



# Модель патогенеза псориаза

Часть 1. Системный псориазический процесс.

Издание r4.0

М.Ю.Песляк



Москва, 2012

УДК 616.5:616-092  
ББК 55.83

Песляк Михаил Юрьевич

Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориазический процесс.  
Издание r4.0 (испр. и доп.), М.: МУРЕ, 2012. – 94 с.: ил.

ISBN 978-5-905504-01-3

Copyright © 2009-2012, Песляк М.Ю.

---

Даты публикации в Интернет (Electronic Publication Dates)

изданий в Эко-трендз (ISBN 978-5-88405-100-3):

r1.0: 2009,Oct 20; r2.0: 2009,Dec 30; r3.0: 2010,Oct 15; r3.1: 2010,Dec 21;  
и изданий в МУРЕ: r3.2: 2011,Jul 2; r4.0: 2012,Apr 7;

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

---

Web: [www.psorias.info](http://www.psorias.info), E-mail: [info@psorias.info](mailto: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 линки по адресу [www.psorias.info](http://www.psorias.info).

## Аннотация

Выполнено обзорно-аналитическое исследование результатов экспериментальных и теоретических работ по изучению этиологии и патогенеза псориатической болезни. Сформулирована новая модель патогенеза псориаза – кожного проявления системного псориатического процесса (SPP = systemic psoriatic process), объясняющая результаты клинических и лабораторных экспериментов. Эта модель (далее Y-модель) предполагает решающую роль повышенной проницаемости тонкого кишечника для бактериальных продуктов и колонизации его стенок грамположительными бактериями (в т.ч. псорагенными PsB) и грамотрицательными TLR4-активными бактериями. Внутри SPP есть порочный цикл, который поддерживается нарушением производства и/или циркуляции желчных кислот.

Центральным подпроцессом SPP является PAMP-немия, а именно хроническая кРАМР-нагрузка на фагоциты крови (нейтрофилы, моноциты и дендритные клетки), приводящая также к повышенному уровню кРАМР в кровотоке. Главными ключевыми PAMP (кРАМР) являются LPS и PG (в т.ч. PG-Y – пептидогликан псорагенных бактерий). Хронически повышенная кРАМР-нагрузка вероятно обеспечивает толеризацию части нейтрофилов Neu, моноцитов Мо и дендритных клеток DC, находящихся в кровотоке. Хемостатус толеризованных Neu-T по мере их старения меняется аналогично хемостатусу неактивированных Neu и, следовательно, они несут эндоцитированный в кровотоке контент в костный мозг. Хемостатусы толеризованных Мо-T и DC-T подобны хемостатусам неактивированных и, как следствие, они не уносят эндоцитированный контент в лимфоузлы или селезенку, а остаются в кровотоке. Толеризованные фагоциты медленно и не полностью деградируют эндоцитированные фрагменты бактериальных продуктов содержащие кРАМР. Толеризованные фагоциты оказавшиеся (PG-Y)-носителями названы R-фагоцитами и обозначаются как Neu-R, Мо-R и DC-R.

Тяжесть SPP пропорциональна суммарному (PG-Y)-носительству Мо-R и DC-R в кровотоке. Тяжесть SPP предопределяет возможность возникновения и поддержки псориаза, поскольку Мо-R и DC-R наряду с нормальными Мо и DC участвуют в гомеостатическом и воспалительном обновлении пула дермальных макрофагов и DC нерезидентного происхождения. Мо-R и DC-R попадая в дерму могут превратиться в зрелые maDC-Y, осуществляющие презентацию Y-антигена специфическим TL-Y. Локальные процессы, происходящие при этом в дерме и эпидермисе, подробно описаны во второй части монографии.

## Ключевые слова

Системный псориатический процесс, псориаз, псориатический артрит, кишечная проницаемость, микрофлора кишечника, желчные кислоты, псорагенные бактерии, бактериальные продукты, пептидогликан, мурамилдипептид, липополисахарид, эндотоксин, PAMP-немия, нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки, хемостатус, толеризация, толеризованные фагоциты, R-фагоциты, кРАМР-носительство, (PG-Y)-носительство.

# Содержание

<b>Введение</b> .....	<b>6</b>
<b>Модель патогенеза. Системный процесс</b> .....	<b>8</b>
Обзор моделей патогенеза.....	8
<b>Системный псориазический процесс SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов</b> .....	<b>10</b>
Подпроцесс SP1. Повышенная проницаемость кишечных стенок для F-контента.....	12
Подпроцесс SP2. Рост популяций Gram(-) TLR4-активных и Gram+ бактерий на слизистой тонкого кишечника.....	14
SP2.1. Рост популяций псоррагенных PsB.....	14
Дополнительно про SP2.....	17
Подпроцесс SP3. Нарушение производства и/или циркуляции желчных кислот (ЖК).....	18
Подпроцесс SP4. РАМР-немия. Повышенная кРАМР-нагрузка на фагоциты крови. Повышенный уровень кРАМР в крови. Главные кРАМР это PG и LPS.....	19
SP4.1. (PG-Y)-немия.....	20
Подпроцесс SP5. Перегрузка и/или нарушение систем детоксикации.....	21
SP5.1. Кишечник.....	21
SP5.2. Гепатобилиарная система.....	21
Подпроцесс SP6. Тонзиллярная PsB-инфекция.....	22
Подпроцесс SP7. Отклонение во внутриклеточном сигнальном пути от распознавания MDP через NOD2-лиганд до смены хеомстатуса (< 1%).....	23
Подпроцесс SP8. Рост толеризованных фракций Мо-Т и DC-Т. Повышенное кРАМР-носительство.....	24
SP8.1. Рост подфракций Мо-R и DC-R. Повышенное (PG-Y)-носительство.....	24
Дополнительно про SP8.....	25
<b>Локальный подпроцесс LP1.1. Привлечение Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (в т.ч. Мо-R и DC-R) из кровотока</b> .....	<b>28</b>
<b>Обсуждение</b> .....	<b>29</b>
<b>Приложения</b> .....	<b>31</b>
Приложение 1. Принятые сокращения.....	31
Приложение 2. Новые и уточненные термины.....	35
Приложение 3. (Под)процессы, публикации и гипотезы.....	38
Приложение 4. Обоснование гипотезы о хеомстатусе толеризованных фагоцитов.....	41
Приложение 5. Эстафетный вариант. Костномозговая трансформация Мо и DC с участием апоптозных нейтрофилов.....	44
Подпроцесс SP9. Повышенное кРАМР-носительство Neu-Т. Повышенное (PG-Y)-носительство Neu-R. Возвращение из кровотока стареющих Neu в костный мозг и их апоптоз.....	44
Подпроцесс SP10. Костномозговая трансформация Мо и DC в процессе гемопоэза.....	46

Приложение 6. Микрофлора тонкого кишечника в норме, при SIBO (без псориаза) и при псориазе.....	47
Приложение 7. Роль ЖК при псориазе. Результаты исследований.....	52
Приложение 8. PAMP-немия при псориазе. Результаты исследований.....	55
Приложение 9. Определение понятия PAMP-нагрузки на фагоциты.....	56
Приложение 10. Фракционирование моноцитов крови под хронической PAMP-нагрузкой.....	58
Приложение 11. Перечень существенных изменений и дополнений .....	62
<b>Иллюстрации .....</b>	<b>65</b>
<b>Библиография .....</b>	<b>84</b>

## **Список иллюстраций**

Рис. 1. Модель патогенеза псориаза (Короткий & Песляк 2005).....	65
Рис. 2. Число PG+ макрофагов увеличено в псориатической коже. ....	66
Рис. 3. BF-модель патогенеза. ....	67
Рис. 4. T <sub>H</sub> 17 преимущественно являются CD11c+BDCA-1(-) DC. ....	68
Рис. 5. Структура и клеточная локализация TLR, NOD1 и NOD2.....	69
Рис. 6. Бактерии, бактериальные продукты, вирусы и тканевые клетки (условные обозначения). ....	70
Рис. 7. Иммунные клетки (условные обозначения). ....	71
Рис. 8. SPP (основные подпроцессы) и некоторые локальные процессы. Иллюстрация.....	72
Рис. 9. SPP и локальный подпроцесс LP1.1. Схема зависимостей.....	73
Рис. 10. SPP-базис. Необходимые подпроцессы SP2, SP4 и SP8. ....	74
Рис. 11. Образование CD14+CD16+Mo-R = F+CCR7(-)S2+Mo-R. ....	75
Рис. 12. Результаты двух масштабных статистических исследований:.....	76
Рис. 13. Фрагмент сигнальных путей от kPAMP-нагрузки до CCR7 и CD163 экспрессии и TNF-alpha секретирования. ....	77
Рис. 14. Костномозговая трансформация Mo и DC с участием нейтрофилов Neu. ....	78
Рис. 15. PAMP-поступление и PAMP-расход.....	79
Рис. 16. Экспоненциальное распределение времени пребывания моноцитов в системном кровотоке в норме.....	80
Рис. 17. Фракционирование моноцитов крови без костномозговой активации и условные графики при SPP.....	81
Рис. 18. Фракционирование моноцитов крови при SPP в случае костномозговой активации. ....	82
Рис. 19. Ожидаемое (PG-Y, IRAK-M)-распределение моноцитов крови при SPP. ....	83

## Введение

Самообновление эпидермиса происходит постоянно - в базальном слое рождаются новые клетки, созревают, и, меняясь, мигрируют наружу, образуют внешний роговой слой, а затем отмирают и отслаиваются. В норме для участков кожи средней толщины срок жизни клеток (срок полного обновления) эпидермиса составляет 20-25 дней. При псориазе самообновление ускоряется, жизнь клеток длится 4-10 дней (Baker 2000, Iizuka 2004, Weinstein 1985). Мигрирующие наружу клетки не успевают сформироваться и не вполне функциональны. Псориазные бляшки имеют красный оттенок, легко ранимы, из-за интенсивного отмирания клеток покрыты белыми чешуйками, значительно утолщены.

Псориаз (psoriasis) не заразен, имеет различные типы: пятнистый (L40.0- vulgaris or plaque), инвертированный (L40.83-4 - flexural or inverse), эритродермический (L40.85 - erythrodermic), пустулезный (L40.1-3, L40.82 - pustular), каплевидный (L40.4 - guttate). Коды болезней даны по классификатору ICD-10. Наиболее распространен пятнистый псориаз (более 80% от общего числа случаев), при этом до 15% псориазиков имеют псориазный артрит (L40.5 - psoriatic arthritis). Псориазом болеют 2-3% населения земного шара (120-180 млн.чел.), ежегодно им впервые заболевают 4-6 млн. человек. Заболевание возникает после рождения или в глубокой старости, а затем сопровождает больного всю жизнь, самопроизвольно или благодаря лечению ослабляясь, а затем вновь рецидивируя. Тяжелый псориаз может привести к инвалидности, от спровоцированных им болезней в мире ежегодно погибают до 10 тысяч человек. Течение псориаза одинаково у мужчин и женщин, реже он возникает у афроамериканцев, индейцев, китайцев и японцев и вовсе не поражает эскимосов (Пирузян 2006, Giardina 2004).

Псориаз зарегистрирован в базе данных человеческих генов и генетических заболеваний (Online Mendelian Inheritance in Man) под номером OMIM\*177900. Предрасположенность к псориазу передается по наследству - однояйцевые близнецы проявляют 70% конкордантность, при наличии псориаза у одного из родителей вероятность заболевания ребенка составляет 15-25%, у обоих родителей – 40-60%. Доказана взаимосвязь аллели HLA-Cw\*0602 (хромосома 6p21) с псориазом первого типа, характеризующегося ранним началом (Weisenseel 2002). Носителями этой аллели являются более 60% псориазиков (среди здоровых людей - не более 15%). Более слабые взаимосвязи установлены для локусов других хромосом (Пирузян 2006, Giardina 2004). При этом только генетических отклонений для начала и поддержания псориаза недостаточно - необходимо воздействие со стороны внешней среды. Инфекции, травмы кожи, стрессы, реакция на лекарственные препараты, климатические изменения и другие причины могут спровоцировать начало болезни или рецидив (Молочков 2007, Bos 2005, Fry 2007b, Gudjonsson 2004).

Ускоренная пролиферация кератиноцитов, по-видимому, обусловлена ошибочными действиями механизмов антибактериальной защиты кожи. Общеизвестно влияние beta-гемолитических стрептококков (в первую очередь вызывающих тонзиллярные инфекции) на инициацию и рецидивы псориаза (Молочков 2007, Хайрутдинов 2007, Baker 2006a, Baker 2003, Baker 2000, Fry 2007b, Gudjonsson 2004). Единой точки зрения на этиологию и патогенез псориаза не существует, исследователями предлагаются различные модели (Балтабаев 2005, Короткий & Песляк 2005, Хардикова 2000, Baker 2000, Baker 2006b, Bos 2005, Danilenko 2008, Gudjonsson 2004, Gyurcsovics 2003, Iizuka 2004, Lowes 2007, Majewski 2003, Nestle 2005b, Nickoloff 2000, Sabat 2007).

---

Примечание. В Приложении 11 содержится перечень всех существенных изменений и дополнений в данном издании (относительно предыдущего издания), в т.ч. ссылки на конкретные места. Значимые новые или сильно измененные абзацы отмечены вертикальной линией справа. Таким же образом отмечены вновь включенные в библиографию источники.

## Цель исследования

Настоящая работа представляет собой обзорно-аналитическое исследование взаимосвязи нарушений функций тонкого кишечника, гепатобилиарной системы, кишечной микрофлоры и состояния фагоцитов (нейтрофилов, моноцитов и дендритных клеток), выполненное с целью обоснования новой модели патогенеза псориаза (далее именуемой Y-моделью). В предыдущей работе ([Короткий & Песляк 2005](#)) была сформулирована модель патогенеза псориаза, основанная на явлении колонизации кишечника beta-гемолитическими стрептококками (BS) ассоциированной с повышенной проницаемостью его стенок для BS-протеинов. Значительная часть новых результатов подтверждают эту модель, однако новые результаты исследований псориаза ([Baker 2006a](#), [Baker 2006b](#), [Boyman 2007](#), [Boyman 2004](#), [Clark 2006](#), [De Jongh 2005](#), [Fry 2007b](#), [Gudjonsson 2004](#), [Lande 2007](#), [Majewski 2003](#), [Nestle 2005a](#), [Nestle 2005b](#), [Ritchlin 2007](#), [Sabat 2007](#), [Гумаюнова 2009a](#), [Нестеров 2009](#)), а также механизмов клеточной иммунной защиты ([Bachmann 2006](#), [Blander 2006](#), [Blander 2007](#), [Buckley 2006](#), [Fasano 2005](#), [Medvedev 2006](#), [Merad 2007](#), [Myhre 2006](#), [Noverr 2004](#), [Sozzani 2005](#), [Toivanen 2003](#)) потребовали уточнения, развития и более детальной формулировки модели.

## Методы исследования

Был осуществлен поиск и анализ тех публикаций, в которых при псориазе исследовалось состояние ЖКТ, гепатобилиарной системы, кишечной и билиарной микрофлоры, изучался антиэндоксинный и антистрептококковый иммунитет. Внимание также было обращено на публикации, в которых исследовалось состояние препсориазной кожи и события, инициирующие появление псориазного пятна. Поиск публикаций осуществлялся через [Medline](#) и [Embase](#), русскоязычных публикаций - через [ЦНМБ](#) и [НЭБ](#). Библиография, прилагаемой к данной работе, включает в себя приблизительно 25% от общего числа проанализированных публикаций. Обзор и/или анализ результатов этих исследований даны при описании подпроцессов. Реальное или предполагаемое взаимное влияние подпроцессов дается в конце описания зависимого подпроцесса.

## Сокращения и термины

В приложениях даны две таблицы, в которых содержится расшифровка принятых традиционных и новых сокращений ([Приложение 1](#)) а также новых терминов ([Приложение 2](#)). Где возможно в этих таблицах приведены ссылки на [Wikipedia](#) или на работы, в которых эти термины хорошо описаны.

## Новизна и гипотезы

Для каждого из предлагаемых подпроцессов даны либо ссылки на публикации, в которых данный подпроцесс детально обоснован и/или описан, либо кратко сформулирована предлагаемая гипотеза ([Приложение 3](#)).

Принципиально новыми являются гипотезы о фракционировании фагоцитов крови под хронической PAMP-нагрузкой ([Приложение 10](#)) и о состоянии хемотаксиса толеризованных фагоцитов ([Приложение 4](#)). Также принципиально новым является предлагаемый системный псориазный процесс SPP в целом.



# Модель патогенеза. Системный процесс.

## Обзор моделей патогенеза.

Большинство исследований, посвященных псориазу, исходит из того, что основная причина этой болезни находится непосредственно в коже. Значительно меньше авторов, которые не ограничиваются изучением локальных процессов, а ищут и находят доказательства того, что псориаз – это локальное проявление системного псориатического процесса SPP (systemic psoriatic process) (Балтабаев 2005, Нестеров 2009, Стенина 2004, Baker 2006b, Gyurcsovics 2003, Ojetti 2006, Ritchlin 2007, Zaba 2009b). В работе (Scarpa 2006) предложена примитивная модель траффика активированных Т-лимфоцитов, идущих от лимфоидной ткани кишечника в кожу и/или суставы, и приводящих к инициации и поддержке псориаза и/или псориатического артрита (впервые заявлена в 1999 г.). Никаких предположений о том, почему это так происходит, в публикациях этих авторов нет. Наоборот в работе (Балтабаев 2005) весь системный процесс построен исходя только из одного нарушения в производстве и циркуляции желчных кислот. Авторы несомненно правы, уделяя ЖК значимую роль в развитии псориаза, однако это не единственное и не главное нарушение, которое обуславливает системный процесс. Подробнее об этом при рассмотрении новой модели.

В своей работе (Нестеров 2009) предложил комплексную модель патогенеза хронических дерматозов, основанную на триггерной роли бластоцистоза (BLC). Бластоцистоз может повлечь серьезные дисбиотические отклонения в микрофлоре кишечника и нарушение его барьерной функции, которое происходит напрямую из-за бластоцистоза и опосредованно из-за дисбиоза пристеночной микрофлоры (Глебова 2007, Тан 2008). В результате токсические продукты жизнедеятельности бластоцист и микрофлоры (какие именно - не конкретизируется) в избытке попадают в кровоток и поддерживают хроническую аутоинтоксикацию. Хроническая аутоинтоксикация в свою очередь нарушает работу иммунной системы и баланс системы оксиданты-антиоксиданты. Происходит гиперактивация процессов свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной активности. Автор предполагает, что нарушение работы этих систем оказывается достаточным для инициации и поддержки хронических дерматозов, в.т.ч. псориаза.

Профессор Короткий Н.Г. и я впервые предложили модель патогенеза SPP (Рис. 1), в рамках которой предполагалось, что бактериальные продукты beta-стрептококков попадают в кожу непосредственно из кровотока, куда они попадают из кишечника с повышенной проницаемостью (Короткий & Песляк 2005).

Однако работа (Baker 2006a) доказала присутствие BSPG (beta-стрептококкового пептидогликана) в псориатических пятнах исключительно **внутри** дермальных и эпидермальных моноцитов Мо и, вероятно, дендритных клеток (Рис. 2). С другой стороны работа (Clark 2006) доказала, что привлечение моноцитов, их активация и секреция ими TNF-alpha является определяющим звеном эскалации псориатических пятен.

В своей книге-атласе Lionel Fry рассмотрел роль BS в инициации и поддержке каплевидного и хронического псориаза и проанализировал пути поступления BSPG из локализованных в миндалинах стрептококков в кожу (Fry 2005). Год спустя Barbara Baker, Anne Powles и Lionel Fry предложили модель патогенеза (далее BF-модель), основанную на новой роли пептидогликана (далее PG) (Baker 2006b) (Рис. 3). На рисунке справа смоделирован процесс инициации временного каплевидного псориаза. Временно локализованные в миндалинах стрептококки производят токсины, являющиеся суперантигенами, которые активируют ТL, расположенные непосредственно в миндалинах, либо в кожных лимфоузлах. Происходит отбор PG-специфических ТL благодаря контактам с PG+Мо (преобразующихся в PG+МоDC), прочие ТL становятся анергичными или гибнут.

При хроническом псориазе (слева) предполагается аналогичная последовательность событий при условии, что стрептококки и/или стрептококковые антигены длительно сохраняются в миндалинах и/или кишечнике. Развитие пятен происходит после того как PG+Мо и PG-специфические ТL поступают в дерму. При этом усугубляющую роль может играть аутоантиген (например кератин). BF-модель не дает ответов на следующие вопросы:



**1. Почему PG+Mo оказываются в коже, хотя PG захвачен Мо совсем в другом месте организма?**

**2. Почему PG+Mo становятся PG+MoDC и презентуют PG?**

Первый вопрос связан с нарушением траффика иммунных клеток. Далее попробуем дать на него ответ. На второй вопрос дан ответ при обсуждении локальных процессов (Часть 2).

В работах (Zaba 2009a, Zaba 2009b) показано, что решающую роль в поддержании псориаза играют дермальные T<sub>H</sub>17DC (зрелые дендритные клетки mDC, активно секретирующие iNOS и TNF- $\alpha$ ), презентующие некий неизвестный антиген (по версии (Baker 2006a) – это части межпептидного мостика BSPG) (Рис. 4). Доказано, что предшественниками большей части BDCA-1(-)T<sub>H</sub>17DC являются моноциты крови и/или дендритные клетки крови, однако какая именно их фракция и почему она так себя ведет при псориазе неясно. T<sub>H</sub>17DC есть в видимо здоровой препсориатической коже и в коже здоровых пациентов, но существенно меньше чем в псориатической дерме. Это значит, что поступление T<sub>H</sub>17DC-предшественников из кровотока и их преобразование в T<sub>H</sub>17DC происходит и при гомеостазе.

Часть PG+ дермальных клеток экспрессирует CD68 (Baker 2006a) (Рис. 2). Однако повышенная экспрессия CD68 имеется у дермальных воспалительных BDCA-1(-)DC по сравнению с BDCA-1(+)-DC (Zaba 2010). Т.е. некоторые из CD68+PG+ клеток могут быть BDCA-1(-)DC.

