნქციური აქტივობის დონის მაჩვენებლები, საგრძნობლად განსხვავდება ანთების კერაში (კანზე არსებული ფსორიაზული ბალთები) ლიტერატურული მონაცემობით მიღებული შედეგებისაგან.

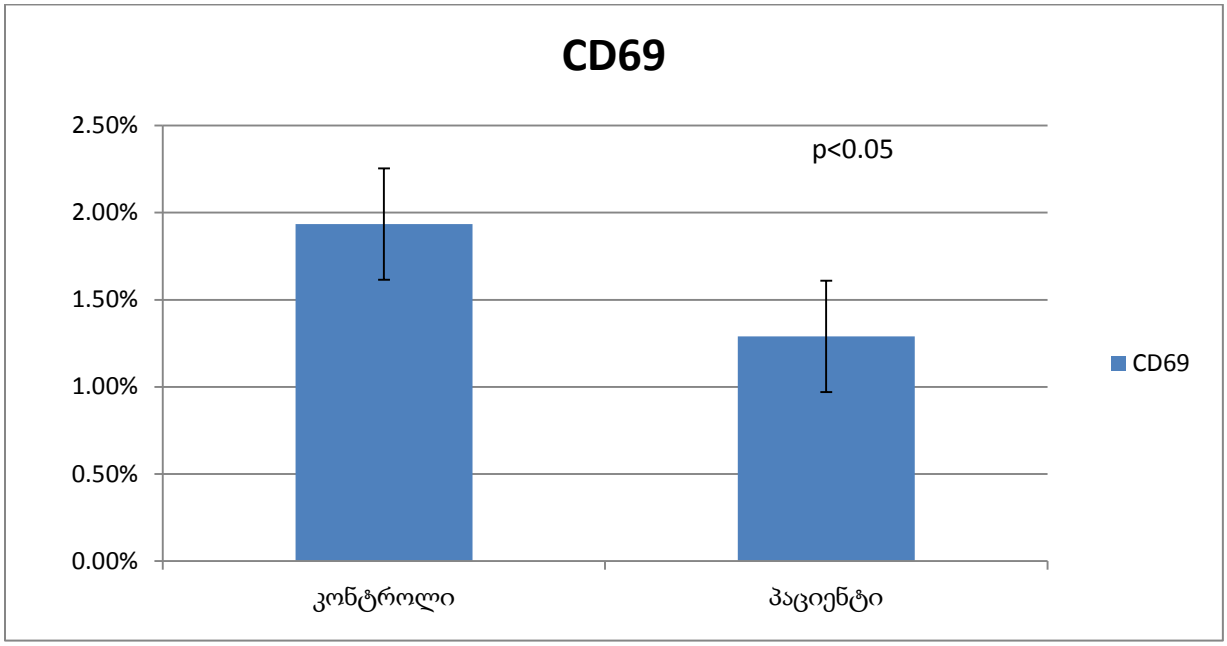
კვლევებმა აჩვენა, რომ ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა პერიფერიულ სისხლში არ შეიმჩნება იმუნური უჯრედული ბალანსის ნორმიდან მკვეთრი გადახრა.



დიაგრამა 1.CD3 და CD4 უჯრედების ექსპრესიის შეფასება ფსორიაზით დაავადებულ პირებში

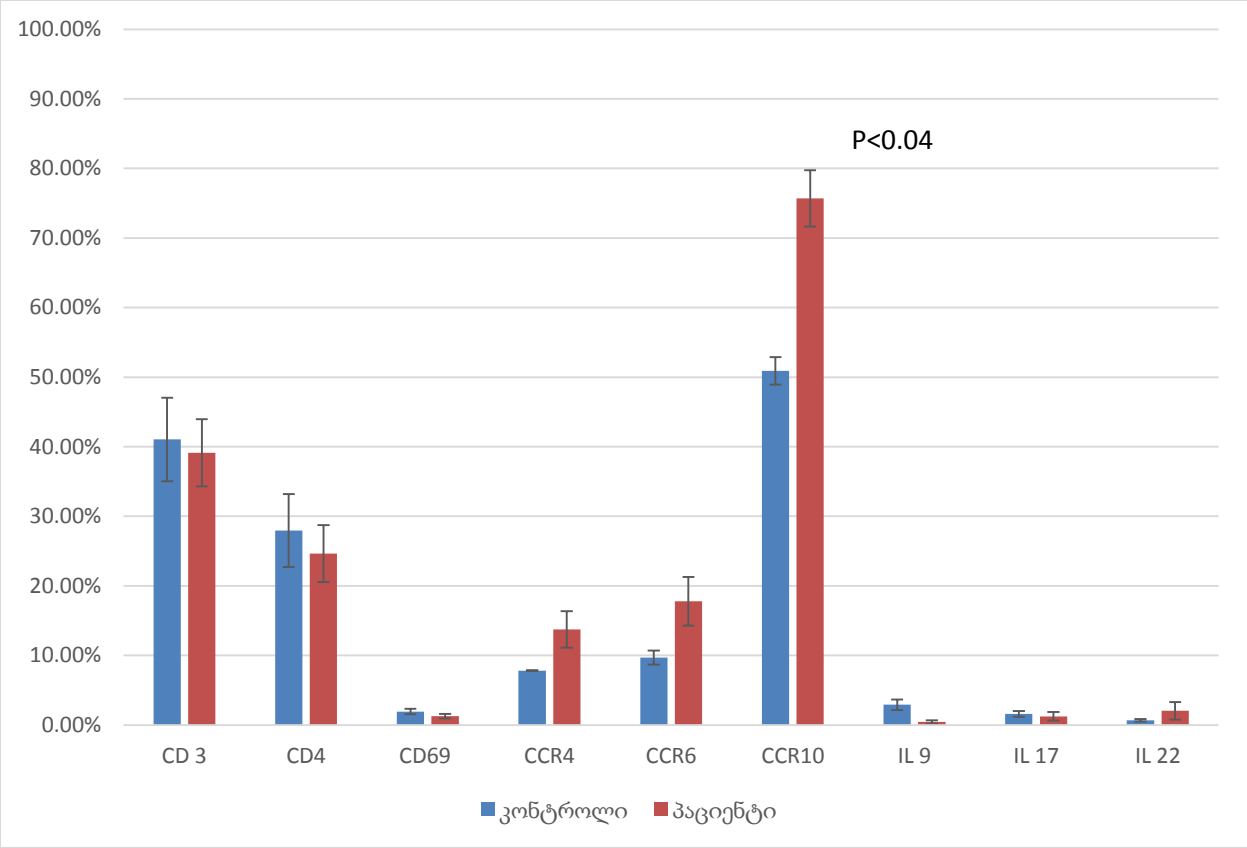
მიღებული შედეგების საფუძველზე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ფსორიაზით დაავადებული პირებში თითქმის არ შეიმჩნევა CD3 უჯრედების ექსპრესიაში ცვლილება, რაც არცაა გასაკვირი, რადგან ფსორიაზი წარმოადგენს ქრონიკული ანთების პირონბებში მიმდინარე დაავადებას, შესაბამისად T ლიმფოციტების რაოდენობის ცვლილება თითქმის არ შეინიშნება პერიფერიულ სისხლში. აღსანიშნავია, რომ კონტროლებისგან განსხვავებით

პაციენტებში შემცირებულია CD4 უჯრედების ექსპრესიის დონე, ეს უკანასკნელი შესაძლოა განპირობებული იყოს T დამხმარე ლიმფოციტების მობილიზებით ანთების კერაში, კერძოდ ფსორიაზულ ბალთებში, რასაც შესაძლოა გამოეწვია მათი რაოდენობის ნაწილობრივი კლება ფსორიაზით დაავადებულთა პერიფერიულ სისხლში.



დიაგრამა 2. T დამხმარე უჯრედებში CD69 აქტივაციის მარკერის ექსპრესიის შეფასება.