Результаты Baker и Zaba коррелируют друг с другом. Можно предположить, что предшественниками T<sub>H</sub>17DC являются PG+Mo.

BF-модель недавно была развита в работе (Valdimarsson 2009). Авторы признают роль BSPG, но как и ранее (Gudjonsson 2004), предполагают, что основными антигенами являются части beta-стрептококкового M-протеина (BSMP). Ареалом хронической локализации BS признаются только миндалины. Существенную роль в их модели играет перекрестная реактивность между BSMP и аутоантигенами - пептидами эпидермальных кератинов K14, K16 и K17.

В 2005-7 гг. были опубликованы работы (Гараева 2005, Гараева 2007) в которых показано, что у большинства псориатиков наблюдается высокий уровень LPS в крови и, следовательно, у них повышена LPS-нагрузка на Мо и DC.

(См. Приложение 8. PAMP-немия при псориазе. Результаты исследований.)

TLR2 и TLR4 являются мембранными лигандами PAMP, в то время как NOD1 и NOD2 внутриклеточными (Рис. 5) Поскольку фрагменты пептидогликана PG: BLP (бактериальный липопротеин), LTA (липoteйхоевые кислоты), MDP (muramyl dipeptide), DAP (diaminopimelic acid) также являются активными PAMP, то логично предположить, что при SPP моноциты и дендритные клетки крови испытывают совместную (LPS и PG) PAMP-нагрузку, дающую синергичный эффект (Myhre 2006, Traub 2006). Термин «нагрузка» всюду далее обозначает связывание, эндоцитоз и/или контакт с PAMP. Перечисленные выше факты, а также недавно опубликованные исследования поведения и преобразования Мо и DC в кровотоке (Auffray 2009, Buckley 2006, Serbina 2008) заставили пересмотреть модель 2005 г. (Рис. 1) и предположить, что поступление неизвестного антигена в кожу происходит внутри привлекаемых Мо и/или DC (Рис. 9).

Решающая роль (как и раньше) отводится повышенной проницаемости тонкого кишечника для бактериальных продуктов (подпроцесс SP1) и росту популяций бактерий (включая beta-стрептококки) на его стенках (подпроцесс SP2) (Короткий & Песляк 2005). Перейдем к описанию системного псориатического процесса SPP.

## **Системный псориазический процесс SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.**

Процесс ранее частично изучался, название и его роль при псориазе предложены впервые. Системный псориазический процесс SPP (Рис. 8, Рис. 9) частично (SP1, SP2) был предложен в работе (Короткий & Песляк 2005). Этот процесс охватывает ЖКТ, гепатобилиарную, кровеносную и иммунную системы, органы элиминации, в его рамках происходит хроническое поступление в кровоток F – фрагментов бактериальных продуктов, содержащих PAMP (в т.ч. кРАМР). Вследствие этого возникает постоянная PAMP-нагрузка (контакт, связывание, эндоцитоз) на фагоциты крови, что приводит к появлению среди них толеризованных фагоцитов.

Термин «фагоциты» здесь и всюду далее применяется не только для обозначения нейтрофилов и моноцитов (макрофагов), но и для дендритных клеток, которые находясь в незрелом состоянии также являются профессиональными фагоцитами (Nagi 2002, Savina 2007).

Фагоциты (нейтрофилы Neu, моноциты Mo, дендритные клетки DC), находящиеся под хронической PAMP-нагрузкой (контакт, связывание, эндоцитоз) могут толеризоваться (Buckley 2006, Cavillon 2006, Cavillon 2008).

Для SPP определяющую роль играют два свойства толеризованных фагоцитов (Neu-T, Mo-T, DC-T):

Свойство 1. Несмотря на контакт, связывание с PAMP и эндоцитоз PAMP (в составе F) их хемостатусы подобны хемостатусам неактивированных фагоцитов.

Свойство 2. Поскольку толеризация происходит под хронической кРАМР-нагрузкой, то в эндоцитированном F есть кРАМР. Его деградация происходит медленно и не полностью, т.е. имеет место кРАМР-носительство.

Толеризованные фагоциты оказавшиеся (PG-Y)-носителями названы R-фагоцитами и обозначаются как Neu-R, Mo-R и DC-R. Все R-фагоциты обладают свойствами 1, 2 и 3.

Свойство 3. В эндоцитированном F есть PG-Y. Его деградация происходит медленно и не полностью, т.е. имеет место (PG-Y)-носительство.

Свойство 1 – предполагаемое (Прил.4), а свойства 2 и 3 – реальные (Прил. 2).

Поскольку хемостатусы Mo-T и DC-T (в т. ч. Mo-R и DC-R) подобны хемостатусам неактивированных Mo и DC, то под влиянием хемокинов они и мигрируют аналогично, в т.ч. при обновлении пула тканевых Mo и DC. После поступления в ткани Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R) некоторое время продолжают сохранять ранее эндоцитированный F-контент и участвуют в одном из двух сценариев, в частности, зависящих от уровня цитокинов-депрограммеров (Adib-Conquy 2002, Cavillon 2008, Randow 1997):

1. Низкий уровень цитокинов-депрограммеров: Mo-T и DC-T (в т. ч. Mo-R и DC-R) преимущественно сохраняют толерантность к F-контенту, постепенно деградируя кРАМР (в т.ч. PG-Y).
2. Повышенный уровень цитокинов-депрограммеров: Mo-T и DC-T (в т. ч. Mo-R и DC-R) быстро теряют толерантность к F-контенту и активируются, а затем преобразуются: Mo-T в MF-T или MoDC-T (в т.ч. Mo-R в MF-R или MoDC-R). При этом только DC-R и MoDC-R могут созреть и трансформироваться в maDC-Y (Рис. 8, локальные процессы).

Во время первого сценария сохраняется возможность перехода на второй сценарий (включая образование maDC-Y) до тех пор, пока не произошла полная деградация PG-Y, содержащегося в Mo-R и DC-R.

Конкретный толеризованный фагоцит характеризуется:

- глубиной толеризации, которая определяется предшествующей и настоящей PAMP-нагрузкой;
- объемом и ассортиментом кРАМР (в составе F), который он содержит;

Конкретный R-фагоцит характеризуется:

- глубиной толеризации, которая определяется предшествующей и настоящей PAMP-нагрузкой;
- объемом и ассортиментом кРАМР (в составе F), который он содержит;
- объемом PG-Y (в составе F), который он содержит;

Для системного процесса SPP важную роль играет объем суммарного (PG-Y)-носительства всех R-фагоцитов крови. Этот показатель зависит от доли R-фагоцитов среди общего числа фагоцитов и от объема PG-Y, содержащихся в отдельных фагоцитах. Невысокая доля R-фагоцитов может сочетаться с большими объемами PG-Y, носимыми отдельными R-фагоцитами и, наоборот, перепрограммированность

всех фагоцитов крови может сочетаться с небольшими объемами PG-Y, носимыми отдельными R-фагоцитами (SP7).

Тяжесть SPP пропорциональна суммарному (PG-Y)-носительству Mo-R и DC-R в кровотоке.  
Тяжесть SPP также зависит от суммарного kPAMP-носительства толеризованных фагоцитов.

(См. Приложение 4. Обоснование гипотезы о хеостатусе толеризованных фагоцитов.)

(См. Приложение 10. Фракционирование моноцитов крови под хронической PAMP-нагрузкой.)

Хронически повышенный уровень LPS в крови называется эндотоксемией, а хронически повышенная LPS-нагрузка на фагоциты является основным признаком эндотоксикоза. Совокупность этих отклонений в случае воздействия нескольких PAMP назовем «PAMP-немией» по аналогии с термином «эндотоксинемия» (Яковлев 2003), а набор PAMP, из-за которых это происходит – ключевым. При псориазе главными ключевыми PAMP являются PG (в т.ч. PG-Y) и LPS (подробнее см. SP4).

Хроническая kPAMP-нагрузка приводит к тому, что среди Mo и DC появляется существенный процент толеризованных Mo-T и DC-T (SP8). Хеостатусы подобные неактивированным сохраняют за Mo-T и DC-T способность реагировать на гомеостатические и провоспалительные хемокины и участвовать в гомеостатическом и в интенсивном воспалительном обновлении пула тканевых MF и DC.

Определяющим для инициации и поддержки псориаза является R-фагоцитарное носительство PG-Y - пептидогликана псорогенных бактерий. Участие Mo-R и DC-R в гомеостатическом (воспалительном) обновлении пула дермальных MF и DC превращает нормальную кожу в препсориазическую, а в случае локального воспаления является главным условием инициации и поддержки псориазического пятна.

Помимо микрофлоры ЖКТ источником поступления PG-Y в кровоток также могут быть временные локальные инфекции, например тонзиллярная (SP6). В редких случаях причиной отсутствия реакции Mo и DC на PG-контент может быть генетическое отклонение, в этом случае для инициации и поддержки псориаза может быть достаточно эпизодического и невысокого уровня (PG-Y)-нагрузки (SP7).

Все подпроцессы, образующие процесс SPP изображены на схеме (Рис. 9).

Подпроцессы SP2, SP4 и SP8 составляют SPP-базис. Внутренние взаимосвязи SPP-базиса и разделение на две компоненты изображены на подробной схеме (Рис. 10).

## **Подпроцесс SP1. Повышенная проницаемость кишечных стенок для F-контента.**

Подпроцесс известен, его роль при псориазе исследовалась.

В норме F-контент постоянно поступает в кровоток через кишечную стенку, что подтверждается исследованиями крови здоровых людей (Осипов 2001, Яковлев 2003). Поскольку F-контент состоит из макромолекул, то такое поступление в малых объемах происходит в основном через межэнтероцитные контакты под контролем их барьерной функции. В результате генетической предрасположенности или гастроэнтерологических заболеваний барьерная функция межэнтероцитного переноса нарушается, и объем такого поступления возрастает (Парфенов 2000, Парфенов 1999, Fasano 2005). Длительное применение глюкокортикоидов (гидрокортизон, бетаметазон и др.) или цитостатиков (метотрексат, циклофосфан и др.) также может способствовать этому. Кроме того проницаемость для F-контента может повышаться из-за нарушенного механизма трансцитоза вокруг пейеровых бляшек и лимфоидных фолликулов через ассоциированный с ними эпителий (Male 2006).

Так, с целью изучения уровня кишечной проницаемости у детей страдающих псориазом применялся овальбуминовый (ОВА) тест (Парфенов 1999, Рудковская 2003, Стенина 2004). В норме ОВА-уровень в крови до ОВА-нагрузки (приема белков куриного яйца) близок к нулю, а через 3 часа после ОВА-нагрузки он не должен превышать 1 нг/мл. У обследованной группы детей (30 пациентов) начальный ОВА-уровень в среднем был равен 1,13 нг/мл, а после ОВА-нагрузки составил 15,5 нг/мл (максимум достигал 104 нг/мл). Причем у детей в прогрессирующей стадии псориаза средний ОВА-уровень составлял 35,4 нг/мл, в то время как в стационарной стадии – 5,1 нг/мл.

Для детей с прогрессирующей стадией заболевания показана зависимость ОВА-проницаемости от длительности заболевания – в первые четыре месяца после манифестации она резко возрастает и затем практически не меняется. В процессе лечения у больных с подострым течением наблюдалось снижение ОВА-проницаемости в среднем с 43,2 нг/мл до 23,1 нг/мл. Явной корреляции между ОВА-проницаемостью и тяжестью псориаза, определенного по индексу PASI, обнаружено не было.

В работе (Hendel 1984) *in vitro* была показана ускоренная пролиферация тонкокишечных энтероцитов. В исследовании было 5 псориаитиков (индекс пролиферации LI=20,26,29,36) и 5 пациентов из контроля (LI = 13,17,23,26) при времени инкубации (0,5; 1; 2; 3 часа). Что возможно обусловлено выведением LPS в кишечник из кровотока (Yimin 2000). Такое ускорение влечет неполное дифференцирование энтероцитов при обновлении эпителия и, как следствие, нарушение трансэнтероцитной проницаемости.

При обследовании 100 пациентов (Хардикова 2005), имеющих только псориаз, показано, что у 63% обследованных имеет место снижение кислотной продукции желудка в стимулированной фазе. Обнаружено ухудшение всасывательной функции тонкого кишечника по отношению к D-ксилозе и жирам, тем большее, чем больше стаж заболевания псориазом. Снижение трансэнтероцитной адсорбции моносахаридов (D-ксилозы, маннитола), как правило, коррелирует с повышенной межэнтероцитной проницаемостью для макромолекул, в т.ч. и для F-контента.

В другом исследовании (Ojetti 2006) сниженное поглощение D-ксилозы было найдено у 60% (33/55) псориаитиков и только у 3% (2/65) из контрольной группы. Из тех, у кого поглощение было снижено, 2 имели целиакию, 7 – SIBO.

В работах (Харьков 2008, Харьков 2006, Харьков 2005) также исследовались взаимосвязи между синдромом мальабсорбции (SM) и псориазом. Степень SM может измеряться в граммах D-ксилозы, экскретируемых с мочой в течение 5 часов после орального приема. SM был определен у 83 псориаитиков и 20 человек из контрольной группы. У псориаитиков он был существенно снижен (SM=1,0, в среднем) по сравнению с нормой (SM=1,8, в среднем). Обнаружена обратная зависимость между SM и тяжестью (по PASI) и формой псориаза: вульгарная (SM=1,2, PASI=14), экссудативная или артропатическая (SM=1,0; PASI=18), эритродермия (SM=0,8; PASI=39). Также оказалось что, как правило, чем ниже SM, тем больше стаж заболевания. Более подробно и для большего контингента псориаитиков (103 пациента) эти результаты представлены в диссертационной работе (Ширяева 2007).

Растительный белок глютен, содержащийся во многих злаках, при наличии предрасположенности (16% псориаитиков) отрицательно влияет на состояние энтероцитов, в результате чего атрофируются ворсинки, и повышается проницаемость кишечных стенок (Парфенов 1999, Abenavoli 2007). Уровень антител IgA к тканевой трансглутаминазе и к глиадину при псориазе в среднем повышен. Уровень антител к глиадину составил 14,8 (67 псориаитиков) против 5,7 (85 контрольная группа). Это свидетельствует о скрытой форме целиакии (Damasiewicz-Bodzek 2008). По-видимому, с этим связано положительное влияние безглютеновой диеты на псориаз у пациентов, отобранных по этому признаку (Wolters 2005).

SP1 зависит от SP2. Некоторые кишечные бактерии способны влиять на функцию межэнтероцитного переноса и через LPS-воздействие и выделяя токсины (Chin 2006, Fasano 2004, O'Hara 2008). Тем самым увеличение межэнтероцитной проницаемости может происходить непосредственно из-за состава тонкокишечной микрофлоры, особенно при SIBO (Husebye 2005, Ojetti 2006), в т.ч. с Gram(-) TLR4-активной микрофлорой.

SP1 зависит от SP3. Межэнтероцитный перенос зависит от количественного и качественного состава поступающей в кишечник желчи (Assimakopoulos 2007). Хроническая недостаточность ее поступления нарушает барьерную функцию межэнтероцитных контактов (Хардикова 2000) и повышает межэнтероцитную проницаемость, в т.ч. и для F-контента.

SP1 зависит от SP4. Существенное повышение уровня LPS в крови нарушает барьерную функцию кишечника (O'Dwyer 1988).

SP1 зависит от SP5.1.



## **Подпроцесс SP2. Рост популяций Gram(-) TLR4-активных и Gram+ бактерий на слизистой тонкого кишечника.**

Подпроцесс известен, его роль при псориазе частично исследовалась. Подпроцесс, как правило, имеет место в рамках SIBO (small intestine bacterial overgrowth) – синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (Бондаренко 2006, Маев 2007, Bures 2010, Husebye 2005, Sullivan 2003). Однако подпроцесс SP2 может и не сопровождаться SIBO. Возможно рост пристеночной микрофлоры создает условия и предпосылки для SIBO.

Детальные исследования просветной тонкокишечной микрофлоры у псориазиков впервые были выполнены авторами следующих работ (Гумаюнова 2009а, Нестеров 2009). Их результаты подтвердили наличие серьезных дисбиотических отклонений у BLC+ псориазиков (с бластоцистозом) так и у BLC(-) псориазиков (без бластоцистоза). Подробно эти результаты изложены в Прил.6.

(См. Приложение 6. Микрофлора тонкого кишечника в норме, при SIBO (без псориаза) и при псориазе.)

О бластоцистозе и его роли в изменении толстокишечной микрофлоры можно прочесть в следующих работах (Глебова 2007, Тан 2008).

В рамках подпроцесса SP2 имеет место особый подпроцесс SP2.1 (Рис. 10).

### **SP2.1. Рост популяций псоррагенных PsB.**

Результаты работы (Гумаюнова 2009а), заставили пересмотреть исключительность BS (beta-стрептококков), предложенную в предыдущих изданиях этой книги, и ввести более точный термин, а именно PsB - псоррагенные бактерии. Для определения этого термина введем условные обозначения:

**IB-Y** - межпептидные мостики пептидогликана *Str.pyogenes*: L-Ala(2-3) или L-Ala-L-Ser (Waksman 2005, стр.107-9). Бактерии *Str.pyogenes* являются кожными патогенами, вызывающими стрептодермию, целлюлит, рожу и т.д. (всего более 100 млн. случаев кожных форм заболеваний ежегодно) (Carapetis 2005). IB-Y выделен красным цветом (Табл.1.)

**Y-антиген** - часть(и) межпептидного мостика IB-Y.

**PG-Y** - пептидогликан типа A3alpha (Goldman 2008, стр. 396), содержащий межпептидные мостики типа IB-Y (L-Ala(2-3) и/или L-Ala-L-Ser), но возможно и другие также. Муропептиды, образующиеся при деградации PG-Y, содержат целиком и/или фрагментарно межпептидные мостики IB-Y. Хороший анализ набора таких муропептидов проведен в работе (Billot-Klein 1996).

**PsB** - псоррагенные бактерии - Gram+ бактерии с пептидогликаном типа PG-Y (в Табл.1 выделены красным цветом). Все BS - beta-стрептококки, имеющие пептидогликан PG-Y, также являются PsB. Чем выше % в PG-Y межпептидных мостиков типа IB-Y тем выше псоррагенность PsB. Проявить же свою псоррагенность способны только такие PsB, которые могут образовать стабильные колонии в таком месте человеческого организма, из которого продукты бактериального распада постоянно поступают в кровоток. Миндалины и слизистая тонкого кишечника, к сожалению, самые подходящие для этого места.

**nPsB** - непсоррагенные бактерии - Gram+ бактерии, либо имеющие PG типа отличного от A3alpha, либо имеющие PG типа A3alpha, но без межпептидных мостиков типа IB-Y.

Левая часть Табл.1 содержит сгруппированную информацию по Gram+ микрофлоре из Табл.3 (Прил.6), дополненную статистикой по носительству конкретных видов бактерий из других источников. Правая часть этой таблицы в заголовке содержит общую статистику Gram+ SSTI (skin and soft tissue infections) - инфекционных заболеваний кожи и подкожных мягких тканей среди всех госпитализированных пациентов для США, Франции, Германии, Италии и Испании за 2001 год (Jones 2003). Можно предположить, что роль конкретных видов бактерий при SSTI среди населения в целом аналогична.



Табл.1. Псоррагенные бактерии - примирование и тонкокишечное носительство

Gram+ микрофлора	Тонкокишечное носительство (Гумаюнова 2009a)				типы межпептидных мостиков (IB) в пептидогликане	Доля SSTI = частота в % примирования среди Gram+ бактерий (Jones 2003)						
	Псориазики (121 чел.)		Здоровые (43 чел.)			24	8	41	22	4	1	1
	% носителей	Ig КОЕ/мл	% носителей	Ig КОЕ/мл		Enterococcus spp.	Staphylococcus spp.	Streptococcus spp.				
						<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	CoNS	VGS	<i>Str. agalactiae</i>	<i>Str. pyogenes</i>
Bifidobacterium spp.: в т.ч.	93	5,3	40	2,41								
<i>B. animalis</i> subgr. <i>Lactis</i>	nd		23 [1]		L-Ala(3)	#				#	#	#
<i>B. catenulatum</i>			92 [2]		L-Ala(2)	#				#	#	#
<i>B. gallicum</i>			nd [3]		L-Ala - L-Ser	#				#	#	#
<i>B. pseudolongum</i>			4 [4]		L-Ala(2-3)	#				#	#	#
Bifidobacterium sp. nPsB							отличные от IB-Y					
Enterococcus spp.: в т.ч.	65	5,28	0	0								
<i>E. faecalis</i>	>40 [6]	nd	48 [5]		L-Ala(2-3)	#				#	#	#
<i>E. faecium</i>	25	nd	41 [5]		D-Asp (D-Asn)							
Enterococcus sp. nPsB	nd	nd			отличные от IB-Y							
VGS	30	5,74	0	0	L-Ala(1-3)	#				#	#	#
<i>Str. pyogenes</i>	9	4,81	0	0	L-Ala(2-3) и L-Ala - L-Ser	#				#	#	#
Gram+ бактерии с IB отличными от IB-Y												
<i>Lactobacillus</i> spp.	84	4,66	19	2,54	D-Asp (в основном)							
<i>S. epidermidis</i>	62	5,54	40	2,70	Gly(5-6); L-Ala - Gly(4-5); Gly(2-3) - L-Ser(1-2) и т.п.							
<i>S. aureus</i>	15	3,24	0	0	Gly(5-6)							
<i>Clostridium</i> spp.	20	5,2	0	0	mDpm (direct) (в основном)							

## Примечания к Табл.1.

nd - нет данных;

Информация по межпептидным мостикам в основном из (Schleifer 1972), но также уточнена и дополнена из более поздних источников.

VGS = Viridans group streptococci, обнаруживаемые и при SSTI (skin and soft tissue infection) и в кишечнике – это в основном *Str.mutans*, *Str.salivarius*, *Str.sanguinis*, *Str.mitis*, *Str.anginosus* (Goldman 2008, стр.299; Покровский 2006, стр.24). Они имеют пептидогликаны, содержащие IB типа L-Ala(1-3) (но и другие также) (Schleifer 1972, Табл. 20 и 22; Kilpper-Balz 1985, Табл.1).

CoNS = Coagulase-negative staphylococcus, обнаруживаемые при SSTI, в основном *S.epidermidis*, *S.lugdunensis*, *S.haemolyticus*, *S.saprophyticus*, *S.sciuri* (Crossley 2009, стр.385).

# - возможна инициация и поддержка псориаза.

При отсутствии данных в работе (Гумаюнова 2009а) по % носительства конкретных видов в тонком кишечнике для справки представлены данные по носительству в фекалиях взрослых здоровых:

[1] - этому виду, принадлежат 23% штаммов, обнаруженных в образцах взятых у 30 взрослых здоровых (Turrioni 2009);

[2] - обнаружен в 44 из 48 (92%) образцов у здоровых (Matsuki 1999);

[2, 3] - (Dworkin 2006а, стр.327);

[4] - этому виду принадлежат 4% штаммов, обнаруженных на слизистой толстого кишечника у 30 взрослых здоровых (Turrioni 2009);

[5] - *Enterococcus* spp. в образцах взрослых (29 чел.) из (Noble 1978). Количество *E.faecalis* как правило превышало на 1-2 порядка количество *E.faecium*.

[6] – Выполнен оценочный расчет. *Enterococcus* spp. обнаружены у 65% псориатиков (Гумаюнова 2009а), а *E.faecium* - у 25% псориатиков (Гумаюнова 2009b, Гумаюнова 2009с), но точные данные по *E.faecalis* не приведены. Поскольку как правило имеет место одновременное носительство *E.faecalis* и *E.faecium*, то *E.faecalis* по-видимому обнаружен более чем у 40% псориатиков (65-25=40).

**Если в период предшествующий возникновению псориаза у человека:**

**во-первых происходит Gram+ примирование кожной иммунной системы одним из видов псоррагенных бактерий (во время SSTI, см. столбцы Табл.1) и, как следствие, в местах примирования, а также в дерме и эпидермисе в целом формируется пул специфических Т-лимфоцитов памяти mTL-Y, и**

**во-вторых на слизистой тонкого кишечника один или несколько видов псоррагенных бактерий образуют значимые колонии (строки Табл.1),**

**то появляется возможность инициации и поддержки псориаза (соответствующие клетки Табл.1 отмечены #).**

**Станет эта возможность реальностью или нет - зависит от интенсивности псориатического процесса SPP в целом (Рис. 9) и от генетической предрасположенности. Конкретные места пятен определяются локальными процессами. Как именно? Предположения об этом сделаны в (Части 2).**

Пептидогликан PG-Y имеют и другие виды стрептококков: *Str.pneumonia*, *Str.thermophilis*, *Str.equi*, *Str.dysgalactiae*, *Str.equisimilis*, *Str.zooepidemicus* (Schleifer 1972, Табл. 20 и 22), однако их практически не обнаруживают в ЖКТ. Есть вероятность обнаружить в ЖКТ представителей отряда Lactobacillales (*Weissella* spp., *Leuconostoc* spp.), часть из которых имеют пептидогликан PG-Y (Dworkin 2006b, стр.274-5) или представителей семейства Micrococcaceae (*Micrococcus* spp., *Arthrobacter* spp., *Kocuria* spp., *Rothia* spp., *Stomatococcus* spp.), часть из которых также имеет пептидогликан PG-Y (Dworkin 2006а, стр. 947, 965, 979).

Табл.1 содержит перечень основных PsB, но в каждом конкретном случае заболевания псориазом необходимо выявить не только *E.faecalis*, VGS и *Str.pyogenes* и перечисленные виды *Bifidobacterium* spp., но осуществить поиск и других значимых колоний PsB в тонком кишечнике.

Следует отметить, что в работе (Гумаюнова 2009а) исследовалась просветная микрофлора, поэтому о состоянии пристеночной микрофлоры можно судить только косвенно. Т.е. отсутствие значимых колоний конкретного вида в просветной микрофлоре скорее всего означает отсутствие его значимых колоний и в пристеночной и, наоборот, обнаружение значимых колоний конкретного вида в просветной микрофлоре свидетельствует о вероятности наличия его значимых колоний и в составе пристеночной. Но абсолютные значения (КОЕ/мл) могут существенно отличаться.

При псориазе и псориатическом артрите есть косвенные и/или прямые доказательства присутствия PsBP в коже и/или крови при отсутствии локальных PsB-инфекций (Молочков 2007, Baker 2006а, Baker 2003, Baker 2000, Berthelot 2003, Cai 2009, El-Rachkidy 2007, Munz 2010,

Rantakokko 1997, Sabat 2007, Weisenseel 2002, Weisenseel 2005), хотя авторы не рассматривали кишечную микрофлору как потенциальный источник PsBP и поэтому не исследовали ее. Чаще предполагалась давняя PsB-инфекция с последующим длительным персистированием и/или депонированием PsBP, например, в тонзиллярной ткани (Gudjonsson 2004) или непосредственно в коже. Предположение о том, что псориазные BS могут входить в состав микробиоценоза кишечника, впервые было сделано в работе (Короткий & Песляк 2005).

### **Дополнительно про SP2.**

Тонкокишечные Gram(-) бактерии – это E.coli, Bacteroides spp., Proteus spp., Acinetobacter spp., Klebsiella spp., Moraxella spp. (Табл.3), а также Pseudomonada aeruginosa, Enterobacter spp. и др. Роль конкретных Gram(-) бактерий в создании хронической LPS-нагрузки (SP4) определяет их активность по отношению к человеческому фагоцитарному рецептору TLR4. TLR4-активность, в частности, определяется структурой липида A (фрагмент LPS), а именно фосфатными группами, длиной и числом ацильных цепей. Так, например, LPS E.coli (шесть ацильных цепей в липиде A) обладает наибольшей TLR4-активностью, а LPS Bacteroides spp. и Pseudomonada aeruginosa (пять ацильных цепей в липиде A) существенно слабее активирует TLR4. Также играет роль взаимодействие конкретного LPS с LBP, CD14 (мембранным и растворимым) и корецептором MD2, необходимое для эффективной TLR4-активации (Munford 2008, Trent 2006, Wang 2010). Рост колоний Gram(-) TLR4-активных бактерий на слизистой тонкого кишечника определяет рост поступления в системный кровоток F-контента, содержащего TLR4-активный LPS.

Определенные доказательства роли кишечных Gram(-) бактерий при псориазе были получены в работах (Гараева 2005, Гараева 2007, Gyurcsovics 2003).

Помимо бактерий, поступающих в тонкий кишечник вместе с пищей и чаще всего транзитных, имеются еще два постоянных источника тонкокишечных популяций: микрофлора верхних дыхательных путей, поступающая сверху при нарушениях желудочного кислотного барьера, и микрофлора из дистальных отделов, поступающая снизу при нарушенной перистальтике (Husebye 2005). Рост тонкокишечных популяций ограничивается: антибактериальным действием желчных кислот (SP3); кислотностью желудочного сока (Хардикова 2005, Gyurcsovics 2003); перистальтикой, обеспечивающей быстрое удаление микроорганизмов в дистальные отделы (Husebye 2005); выделением иммуноглобулинов; ферментативной активностью; состоянием кишечного эпителия и слизью, выделяемой бокаловидными клетками, содержащей ингибиторы роста микроорганизмов.

Косвенным доказательством присутствия PsB в верхних отделах тонкого кишечника является их патогенное присутствие в микрофлоре желчного пузыря при различных его заболеваниях. В нестерильной желчи Streptococcus spp. обнаруживаются в 15% случаев, E.coli – в 20%, Enterococcus spp. – в 18% (Савицкая 2003, De Waele 2003, Matin 1989, Roa 1999).

Примечательные результаты получены в исследовании (Saxena 2005), проведенном в предположении, что хроническая субклиническая стрептококковая инфекция (неясной локализации) ответственна за хронический псориаз. Были исследованы 30 пациентов (имеющие псориаз от умеренного до тяжелого). Большинство имело псориаз более 5 лет (21 из 30), и лечили его различными методами без существенного выздоровления и с частыми рецидивами. Изначально 15 пациентов имели ASLO титр более 200 IU/мл; 7 - положительную реакцию на С-реактивный белок, в культуре мазка из зева: (2 - GAS; 6 - Str.viridians). Продолжительность исследования составила два года. Первые 24 недели бензатин пенициллин (1,2 мил.ед.) вводился внутримышечно каждые две недели. В течение 25-48 недель бензатин пенициллин (1,2 мил.ед.) вводился один раз в месяц. Значительное выздоровление было отмечено начиная с 12 недели (среднее PASI до начала - 32,7; через 12 нед.- 19,1; через 24 нед. – 8,7; через 36 нед. – 3,5; через 48 нед. – 1,5). Пациенты наблюдались в течение 2-х лет и в течение этого времени все они сохраняли ремиссию.

Эта же группа исследователей (Saxena 2010) изучила эффект длительного орального приема азитромицина. Из 50 пациентов (с псориазом от умеренного до тяжелого) 30 получали азитромицин в течение 24-х 2-хнедельных курсов: 4 дня оральная доза 500 мг однократно, затем 10 дней перерыв, т.е. всего 48 недель. Остальные 20 пациентов получали таблетку витамина С. Значительное выздоровление по индексу PASI было отмечено с 12 недели у большинства пациентов, получавших азитромицин. В конце 48 недели 18 пациентов (60%) имели превосходное выздоровление, 6 пациентов (20%) - хорошее, а 4 пациента - умеренное. PASI 75 (снижение не менее чем на 75% от исходного уровня) составил 80% (т.е. наблюдался у 24 пациентов). Никакие существенные изменения не были замечены в контрольной группе.

SP1 и SP2 нужно рассматривать во взаимодействии, так как именно их сочетание влияет на SP4. В частности SP4 может быть при значимом уровне SP1 и незначимом уровне SP2 и наоборот.

Возможное влияние кишечной микрофлоры на иммунную систему при различных заболеваниях (гипотеза о влиянии измененной микрофлоры) анализируется в работах (Huffnagle 2008, Round 2010). Подпроцесс SP2 в SPP играет главную роль, что соответствует данной гипотезе.

SP2 зависит от SP3. Желчь в норме обладает бактерицидностью по отношению ко многим некомменсальным тонкокишечным бактериям, а также способностью инактивировать F-контент или разрушать его до нетоксичных фрагментов, тем самым, снижая уровень его поступления в кровь (Gunn 2000, Gyurcsovics 2003). При снижении производства, обеднении желчи и/или неритмичности выделения ее бактерицидность снижается, что способствует бактериальному росту в тонком кишечнике (Begley 2005, Hofmann 2006).

SP2 зависит от SP5.1.

SP2.1 зависит от SP6. PsB (стрептококки, энтерококки, бифидобактерии) являются факультативными непатогенными обитателями слизистой тонкого кишечника (Bouhnik 1999, Ciampolini 1996, Conte 2006, Hayashi 2005, Sullivan 2003, Wang 2005). Некоторые из них (например, стрептококки) поступают в верхние отделы кишечника из ротовой полости и слизистой зева, где являются комменсалами. Также они могут поступать при гингивитах (Губина 2004) или тонзиллярных инфекциях (Gudjonsson 2003).

### ***Подпроцесс SP3. Нарушение производства и/или циркуляции желчных кислот (ЖК).***

Подпроцесс хорошо известен и исследовался при псориазе (Балтабаев 2005, Матусевич 2000, Gyurcsovics 2003). Подпроцесс SP3 является существенным звеном порочного цикла (литера А), поскольку напрямую влияет на SP1 и SP2.

Нарушение энтерогепатической циркуляции может являться следствием ослабления печеночных функций экстракции и конъюгации ЖК из портального кровотока. В результате часть ЖК постоянно попадает в периферический кровоток, а пул ЖК сокращается, если возможности печени по генерации ЖК ограничены. Как следствие в желчном пузыре хронически формируется желчь с пониженным содержанием ЖК. Избыток ЖК в крови может быть токсичен для тканей, в физиологических условиях не соприкасающихся с ними, вызывать повышение проницаемости мембран и местное воспаление. Производные холановой кислоты могут нарушать целостность стенок кровеносных сосудов, повышать их проницаемость и расширять просветы сосудов сосочкового слоя дермы (т.е. влиять на темп поступления фагоцитов в ткани).

(См. Приложение 7. Роль ЖК при псориазе. Результаты исследований.)

SP3 зависит от SP5.2. Хронические болезни или врожденные дефекты гепатобилиарных органов приводят к сокращению объема производства ЖК, механическая желтуха или удаление желчного пузыря полностью прекращает их поступление в кишечник. Хроническая перегрузка печени утилизацией F-контента также сокращает объем ЖК-производства.

### **Подпроцесс SP4. PAMP-немия. Повышенная кРАМР-нагрузка на фагоциты крови. Повышенный уровень кРАМР в крови. Главные кРАМР это PG и LPS.**

Подпроцесс хорошо известен для LPS (в т.ч. при псориазе), но мало исследовался для PG (и никогда при псориазе). Отметим, что в работе (Valdimarsson 2009) анонсирована цель проводящихся в настоящее время исследований: определить уровень PG и долю PG+Mo в крови у псориазиков.

Первоначально эндотоксинами называли любые продукты бактериального распада (в отличие от экзотоксинов – токсических секретируемых продуктов жизнедеятельности бактерий). Однако постепенно термин «эндотоксин» стал обозначать LPS, «эндотоксинемия» - повышенный уровень LPS в крови, а «эндотоксикоз» - повышенную LPS-нагрузку на фагоциты (Таболин 2003, Чеснокова 2006, Яковлев 2003). Оценку уровня LPS осуществляют LAL-тестом, в норме уровень свободных LPS в плазме крови меняется в диапазоне от 0 до 1 Ед/мл (в среднем около 0,1 Ед/мл или 10 пг/мл). Он определяется темпом поступления LPS из кишечника в портальный кровоток, качеством LPS-элиминации гепатобилиарной системой (до 95% разрушается системой печеночных макрофагов до поступления в системный кровоток и выводится с желчью), интенсивностью портокавального шунтирования (поступления портальной крови в системный кровоток, минуя печень) и активностью антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) (Яковлев 2003).

(См. Приложение 8. PAMP-немия при псориазе. Результаты исследований.)

Есть основания предположить, что при псориазе обязательным кРАМР является PG (в т.ч. PG-Y) (Baker 2006a, Baker 2006b). PAMP-немия происходит по той же причине, что и эндотоксинемия - из-за сочетанного действия SP1 и SP2, а также из-за перегрузки и/или нарушения систем детоксикации (SP5), которые не успевают элиминировать слишком большой объем поступающего в кровь F-контента, либо находятся в ослабленном состоянии из-за болезней и не справляются даже с обычной нагрузкой.

Важно такое повышение кРАМР-нагрузки, при котором происходит перепрограммирование значимого процента фагоцитов крови, приводящее к их толерантности на кРАМР-нагрузку (Buckley 2006, Medvedev 2006). Фактически у толеризованных фагоцитов происходит временная блокировка конкретных PAMP-рецепторов (TLR4 при LPS-нагрузке, TLR2 и NOD2 при PG-нагрузке) (Hedl 2007, Myhre 2006, Nakatani 2002).

(См. Приложение 9. Определение понятия PAMP-нагрузки на фагоциты.)

Начальная стадия PAMP-немии характеризуется повышением PAMP-нагрузки на фагоциты крови, в то время как PAMP-уровень в крови растет медленней. Уже на этой стадии может быть достигнута критичная для возможности псориаза PAMP-нагрузка. На второй стадии, когда PAMP-расход (фагоцит-зависимый и фагоцит-независимый) перестает справляться с PAMP-поступлением, PAMP-уровень в крови становится еще выше и может быть достигнут критичный для возможности псориазического артрита PAMP-уровень.

Эндотоксинемия может возникнуть при любых Gram(-) инфекциях и стать причиной целого ряда системных заболеваний (Таболин 2003, Яковлев 2003), но не становится причиной возникновения псориаза. LPS-нагрузка на фагоциты влияет на объем и состав F-контента (SP8) и, как следствие, на объем и ассортимент секретируемых цитокинов после возможной потери толерантности (депрограммирования) в тканях, в т.ч. за счет синергии между LPS и PG (Myhre 2006, Traub 2006). Хотя TLR4 является мембранным рецептором, но при связывании с LPS и последующем эндоцитозе комплекс TLR4-LPS может попасть в эндосомы и оказаться внутри клетки (Coll 2010, Husebye 2006). Однако сама по себе LPS-нагрузка не может обеспечить локальный псориазический процесс, поэтому в Y-модели патогенеза LPS играет усугубляющую роль.

Тяжесть PAMP-немии также можно оценить по долям фракций толеризованных Mo-T и DC-T. Чем больше эти доли – тем выше тяжесть PAMP-немии (см. Приложение 10).

В рамках подпроцесса SP4 имеет место особый подпроцесс SP4.1 (Рис. 10).

#### **SP4.1. (PG-Y)-немия.**

(PG-Y)-немией называется повышенная (PG-Y)-нагрузка на фагоциты крови в сочетании с повышенным уровнем PG-Y в крови. Все популяции бактерий Gram+ и Gram(-) (а не только PsB), находящиеся в микробиоценозе слизистой кишечника в зонах его повышенной проницаемости, определяют суммарное PG-поступление в кровоток и, как следствие, суммарную PG-нагрузку на фагоциты. Но только рост популяций PsB бактерий (SP2.1) является причиной (PG-Y)-немии.

Существование толеризованных фракций Mo-T и DC-T является необходимым, но не достаточным условием появления подфракций Mo-R и DC-R (SP8.1). Только существенный уровень хронической (PG-Y)-нагрузки может повлечь появление таких подфракций, а также обеспечить необходимый уровень суммарного (PG-Y)-носительства Mo-R и DC-R для возможной инициации и поддержки псориаза.

SP4 зависит от SP1 и SP2. При отсутствии локальных и/или системных бактериальных инфекций основным источником поступления F-контента в кровоток является микрофлора слизистой тонкого кишечника.

SP4 зависит от SP5. Нормальное состояние систем детоксикации сдерживает рост PAMP-немии и, наоборот, их болезни и/или перегрузка способствуют ее росту. В комплексную терапию псориаза всегда входит обследование гепатобилиарных органов, почек и мочевыводящих путей и, при необходимости, их лечение.

SP4.1 зависит от SP2.1. Тяжесть (PG-Y)-немии пропорциональна росту PsB-популяций на слизистой тонкого кишечника.

SP4.1 зависит от SP6. Тонзиллярная PsB-инфекция (как и любая другая локальная PsB-инфекция) приводит к временной (PG-Y)-немии: временному росту (PG-Y)-уровня и (PG-Y)-нагрузки.



## **Подпроцесс SP5. Перегрузка и/или нарушение систем детоксикации.**

Подпроцесс хорошо известен (Шарапова 1993, Молочков 2007). Роль систем детоксикации при псориазе описана ранее (Короткий & Песляк 2005), а также см. Приложение 8. С учетом различного влияния компонент данного подпроцесса на другие подпроцессы выделим нарушения, связанные с кишечником (SP5.1) и гепатобилиарной системой (SP5.2):

### **SP5.1. Кишечник**

Исследования показывают, что функциональные и структурные нарушения в работе кишечника усугубляют течение псориаза, а комплексные методики, направленные на нормализацию его функционирования приводят к хорошим долгосрочным результатам (Гараева 2005, Харьков 2008, Шагова 2009, Pietrzak 2009, Пегано 2009). Безусловно усугубляет течение псориаза любой гельминтоз, в частности, описторхоз (Матусевич 2000, Хардинова 2005, Куранова 2009) или паразитоз, в частности, бластоцистоз (Гумаюнова 2009а, Нестеров 2009). Излечение от гельминтозов и/или паразитозов и коррекция дисбиотических отклонений приводит к гораздо более успешным и стабильным результатам при лечении псориаза.

### **SP5.2. Гепатобилиарная система**

Хроническая эндотоксинемия при псориазе (Гараева 2005) может приводить к функциональным нарушениям в работе печени, тяжесть которых зависит от ее уровня и длительности, а также от наличия сопутствующих заболеваний (Матусевич 2000). Органическая патология билиарного тракта и/или его функциональные расстройства отягощает течение псориаза, а степень холестаза коррелирует с величиной PASI (Gyurcsovics 2003, Иблияминава 2009).

Хорошо известно, что болезни печени усугубляют течение псориаза и осложняют его лечение. Например, симптомы неалкогольного ожирения печени (NAFLD) были обнаружены у 47% псориазиков (из 130), в то время как в контрольной группе здоровых только у 28% (из 260). Псориазники с симптомами NAFLD имеют более высокое PASI (14,2 против 9,6), чем псориазники без симптомов NAFLD (Gisondi 2009). Недавно был опубликован обзор работ, в которых получены аналогичные результаты (Wenk 2010). Отметим, что проявление NAFLD может быть связано с нарушением циркуляции и транспортировки желчных кислот (Trauner 2010).

## **Дополнительно о детоксикации**

При механической желтухе процент связывания LPS в печени с 90-95% (у здоровых пациентов) снижается до 24%. В монографии (Мишнёв 2003) описано экспериментальное изучение влияния эндотоксинемии на печень и почки подопытных крыс. Изучены нарастающие необратимые изменения в структуре и функционировании этих органов при увеличении дозы инъектируемого внутрибрюшинно эндотоксина (LPS E.coli).

В работе (Yimin 2000) показано, что энтероциты и колоноциты играют важную роль при выведении LPS из организма. Данный процесс был смоделирован и детально изучен на подопытных крысах, которым внутривенно вводилась большая доза LPS. Ранее изучался процесс выведения LPS, поглощенного клетками Купфера в печени, вместе с желчью в кишечник. В этой же работе изучен механизм выведения LPS (свободного или поглощенного макрофагами) в кишечник путем транслокации через собственную пластинку слизистой оболочки (lamina propria) и базолатеральную основу непосредственно в энтероциты (колоноциты). За 4-5 дней энтероциты (колоноциты) поднимаются от крипт к верхней части ворсинок и слущиваются, унося в кишечный просвет, накопившиеся в них LPS. Изучение транслокации в кровоток введенного энтерально LPS показало, что оно происходит, минуя как энтероциты, так и межэнтероцитное пространство.