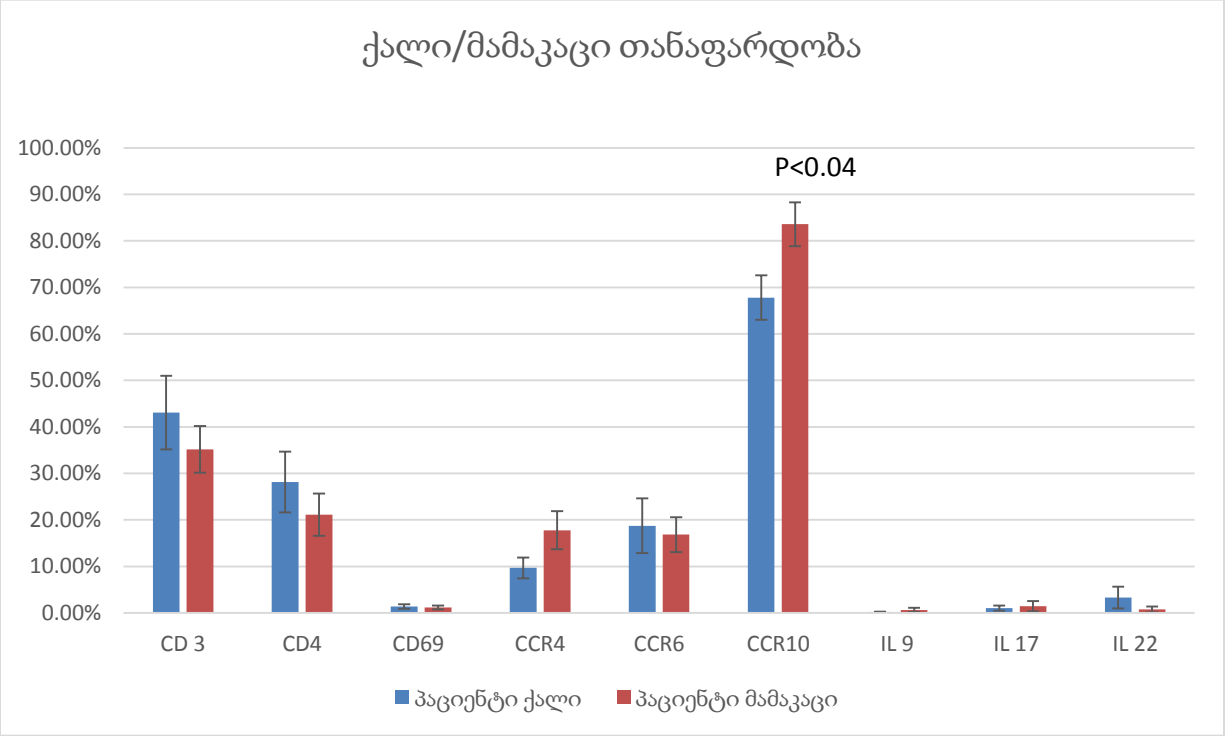
ცნობილია, რომ CD69 წარმოადგენს T უჯრედების აქტივაციის მარკერს, ამასთანავე უკანასკნელი კვლევების საფუძველზე ნავარაუდებია, რომ ფსორიაზული ანთების კერაში CD69 მარკერის დაქვეითება მიიჩნევა დადებით პროგნოზულ მარკერად, მისი აქტივაცია კი იწვევს Th17 T უჯრედებზე ისეთი პროანთებითი ინტერლეიკინების ექსპრესიის მომატებას, როგორიცაა IL-22 (D. Cibrian et al.,2016). თუმცა კვლევის ფარგლებში გამოიკვეთა, რომ T დამხმარე უჯრედებში CD69 ექსპრესიის დონე ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ნიმუშებში, კონტროლთან შედარებით მცირედ, მაგრამ მაინც დაქვეითებულია. როგორც ჩანს, პერიფერიულ სისხლშიCD69-ს, როგორც პროანთებითი მარკერის როლი, არაა მკვეთრად გამოხატული.



დიაგრამა 3.კონტროლსა და ფსორიაზით დაავადებული პირების პერიფერიული სისხლის ნიმუშებში CD3, CD4, CD69, ინტერლეიკინებისა და ქემოკინური რეცეპტორების ექსპრესიის შეფასება.

მიღებული შედეგების საფუძველზე ერთი შეხედვით ჩანს, რომ, CD3, CD4, CD69, IL-9, IL-17-ის დონე უფრო დაბალია ფსორიაზით დაავადებული პირების პერიფერიული სისხლის ნიმუშებში კონტროლთან შედარებით. ქემოკინების რეცეპტორების (CCR4, CCR6, CCR10) და IL-22-ს ექსპრესიის დონე კი ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ნიმუშებში კონტროლებთან შედარებით მომატებულია.

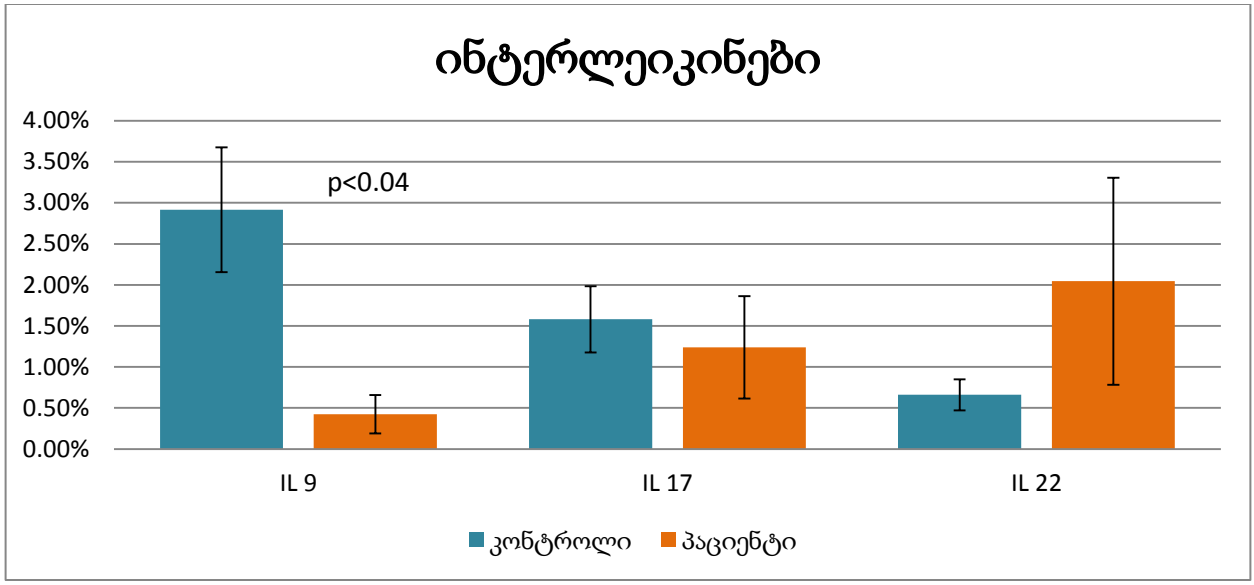
.



დიაგრამა 4. ფსორიაზით დაავადებული ქალისა და მამაკაცის პერიფერიული სისხლის ნიმუშებში CD3, CD4, CD69, ინტერლეიკინებისა და ქემოკინური რეცეპტორების ექსპრესიის შეფასება.

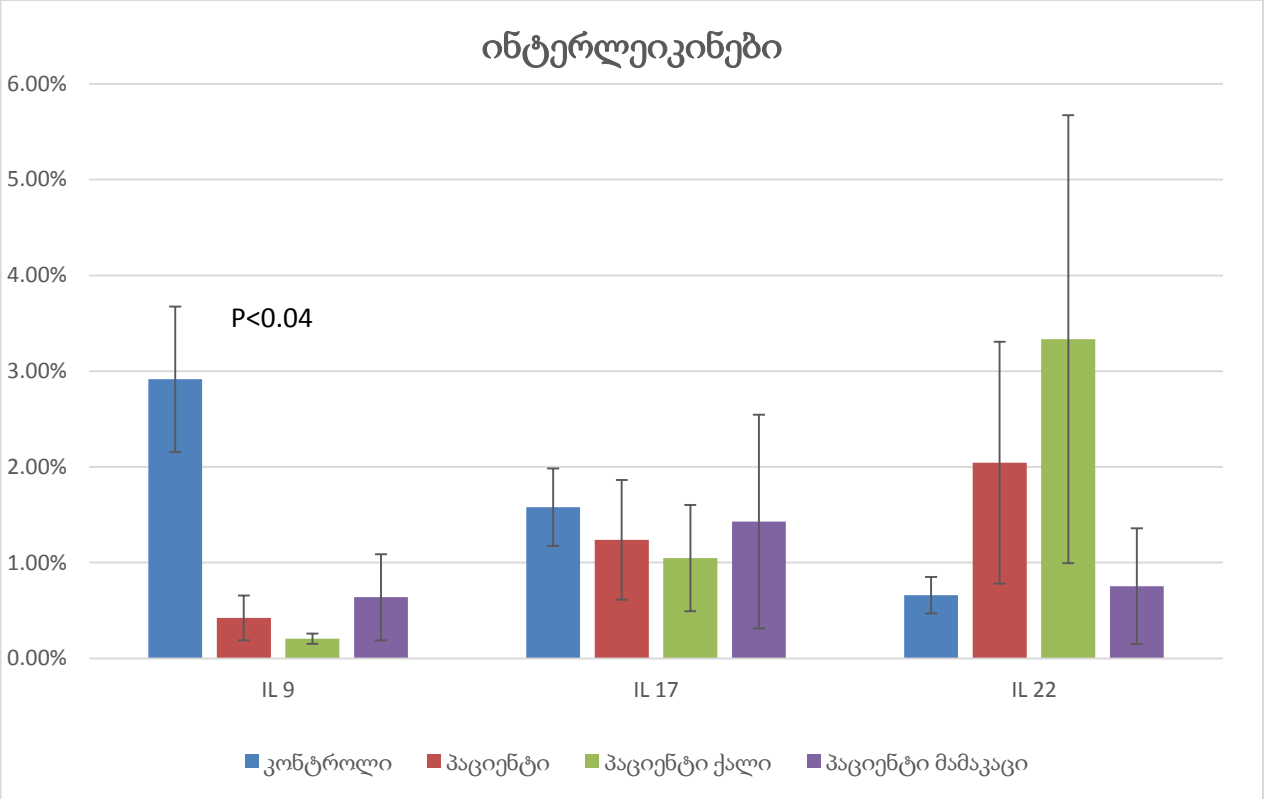
კვლევის მიმდინარეობისას გამოიკვეთა რომ, ფსორიაზით დაავადებულ ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით მომატებულია CD3, CD4, CD69, CCR6 და IL-22-ის რაოდენობა.

ასევე როგორც ცნობილია ფსორიაზის განვითარებისას IL-23-ით გააქტიურებული CD4 Тუჯრედები, ანთების კერაში ანთავისუფლებენ სხვადასხვა ციტოკინებს და შესაბამისად იმატებს ინტერლეიკინების რაოდენობა.