SP5 зависит от SP4. PAMP-немия создает постоянную нагрузку на все системы детоксикации.

## **Подпроцесс SP6. Тонзиллярная PsB-инфекция.**

Подпроцесс хорошо известен и для BS неоднократно исследовался при псориазе. Работа (Prinz 2009) представляет собой современный детальный обзор фактов и предположений, связанных с влиянием стрептококковой инфекции на псориаз.

Тонзиллярная PsB-инфекция (как и другая локальная PsB-инфекция) создает временное, но значительное, поступление в кровоток PsBP (в т.ч. PG-Y). Для BS-инфекции эти события детально проанализированы у (Baker 2006b) (Рис. 3).

208 пациентов с пятнистым псориазом наблюдались в течение года: в начале наблюдения и при каждом обострении псориаза или воспалении горла (всего 61 случай) брались мазки из зева. Бессимптомное носительство BS, имеющих M-протеин, групп А, С и G было обнаружено у 20,7% пациентов (соответствует среднестатистическому), а в 9% случаев оно вызвало воспаление горла с последующим обострением псориаза, если воспаление длилось не менее 4-х дней. В 20% случаев воспаление горла не было связано с BS и не повлекло обострение псориаза (Gudjonsson 2003).

Анкетный опрос 74 псориатиков перенесших тонзиллэктомию показал, что в течение 4,5 лет после этой операции у трети псориатиков наступило полное очищение кожи, а у другой трети псориатиков наступила значимая ремиссия (Nyfors 1975). Три пациента после тонзиллэктомии освободились от видимых симптомов псориаза. Предварительно была показана общность между TL-рецепторами у TL в миндалинах и псориатических пятнах (Diluvio 2006). Обзорная работа (Wilson 2003) проводит анализ влияния антибиотиков и тонзиллэктомии на течение псориаза и приходит к выводу, что несмотря на целый ряд положительных результатов, требуются дополнительные контрольные исследования.

Интересные результаты получены в работе (Wang 2009). Доказано, что L-формы бактерий (т.е. бактерии, которые частично или полностью лишены клеточной оболочки) определяются в мазке из зева у 74% (92 из 124) псориатиков (65 - с каплевидным, 59 - с хроническим), только у 24% (19 из 81) пациентов только с хроническим тонзиллитом и у 6% (5 из 79) здоровых из контрольной группы. Были обнаружены L-формы Gram+ и Gram(-) бактерий, у 79% (73 из 92) псориатиков доминантным видом были Gram(-) бациллы (*Chryseomonas luteola*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter cloacae* и т.д.), а у 21% (19 из 92) псориатиков доминантным видом были Gram+ кокки, преимущественно *Str.pyogenes*. После лечения антибиотиками только у 9% псориатиков осталось носительство L-форм бактерий. Данные о корреляции состояния псориаза с носительством L-форм бактерий, а также о состоянии пациентов до и после лечения эти авторы пока не опубликовали.

Первичный каплевидный псориаз приблизительно в 30% случаев самопроизвольно проходит, но в 70% сразу или после ремиссии перерождается в хронический пятнистый псориаз (Baker 2000, Williams 1976). Возможно, что тонзиллярная PsB-инфекция, вызывающая первичный каплевидный псориаз, также становится источником стабильных PsB-популяций в верхних отделах тонкого кишечника (SP2.1), что может привести к развитию хронического псориаза. Обострение хронического псориаза во время тонзиллярных PsB-инфекций происходит из-за значительного дополнительного поступления в кровоток PsBP (в т.ч. PG-Y).

В работе (Fry 2007a) рассматривается идея превентивной стрептококковой вакцинации среди групп риска (определяемых по генетическим или семейным признакам) в том случае, если псориаз еще не начался.

### **Подпроцесс SP7. Отклонение во внутриклеточном сигнальном пути от распознавания MDP через NOD2-лиганд до смены хеостатуса (< 1%).**

MDP является фрагментом PG, образующимся после его внутриклеточной деградации. Именно MDP является основным лигандом внутриклеточного рецептора NOD2 (Girardin 2003). Появление «неправильных» фагоцитов крови возможно, когда у костномозговых стволовых MoDP (и, как следствие у Mo и DC крови) ослаблен внутриклеточный сигнальный путь: от контакта MDP с NOD2 до смены хеостатусов (Рис. 13). Это обусловлено изменениями на уровне ДНК и является врожденным или приобретенным вследствие мутагенеза отклонением.

«Неправильный» фагоцит и без хронически повышенной PG-нагрузки ведет себя как толеризованный фагоцит, поскольку эндоцитоз малого объема PG не меняет его хеостатуса. При наличии такого отклонения у MoDP псориаз может возникнуть и при невысокой (PG-Y)-нагрузке, поскольку образующиеся в кровотоке PG-Y(+)Mo и PG-Y(+)DC могут сохранить неактивированные хеостатусы и участвовать в подпроцессе LP1.1.

Устранение отклонения происходит при аллогенной трансплантации костного мозга (осуществляемой по значительно более серьезным показаниям, чем псориаз), когда происходит замена MoDP - стволовых предшественников DC и Mo. В кровотоке происходит снижение уровня «неправильных» фагоцитов реципиента и повышение уровня нормальных фагоцитов донора.

Облегчается течение тяжелой болезни, из-за которой была назначена пересадка, а заодно исчезает псориаз, навсегда или до того момента, когда kPAMP-нагрузка (SP4) и/или (PG-Y)-нагрузка (SP4.1) повысятся и включают SP8.

В работе (Kanamori 2002) описано 8 случаев длительной и полной ремиссии псориаза после аллогенной пересадки костного мозга. Кроме того указывается на случаи, когда реципиенты получили псориаз или псориазический артрит после аналогичной пересадки от доноров, имеющих данные заболевания. В работе (He 2005) описано 3 аналогичных случая у больных, имеющих тяжелый псориаз и лейкемию. Авторы обоснованно предполагают, что ремиссия этих заболеваний наступила вследствие устранения генетических отклонений, включая хромосомную неустойчивость и дефект репарации DNA гемопоэтических клеток.

Ежегодно в мире проводится более 50000 пересадок костного мозга, из них приблизительно 30% аллогенные (данные 2002 г). Распространенность псориаза среди реципиентов не ниже, чем в популяции – 2-3%. Если бы каждая аллогенная пересадка костного мозга реципиенту-псориазику завершалась разрешением от псориаза, то число таких случаев было бы не менее 300-450 в год. Это не могло бы остаться незамеченным, но такие случаи единичны (менее 1%). Следовательно, в подавляющем числе случаев псориаз происходит не из-за генетических отклонений клеток костномозгового происхождения.

Хорошо известна восприимчивость к болезни Крона при NOD2-мутациях (Kullberg 2008), что возможно обуславливает повышенный риск (более 10%) возникновения псориаза у больных с этой болезнью (Пирузян 2009, Christophers 2006).

В работе (Chatzikyriakidou 2010) впервые обнаружены статистически значимые различия ( $P=0,003$ ) для внутриклеточного протеина IRAK-1 в rs3027898 полиморфизме между пациентами с псориазическим артритом (29 чел.) и контрольной группой здоровых (66 чел.).

В работах (Gudjonsson 2009, Nair 2009) описаны недавно обнаруженные значимые различия для протеина A20 (=TNFAIP3) и связывающего его протеина TNIP1 в полиморфизмах rs610604 ( $OR=1,19$ ,  $p = 9 \times 10^{-12}$ ) и rs17728338 ( $OR = 1.59$ ,  $p = 1 \times 10^{-20}$ ) между псориазиками (более 5000) и контрольной группой здоровых (более 5000). В норме взаимодействие этих протеинов блокирует сигнальные пути TRAF6, RIP1 и RIP2 для предотвращения избыточного воспалительного ответа (Coll 2010) (Рис. 13). Обнаруженные различия могут способствовать увеличению доли Mo-R и DC-R крови при одном и том же уровне PAMP-нагрузки, что повышает вероятность возникновения и поддержки псориаза.

### **Подпроцесс SP8. Рост толеризованных фракций Мо-Т и DC-Т. Повышенное кРАМР-носительство.**

Этот подпроцесс (включая SP8.1) является итоговым для системного процесса SPP в целом и здесь формулируется впервые. Хронически повышенная кРАМР-нагрузка обеспечивает толеризацию (перепрограммирование) части Мо и DC, которые перестают воспринимать F-контент (фрагменты бактериальных продуктов, содержащие PAMP, в т.ч. кРАМР), как патогенный материал и становятся F-носителями.

Мо-Т и DC-Т являются сокращенным обозначением толеризованных Мо и DC.

**Предположение 1: Толеризованные Мо-Т и DC-Т участвуют в процессах обновления пула тканевых MF и DC, медленно и не полностью деградируя F-контент.**

Почему это может происходить? Под временной кРАМР-нагрузкой неактивированные Мо и DC активируются, повышают секрецию TNF-alpha, а их хемотаксис временно претерпевают значимые изменения (Buckley 2006, Moller 2003). Однако под хронически повышенной PAMP-нагрузкой активированные Мо и DC толеризуются и почти прекращают секрецию TNF-alpha, так может быть и хемотаксис толеризованных Мо-Т и DC-Т становятся подобны неактивированным?

**Предположение 2: Хемотаксис толеризованных Мо-Т и DC-Т подобен хемотаксису неактивированных Мо и DC.**

Возможная взаимосвязь внутриклеточных сигнальных путей от PAMP-рецепторов до TNF-alpha секреции и CCR7-экспрессии содержится в Приложении.

(См. Приложение 4. Обоснование гипотезы о хемотаксисе толеризованных фагоцитов.)

Превращение конкретного неактивированного Мо в толеризованный Мо-Т (и, в частности, в Мо-R) зависит от длительности его пребывания в системном кровотоке под хронической PAMP-нагрузкой. Сначала небольшое число встреч с F-контентом превращает неактивированный Мо в активированный, а затем последующие встречи превращают активированный Мо в толеризованный.

(См. Приложение 10. Фракционирование моноцитов крови под хронической PAMP-нагрузкой.)

Чем больше конкретный Мо (или DC) встречается с F-контентом, тем больше образуется внутриклеточного протеина IRAK-M, который временно блокирует внутриклеточные сигнальные пути, ведущие от конкретных PAMP-рецепторов (TLR4 при LPS-нагрузке, TLR2, NOD1 и NOD2 при PG-нагрузке) (Buckley 2006).

Доля толеризованных фракций Мо-Т и DC-Т в кровотоке пропорциональна суммарной кРАМР-нагрузке на Мо и DC. Эта кРАМР-нагрузка имеет место в кровотоке (SP4) и, вероятно, в костном мозгу (SP10).

В рамках подпроцесса SP8 имеет место особый подпроцесс SP8.1 (Рис. 10).

#### **SP8.1. Рост подфракций Мо-R и DC-R. Повышенное (PG-Y)-носительство.**

Подпроцесс SP8.1 происходит только если действует SP4.1, т.е., когда в составе кРАМР-нагрузки на фагоциты крови (SP4) есть (PG-Y)-нагрузка.

Мо-R – это PG-Y(+)Мо-Т. Аналогично DC-R – это PG-Y(+)DC-Т. Тем самым Мо-R и DC-R являются подфракциями толеризованных фракций Мо-Т и DC-Т. Мо-R и DC-R могут быть также носителями других PAMP (помимо PG-Y). Суммарное (PG-Y)-носительство Мо-R и DC-R в кровотоке пропорционально:

- (а) доле толеризованных фракций Мо-Т и DC-Т и
  - (б) суммарной (PG-Y)-нагрузке на Мо и DC в кровотоке (SP4.1) и, вероятно, в костном мозгу (SP10).
- Тяжесть SPP пропорциональна суммарному (PG-Y)-носительству Мо-R и DC-R в кровотоке.

Суммарное (PG-Y)-носительство должно быть нормировано на общий объем крови пациента. Такое нормирование позволит сравнивать тяжесть SPP у псориазиков различного веса. Т.е. тяжесть SPP пропорциональна суммарному (PG-Y)-носительству Mo-R и DC-R в мл крови. Y-антиген является частью межпептидных мостиков IB-Y, обязательно содержащихся в PG-Y. Поэтому тяжесть SPP также пропорциональна суммарному Y-носительству Mo-R и DC-R в мл крови.

### **Дополнительно про SP8.**

Судя по доле PG+Mo среди общего их числа (Baker 2006a) при псориазе доля подфракции Mo-R в кровотоке не более 5-10%. По-видимому наиболее подвержены такому преобразованию CD14+CD16+Mo. На схеме изображена возможная последовательность событий, приводящая к толеризации (перепрограммированию) и образованию CD14+CD16+Mo-R.

Предполагается, что в состав kPAMP-нагрузки входит (PG-Y)-нагрузка (Рис. 11).

Пусть  $S2 = \{CCR1, CCR2, CCR5, CXCR4\}$  – ассортимент хемокиновых рецепторов CD14+CD16+Mo, отвечающих за привлечение в ткани.

Тогда  $S2+ = \{CCR1+, CCR2+, CCR5+, CXCR4+\}$  – при неактивном или при толеризованном хемостатусе, а  $S2(-) = \{CCR1(-), CCR2(-), CCR5(-), CXCR4(-)\}$  – при активном хемостатусе.

Нормальный CCR7(low)S2+Mo имеет шансы неоднократно принять kPAMP-нагрузку (1), поскольку низкая экспрессия CCR7 неоднозначно определяет его поведение. Он может донести F-контент в лимфоузел (2), а может и деградировать F-контент, оставаясь в кровотоке и вернуться к исходному хемостатусу (3), но при этом уровень внутриклеточного блокирующего протеина IRAK-M немного вырастет.

И, если последующая kPAMP-нагрузка не заставит себя ждать, то каждый цикл преобразований (1,3) поднимет уровень IRAK-M еще выше. (При отсутствии kPAMP-нагрузки уровень IRAK-M постепенно снижается). Как только уровень IRAK-M станет блокирующим, произойдет преобразование (4) в F+CCR7(-)S2+Mo-R. Такой Mo-R преимущественно привлекается в нелимфатические ткани (5).

Именно у моноцитов CD14+CD16+Mo экспрессия CCR7 ниже, чем у CD14++Mo, но при этом сохраняется достаточно высокий потенциал фагоцитирования (Auffray 2009, Serbina 2008). Они хорошо экспрессируют CCR2, CCR5, CXCR4 и CX3CR1 (Ancuta 2003, Serbina 2008), наиболее активно производят TNF-alpha и iNOS, а также более способны (по сравнению с CD14++Mo и CD14(-)CD16+Mo) к быстрому (без деления) преобразованию в MoDC (Ziegler-Heitbrock 2007). Вполне вероятно, что именно CD14+CD16+Mo-R являются предшественниками BDCA-1(-)T<sub>H</sub>17DC (90% общего числа T<sub>H</sub>17DC (Zaba 2009a)).

Это предположение коррелирует с тем, что многие воспалительные BDCA-1(-)DC в псориазической дерме коэкспрессируют моноцитарные маркеры CD14 и CD16. Эти маркеры могут сохраниться во время быстрой трансформации CD14+CD16+Mo в BDCA-1(-)DC после привлечения их в дерму из кровотока (Johnson-Huang 2012).

Результаты исследования транскриптом кожных BDCA-1(-)DC показали повышенный уровень CCR2, CD14, CD64 (Zaba 2010), что вполне соответствует такому предположению. Существенная экспрессия CD14, имеющаяся у BDCA-1(-)DC, делает маловероятным их происхождение от DC крови, которые практически не экспрессируют этот рецептор (Piccioli 2007). С другой стороны маловероятно происхождение от CD14++Mo, которые при преобразовании в MoDC практически теряют рецептор FPRL1 (Yang 2001).

CCR2+Mo крови являются предшественниками T<sub>H</sub>17DC во время внутриклеточной Gram+ L.monocytogenes инфекции (Serbina 2008, Serbina 2003), при этом активация Mo (и производных от них MoDC) происходит исключительно через внутриклеточный рецептор NOD2. По-видимому аналогичная активация происходит во время преобразования Mo-R в MF-R и в MoDC-R.

Трансформация (активация или даже толеризация) Mo и DC может начаться уже во время их гемопоза в костном мозге (SP10). Вероятно это происходит с участием возвращающихся умирать в костный мозг стареющих нейтрофилов Neu-R (SP9) (Martin 2003). Neu-R могут



приносить в костный мозг эндоцитированный в кровотоке F-контент, который оказывается во внеклеточном пространстве после их апоптоза (Рис. 14) (Tacke 2006). Перепрограммирование костномозговых фагоцитов наступает уже через 1-3 часа после LPS-нагрузки (Fitting 2004). Подробности:

(См. Приложение 5. Эстафетный вариант. Костномозговая трансформация Мо и DC с участием апоптозных нейтрофилов.)

В случае действия SP7 все Мо и DC можно считать как бы перепрограммированными. Эндоцитируя PG-Y (в составе F-контента) R-фагоциты повышают уровень (PG-Y)-носительства. Чтобы суммарное (PG-Y)-носительство было значимо, (PG-Y)-нагрузка должна быть повышенной в случае SP4 и может быть эпизодической в случае SP7. Только при этих условиях будет поддерживаться достаточный для инициации и поддержания псориаза темп поступления PG-Y внутри Мо-R и DC-R в дерму.

И после того, как Мо-R и DC-R попадают в ткани их поведение также существенно отличается от поведения нормальных Мо и DC, т.к. они являются «минами замедленного действия», поскольку содержат недеградированный PG-Y (Рис. 8).

Толерантность фагоцитов к главному кРАМР (например LPS) может вызвать толерантность и к второстепенному кРАМР (например флагеллину) при условии, что внутриклеточный сигнальный путь второстепенного кРАМР полностью совпадает с одним из таких путей главного кРАМР (De Vos 2009). Т.е. возможное наличие в эндоцитированном материале не только главных, но второстепенных кРАМР также обеспечивает хеомстатус подобный неактивированному (Hedl 2007, Medvedev 2006). Хронически контактируя и эндоцитируя находящийся в кровотоке LPS (свободный или связанный) толеризованные Мо и DC приобретают хеомстатусы подобные неактивированным и не несут эндоцитированный контент в лимфоузлы и/или селезенку. Вследствие этого снижается уровень Т-независимого гуморального иммунного ответа на LPS (Таболин 2003).

Сниженная экспрессия HLA-DR у моноцитов крови является признаком иммунной супрессии. Это происходит вследствие их перепрограммирования, например во время CARS (Cavillon 2008, глава 15). Экспрессия HLA-DR также снижена и у псориатических Мо (существенно у CD14++Мо и несколько меньше у CD16+Мо) (Zheng 1997). Восстановление экспрессии HLA-DR достигается инкубацией моноцитов с IFN- $\gamma$ . А поскольку IFN- $\gamma$  является цитокином-депрограммером, то эти результаты подтверждают перепрограммированность псориатических Мо.

Повышенная чувствительность периферических Мо у псориатиков (по сравнению со здоровыми) к малым концентрациям LPS приводит к активной секреции TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 (Mizutani 1997).

Псориатические Мо крови самопроизвольно секретировали IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 в 2-4 раза превышая норму (Teranishi 1995), что достигало максимума после 48 часов (Okubo 1998). Самопроизвольная секреция цитокинов псориатическими Мо крови (после 20 часов в супернатанте) составило: при тяжелом псориазе - TNF- $\alpha$  (150 пг/мл) и IL-6 (184 пг/мл), при умеренном - (63 и 30), что выше, чем у здоровых (37 и 24) (Bevelacqua 2006).

Отметим, что подобный статус Мо имеют и при атопическом дерматите, когда самопроизвольная секреция IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  превышает норму в 2-10 раз (Mandron 2008).

Доля псориатических CD14+Мо крови выше нормы (90-99% против 85%) (Teranishi 1995, Zaba 2009a), что всегда происходит под РАМР-нагрузкой (особенно под PG-нагрузкой) (Hadley 2005).

Перечисленные выше факты означают, что моноциты крови при псориазе в основном активированы. Однако это не исключает существование других фракций моноцитов, в частности толеризованной, включающей подфракцию Мо-R (Прил.10).

Интересны положительные результаты лечения псориаза с помощью MDP-иммуномодуляторов: ликопида (Короткий 2001) и GMDP (Williamson 1998). Они активируют моноциты и нейтрофилы, повышают их деграционные свойства, микробицидную функцию (Пинегин 1998, Карсонова 2007). Так как MDP является PG-фрагментом, то после приема MDP-иммуномодулятора (период полувыведения 4,3 часа) происходит существенное повышение кРАМР-нагрузки на Мо и DC крови по сравнению с предшествующей хронической PG-нагрузкой. Это активирует не только обычные Мо и DC, но часть уже толеризованных Мо-Т и/или находящихся в процессе толеризации Мо (Hedl 2007), приостанавливая и/или прекращая процесс толеризации, способствует ускорению деграции F-контента всеми Мо и DC. Протективную роль, предотвращающую толеризацию, играет повышение в кровотоке уровня цитокинов-депрограммеров IFN- $\gamma$ , IL-12, GM-CSF, также вызванное MDP (Пинегин 1998). Вследствие этого происходит как снижение доли Мо-R и DC-R, так и объема несомого ими F-контента, в рамках Y-модели именно это приводит к ремиссии псориаза.