დიაგრამა 5. ინტერლეიკინების ექსპრესიისშეფასება კონტროლთა და ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ნიმუშებში.

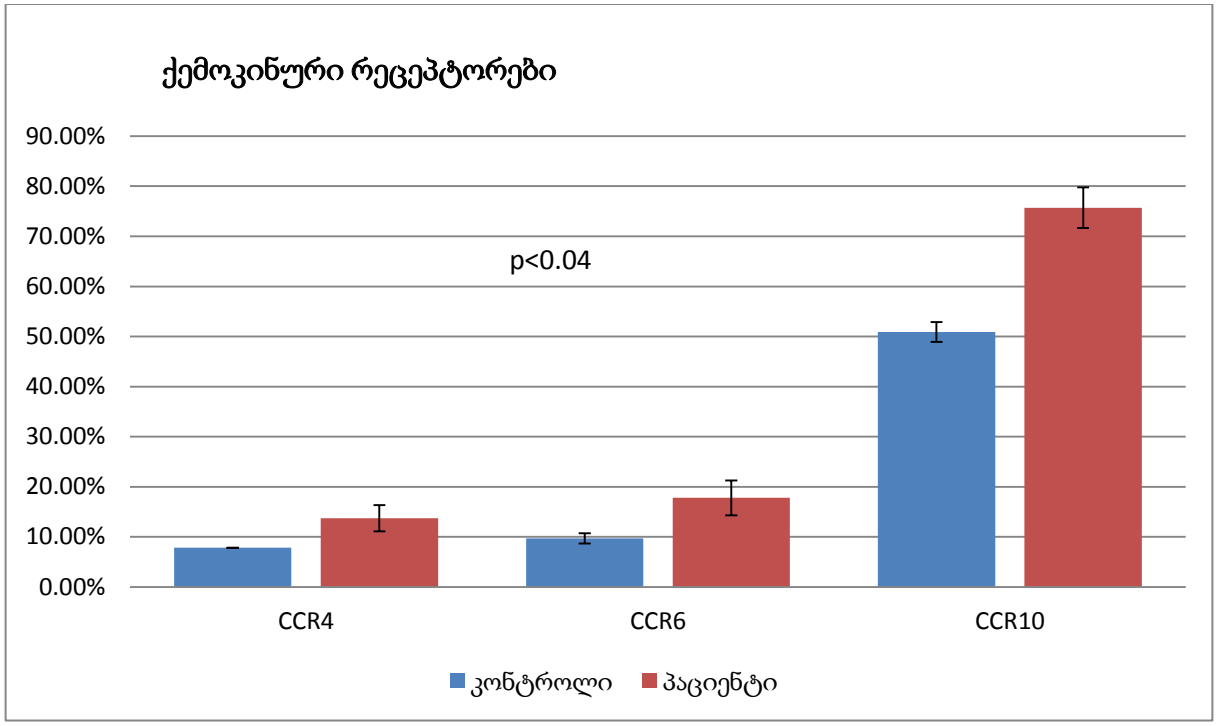
ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზში Th17 უჯრედები, აქტიურად მონაწილეობენ კანის ანთებითი პროცესის ინიციაციისა და ამფლიპიკაციის ფაზაში, ხოლო Th22 რეზიდენტი უჯრედები, თამაშობენ მეხსიერების უჯრედების როლს, ასევე განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია Th9 უჯრედების როლი მორეციდივე ფსორიაზის განვითარებასთან. დიაგრამიდან ჩანს, რომ ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ნიმუშებში კონტროლთან შედარებით მომატებულია IL-22-ის დონე, რომლის ფუნქციაც არის ფსორიაის ანთებით პროცესებში ჩართული არაიმუნური ქსოვილის რეორგანიზაცია, ამიტომ ამ ინტერლეიკინის წარმოქმნის გაძლიერება სავსებით ლოგიკურია (Wolk and Sabat, 2006). ხოლო IL-9 დაIL-17 ექსპრესიის დონე კი პირიქით პერიფერიული სისხლის T უჯრედებში შემცირებულია, რაც შეიძლება შესაბამისი Th9 დაTh17 უჯრედების ანთების კერაში მობილიზებით შესაძლოა აისხნას.



დიაგრამა 6. ინტერლეიკინების ექსპრესიისშეფასება კონტროლთა და ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ნიმუშებში.

დიაგრამიდან ჩანს, რომ IL-22, თითქმის 150%-ით არის გაზრდილი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამასთან ქალებში IL-22-ის ექსპრესიის დონე ბევრად აღემატება მამაკაცებში IL-22-ის დონეს. რაც შეეხება IL-9 და IL-17-ს, მათი ექსპრესიის დონე ფსორიაზით დაავადებულითა სისხლის ნიმუშებში, კონტროლებთან შედარებით შედარებით დაქვეითებულია.