Известно, что HIV (human immunodeficiency virus) инфицирование существенно повышает риск возникновения псориаза, причем в тяжелой и распространенной форме (Fry 2007b, Leal 2008). Показано, что активация TLR2-рецептора увеличивает CCR5-экспрессию у HIV+Mo в большей степени, чем у нормальных Mo (Heggelund 2004). Учитывая повышенный уровень CCL5 в псориатической коже (De Groot 2007, Raychaudhuri 1999) по сравнению с препсориатической (где он также повышен), можно предположить, что повышенная PG-нагрузка на HIV+Mo приводит к более активному их привлечению в препсориатическую и/или псориатическую кожу (включая Mo-R). С другой стороны во время HIV-инфицирования существенно меняются пропорции между фракциями моноцитов, в частности CD14(low)CD16(high) фракция достигает 40% всего моноцитного пула (в то время как в норме она не превышает 15-20%) (Thieblemont 1995). С учетом сделанного выше предположения, что CD14+CD16+Mo наиболее вероятные предшественники Mo-R, такое повышение риска возникновения и тяжести протекания псориаза у HIV-инфицированных становится понятным. Ведь рост фракции потенциальных предшественников CD14+CD16+Mo увеличивает рост фракции CD14+CD16+Mo-R.

В подавляющем большинстве случаев подпроцесса SP7 нет. Чтобы суммарное (PG-Y)-носительство было значимо (PG-Y)-нагрузка должна быть хронически повышенной (доля Mo-T и DC-T невелика). Однако, если SP7 действует (и долю Mo-T и DC-T условно можно принять равной 100%), то достаточно слабой или эпизодической (PG-Y)-нагрузки для поддержки SP8.1.

Определяющим для поддержки псориатического пятна<sub>j</sub> за является темп поступления PG-Y (внутри Mo-R и DC-R) в дерму.

SP8 зависит от SP4. Доля фракций Mo-T и DC-T зависит от уровня kPAMP-нагрузки в кровотоке.

SP8.1 зависит от SP4. Доля подфракций Mo-R и DC-R зависит от уровня kPAMP-нагрузки в кровотоке.

SP8.1 зависит от SP4.1. Доля подфракций Mo-R и DC-R и уровень их (PG-Y)-носительства зависят от уровня (PG-Y)-нагрузки в кровотоке. Доля фракций PG-Y(+)Mo и PG-Y(+)DC и уровень их (PG-Y)-носительства зависят от SP4.1 (Рис. 10). А поскольку подфракции Mo-R и DC-R являются пересечением толеризованных фракций и фракций PG-Y(+)Mo и PG-Y(+)DC, то их доля зависит от размера каждой из пересекающихся фракций.

SP8 зависит от SP7 (альтернативно зависимости от SP4). Отклонения в функционировании внутриклеточного сигнального пути определяют глубину толеризации Mo-T и DC-T.

SP8 зависит от SP10. Верно, если существует эстафетный вариант (Приложение 5). Доля фракций Mo-T и DC-T зависит от уровня костномозговой kPAMP-нагрузки. Суммарное (PG-Y)-носительство Mo-R и DC-R зависит от уровня костномозговой (PG-Y)-нагрузки.

## Локальный подпроцесс LP1.1.

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

Гомеостатическое или воспалительное обновление пула дермальных макрофагов MF и дендритных клеток нерезидентного происхождения. Попадая в дерму, только Мо-Р и DC-Р могут превратиться в зрелые maDC-Y, осуществляющие презентацию неизвестного Y-антигена специфическим TL-Y (Рис. 8, дерма). Согласно (Baker 2006a) этот антиген является частью межпептидного мостика (IB) BSPG. Согласно (Fry 2005, Valdimarsson 2009) этим антигеном может быть YM - часть BSMP.

Здесь предполагается, что Y - это часть межпептидного мостика IB-Y псоррагенных бактерий PsB (в частности некоторых из BS). Эти превращения зависят от того в какую именно дерму попадают Мо-Р и DC-Р – псориатическую или препсориатическую (Clark 2006, Zaba 2009b).

В обновлении пула дермальных макрофагов MF и дендритных клеток DC нерезидентного происхождения (LP1.1) участвуют все Мо-Т и DC-Т. Часть из них является kPAMP-носителями. Поступив в дерму Мо-Т и DC-Т оказываются под воздействием цитокинов-депрограммеров, теряют толерантность и секретируют провоспалительные цитокины, хемокины и AMP и, тем самым, способствуют усугублению псориатического воспаления. При этом Мо-Т преобразуются в MoDC-Т либо в MF-Т (Рис. 8, дерма).

Активность такой секреции определяется количеством и ассортиментом kPAMP (кроме PG-Y), носителями которого они (и их производные) являются.

При описании подпроцесса SP8.1 предложено оценивать тяжесть SPP через суммарное (PG-Y)-носительство Мо-Р и DC-Р в мл крови. Чтобы учесть влияние секреции Мо-Т и DC-Т, вызванной другими kPAMP (кроме PG-Y), нужно применить повышающий коэффициент. Этот коэффициент будет пропорционален суммарному kPAMP-носительству (кроме PG-Y) Мо-Т и DC-Т в мл крови. Причем суммирование следует проводить с поправочными множителями для каждого из PAMP, зависящими от их активности.

Такая коррекция тяжести SPP учитывает все kPAMP (а не только PG-Y), что соответствует прямой корреляции ( $R=0,46$ ) между степенью выраженности SIBO и значением PASI (Приложение 6). Подобрать поправочные множители можно будет только после проведения исследований толеризованных фракций Мо-Т и DC-Т у псориатиков.

Подпроцесс LP1.1 является составной частью комплекса локальных процессов, имеющих место в препсориатической и в псориатической коже и подробно изложен в (Части 2).

**Системный псориатический процесс SPP определяется совокупностью взаимосвязанных подпроцессов (Рис. 9):**

- повышенной проницаемостью стенок кишечника для F-контента (SP1)
- специфическим дисбиозом тонкого кишечника (SP2)
- нарушением производства и/или циркуляции желчных кислот (ЖК) (SP3).
- перегрузкой и/или нарушением систем детоксикации (SP5)
- хронической PAMP-немией (SP4)

**Тяжесть SPP пропорциональна суммарному (PG-Y)-носительству Мо-Р и DC-Р в кровотоке (SP8).**

**Каждый из подпроцессов может быть обусловлен или усилен генетическими (Gudjonsson 2009) и/или функциональными отклонениями.**

## Обсуждение

Системный псориазический процесс SPP представляет собой динамическое взаимодействие всех перечисленных подпроцессов. Хронически повышенная PAMP-нагрузка (SP4) оказывает постоянное влияние на иммунную систему крови, включает хронические провоспалительные и противовоспалительные (в частности SP8) механизмы. В результате устанавливается динамическое равновесное состояние иммунной системы крови. Можно провести аналогию с взаимодействием между SIRS (systemic inflammatory response syndrome - синдром системного воспалительного ответа) и CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome - компенсаторный противовоспалительный синдром), имеющим место при более серьезных причинах, чем SP4. Толеризация (перепрограммирование) моноцитов и дендритных клеток (SP8) ограничено компартаментом системного кровотока (и, возможно, костного мозга) и вполне подходит под определение CARS (Adib-Conquy 2009, Cavillon 2008).

SPP затрагивает все органы, поскольку толеризованные фагоциты участвуют в гомеостатическом и/или воспалительном обновлении пула любых тканевых фагоцитов. Однако неприятности могут начаться только в том случае, если приносимый ими F-контент содержит достаточное количество антигенного материала, ошибочно воспринимаемого локальной иммунной системой как свидетельство присутствия патогенных бактерий. При псориазе этим антигенным материалом является PG-Y (в составе F-контента), воспринимаемый кожной иммунной системой как доказательство присутствия в коже *Str.pyogenes*.

SPP-базис составляют три обязательных подпроцесса SP2, SP4 и SP8. Без любого из них SPP будет неполноценным. SPP-базис можно разделить на две компоненты: толеризацию фагоцитов и (PG-Y)-носительство фагоцитов (Рис. 10).

Толеризация фагоцитов предполагает рост в тонком кишечнике бактериальных популяций без PsB (SP2 без SP2.1). В результате имеет место PAMP-немия без участия PG-Y (SP4 без SP4.1). Следствием совместной LPS-нагрузки и PG-нагрузки на фагоциты крови будет рост фракций Мо-Т и DC-Т в кровотоке (SP8 без SP8.1). Причем основной вклад как правило делает LPS-нагрузка.

(PG-Y)-носительство фагоцитов предполагает рост на слизистой тонкого кишечника только PsB популяций (SP2.1). При этом возникает (PG-Y)-немия (SP4.1) и в кровотоке появляются фракции PG-Y(+)Мо и PG-Y(+)DC. Но (PG-Y)-нагрузки недостаточно для появления фракций Мо-Т и DC-Т, поскольку активирующие (толерирующие) способности PG существенно ниже, чем у LPS. Появление толеризованных фракций только из-за (PG-Y)-нагрузки теоретически возможно при существенном росте только PsB-популяций (при отсутствии каких-либо других). На Рис. 10 этот вариант изображен под вопросом.

Действия каждой из компонент по отдельности недостаточно для появления подфракций Мо-R и DC-R в кровотоке (SP8.1). Каждая из компонент по отдельности является неполным SPP-базисом (pre-SPP) и может предшествовать развитию SPP у конкретного пациента.

Только совместное их действие (толеризация и (PG-Y)-носительство фагоцитов) обеспечивает рост подфракций Мо-R и DC-R (SP8.1) - итоговый подпроцесс SPP. Без подпроцесса SP8.1 системный псориазический процесс является неполным и не может повлечь инициацию и поддержку псориаза..

### Основные гипотезы, предложенные в данной работе (Прил. 3):

- **Определяющая роль системного псориазического процесса SPP для инициации и поддержки псориаза**
- **Ключевая роль псориагенных бактерий PsB (SP2.1)**
- **Ключевая роль (PG-Y)-немии (SP4.1)**
- **Рост толеризованных фракций Мо-Т и DC-Т в кровотоке под хронической PAMP-нагрузкой (SP8, Прил.10)**
- **Повышенное (PG-Y)-носительство Мо-R и DC-R в кровотоке (SP8.1)**

Если же SPP полноценно действует, то для появления и поддержки псориазического пятна необходимы локальные условия. В частности для того, чтобы Y-антиген, содержащийся в PG-Y, мог презентироваться. Для этого преобразование Mo-R в MoDC-R, а DC-R и MoDC-R в maDC-Y должно опережать полную деградацию PG-Y. Подробнее об этом и других локальных условиях в (Части 2).

Псориазический артрит наблюдается у 10-15% псориазиков (Молочков 2007, Berthelot 2003, Gladman 2006, Ibrahim 2009). Усугубляющая роль LPS (Stoll 2004, Wiedermann 1999) а также MF крови, находящихся под PG-нагрузкой (Erridge 2008, Nijhuis 2006), в патогенезе атеросклероза уже не подвергается сомнению. Возможно роль толеризованных фагоцитов (и в частности R-фагоцитов) в патогенезе других заболеваний, объяснит почему у псориазиков существенно повышен риск их развития. Можно схематично (Рис. 12) изобразить результаты статистического исследования, которое охватило данные по 16851 псориазику и 48681 человек из контрольных групп без псориаза (Cohen 2008). Диабет был у 13,8% псориазиков против 7,3% контроля. Артериальная гипертензия - у 27,5% псориазиков против 14,4% контроля. Ожирение - у 8,4% псориазиков против 3,6% контроля. Ишемическая болезнь - у 14,2% псориазиков против 7,1% контроля. Аналогичное исследование (46095 псориазиков) также определило повышенную заболеваемость диабетом (OR=1,27; 95%CI 1,1-1,48) и атеросклерозом (OR=1,28; 95%CI 1,04-1,59) (Shapiro 2007). При таких больших контингентах, включенных в статистическую обработку, результаты имеют очень высокую статистическую достоверность  $p < 0.001$ . Подробный анализ условий заболеваемости для случаев ожирения и для сердечно-сосудистых заболеваний выполнен в (Davidovici 2010).

Проверкой изложенной выше модели SPP могут стать следующие тесты, проведенные для псориазиков и контрольной группы. Кроме хорошо известного LAL-теста, позволяющего определить уровень эндотоксинемии (Яковлев 2003) и его модификации, реализованной в (Гараева 2005), следует использовать SLP (silkworm larvae plasma)-тест по определению уровня пептидогликана в крови (Kobayashi 2000).

Поскольку нейтрофилы крови принимают на себя существенную часть фагоцит-зависимой PAMP-нагрузки, то оценить ее можно по их состоянию. Известно, что при интенсивном поступлении LPS в кровь возрастает число LPS+Neu до 100% (не более 10% в норме) (Чеснокова 2006). Оптимально определять не только % LPS+Neu, но и объем несомого ими LPS.

Тест, определяющий уровень внутриклеточного протеина IRAK-M (Hedl 2007, van't Veer 2007) в псориазических Mo, DC и Neu крови у псориазиков и в контрольной здоровой группе, мог бы определить наличие и долю фракций Mo-R, DC-R, Neu-R среди нормальных Mo, DC и Neu. Согласно модели SPP Mo-R, DC-R и Neu-R крови должны иметь повышенный уровень IRAK-M. Недавно повышенный уровень IRAK-M был обнаружен у Neu во время сепсиса (Reddy 2010).

Выявить конкретные виды псориагенных и артритогенных бактерий (SP2) можно только осуществляя сравнительный качественный и количественный мониторинг кишечной пристеночной микрофлоры. Непрямую оценку дают дыхательные тесты (водородный с глюкозой; водородный с лактулозой; 14C-D-ксилозный тест или 13C-D-ксилозный). Прямой метод исследования – бактериологическое исследование аспирата и соскобов тонкой кишки (Гумаюнова 2009b, Маев 2007). Внедрение перспективных методик (Осипов 2001, Ott 2004, Suau 1999) сможет обеспечить эффективный мониторинг и, как следствие, создаст условия для направленной коррекции кишечной пристеночной микрофлоры.

Надеюсь, что данная публикация стимулирует новые совместные исследования дерматологов, ревматологов, гастроэнтерологов и микробиологов и приблизит полное решение загадки псориазической болезни. Полагаю, что 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).

Предложенный системный процесс SPP является только частью Y-модели патогенеза псориаза. Полностью Y-модель изложена при описании взаимодействия SPP и локальных процессов в препсориазической и псориазической коже (Часть 2).

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

# Приложения

## Приложение 1. Принятые сокращения

	Сокр.	English term	Русский термин и комментарии	Примечания
	АЭИ	Antiendotoxin immunity	Антиэндоксиновый иммунитет	Яковлев 2003
	ДК	<a href="#">Dehydrocholic acid (DA)</a>	Дегидрохолевая кислота	Guircsovics 2003
	ЖК	<a href="#">Bile acids</a> (BA)	<a href="#">Желчные кислоты</a>	Балтабаев 2005, Gunn 2000
	ЖКТ	<a href="#">Gastro-Intestinal Tract (GIT)</a>	Желудочно-кишечный тракт	
	BLC	<a href="#">Blastocystosis</a>	Бластоцистоз	Глебова 2007, Tan 2008
	BLP	Bacterial lipoprotein	Бактериальный липопротеин	Buckley 2006
*	BS	<a href="#">Beta-hemolytic streptococci</a>	Beta-гемолитические стрептококки	Покровский 2006
	BSMP	M-protein of beta-hemolitic streptococci	M-протеин beta-гемолитических стрептококков	Fry 2005, Valdimarsson 2009
*	BSPG	Peptidoglycan of beta-hemolitic streptococci	Пептидогликан beta-гемолитических стрептококков	
*	CPs	<a href="#">Chronic psoriasis</a>	Хронический псориаз	
	DAP	<a href="#">Diaminopimelic acid</a> - component Gram(-) PG, ligand NOD1	<a href="#">Диаминопимелиновая кислота</a> - компонента Gram(-) PG, лиганд NOD1	
	#2 DC	<a href="#">Dendritic cells</a>	Дендритные клетки	Bachmann 2006, Male 2006
*	#2 DC-T	Tolerized DC	Толеризованные DC	Прил. 2
*	#2 DC-R	Reprogrammed (tolerized) and repleted by PG-Y dendritic cells are subfraction of tolerized fraction DC-T.	Перепрограммированные (толеризованные) и наполненные PG-Y дендритные клетки являются подфракцией толеризованной фракции DC-T.	Прил. 2
*	F	Fragments of bacterial products with PAMP (including kPAMP)	Фрагменты бактериальных продуктов, содержащие в себе PAMP (в т.ч. kPAMP)	
	FPRL1	<a href="#">Formyl peptide receptor-like 1</a>	Формил-пептидный рецептор типа 1	Yang 2001
	GAS	<a href="#">Group A streptococci</a>	Стрептококки группы А	Покровский 2006



Принятые сокращения (продолжение)

	Сокр.	English term	Русский термин и комментарии	Примечания
	GP	<a href="#">Guttate psoriasis</a> (temporary)	Временный каплевидный псориаз	Baker 2000
	IB	Interpeptide bridges bind stem peptides attached to glycan chains of peptidoglycan	Межпептидные мостики – связующие стволовых пептидов (stem peptides), отходящих от гликановых цепей (glycan chains) в пептидогликане	Baker 2006a, Schleifer 1972, Dworkin 2006b, Vollmer 2008
*	IB-Y	Interpeptide bridges from peptidoglycan of <i>Str.pyogenes</i> : L-Ala(2-3) or L-Ala-L-Ser	межпептидные мостики пептидогликана <i>Str.pyogenes</i> : L-Ala(2-3) или L-Ala-L-Ser	
	iNOS	Inducible <a href="#">nitric oxide synthase</a>	Индукцируемая <a href="#">синтаза оксида азота</a>	
#1	LPS	<a href="#">Lipopolysaccharide</a> (endotoxin)	<a href="#">Липополисахарид</a> (эндотоксин)	Яковлев 2003, Husebye 2006, Kitchens 2005
	maDC	Mature DC	Зрелые DC	Bachmann 2006, Male 2006
*	#2	maDC-Y	Зрелые DC, происшедшие от DC-R или от MoDC-R, и презентующие Y-антиген	
		mTL	TL памяти	
*		mTL-Y	Y-специфические TL памяти	
		MDP	Мурамилдипептид - компонента Gram+ и Gram(-) PG, лиганд NOD2	Girardin 2003, Traub 2006, Windheim 2007
	#2	Mo	Моноциты	
*	#2	Mo-T	Толеризованные Мо	Прил. 2
*	#2	Mo-R	Перепрограммированные (толеризованные) и наполненные PG-Y моноциты являются подфракцией толеризованной фракции Мо-Т.	Прил. 2
	#2	MoDC	DC, производные от Мо	Nagl 2002, Randolph 2008a
*	#2	MoDC-T	DC-T, производные от Мо-Т	
*	#2	MoDC-R	DC-R, производные от Мо-Р	



Принятые сокращения (продолжение)

	Сокр.	English term	Русский термин и комментарии	Примечания	
*	#2	MoDP	CD34+ cells - precursors of monocytes and immature dendritic cells of bone marrow	CD34+ клетки-предшественники моноцитов и незрелых дендритных клеток в костном мозге	
	#2	MF	<a href="#">Macrophages</a> , derived from Mo	Макрофаги, происшедшие от Mo	
*	#2	MF-T	Macrophages, derived from Mo-T	Макрофаги, происшедшие от Mo-T	
*	#2	MF-R	Macrophages, derived from Mo-R	Макрофаги, происшедшие от Mo-R	
	#2	Neu	<a href="#">Neutrophils</a>	Нейтрофилы	
*	#2	Neu-T	Tolerized Neu	Толеризованные Neu	Прил. 2
*	#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-T.	Прил. 2
		NOD1	<a href="#">Intracellular receptor - ligand to DAP</a>	Внутриклеточный рецептор к DAP	Рис. 5;
		NOD2	<a href="#">Intracellular receptor - ligand to MDP</a>	Внутриклеточный рецептор к MDP	Рис. 5; Girardin 2003
		PAMP	<a href="#">Pathogen-associated molecular patterns</a>	Патоген-ассоциированные молекулярные структуры. LPS - липополисахарид (Gram(-) бактерии), LTA-липотейхоевые кислоты (Gram+ бактерии), PG – пептидогликан (Gram+ и Gram- бактерии), CpG (фрагмент бактериальной или вирусной ДНК) и т.д.	Рис. 5; Хавкин 2008, McInturff 2005, Strober 2006
		PsA	<a href="#">Psoriatic arthritis</a>	Псориатический артрит	Berthelot 2003, Gladman 2006, Ibrahim 2009, Ritchlin 2007
*	#1	PsB	Psoriagenic bacteria – Gram+ bacteria with peptidoglycan PG-Y.	Псоррагенные бактерии - это Gram+ бактерии с пептидогликаном типа PG-Y. Чем выше % содержания IB-Y в PG-Y, тем выше псоррагенность.	
*	#1	PsBP	Products of vital activity and-or disintegration of psoriagenic bacteria	Продукты жизнедеятельности и/или распада псоррагенных бактерий	

### Принятые сокращения (продолжение)

	Сокр.	English term	Русский термин и комментарии	Примечания
	#1 PG	<a href="#">Peptidoglycan</a> (in particular PG-Y)	Пептидогликан (в т.ч. PG-Y)	<a href="#">Myhre 2006</a> , <a href="#">Schleifer 1972</a> , <a href="#">Vollmer 2008</a>
*	#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).	
	PRR	<a href="#">Pattern-recognition receptors</a>	Рецепторы – лиганды к PAMP (т.е. TLR, NOD и др.)	
	SIBO	<a href="#">Small intestine bacterial overgrowth</a>	Синдром избыточного бактериального роста микрофлоры в тонком кишечнике	<a href="#">Бондаренко 2006</a> , <a href="#">Маев 2007</a> , <a href="#">Bures 2010</a> , <a href="#">Husebye 2005</a> <a href="#">Sullivan 2003</a>
*	SP	Subprocess	Подпроцесс	
*	SPP	Systemic psoriatic process	Системный псориатический процесс	
	TipDC	Mature dendritic cells actively secreting TNF-alpha and iNOS (in particular maDC-Y)	Зрелые дендритные клетки, активно секретирующие TNF-alpha и iNOS (в частности maDC-Y)	<a href="#">Auffray 2009</a> , <a href="#">Serbina 2008</a> , <a href="#">Serbina 2003</a> , <a href="#">Zaba 2009a</a>
	TL	<a href="#">T-lymphocytes</a>	Т-лимфоциты	
*	TL-Y	Y-specific TL	Y-специфические TL	
	TLR	<a href="#">Toll-like receptors</a>	TLR-рецепторы	Рис. 5; <a href="#">Blander 2006</a> , <a href="#">McInturff 2005</a> , <a href="#">Strober 2006</a>
	TLR2	<a href="#">Membranous receptor - ligand to PG-fragments LTA, BLP</a>	Мембранный рецептор – лиганд к PG-фрагментов LTA, BLP	
	TLR4	<a href="#">Membranous receptor - ligand to LPS</a>	Мембранный рецептор – лиганд к LPS	
*	Y-модель	Y-model	Модель патогенеза псориаза, предложенная в данной монографии	
*	#1 Y	Y-antigen = part(s) of interpeptide bridge IB-Y	Y-антиген = часть(и) межпептидного мостика IB-Y	<a href="#">Baker 2006a</a>
*	YM	YM-antigen = part(s) of BSMP	YM-антиген = часть(и) BSMP	<a href="#">Valdimarsson 2009</a>

\* - новое сокращение, условные изображения: #1 - на Рис. 6; #2 - на Рис. 7.

Линки даны на хорошие статьи в [Wikipedia](#).

**Приложение 2. Новые и уточненные термины**

English	Русский	Описание	Примечания
Chemo-status	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.	Рис. 15
Nonactivated phagocytes	Неактивированные фагоциты	Фагоциты под слабой PAMP-нагрузкой не активируются. Их хемостатусы остаются неактивированными.	
Activated phagocytes	Активированные фагоциты	Неактивированные фагоциты под временно повышенной PAMP-нагрузкой активируются. В частности повышается секреция TNF-alpha и значимо меняются их хемостатусы.	Buckley 2006, Moller 2003
Tolerized phagocytes	Толеризованные фагоциты	<p>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</p> <p><b>Свойство 1.</b> Несмотря на контакт, связывание с PAMP и эндоцитоз PAMP (в составе F) их хемостатусы подобны хемостатусам неактивированных фагоцитов (Прил.4).</p> <p><b>Свойство 2.</b> Поскольку толеризация происходит под хронической кPAMP-нагрузкой, то в эндоцитированном F есть кPAMP. Его деградация происходит медленно и не полностью, т.е. имеет место кPAMP-носительство;</p> <p>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.</p> <p>По мере старения хемостатус толеризованных Neu меняется аналогично хемостатусу неактивированных Neu. И те и другие начинают активно экспрессировать CXCR4, что обеспечивает их возвращение в костный мозг (SP9).</p>	Biswas 2009, Buckley 2006, Hedl 2007, Medvedev 2006, Nakatani 2002, Savina 2007, van't Veer 2007

### Новые и уточненные термины (продолжение)

English	Русский	Описание	Примечания
R-phagocytes = Reprogrammed (tolerized) and repleted by PG-Y phagocytes.	R-фагоциты = перепрограммированные (толеризованные) и наполненные PG-Y фагоциты	<p>R-фагоциты - это толеризованные фагоциты, которые также являются (PG-Y)-носителями. Они обозначаются Neu-R, Mo-R и DC-R и имеют дополнительное:</p> <p><b><u>Свойство 3.</u></b>  <b>В эндоцитированном F есть PG-Y. Его деградация происходит медленно и не полностью, т.е. имеет место (PG-Y)-носительство.</b></p> <p>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.</p>	
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.	
Major kPAMP	Главные kPAMP	Условно все kPAMP можно разделить на главные и второстепенные. Для достижения критического уровня IRAK-M в толеризованных фагоцитах достаточно нагрузки только главных kPAMP, так как они создают большую часть хронической нагрузки. Для системного псориазического процесса главными kPAMP являются LPS (TLR4-лиганд) и PG (PG-фрагменты BLP, LTA – TLR2-лиганды, MDP – NOD2-лиганд и DAP – NOD1-лиганд).	

### Новые и уточненные термины (продолжение)

English	Русский	Описание	Примечания
Minor кРАМР	Второстепенные кРАМР	Второстепенные кРАМР также положительно влияют на уровень IRAK-M в фагоцитах. Однако они вносят существенно меньший вклад, их нагрузка может быть и не хронической и не повышенной. Кроме того нагрузка второстепенных кРАМР не является необходимой для образования толеризованных фагоцитов, хотя и увеличивает глубину их перепрограммирования. Второстепенные кРАМР вносят свой вклад потому, что задействованные ими внутриклеточные сигнальные пути, полностью совпадают с путями, задействованными главными кРАМР. Для системного псориатического процесса второстепенными кРАМР по-видимому являются флагеллин (TLR5-лиганд), CpG DNA (TLR9-лиганд) и другие.	
кРАМР-load	кРАМР-нагрузка	Фагоцит-зависимый расход (связывание, эндоцитоз) кРАМР и контакт с кРАМР (Приложение 9).	
РАМР-penia	РАМР-немия	Хроническое повышение кРАМР-нагрузки на фагоциты крови, приводящее а) к формированию существенной доли толеризованных фагоцитов; б) к повышению уровня кРАМР в кровотоке с) к повышенному кРАМР-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 немоноцитарные клетки.	Adib-Conquy 2002, Cavillon 2008, Randow 1997

### Приложение 2а. Свойства толеризованных фагоцитов и R-фагоцитов

	Толеризованные фагоциты	R-фагоциты (подфракция толеризованных фагоцитов)
1. Хемостатусы подобны неактивированным	+	+
2. кРАМР-носительство	+	+
3. (PG-Y)-носительство		+



Приложение 3. (Под)процессы, публикации и гипотезы

Процесс или подпроцесс		Публикации, содержащие факты		Гипотезы и комментарии
		При псориазе	Не при псориазе	
<b>SPP</b>	Системный псориазический процесс. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.	Факты неизвестны SPP-H2: Baker 2006b, Valdimarsson 2009	SPP-H1: Bachmann 2006, Buckley 2006, Cavaillon 2008, Juffermans 2002, Krappmann 2004, Medvedev 2006, Parker 2004, Randolph 2008a, Windheim 2007	SPP-H1. Фракции толеризованных фагоцитов при псориазе существуют; SPP-H2. (PG-Y)-носительство R-фагоцитов необходимо для инициации и поддержки псориаза.
<b>SP1</b>	Повышенная проницаемость кишечных стенок для F-контента	Стенина 2004, Хардикова 2000, Харьков 2008, Ширяева 2007, Ojetti 2006	Парфенов 2000, Assimakopoulos 2007, Fasano 2005	Проницаемость изучалась для D-ксилозы, лактулозы, маннитола и т.д. SP1-H1. Эти данные коррелируют с проницаемостью для F-контента.
<b>SP2</b>	Рост популяций Gram(-) TLR4-активных и Gram+ бактерий на слизистой тонкого кишечника.	Гараева 2005, Ojetti 2006, Гумаюнова 2009a, Гумаюнова 2009b, Гумаюнова 2009c, Нестеров 2009	Bouhnik 1999, Bures 2010, Ciampolini 1996, Conte 2006, Hayashi 2005, Husebye 2005, Ott 2004, Sullivan 2003, Wang 2005, Zilberstein 2007	SP2-H1. PsB-популяции определяют возможность псориаза. SP2-H2. Y-антиген определяет псориагенность PsB.
<b>SP2.1</b>	Рост популяций псориагенных PsB			
<b>SP3</b>	Нарушение производства и/или циркуляции желчных кислот (ЖК).	Балтабаев 2005, Матусевич 2000, Gyurcsovics 2003, Itoh 2007	*	SP3-H1. Этот подпроцесс ухудшает течение псориаза
<b>SP4</b>	РАМР-немия. Повышенная кРАМР-нагрузка на фагоциты крови. Повышенный уровень кРАМР в крови. Главные кРАМР это PG и LPS.	LPS: Гараева 2005, Гараева 2007	LPS – Таболин 2003, Чеснокова 2006, Яковлев 2003 Biswas 2009 PG – Buckley 2006, Myhre 2006, Nakatani 2002	SP4-H1. (PG-Y)-немия есть и существенна при псориазе
<b>SP4.1</b>	(PG-Y)-немия.			

(Под)процессы, публикации и гипотезы (продолжение)

Процесс или подпроцесс		Публикации, содержащие факты		Гипотезы и комментарии
		При псориазе	Не при псориазе	
<b>SP5</b>	Перегрузка и/или нарушение систем детоксикации	Гараева 2005, Гумаюнова 2009а, Куранова 2009, Нестеров 2009, Матусевич 2000, Молочков 2007, Хардикова 2005, Харьков 2008, Шагова 2009, Шарапова 1993, Gyurcsovics 2003, Wenk 2010	Мишнёв 2003, Yimin 2000	
<b>SP5.1</b>	Кишечник			
<b>SP5.2</b>	Гепатобилиарная система			
<b>SP6</b>	Тонзиллярная PsB-инфекция	BS: Baker 2000, Prinz 2009, Valdimarsson 2009, Wang 2009	*	
<b>SP7</b>	Отклонение во внутриклеточном сигнальном пути от распознавания MDP (NOD2-лиганда) до смены хеомстатуса.	Christophers 2006, He 2005, Kanamori 2002, Chatzikyriakidou 2010	Kullberg 2008	SP7-H1. Возможность такого отклонения
<b>SP8</b>	Рост толеризованных фракций Mo-T и DC-T. Повышенное кРАМР-носительство.	Baker 2006а, Bevelacqua 2006, Fuentes-Duculan 2010, Mizutani 1997, Okubo 1998, Zaba 2009а, Zaba 2010	Biswas 2009, Nijhuis 2006, Turnis 2010	SP8-H1. Определяющая роль данного подпроцесса в поддержании псориаза. SP8-H2. Тяжесть SPP пропорциональна суммарному (PG-Y)-носительству Mo-R и DC-R в кровотоке.
<b>SP8.1</b>	Рост подфракций Mo-R и DC-R. Повышенное (PG-Y)-носительство.			

(Под)процессы, публикации и гипотезы (продолжение)

Процесс или подпроцесс		Публикации, содержащие факты		Гипотезы и комментарии
		При псориазе	Не при псориазе	
<b>Дополнительные подпроцессы (Приложение 5)</b>				
<b>SP9</b>	Повышенное кРАМР-носительство Neu-T. Повышенное (PG-Y)-носительство Neu-R. Возвращение из кровотока стареющих Neu в костный мозг и их апоптоз.	Bos 2005, Sabat 2007, Numerof 2006, Toichi 2000	Rankin 2010 LPS – Таболин 2003, Чеснокова 2006, Medvedev 2006; PG - Clarke 2010, Ekman 2010, Hoijer 1997, Male 2006, Martin 2003, Tacke 2006	SP9-H1. Под PG-нагрузкой Neu толеризуются; SP9-H2. Стареющие Neu-T ведут себя также, как и стареющие Neu – идут умирать в костный мозг; SP9-H3. Роль данного подпроцесса в поддержании псориаза.
<b>SP10</b>	Костномозговая трансформация Mo и DC в процессе гемопоэза.	Altmeyer 1983, Zhang 2010a, Zhang 2010b	Mo – Bartz 2006, Fitting 2004, Tacke 2006	SP10-H1. Под влиянием эстафетной кРАМР-нагрузки DC активируются, что способствует их толеризации после выхода в кровотоки; SP10-H2. Роль данного подпроцесса в поддержании псориаза.

\*- публикации общедоступны; SPn-Hm = гипотеза Hm, предложенная в подпроцессе SPn.

#### Приложение 4. Обоснование гипотезы о хеомстатусе толеризованных фагоцитов.

Функциональное F-носительство Mo и DC крови является нормой. При невысокой непостоянной PAMP-нагрузке оно возникает эпизодически вследствие разового эндоцитоза F-контента. Эпизодическая PAMP-нагрузка активирует DC и Mo крови и меняет их хеомстатусы. Происходит снижение экспрессии провоспалительных и гомеостатических хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CCR5, CXCR4) – для того, чтобы эндоцитированный F-контент (возможно патогенный) не был перенесен фагоцитами из кровотока в ткани.

При этом DC превращаются в лицензированные (полузрелые) iDC, которые под действием хемокинов CCL19 и CCL21 (CCR7 – лигандов) направляются в селезенку и/или в лимфоузлы, сохраняя эндоцитированный F-контент. Затем они окончательно созревают, одновременно деградируя и презентирова принесенный из кровотока F-контент, обеспечивая активацию и поддержку гуморального ответа (Bachmann 2006, Randolph 2008b, Sozzani 2005). CD16+Mo крови по-видимому ведут себя аналогичным образом, поддерживая T-независимый гуморальный ответ (Randolph 2008a). Однако CD14++Mo крови под воздействием эпизодической PAMP-нагрузки снижают экспрессию всех хемокиновых рецепторов (приобретая пониженный хеомстатус) на время, необходимое для деградации эндоцитированного контента, а затем восстанавливают их экспрессию (возвращаясь к нормальному хеомстатусу), оставаясь все это время в кровотоке: CCR1, CCR2, CCR5 (Sica 1997), CXCR4 и CCR5 (Juffermans 2002); CCR2 (Moller 2003); CCR1 и CCR2 (Parker 2004).

Работа (Biswas 2009) является аналитическим обзором публикаций, связанных с состоянием ET - эндотоксиновой толерантности. Детально проиллюстрированы внутриклеточные сигнальные пути, сделан краткий обзор влияния ET на экспрессию хемокиновых рецепторов у моноцитов/макрофагов, сформулирован ряд важных открытых вопросов. Предполагая существование R-фагоцитов (как части фракции толеризованных фагоцитов) мы предугадываем ответы (конечно неполные) на некоторые из них:

Вопрос (Biswas 2009)	Ответ
Происходит ли снижение экспрессии других хемокиновых рецепторов (кроме упомянутых в этой работе) моноцитов/макрофагов при ET и какова роль таких изменений в поддержке иммуносупрессии?	Да происходит, а точнее недостаточно повышается (хотя должен повышаться существенно) уровень экспрессии CCR7. Это происходит во время хронически повышенной PAMP-нагрузки (в частности при ET). При этом сокращается траффик F+DC и F+CD16+Mo в селезенку и/или в лимфоузлы и, как следствие, снижается уровень гуморального ответа. Что является характерным признаком иммуносупрессии. Эти предположения подтверждают недавние исследования (Turnis 2010).
Помимо снижения уровня воспалительных реакций и модуляции фагоцитоза, есть ли у ET регулирующая роль на другие аспекты функций моноцитов/макрофагов?	Да, хронически повышенная PAMP-нагрузка (как и при ET) модулирует хеомтактические характеристики моноцитов крови. Их хеомстатус становится подобным хеомстатусу неактивированных моноцитов.
Какой общий фенотип имеют LPS-толериованные моноциты/макрофаги при различных заболеваниях?	Например такой, как у R-моноцитов (определение см. в Прил.2.)
Какие другие иммуноциты и неиммуноциты могут находиться под влиянием ET?	Во время хронически повышенной PAMP-нагрузки (как и при ET) изменяется состояние и других фагоцитов крови. Для нейтрофилов и дендритных клеток ее влияние анализируется в данной работе.

Под воздействием хронической PAMP-нагрузки происходит толеризация Мо и DC к последующим воздействиям PAMP (Buckley 2006, Medvedev 2006), в частности прекращается секреция TNF-alpha.

Изменения хеомстатусов PAMP-толеризованных Мо и DC до последнего времени почти не исследовались. Совсем недавно в работе (Turnis 2010) было изучено хемотактическое поведение мышиных костномозговых DC после LPS-нагрузки различной длительности. Изучалась экспрессия CCR7 (и других хемокиновых рецепторов), а также способность DC мигрировать в лимфатические узлы. Показано, что чем дольше длится LPS-нагрузка, тем в меньшей степени DC экспрессирует CCR7 и тем хуже идет их миграция. Доказана обратная взаимосвязь между уровнем внутриклеточного блокирующего протеина IRAK-M и уровнем экспрессии CCR7. На этом основании можно предположить, что сигнальные пути, связывающие PAMP-нагрузку и секрецию TNF-alpha частично совпадают с сигнальными путями, отвечающими за экспрессию CCR7 у DC (Рис. 13) (Krappmann 2004, Windheim 2007).

Одним из механизмов толеризации является наработка блокирующих внутриклеточных протеинов IRAK-M, Tollip, SOCS-1. Хроническая нагрузка LPS (TLR4-лиганда) или PG (в виде фрагментов BLP и/или LTA) на фагоциты приводит к увеличению выработки IRAK-M, обладающего способностью блокировать звено IRAK-1, IRAK-4 (Biswas 2009, Buckley 2006, Coll 2010, Geisel 2007, Myhre 2006, van't Veer 2007). В частности, невысокая LPS-нагрузка только увеличивает уровень IRAK-M, в то время как более высокая также снижает уровень IRAK-1 (van't Veer 2007). Аналогичным образом IRAK-M нарабатывается и действует вследствие хронической нагрузки PG-фрагментов MDP или DAP (NOD2 и NOD1 лигандов, соответственно) на фагоциты, хотя точный механизм блокировки действия звена RIP2 (и/или последующих звеньев) неизвестен (Hedl 2007). Известно, что при хронической MDP-нагрузке толеризация происходит из-за снижения уровня фосфорилированного TAK1, но как именно это достигается, неизвестно (Canto 2009).

На Рис. 13 схематично представлен фрагмент внутриклеточных сигнальных путей моноцита от kPAMP-нагрузки до CCR7 и CD163 экспрессии и TNF-alpha секретирования.

Расположенные в псориазической дерме активированные MF и DC имеют повышенную экспрессию рецептора CD163, который оказался характерным для определения этих клеток среди остальных (Fuentes-Duculan 2010, Zaba 2010). Можно предположить, что такая повышенная экспрессия происходит по той же причине, что и активное секретирование TNF-alpha, а именно благодаря действию цитокинов-депрограммеров на дермальные MF-T, MoDC-T и DC-T (в т.ч. на MF-R, MoDC-R, DC-R) происходит потеря их толерантности к принесенному ими F-контенту (Рис. 8, дерма). Рецептор CD163 принадлежит к семейству скавенджеров, способствует связыванию и эндоцитозу бактерий. Моноциты крови экспрессируют его в ответ на разовую PAMP-нагрузку, при этом существенная его часть открепляется от клеточной мембраны, чтобы перейти в растворимую форму sCD163. Через некоторое время после сбрасывания его экспрессия восстанавливается в существенно большем объеме чем была до PAMP-нагрузки (Fabriek 2009, Nijhuis 2006, Weaver 2007). Внутриклеточные сигнальные пути определяющие экспрессию CD163 после PAMP-нагрузки частично совпадают с аналогичными путями, определяющими секретирование TNF-alpha (Adcock 2004). Можно предположить, что Мо-R и DC-R крови будучи перепрограммированными сохраняют экспрессию CD163 на обычном уровне, хотя и содержат F-контент. И только оказываясь в среде цитокинов-депрограммеров (т.е. в псориазической дерме) начинают активную экспрессию этого рецептора.

Хроническая PAMP-нагрузка, которая толеризует Мо и DC и приводит к снижению производства провоспалительных цитокинов (в первую очередь TNF-alpha), одновременно приводит к снижению изменений среди хемокиновых рецепторов, имеющих место при временной PAMP-нагрузке, т.е. к восстановлению хеомстатусов подобных неактивированным.

Превращение конкретного неактивированного фагоцита в толеризованный (и, в частности, в R-фагоцит) зависит от длительности его пребывания в системном кровотоке под хронической PAMP-нагрузкой. Небольшое число встреч с F-контентом превращает



неактивированный фагоцит в активированный, а большое - превращают активированный фагоцит в толеризованный (для моноцитов - см. Прил.10).

R-фагоциты остаются таковыми, если преимущественный объем PAMP-нагрузки на них является кРАМР-нагрузкой, в состав которой обязательно входит (PG-Y)-нагрузка. Доля толеризованных фагоцитов среди всех фагоцитов в кровотоке зависит от уровня хронической кРАМР-нагрузки. А доля Mo-R и DC-R среди Mo и DC в кровотоке также зависит и от уровня хронической (PG-Y)-нагрузки.

Хеомостатусы Mo-T и DC-T подобны неактивированным и поэтому они участвуют в гомеостатическом и/или воспалительном траффике наряду с неактивированными Mo и DC. Это приводит к появлению в тканях Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R), что наиболее опасно в случае местного воспаления. Mo-T (Mo-R) могут преобразовываться в MF-T (MF-R) и усугублять воспалительный процесс. Благодаря (PG-Y)-носительству Mo-R и DC-R могут преобразовываться в maDC-Y и обеспечивать полную поддержку псориатического воспаления.

Наличие фагоцитов, содержащих F-контент, в тканях и/или в кровотоке отмечается при различных заболеваниях – ревматоидном и псориатическом артрите, атеросклерозе и болезнях ЦНС (Laman 2002, Myhre 2006, Toivanen 2003), в том числе и при псориазе (Baker 2006a, Okubo 2002, Weisenseel 2005).

## **Приложение 5. Эстафетный вариант. Костномозговая трансформация Мо и DC с участием апоптозных нейтрофилов.**

В этом приложении рассматривается возможная роль нейтрофилов в активации и перепрограммировании Мо и DC еще в процессе гемопоэза. Подпроцессы SP9 и SP10 предлагаются в качестве дополнения к подпроцессу SP8, особенно при перепрограммировании DC.

Для образования толеризованных Neu-T и Мо-T достаточно хронической кРАМП-нагрузки в кровотоке, поскольку эндоцитоз F, как правило, не влечет уход этих фагоцитов из кровотока. Однако DC крови после связывания и эндоцитоза F (включая кРАМП) под влиянием кРАМП практически сразу меняют хемотатус, экспрессируя CCR7 (Bachmann 2006). Затем F+DC, реагируя на хемокины CCL19 и CCL21, отправляются в ближайший лимфоузел или селезенку (Sozzani 2005), чтобы обеспечивать гуморальный ответ. Т.е. конкретная DC может не успеть подвергнуться хроническому воздействию кРАМП в кровотоке, необходимому для ее толеризации, поскольку, как правило, покидает кровоток после первого же кРАМП-воздействия.