კვლევაში მიღებული შედეგებიდან გამოიკვეთა ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა პერიფერიულ სისხლში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით T ლიმფოციტთა პროცენტული რიცხვის მცირედიზრდა, ფსორიაზის იმუნოპათოგენეზის წარმართვაში მონაწილეობენ რეგულატორი T უჯრედების სხვადასხვა ქვეტიპები, სწორედ მათი აქტივაციის დონის შესაფასებლად მოხდა დამხმარე T უჯრედების, ზედაპირზე არსებული აქტივაციის მარკერებისა და ქემოკინების რეცეპტორების ექსპრესიის შეფასება.



დიაგრამა 7. ქემოკინური რეცეპტორების ექსპრესიის შეფასება ჯანმრთელ და ფსორიაზით დაავადებულთა სისხლის ნიმუშებში.

ფსორიაზის იმუნოპათოგენზში T დამხმარე უჯრედების ფუნქციური აქტივობის შესაფასებლად მნიშვნელოვანია, ქემოკინური რეცეპტორების ექსპრესის დონის გათვალისწინება. შესაბამისად მოხდა CCR4, CCR6 და CCR10 მარკერების შეფასება, აღსანიშნავია, რომ CCR4 რეცეპტორის გააქტიურება ხელშემწყობი ფაქტორია T დამხმარე უჯრედების ფსორიაზულ ანთების კერაში მიგრაციისათვის მიღებული შედეგებიდან გამოიკვეთა აღნიშნული მარკერის ექსპრესიის მატება საკვლევ პირებში კონტროლთან. შედარებით.ეს შესაძლოა ახსნილი იყოს პერიფერიულ სისხლში არსებული დამხმარე ლიმფოციტების ანთების კერაში ექსპანსიის გაძლიერებასთან. CCR6 ციტოკინური რეცეპტორის აფრეგულაცია კი წარმოადგენს Th17 უჯრედების გამააქტიურებელ ფაქტორს და ნაჩვენებია მისი ექსპრესიის მატების კორელირება γ ინტერფერონის წარმოქმნის მატებასთან (Acosta-Rodriguez et al., 2007b). მიღებული შედეგებიდან ჩანს CCR6 ციტოკინური რეცეპტორის ექსპრესიის მატება, რაც შესაძლოა Th17 უჯრედების ფუნქციური აქტივობის გაძლიერების მაპროვოცირებელი იყოს. ასევე აღსანიშნავია რომ ფსორიაზით დაავადებული სისხლის ნიმუშებში, კონტროლებთან შედარებით განსაკუთრებით მომატებულია CCR10 რეცეპტორის ექსპრესიის რაოდენობა. რომელიც წარმოადგენს რა ჰომინგ რეცეპტორს - ადჰეზიური მოლეკულაა, მონაწილეობს

Tუჯრედების პერიფერიული ლიმფური ორგანოებიდან ანთების კერაში მიგრაციის პროცესს (Noah J et, al. 2011) ფსორიაზით დაავადებულ პირებში პერიფერიული სისხლისT დამხმარე უჯრედებში CCR10 რეცეპტორის ექსპრესიის ზრდაც სწორედ ამ პროცესის აღმნიშვნელი უნდა იყოს.

დასკვნა

- ფსორიაზით დაავადებულ პირთა პერიფერიულ სისხლში T ლიმფოციტების ფუნქციური აქტივობა, რაც გამოიხატა ქემოკინების რეცეპტორების ექსპრესიის მკვეთრი მატებით, არ არის კორელაციაში Th უჯრედების რაოდენობრივი მაჩვენებლების ცვლილებასთან.
- ფსორიაზით დაავადებულ პირთა პერიფერიული სისხლშიIL-23/Th17 ღერძის განმსაზღვრელი Th უჯრედების და უჯრედშიდა ციტოკინების პროფილური ბალანსი არ აღმოჩნდა შეცვლილი, რაც დამახასიათებელია ფსორიაზული ანთების ლოკალური კერებისთვის.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being(Ric Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being(Richards HL., et al. 2004)
2. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being(Richards HL., et al. 2004)
3. AntonellaDi C. Paola Di Meglio.,The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis
4. http://ps2015.lillycoi.com/
5. Hensleer T., The genetic of psoriasis. J. Am Acad Dermath. 1997, v. 37, p. 1s-11s.
6. Russel T.J., Schultes L.M., Kuban D.J., Histocompability (HL-A) antigens associated with psoriasis. N. Eng. J. Med. 1972
7. Remoz N Rueda L.A., et al., A suscepebility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisponsion to infection with the oncogenic human papillovirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region cantaining a pspriasis lokus., J.Invest Dermat 1999
8. Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н.1999