### ***Подпроцесс SP9. Повышенное кРАМП-носительство Neu-T. Повышенное (PG-Y)-носительство Neu-R. Возвращение из кровотока стареющих Neu в костный мозг и их апоптоз.***

Компоненты подпроцесса частично известны, но при псориазе не исследовались.

При эндотоксинемии процент LPS+Neu может увеличиваться до 100% (в норме не более 10%) (Таболин 2003, Чеснокова 2006), что зависит от LPS-нагрузки. Neu крови являются основным звеном утилизации и деградации PG, активно вырабатывая лизозим и PRGP2 (Hoijer 1997). Состояние Neu при PG-немии не исследовалось, но можно предположить (по аналогии с LPS), что процент PG+Neu также значительно возрастает.

В работе (Ekman 2010) ex vivo исследовались Neu - человеческие нейтрофилы. Обнаружено, что NOD1 у Neu практически не экспрессирован и, как следствие, они не активируются после воздействия DAP. В то же время NOD2 у Neu хорошо экспрессирован и поэтому Neu активируются после воздействия MDP.

Недавно в экспериментах с мышами было доказано, что фрагменты PG от кишечных бактерий (содержащие меченый DAP) попадают в системный кровоток. Затем Neu эндцитируют эти фрагменты, а впоследствии стареющие Neu приносят их в костный мозг (Clarke 2010).

Хроническая LPS-нагрузка влечет толеризацию (перепрограммирование) Neu (Medvedev 2006), в частности значительно снижается их реакция на LPS. Можно предположить, что хроническая кРАМП-нагрузка (LPS- или PG-нагрузка) также приводит к толеризации Neu, в частности снижая уровень деградации эндоцитированного PG. В результате среди Neu крови появляется значимый процент толеризованных Neu-T, содержащих F-контент (в т.ч. кРАМП).

Neu формируются из клеток-предшественников в костном мозге и затем выходят в кровоток для выполнения фагоцитарной функции «быстрого реагирования» в кровотоке, а также в тканях, куда они привлекаются во время воспаления (Male 2006). Привлеченные в ткани Neu там и завершают свою жизнь, а оставшиеся в кровотоке стареют, экспрессируют CXCR4, и, в основном, возвращаются умирать к месту своего рождения – в костный мозг (Martin 2003, Rankin 2010). Стареющие Neu могут приносить в костный мозг эндцитированный в кровотоке материал, который оказывается во внеклеточном пространстве после их апоптоза (Tacke 2006) (Рис. 14)

Предполагается, что по мере старения хемотатус толеризованных Neu-T меняется подобно хемотатусу неактивированных Neu. И те и другие начинают активно экспрессировать CXCR4, что обеспечивает их возвращение в костный мозг. Экспрессируют ли CXCR4 активированные кРАМП+Neu по мере старения неизвестно.

Толеризованные Neu-T оказавшиеся (PG-Y)-носителями обозначаются Neu-R. Они составляют подфракцию толеризованной фракции Neu-T.

Роль Neu при псориазе обобщена в обзорах (Bos 2005, Sabat 2007). Экспериментальное снижение уровня Neu в псориазической коже не оказывает положительного воздействия на

течение псориаза (Numerof 2006) и, следовательно, кожные Neu не являются необходимыми для поддержания локального псориатического пятна. С другой стороны известен частный случай лекарственно-вызванной нейтропении, приведшей к полному освобождению от псориаза, пятна которого стали появляться после восстановления уровня Neu в крови (Toichi 2000).

В работе (Нестеров 2009) была определена фагоцитарная активность Neu у псориатиков (183 чел., PASI  $\geq$  18) и в контрольной группе здоровых (52 чел.). Результаты: фагоцитарный показатель (42,2% против 56,7%), фагоцитарное число (6,8 против 5,9) и показатель завершенности фагоцитоза (38,6% против 42,6%). Функция киллинга у псориатических Neu также оказалась ослабленной. Это коррелирует с изменениями фагоцитарной активности Neu под воздействием LPS (Grebowska 2008).

SP9 зависит от SP4. Уровень хронической кРАМР-нагрузки определяет долю фракции толеризованных Neu-T в кровотоке и уровень их кРАМР-носительства. Уровень хронической (PG-Y)-нагрузки определяет долю подфракции Neu-R в кровотоке и уровень их (PG-Y)-носительства.

### **Подпроцесс SP10. Костномозговая трансформация Мо и DC в процессе гемопоэза.**

Часть DC и Мо может выйти из костного мозга уже будучи активированными или толеризованными (и, в частности, DC-R и Мо-R). Эти трансформации могут произойти во время их развития в костном мозге, когда DC и Мо обучаются, эндоцитируя апоптозные тела различных клеток и в т.ч. умирающих Neu-R (Рис. 14). Активация DC и Мо происходит, если эстафетная PAMP-нагрузка (переданная через эндоцитируемые апоптозные тела Neu-R) в период предшествующий выходу Мо и DC из костного мозга имеет место эпизодически. Трансформация активированных DC в DC-R, а активированных Мо в Мо-R, может произойти, если эстафетная PAMP-нагрузка в этот же период окажется постоянной и существенной (Bartz 2006, Tacke 2006).

Мо и DC образуются в костном мозге от MoDP - общих CD34+ клеток-предшественников (Merad 2007). DC образуются дольше, чем Мо. Моноциты сохраняют способность превратиться в MoDC, что и происходит, например, при поддержании пула эпидермальных дендритных клеток LC (Ginhoux 2006).

Перепрограммирование костномозговых фагоцитов наступает уже через 1-3 часа после создания существенной LPS-нагрузки (Fitting 2004), которая одновременно увеличивает число образующихся Мо за счет снижения числа образующихся DC (Bartz 2006). Активированные или толеризованные Мо и DC выходят из костного мозга уже имея в себе некоторый недеградированный F-контент (эндоцитированный вместе с апоптозными телами Neu-R), включающий kPAMP. Выходя в кровотоки они опять попадают под kPAMP-нагрузку, продолжают связывание, контакт и эндоцитоз F-контента, и поддерживают и/или усиливают свое активированное или толеризованное состояние.

Известно, что в костном мозге у псориатиков активность моноцитопоэза повышена и имеет место фагоцитарная гиперплазия (Altmeyer 1983, Zhang 2010a). При псориазе периферические клетки крови и костномозговые стромальные клетки аномально секретируют цитокины и экспрессируют рецепторы (Zhang 2010a, Zhang 2010b). Это нарушает нормальное функционирование костномозговой гемопоэтической микросреды. Отметим, что одной из причин костномозговой гиперплазии может быть хроническая LPS-нагрузка (Hirahata 1987). Можно предположить, что данный подпроцесс является составной частью этих нарушений.

SP10 зависит от SP9. Без формирования Neu-T, их старения и апоптоза в костном мозге невозможна эстафетная kPAMP-нагрузка на Мо и DC во время гемопоэза. Эта нагрузка активирует Мо и DC уже в костном мозге, что ускоряет их активацию и последующую толеризацию после выхода в кровотоки.

Без формирования Neu-R, их старения и апоптоза в костном мозге невозможна эстафетная (PG-Y)-нагрузка на Мо и DC во время гемопоэза. Эта нагрузка обеспечивает появление PG-Y(+)Мо и PG-Y(+)DC уже в костном мозге, что способствует повышению уровня их (PG-Y)-носительства после выхода в кровотоки (Рис. 18).

## Приложение 6. Микрофлора тонкого кишечника в норме, при SIBO (без псориаза) и при псориазе.

В норме в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника количество бактерий не превышает  $10^4$ - $10^5$  КОЕ/мл. Это лактобактерии, бифидобактерии, бактероиды, энтерококки, стрептококки, дрожжеподобные грибы и др. В подвздошной кишке их число достигает  $10^8$  КОЕ/мл химуса. Грамотрицательная микрофлора в норме составляет до 10% облигатной микрофлоры (Ott 2004).

Исследование микрофлоры тонкого кишечника является сложной процедурой. Материалы для исследования получают при взятии аспирата во время интестиноскопии ЖКТ. Обычно эту процедуру назначают при заболеваниях ЖКТ с целью уточнения диагноза (Мацулевич 2007) и редко проводят при отсутствии заболеваний, либо при заболеваниях, этиология которых традиционно не связывается с заболеваниями ЖКТ.

В Табл.2 представлена сводка результатов исследований просветной микрофлоры тонкого кишечника, выполненных в двух работах. В работе (Bouhnik 1999) был обследован проксимальный отдел тощей кишки у 63 пациентов, имеющих различные заболевания ЖКТ. У 55 из них был обнаружен SIBO (общее микробное число составляло более чем  $10^5$  КОЕ/мл). Микрофлора различных отделов тонкого кишечника у группы здоровых добровольцев была изучена в работе (Zilberstein 2007). Данные, представленные в Табл.2, позволяют провести сравнение с результатами, полученными недавно (Гумаюнова 2009а) для псориаитиков (\* - в первой колонке) и здоровых добровольцев (Табл.3.).

Плотность пристеночной микрофлоры тонкого кишечника (особенно в дистальном отделе) сравнима с плотностью пристеночной микрофлоры толстого кишечника и достигает  $10^{11}$  КОЕ/мл (Парфенов 2001). F - фрагменты бактериальных продуктов пристеночной микрофлоры в первую очередь проникают через кишечные стенки и попадают в кровоток. Поэтому именно количество и ассортимент пристеночной микрофлоры определяет PAMP-уровень в крови и kPAMP-нагрузку на фагоциты.

В диссертационной работе (Гараева 2005) был применен оригинальный метод оценки степени заселения бактериями слизистой тонкого кишечника - через протеолитическую активность копрофильтратов. Лимфоидная система слизистой тонкого кишечника (пейровы бляшки) реагирует на бактериальные антигены кишечного микробиоценоза, транспорт антител (sIgA, IgG) в кишечник осуществляется через эпителий слизистой путем эндоцитоза (Male 2006). Бактерии же в свою очередь активно вырабатывают протеиназы, способные разрушать антитела (Шендеров 1998). Количество бактериальных протеиназ, определяемое в фекалиях, пропорционально объему заселения слизистой кишечника. До начала лечения псориаза уровень тиоловых протеиназ у больных превышал норму в среднем в 4-5 раз. После лечения псориаза стандартным методом этот уровень превышал норму в 3-4 раза, в то время как после применения комплексного метода превышение стало менее 1,5 раз. Это характеризовало эффективность комплексного метода, обеспечивающего снижение уровня бактериального заселения тонкого кишечника и, как следствие, более длительную ремиссию псориаза. Тем самым было доказано влияние уровня бактериального заселения слизистой тонкого кишечника на течение псориаза.



**Табл.2. Просветная микрофлора тонкого кишечника у пациентов с SIBO (без псориаза) и у здоровых**

Микрофлора	Гумаюнова (Табл.3)	SIBO - 55 чел. (Bouhnik 1999)		Здоровые (Zilberstein 2007)					
		Тошная кишка (проксимальный отдел) + заболевания ЖКТ		Тошная кишка (проксимальный отдел) (22 чел.)		Тошная кишка (дистальный отдел) (22 чел.)		Подвздошная кишка (проксимальный отдел) (20 чел.)	
		% НОСИТ	Ig КОЕ/мл	% НОСИТ	Ig КОЕ/мл	% НОСИТ	Ig КОЕ/мл	% НОСИТ	Ig КОЕ/мл
Acinetobacter spp	*	9%	8	nd		nd		nd	
Bacillus spp		nd		-	-	-	-	-	-
Bacteroides spp	*	29%	6,9	nd		nd		nd	
Bacteroides spp (pig)		nd		9%	2	9%	3	-	-
Bacteroides spp (npg)		nd		36%	3,5	45%	3	40%	4,5
Bifidobacterium spp	*	nd		9%	3	-	-	-	-
Candida	*	nd		18%	3	-	-	10%	1
Clostridium spp	*	25%	5,5	18%	2,5	18%	2,5	18%	2,5
Clostridium ramosum		nd		-	-	-	-	-	-
Clostridium spp (gel-)		nd		18%	2,5	27%	5	20%	3,5
Clostridium spp (gel+)		nd		-	-	-	-	-	-
Corynebacterium spp		nd		9%	2	18%	5,5	30%	3
E.coli	*	69%	7,2	18%	5,5	36%	6	30%	3
Enterobacter spp		7%	7,3	27%	5	27%	7	50%	7
Enterococcus spp	*	-	-	18%	4,5	18%	6	20%	5
Enterococcus faecalis		-	-	-	-	-	-	-	-
Eubacterium spp		nd		-	-	-	-	-	-
Fusobacterium spp		13%	4,8	18%	2	18%	2	10%	3
Klebsiella spp	*	20%	7,1	18%	3,5	36%	7	10%	9
Lactobacillus spp	*	75%	6,1	45%	3	27%	4	20%	4,5
Leptotrichia spp		nd		9%	1	-	-	-	-
Micrococcus spp		22%	6	nd		nd		nd	
Moraxella spp	*	nd		nd		nd		nd	
Neisseria spp		16%	6,5	nd		nd		nd	
Peptococcus spp		nd		9%	3	27%	3	30%	4
Peptostreptococcus spp		13%	6,1	-	-	-	-	10%	3
Propionibacterium spp		nd		9%	nd	36%	2	-	-
Proteus spp	*	11%	6,1	45%	4	-	-	20%	6
Pseudomonas spp		nd		-	-	-	-	-	-
Rodothorula spp		nd		-	-	18%	4	20%	4,5
Staphylococcus spp		25%	6,2	nd		nd		nd	
Staphylococcus spp (coag+)	*	nd		18%	nd	45%	2	50%	3
Staphylococcus sp (coag-) = CNS	*	nd		-	-	-	-	-	-
Streptococcus spp		71%	6,2	nd		nd		nd	
Str.viridans group = SVG	*	nd		27%	2	9%	4	10%	5
Torulopsis spp		nd		-	-	-	-	-	-
Veillonella spp		25%	5,3	55%	4	64%	4	50%	4
<b>Общее микробное число (ОМЧ)</b>			<b>7,6 (8,1)</b>		<b>nd</b>		<b>nd</b>		<b>nd</b>

Примечания к Таблице 2: nd – нет данных; pig = pigmented; npg = nonpigmented; gel+ = gelatinase positive; gel- = gelatinase negative; coag- = coagulase negative; coag+ - coagulase positive;

Косвенным подтверждением роли псориагенности аэробной микрофлоры (стрептококки, энтеробактерии) является положительная динамика псориаза у детей в результате лечения методом интервальной нормобарической гипокситерапии (Рудковская 2003, Стенина 2004).

Исследования микрофлоры толстого кишечника проводится путем исследования микрофлоры фекалий – так определяется просветная микрофлора, либо путем посева материала, взятого со слизистой при колоноскопии - так определяется пристеночная микрофлора (Eckburg 2005). Такие исследования позволяют определить дисбиотические отклонения в толстом кишечнике, но не могут ни качественно, ни количественно отражать состояние микрофлоры тонкого кишечника. Это доказывают специальные сравнительные исследования тонкокишечной и толстокишечной микрофлоры, обзор которых представлен в (Huffnagle 2008). Исследования показывают, что дисбиотические отклонения в толстом кишечнике как правило предшествуют и могут являться одной из основных причин дисбиотических отклонений в тонком кишечнике.

В нескольких диссертационных работах в частности был проведен сравнительный анализ фекальной микрофлоры. В работе (Фалова 2004) обследовались 152 псориатика и 80 здоровых. Были установлены дисбиотические изменения микрофлоры толстого кишечника, наиболее выраженные при обострении распространенного псориаза и псориаза в сочетании с артропатией. Выявленные изменения усугублялись при увеличении стажа заболевания. В работе (Шагова 2009) обследовались 140 псориатика и 30 здоровых. Было установлено, что максимальные нарушения толстокишечной микрофлоры наблюдаются у 75% псориатиков со среднетяжелым и у 97% - с тяжелым псориазом, менее значительные дисбиотические сдвиги выявляются у 47% псориатиков с ограниченным вульгарным псориазом. Тяжесть нарушений микрофлоры коррелирует с увеличением индекса PASI (до 26 и более), длительностью заболевания свыше 5 лет и наличием псориатической артропатии.

В работе (Нестеров 2009) также исследовалась кишечная микрофлора у больных различными дерматозами (псориазом, экземой, атопическим дерматитом и красным плоским лишаем) с учетом BLC-носительства. В частности было обследовано 193 псориатика (PASI >18, среднее PASI = 37,9), среди них оказалось 146 (79,8%) BLC+ псориатиков. У большинства BLC(-) и BLC+ пациентов были обнаружены выраженные дисбиотические изменения в толстом кишечнике по сравнению со здоровыми. Эти отклонения оказались наиболее существенны у BLC+ пациентов. Было проведено обследование тонкокишечной микрофлоры больных хроническими дерматозами, у 69,6% BLC+ пациентов обнаружен SIBO (конкретные данные по псориатикам не представлены).

И вот в работе (Гумаюнова 2009b) впервые были представлены предварительные результаты исследования просветной микрофлоры проксимального отдела тонкого кишечника у 80 псориатиков и контрольной группы из 20 здоровых человек. У 70% обследованных псориатиков был поставлен диагноз SIBO (более  $10^5$  КОЕ/мл). Причем у 21% псориатиков SIBO составлял  $10^9$ - $10^{11}$  КОЕ/мл, у 35% составлял  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/мл. Во всех случаях SIBO были выявлены E.coli, Bacteroides spp. и Clostridium spp., что предполагает транслокацию толстокишечной микрофлоры в тонкий кишечник и обуславливает существенное поступление LPS и PG в кровотоки (SP4). У 25% псориатиков были обнаружены Enterococcus faecium, у 10% - Klebsiella pneumonia, у 5% - Proteus vulgaris. В контрольной группе SIBO не наблюдалось, патогенная флора не обнаруживалась. При изучении биоптатов дистальных участков двенадцатиперстной кишки у всех псориатиков с SIBO были обнаружены морфологические признаки хронического воспалительного процесса. Корреляционный анализ показал прямую связь между степенью выраженности SIBO и значением PASI (коэффициент корреляции  $R=0,46$ ) и между степенью выраженности SIBO и стажем заболевания ( $R=0,43$ ). Аналогичные результаты представлены в (Гумаюнова 2009c), где количество обследованных псориатиков составляет 100 человек.

В диссертационной работе обобщены результаты предшествующих исследований (Гумаюнова 2009а). Обследовался 121 псориатик: с псориазом средне-тяжелой степени (PASI в диапазоне 20-30) было 52 чел., с псориазом тяжелой степени – 69 чел. (PASI более 30). У всех пациентов псориаз находился в прогрессирующей стадии. В контрольную группу были включены 43 практически здоровых человека.

Отметим, что псориатики с PASI  $\geq$  20, составляют примерно 12% от всего контингента псориатиков. Эта оценка может быть получена из статистических данных, представленных для 2260 псориатиков (Грашин 2009). Т.е. результаты, полученные в работах (Гумаюнова 2009а, Нестеров 2009) характеризуют ВЛС-носительство и состояние кишечной микрофлоры относительно небольшой подгруппы (около 12%) всего контингента псориатиков. Однако именно эти пациенты имеют псориаз в наиболее серьезной форме (средне-тяжелой и тяжелой степени) и многие из них также имеют псориатический артрит.

При лечении ВЛС+ пациентов с псориатическим артритом по комбинированной схеме, которая (в дополнение к стандартной схеме) включала тинидазол, интести-бактериофаг, энтеросгель, линекс и хилак-форте, значительное улучшение наступило у 46,8% пациентов. При лечении по стандартной схеме – только у 36,1% (Нестеров 2009).

Сводные результаты исследований просветной микрофлоры проксимального отдела тонкого кишечника (Гумаюнова 2009а) представлены в Табл.3. Уровень SIBO более  $10^5$  КОЕ/мл (ОМЧ > 5) был обнаружен у 95 (78,5%) псориатиков. Среднее ОМЧ (общее микробное число) для псориатиков составило  $3 \times 10^6$  КОЕ/мл, что существенно выше, чем в контрольной группе –  $1,1 \times 10^3$  КОЕ/мл. Была обнаружена корреляция между уровнем SIBO и типом, тяжестью и продолжительностью заболевания псориазом.

У 93% псориатиков обнаружены *Bifidobacterium* spp. – в среднем  $2 \times 10^5$  КОЕ/мл (в контрольной группе у 40%, в среднем 250 КОЕ/мл). У 84% псориатиков обнаружены *Lactobacillus* spp., в среднем  $4,6 \times 10^4$  КОЕ/мл; (в контрольной группе у 19%, в среднем 350 КОЕ/мл). У 65% псориатиков обнаружены *Enterococcus* spp. - в среднем  $2 \times 10^5$  КОЕ/мл (в контрольной группе не обнаружены). У части псориатиков обнаружены *Str.pyogenes* (9%) и *Str.viridans* (30%) (в контрольной группе не обнаружены).

Максимальное (на 2-4 порядка) превышение имело место у ВЛС+ псориатиков, у ВЛС(-) псориатиков также было существенное (на 1-2 порядка) превышение над контрольной группой.

Различные исследователи пытались оценить влияние *Helicobacter pylori* (HP) на течение псориаза или на проницаемость кишечника. В работе (Павленок 2001) было проведено сравнительное обследование двух групп псориатиков (38 и 12 пациентов): имеющих и не имеющих HP. 55% HP+ псориатиков беспокоил интенсивный зуд, в то время как у HP(-) этой проблемы не было, псориатические поражения ногтевых пластинок наблюдались у 47% HP+ псориатиков, против 17% у HP(-). 21% HP+ псориатиков жаловались на периодические неинтенсивные боли в суставах. Среднее значение PASI у HP+ псориатиков было на 20% выше. В работе (Qayoom 2003) были обследованы 50 псориатиков и 50 здоровых. Среди псориатиков оказалось 40% HP+, в то время как среди здоровых только 5%. В работе (Fukuda 2001) были обследованы 33 пациента: 15 HP+ и 18 HP(-). Было показано, что средняя проницаемость кишечника, определенная сукроза-тестом у HP+ пациентов равна 345 мг/г против 59 мг/г у HP(-), т.е. повышена более чем в 5 раз. Именно на эту работу ссылается (Pietrzak 2009) в попытке объяснить ремиссию псориаза у HP+ пациента, получившего комплексное лечение, включающее анти-хеликобактерную терапию.