9. Psoriasis: a disease of abnormal Keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes Valdimarsson H.1986
10. https://books.google.ge/books?id=5_y3CgAAQBAJ&pg=PA60&dq=Wrone-Smith+T.,+Nickoloff+B.J.,+1986&hl=ka&sa=X&ved=0ahUKEwjg8ob4n4_jAhVhposKHchqD3kQ6AEIMjAB#v=onepage&q=Wrone-Smith%20T.%2C%20Nickoloff%20B.J.%2C%201986&f=false Wrone-Smith T., Nickoloff B.J., 1986
11. Bata-Csorgo Z., Hammerberg C., Voorhess J.J. Cooper K.D, Kinetics and regulation of human keratinocite stem cell growth in short-term primary ex-vivo culture: cooperative growth factors from psoriatic lesional T lympocites stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal stem keratinocytes. J. Clin. invest., 1995
12. Bata-Scorgo Z Caspar K.D., Ting K.M., et al., Fibronectin and alfa5 integrin regulate keratinocite cell cycling: a mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratynocites hiprproliferation in psoriasis., J. Clin Invest., 1998
13. Boehncke W.H., Dressel D., Zollner T.M., Kaufman R., Pulling the trigger on psoriasis . Nature., 1996
14. Ellis C.N., Gorsulowsky D.C., Hamilton T.A., et al., Cyclosporin improves psoriasis in a double-blind study. Jama., 1986
15. Gottieb S.L., Gulleadeu P., Johnson R., et al., Response of psoriasis to a lympociteselective toxin (DAB389IL-2) suggests a primart immune, but not keratinocyte. pathogenic basis. Nat. Med., 1995
16. Antonella Di Cesare, Paola Di Meglio, - The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis.
17. E. Bettelli, M. Oukka, V.K. KuchrooT(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity
18. R.A. Kastelein, C.A. Hunter, D.J. CuaDiscovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation
19. S. Aggarwal, N. Ghilardi, M.H. Xie, F.J. de Sauvage, A.L. GurneyInterleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17
20. A. Blauvelt 2008. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis

21. L.E. Harrington, R.D. Hatton, P.R.Mangan, H. Turner, T.L. Murphy, K.M.Murphy, et al.Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages
22. F. Fossiez, O. Djossou, P. Chomarat, L.Flores-Romo, S. Ait-Yahia, C. Maat, et al.T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines
23. C. Infante-Duarte, H.F. Horton, M.C.Byrne, T. KamradtMicrobial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells
24. C.A. Murphy, C.L. Langrish, Y. Chen, W.Blumenschein, T. McClanahan, R.A.Kastelein, et al.Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation
25. E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao, T. Korn, T.B.Strom, M. Oukka, *et al.*Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells
26. P.R. Mangan, L.E. Harrington, D.B.O'Quinn, W.S. Helms, D.C. Bullard, C.O.Elson, et al.Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage
27. I.I. Ivanov, B.S. McKenzie, L. Zhou, C.E.Tadokoro, A. Lepelley, J.J. Lafaille, *et al.*The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells
28. X.O. Yang, B.P. Pappu, R. Nurieva, A.Akimzhanov, H.S. Kang, Y. Chung, et al.T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors RORalpha and RORgamma
29. H.G. Evans, T. Suddason, I. Jackson, L.S.Taams, G.M. LordOptimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor-activated monocytes
30. E.V. Acosta-Rodriguez, G. Napolitani, A.Lanzavecchia, F. SallustoInterleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells
31. L. Cosmi, R. De Palma, V. Santarlasci, L.Maggi, M. Capone, F. Frosali, *et al.*Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor
32. A. O'Garra, B. Stockinger, M. VeldhoenDifferentiation of human T(H)-17 cells does require TGF-beta!

33. Z. Chen, C.M. Tato, L. Muul, A. Laurence, J.J. O'SheaDistinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes
34. L. Yang, D.E. Anderson, C. Baecher-Allan, W.D. Hastings, E. Bettelli, M. Oukka, *et al.*IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells
35. C.L. Roark, P.L. Simonian, A.P. Fontenot, W.K. Born, R.L. O'Briengammadelta T cells: an important source of IL-17
36. S.C. Liang, A.J. Long, F. Bennett, M.J.Whitters, R. Karim, M. Collins, *et al.*An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment
37. C.T. Weaver, R.D. Hatton, P.R. Mangan, L.E. HarringtonIL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages
38. K. Wolk, S. Kunz, K. Asadullah, R. SabatCutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members?
39. P. Angkasekwinai, H. Park, Y.H. Wang, S.H. Chang, D.B.Corry, Y.J. Liu, *et al.*Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses
40. P. Ye, P.B. Garvey, P. Zhang, S. Nelson, G.Bagby, W.R. Summer, et al.Interleukin-17 and lung host defense against Klebsiella pneumoniae infection
41. C. Infante-Duarte, H.F. Horton, M.C.Byrne, T. KamradtMicrobial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells
42. S. Kotake, N. Udagawa, N. Takahashi, K.Matsuzaki, K. Itoh, S. Ishiyama, *et al.*IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis
43. A. Andoh, Z. Zhang, O. Inatomi, S. Fujino, Y. Deguchi, Y. Araki, *et al.*Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts
44. A. Andoh, Z. Zhang, O. Inatomi, S. Fujino, Y. Deguchi, Y. Araki, *et al.*Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts
45. M. Chabaud, J.M. Durand, N. Buchs, F.Fossiez, G. Page, L. Frappart, *et al.*Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium
46. E.V. Acosta.Rodriguez, L. Rivino, J. Geginat, D. Jarrossay, M. Gattorno, A. Lanzavecchia, *et al.*Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells
47. C.T. Weaver, R.D. Hatton, P.R. Mangan, L.E. HarringtonIL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages

48. K. Wolk, R. SabatInterleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells
49. C.L. Roark, P.L. Simonian, A.P. Fontenot, W.K. Born, R.L. O'Briengammadelta T cells: an important source of IL-17
50. P. Ye, P.B. Garvey, P. Zhang, S. Nelson, G. Bagby, W.R. Summer, *et al.*Interleukin-17 and lung host defense against Klebsiella pneumoniae infection
51. D.R. Chung, D.L. Kasper, R.J. Panzo, T. Chitnis, M.J. Grusby, M.H.Sayegh, *et al.*CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism
52. S. Kotake, N. Udagawa, N. Takahashi, K. Matsuzaki, K. Itoh, S.Ishiyama, *et al.*IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis
53. A. Andoh, Z. Zhang, O. Inatomi, S. Fujino, Y. Deguchi, Y. Araki, *et al.*Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts
54. A.V. Rachitskaya, A.M. Hansen, R. Horai, Z. Li, R. Villasmil, D.Luger, *et al.*Cutting edge: NKT cells constitutively express IL-23 receptor and RORgammat and rapidly produce IL-17 upon receptor ligation in an IL-6-independent fashion
55. H.C. Shin, N. Benbernou, S. Esnault, M. GuenounouExpression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway
56. Y. Zheng, D.M. Danilenko, P. Valdez, I.Kasman, J. Eastham-Anderson, J. Wu, *et al.*Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis
57. K. Wolk, E. Witte, E. Wallace, W.D. Docke, S. Kunz, K. Asadullah, *et al.*IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis
58. H.L. Ma, S. Liang, J. Li, L. Napierata, T.Brown, S. Benoit, *et al.*IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation
59. N.J. Wilson, K. Boniface, J.R. Chan, B.S.McKenzie, W.M. Blumenschein, J.D.Mattson, *et al.*Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells
60. C. Koga, K. Kabashima, N. Shiraishi, M.Kobayashi, Y. TokuraPossible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis
61. S.C. Liang, X.Y. Tan, D.P. Luxenberg, R.Karim, K. Dunussi-Joannopoulos, M.Collins, *et al.*Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides
62. S. Brand, F. Beigel, T. Olszak, K. Zitzmann, S.T. Eichhorst, J.M. Otte, *et al.*IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration

63. S.M. Sa, P.A. Valdez, J. Wu, K. Jung, F.Zhong, L. Hall, et al.The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis
64. K. Wolk, E. Witte, E. Wallace, W.D. Docke, S. Kunz, K. Asadullah, *et al.*IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis
65. K. Boniface, E. Guignouard, N. Pedretti, M.Garcia, A. Delwail, F.X. Bernard, *et al.*A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation
66. Jones L.J., Berth-Jones J., et al., Assesment of epidermal dendric cell markers and Tltmpocyres in osoriasis. J.Pathol., 1994
67. Heenen M. - Psoriasis: pathogenesis and treatment. Rev Med Brux, 2003,
68. W. Lew, A.M. Bowcock, J.G. KruegerPsoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression
69. C. Conrad, O. Boyman, G. Tonel, A. Tun-Kyi, U. Laggner, A. de Fougerolles, *et al.*Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis
70. S. Fujino, A. Andoh, S. Bamba, A. Ogawa, K. Hata, Y. Araki, *et al.*Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease
71. D. Cibrian, M. Saiz, H. Fuente, R. Sánchez-Díaz, O. Moreno-Gonzalo, I. Jorge, A.Ferrarini, J. Vázquez, C. Punzón, M. Fresno, M. Vicente-Manzanares, E.Daudén, P. Fernández-Salguero, P. Martín, F.Sánchez-Madrid. CD69 controls the uptake of L-tryptophan through LAT1-CD98 and AhR-dependent secretion of IL-22 in psoriasis. Nature Immunology, 2016; DOI: 10.1038/ni.3504
72. Noah J. Tubo, James B. McLachlan and James J. Campbell Chemokine Receptor Requirements for Epidermal T-Cell Trafficking Am J Pathol. 2011 Jun; 178(6): 2496–2503. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.031