**Табл.3. Просветная микрофлора проксимального отдела тонкого кишечника у псориатиков и здоровых (Гумаюнова 2009а)**

Микрофлора	Псориатики (121 чел.)			Здоровые (43 чел.)		
	носит.	% носит.	Ig КОЕ/мл	носит.	% носит.	Ig КОЕ/мл
Bifidobacterium spp.	112	93%	5,3	17	40%	2,41
Lactobacillus spp.	102	84%	4,66	8	19%	2,54
Bacteroides spp.	20	17%	3,3	5	12%	2,86
E.coli типичн.	81	67%	5,04	11	26%	2,94
E.coli л/нег.	4	3%	3,62	0		
E.coli гемол.	18	15%	3,6	0		
Enterococcus spp.	79	65%	5,28	0		
Str.viridans	36	30%	5,74	0		
S.aureus	18	15%	3,24	0		
Str.pyogenes	11	9%	4,81	0		
S.epidermidis	75	62%	5,54	17	40%	2,70
Candida	45	37%	4,76	10	23%	2,43
Acinetobacter spp.	7	6%	3,56	4	9%	2,40
Proteus spp.	24	20%	4,1	7	16%	2,14
Clostridium spp.	24	20%	5,2	0		
Klebsiella spp.	17	14%	3,13	0		
Moraxella spp.	63	52%	4,45	0		
Среднее ОМЧ			6,49			3,05

Примечание: Анализ и сопоставление данных, приведенных в различных таблицах (Гумаюнова 2009а) позволяет предположить, что средний уровень бактериального носительства (Ig КОЕ/мл) определялся путем вычисления среднего арифметического логарифмических показателей только носителей, а для определения среднего ОМЧ вычислялось среднее арифметическое логарифмических показателей всех испытуемых. Аналогичный способ усреднения применен также у (Bouhnik 1999). Этот способ усреднения абсолютных значений (КОЕ/мл) означает вычисление их среднего геометрического вместо среднего арифметического. Полученные таким способом средние значения занижены, а ошибка (среднее арифметическое минус среднее геометрическое) тем выше, чем выше разброс усредняемых абсолютных значений.

## Приложение 7. Роль ЖК при псориазе. Результаты исследований.

В главе 3 монографии (Матусевич 2000) подведен итог изучения функционального состояния гепатобилиарной системы у псориаитиков. Обследовано 213 псориаитиков, заболевания ЖКТ, печени и желчных путей выявлены у 88 псориаитиков (из них у 58 был диагностирован хронический холецистохолангит). У 67 псориаитиков было проведено обследование биохимического состава желчи, полученной дуоденальным зондированием. В 1-ю группу (28 человек) вошли псориаитики, имеющие патологию гепатобилиарной системы, во 2-ю (39 человек) – псориаитики, не имеющие такой патологии. В обеих группах (по сравнению с контрольной группой из 15 человек) было обнаружено существенное снижение содержания желчных кислот в желчи. Наиболее интересны результаты 2-й группы: порция В: 11,9 против 27,4 г/л, порция С: 3,8 против 6,0 г/л. В таких же пропорциях было снижено содержание 3-ОН- и 2-ОН-кислот и билирубина. Холатохолестериновый индекс для порции В также был снижен: 3,14 против 7,47.

Методом тонкослойной хроматографии был определен общий уровень ЖК и их фракций в сыворотке крови (Табл. 4). Обнаружено превышение в 50 и более раз. Обнаружена корреляция между снижением содержания ЖК в желчи и повышением уровня ЖК в сыворотке крови. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК, явлениях холестаза и диффузного поражения паренхимы печени у псориаитиков, диагностика которых ранее не выявляла патологию гепатобилиарной системы.

Аналогичные результаты были получены в работе (Балтабаев 2005). Обследовались 50 псориаитиков. До и после гепатотропной терапии определялись в сыворотке крови фракции ЖК: дезоксихолевой (ДХ), холевой (Х), гликохенодезоксихолевой вместе с гликодезоксихолевой (ГХДХ + ГДХ) и гликохолевой (ГХ). Высокий уровень ЖК в периферической крови (в 10-20 раз превосходящий норму) сочетался с тяжестью и торпидностью заболевания (Табл. 5). Наличие в сыворотке крови свободной вторичной ДХ-ЖК предполагает нарушение ее энтерогепатической циркуляции, так как основным местом ее образования под воздействием микрофлоры является тонкий кишечник. Увеличение концентрации первичной Х-ЖК, синтезируемой печеночными клетками, предполагает нарушение функции конъюгации и/или нарушение проходимости желчевыводящих путей функционального или органического характера, способствующего развитию холестаза в гепатобилиарной системе.

У больных с осложненными формами (эритродермия, артропатия) ГХ-ЖК в периферической крови (как до, так и после лечения) практически не была обнаружена. По-видимому, это характеризует более серьезные, чем при обычном псориазе, нарушения в процессах формировании пула ЖК в печени. После проведения комплексной гепатотропной терапии было обнаружено снижение фракций свободных ЖК в сыворотке крови, сочетающееся с регрессом псориаитических пятен, уменьшением зуда в очагах.

Подобные результаты были получены при исследованиях литогенности желчи (Куранова 2009). В Табл.6 представлена выборка средних величин для контрольной группы (15 человек) и псориаитиков (45 человек). У псориаитиков обнаружено существенное снижение содержания ЖК и фосфолипидов в выделяемой желчи, в 2-4 раза повышены литогенные индексы.

В работе (Рудковская 2003) были обследованы 30 детей с псориазом, среди сопутствующих заболеваний ЖКТ наиболее часто (72%) встречалась дискинезия желчевыводящих путей.

Авторы работы (Gyurcsovics 2003) проверили гипотезу о том, что дефицит желчных кислот (ЖК) повышает объем поступления LPS из кишечника в кровь и тем самым усугубляет состояние псориаза. Тестовая группа из 551 псориаитиков (средний PASI = 19,1) принимала орально дегидрохолевую кислоту (ДК). По завершении лечения 434 псориаитика (78,8%) стали бессимптомными, у остальных 117 наблюдалось значительное улучшение (средний PASI = 2,7). Контрольная группа из 249 псориаитиков получала обычную терапию, по завершении которой только 62 псориаитика (24,9%) стали бессимптомными. Двумя годами позже 319 из 551 (57,9%) псориаитиков из тестовой группы оставались бессимптомными, по сравнению только с 15 из 249 (6%) псориаитиков из контрольной группы. Прием ДК приводит к временному увеличению объема ЖК (включая саму ДК), что способствует сокращению объема LPS, транслоцирующихся

через кишечные стенки в кровь. Полученные результаты авторы работы объясняют только детергентной способностью ЖК по отношению к LPS, не учитывая однако бактерицидность ЖК.

В работе (Itoh 2007) получены аналогичные результаты после 5-12 месячного ежедневного приема урсодезоксихолевой кислоты. Три пациента получали это в связи с болезнью печени и одновременно практически полностью освободились от видимых симптомов псориаза, авторы, однако никак не связывают полученный результат с возможным влиянием данной ЖК на кишечную микрофлору.



**Табл.4. Средняя концентрация ЖК (мкг/мл) в сыворотке крови псориаитиков в манифестный период (Матусевич 2000)**

Пациенты	Патология гепатобилиарной системы	Кол-во	Общие ЖК	В том числе:					
				ТХ	ТХДХ+ТДХ	ТЛХ	ГХ	ГХДХ+ГДХ	Х
1-я группа	есть	31	695,0	14,6	160,5	161,2	34,1	59,1	59,1
2-я группа	нет	38	752,5	22,2	164,4	176,1	27,8	37,2	112,9

(ТХ – таурохолевая, ТХДХ – таурохенодезоксихолевая, ТДХ – тауродезоксихолевая, ТЛХ – тауролитохолевая).

**Табл.5. Средняя концентрация ЖК (мкг/мл) в сыворотке крови здоровых пациентов, больных с хроническими гепатитами и псориаитиков до и после гепатотропной терапии (Балтабаев 2005)**

Пациенты	Кол-во	ДХ		Х		ГХДХ + ГДХ		ГХ	
		До	После	До	После	До	После	До	После
Контрольная группа (здоровые)	15	-	-	0,57	-	0,67	-	-	-
Хронический гепатит	15	9,9	-	6,4	-	5,4	-	4,3	-
Псориаз									
прогрессирующая стадия	15	9,4	5,6	9,6	6,4	12	6,3	3	3,6
стационарная стадия	22	7,2	4	7,5	4,6	7,2	4,4	5	4,3
осложненные формы	13	12,2	4,6	13,2	5,4	12,4	5,1	-	-

(ДХ – дезоксихолевая, Х – холевая, ГХДХ – гликохенодезоксихолевая, ГДХ – гликодезоксихолевая, ГХ – гликохолевая).

**Табл.6. Биохимический состав и показатели литогенности пузырной (В) и печеночной (С) желчи (Куранова 2009)**

Показатели	Здоровые (n=15)		Псориаитики (n=45)	
	В	С	В	С
Желчные кислоты (ммоль/л)	21,5	7,2	8,9	4,5
Холестерин (ммоль/л)	2,3	0,78	1,6	0,53
Билирубин (ммоль/л)	665,9	255,2	432,0	245,3
Общие липиды (г/л)	7,6	2,9	7,6	3,0
Фосфолипиды (ммоль/л)	4,8	2,4	1,8	0,9
Холато-холестериновый коэффициент	11,1	7,5	8,3	8,6
Литогенный индекс Рубенса	0,47	0,33	2,37	1,19
Литогенный индекс Thomas-Hofmann	0,82	0,57	1,74	1,15

## Приложение 8. РАМР-немия при псориазе. Результаты исследований.

В диссертационной работе (Гараева 2005) показано, что общий уровень (свободных и связанных) LPS в крови коррелирует со степенью тяжести псориаза (для освобождения эндотоксина из комплексов с ЛПС-связывающими белками, образцы плазмы предварительно разводили в 10 раз дистиллированной водой и инкубировали в кипящей водяной бане в течение 30 минут). Такая модификация LAL-теста позволяет лучше оценить LPS-нагрузку на фагоциты, которая осуществляется в том числе в виде комплексов с LPS-связывающими белками LBP и sCD14 (Kitchens 2005).

Для группы из 16 пациентов, имеющих псориаз средней тяжести (среднее PASI = 16,5) общий уровень LPS составил в среднем 7,2 Ед/мл, а для группы из 30 пациентов с тяжелым псориазом (среднее PASI = 24) - 35,8 Ед/мл. У пациентов с эритродермией и экссудативным псориазом он достигал от 1000 до 2800 Ед/мл. В группе контроля (112 здоровых человек) общий уровень LPS в среднем составил 0,1 Ед/мл. В этой же работе изучался АЭИ - определялся уровень антител к гликолипиду - структурной части LPS, состоящей из липида А и R-кор (сердцевинного олигосахарида). Было показано, что гуморальный АЭИ у псориазиков снижен от 2 до 15 раз, в большинстве случаев тем больше, чем выше общий уровень LPS в крови.

В работе (Гараева 2005) предложена комплексная методика, включающая помимо стандартных назначений специфические, учитывающие состояние АЭИ и кишечной микрофлоры. Она привела к хорошим результатам: средний PASI у больных с тяжелой формой снизился с 24,5 до 1, экссудативной – с 26 до 3,2, стационарной – с 16,4 до 0. Всем положительным изменениям предшествовало значимое снижение уровня LPS в крови. Средняя длительность ремиссии после комплексной методики (по сравнению со стандартной) увеличилась с 6 месяцев до 1,5 лет.

Однако в ряде случаев прямая зависимость между общим уровнем LPS и тяжестью псориаза, отсутствовала. Так, больные с локализованной формой псориаза (ладонно-подошвенной или на волосистой части головы) имели низкий уровень PASI (в среднем 1,9) при более высоком уровне LPS (в среднем 39 Ед/мл), чем больные стационарной формой (7,2 Ед/мл), имевшие значительно более высокий PASI (в среднем 16,4). Это означает, что не только общий уровень LPS определяет тяжесть псориаза. Эти результаты обобщены в работе (Гараева 2007).

При переходе на режим Пегано иногда очищению кожи предшествует временное ухудшение, так называемая реакция Герксхаймера (Пегано 2009). Ухудшение кожных проявлений происходит из-за массовой гибели популяций псориагенных бактерий в кишечнике, что влечет существенный, но временный рост (PG-Y)-нагрузки на фагоциты. Явление это преходящее и обычно не требует никакого специального лечения.

Подпроцессы SP4 и SP5 находятся в динамическом взаимодействии.

Нормализация антиэндотоксинового иммунитета (в частности уровня гуморального ответа на LPS) стала возможной после снижения LPS-уровня в крови, что и произошло для группы псориазиков (38 человек) после лечения по комплексной методике (Гараева 2005, Гараева 2007). Снижение LPS-уровня происходило одновременно со снижением LPS-нагрузки на фагоциты, что привело к снижению доли толеризованных фагоцитов (в т.ч. R-фагоцитов) и обеспечило длительную ремиссию.

## Приложение 9. Определение понятия РАРМ-нагрузки на фагоциты

Чтобы понять соотношение между РАРМ-уровнем в крови и РАРМ-нагрузкой на фагоциты (нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки) введем функции  $PI(t)$  – РАРМ-поступления (income) и  $PC(t)$  – РАРМ-расхода (consumption) в единицу времени. РАРМ-уровень в крови в конкретный момент  $T$  определяется как

$$(1) \quad PL(T) = \int (PI(t) - PC(t))dt + PL(T_0),$$

где интеграл берется на интервале от  $T_0$  до  $T$ , а  $PL(T_0)$  – РАРМ-уровень в начальный момент  $T_0$ . РАРМ-расход  $PC(t)$  зависит от  $PI(t)$  и от  $PL(t)$  – чем больше поступление и чем выше уровень, тем интенсивней расход. При умеренном темпе поступления деградация, связывание, эндоцитоз и элиминация РАРМ осуществляются так, чтобы  $PL(t)$  не превышал некий допустимый уровень.

РАРМ-расход может быть представлен как

$$(2) \quad PC(t) = PC_i(t) + PC_d(t),$$

где  $PC_i(t)$  – фагоцит-независимый расход РАРМ, а  $PC_d(t)$  – фагоцит-зависимый расход (контакт и связывание, эндоцитоз). Фагоцит-независимый РАРМ-расход обеспечивают деградирующие энзимы (например, лизозим и  $PGPR2$  для  $PG$ ), протеины и антитела, связывающие РАРМ в комплексы, органы элиминации и т.д. РАРМ-расход считается полностью фагоцит-независимым, если полная потеря его  $PRR$ -лигандных свойств происходит без участия фагоцитов.

РАРМ-расход является фагоцит-зависимым, если РАРМ (в составе  $F$ -контента, комплексов или фрагментов) эндоцитируется (связывается) фагоцитами крови и на момент эндоцитоза (связывания) РАРМ все еще имеет  $PRR$ -лигандные свойства.

Отметим, что связывание свободного РАРМ в комплексы и/или его деградация энзимами при сохранении какой-то части его  $PRR$ -лигандных свойств может затем приводить к фагоцит-зависимому расходу.

Фагоцит-зависимый РАРМ-расход определяет РАРМ-нагрузку на фагоциты. Длительность и интенсивность РАРМ-нагрузки определяет долю толеризованных фагоцитов (от общего числа фагоцитов), глубину их перепрограммирования и уровень  $k$ РАРМ-носительства.

Процессы РАРМ-поступления и расхода можно представить в виде резервуара с негерметичными стенами (системный кровоток), в который по трубе поступает вода ( $PI$ ), а через стены она инфильтрирует вовне – расходуется ( $PC_i$ ,  $PC_d$ ) (Рис. 15).

Скорости РАРМ-поступления и расхода в резервуаре соответствуют длине и числу белых стрелок. На схеме В они в 2 раза выше, чем на схеме А, однако РАРМ-уровень вырос менее чем в 2 раза (расчет по формуле для такого резервуара). Функциональная взаимосвязь РАРМ-уровня и РАРМ-нагрузки в кровотоке вероятно аналогична (график С).

Причем расход зависит от уровня воды в резервуаре  $PC(T) = FUN(PL(T))$ . Эта зависимость определяется по формуле (3).

$$(3) \quad PC(T) = A * PL(T)^{(3/2)},$$

Если, например, скорость поступления константа  $PC(T) = PICO$ , то уравнение (1) преобразуется в (4), а затем после дифференцирования в (5).

$$(4) \quad PL(T) = \int (PICO - FUN(PL(T)))dt + PL(T_0),$$

$$(5) \quad PL'(T) = PICO - FUN(PL(T))$$

И, если предположить, что уравнение (5) при  $T \rightarrow$  бесконечности имеет решение  $PLB$ , то оно может быть найдено из уравнения (6), ибо  $PL'(T)$  при стабилизации  $PL(T)$  стремится к 0.

$$(6) \quad PICO = FUN(PLB), \text{ т.е.}$$

$$(7) \quad PLB = FIN(PICO), \text{ где } FIN - \text{обратная функция для } FUN.$$

Так, например, если FUN – это зависимость типа (3), то PLB вычисляется по формуле (8). В частности это означает, что рост PICO в 2 раза ведет к росту PLB только в  $2^{2/3} = 1,6$  раза.

$$(8) \quad PLB = (PICO/A)^{2/3},$$

При этом уровень воды колеблется возле PLB.

## Приложение 10. Фракционирование моноцитов крови под хронической РАМР-нагрузкой.

После выхода из костного мозга моноциты пребывают в кровотоке до того как будут привлечены в ткани или лимфоузлы. Уход из кровотока конкретного моноцита происходит случайным образом. Имеет место **экспоненциальное распределение** (Рис. 16) для времени пребывания моноцитов в кровотоке (9)

$$(9) \quad F(T) = LAM * EXP(-LAM * T), \text{ где } LAM = \ln(2) / Thalf$$

Расчеты и оценки разных авторов для Thalf - времени полужизни моноцитов в кровотоке человека приведены в **Табл. 7**.

Нетрудно заметить, что даже у современных авторов оценки Thalf сильно расходятся. В работе (**Wintrobe 2008**) приведены два крайних значения, основанных на результатах (**Meuret 1973**) и (**Whitelaw 1972**). Удивительно, но с 1972-3 гг. ни одна группа исследователей не ставила аналогичные эксперименты на людях. И, следовательно, до сих пор нет доказательств какое из этих значений (8,4 часа или 71 час) ближе к реальности.

В более поздние годы эксперименты по определению Thalf ставились только для подопытных животных (мышей, крыс, кроликов или обезьян). Сравнительный обзор методик и результатов содержится в (**Goto 2003**). В этой же работе исследовано пребывание моноцитов в кровотоке для кроликов (маркировка BrdU донорских моноцитов in vivo и последующая их инъекция реципиентам) и получено Thalf(кроликов)=12,7 часа. По мнению авторов их результат коррелирует с полученными ранее другими исследователями: Thalf(мышей)=17,4 часа, Thalf(крыс)=42 часа и Thalf(людей)=71 час.

На основе результатов (**Hasegawa 2009**) можно сделать расчет и получить Thalf(макак-резус)=63 часа.

Какое именно (из перечисленных в **Табл. 7**) Thalf ближе к реальности не влияет на суть изложенных далее предположений о фракционировании моноцитов крови под хронической РАМР-нагрузкой. Но чтобы четко сформулировать эти предположения, нужно взять конкретное значение, например, среднее между крайними.

$$(10) \quad Thalf = (8,4 + 71) / 2 = 39,7 \text{ часа} = 1,65 \text{ дня}$$

График экспоненциального распределения на Рис. 16 выполнен при Thalf, определенном по формуле (10).

Темп производства моноцитов при серьезном псориазе выше нормы в  $Ka=1,6$  раза, а их количество в кровотоке выше нормы в  $Kb=1,9$  раза (**Meuret 1976**). Исходя из этого при серьезном псориазе

$$(11) \quad GAM1 = GAM * Ka / Kb, \text{ где } GAM = 1 - EXP(-LAM) \text{ и } GAM1 = 1 - EXP(-LAM1)$$

$$(12) \quad Thalf1 = \ln(2) / LAM1 = 2,04 \text{ дня}$$

Графики экспоненциального распределения на Рис. 17 и Рис. 18 выполнены при Thalf1, определенном по формуле (12).

Суммарная РАМР-нагрузка, приходящаяся на конкретный моноцит, прямо пропорциональна времени его пребывания в кровотоке. Пребывая в системном кровотоке под хронической РАМР-нагрузкой конкретный моноцит сначала активизируется, а затем, если еще не покинул кровоток, толеризируется.

**Табл.7. Оценки времени полужизни моноцитов в кровотоке**

Thalf	Источник	Комментарии
8,4 часа	Wintrobe 2008, таблица и текст на стр.254 (со ссылкой на Meuret 1973, Meuret 1974). $T_{mid}=Thalf/\ln(2)$ =12 часов (Degos 1999, стр.65; Wintrobe 2008)	В (Meuret 1973) количество моноцитов, в системном кровотоке для 8 обследованных (средний возраст 57 лет) в среднем оценено в $8,0 \cdot 10^7/\text{kg}$ , это же значение указано в (Wintrobe 2008). В настоящее время хорошо известно, что в среднем оно составляет около $2,8 \cdot 10^7/\text{kg}$ . Маркировка аутомоноцитов выполнялась 3H-DPF in vitro, а затем они инъецировались (аутогемотрансфузия). Авторы отмечают потерю до 40% маркированных моноцитов в течение первых 1-2 часов после инъекции, предполагая их апоптоз вследствие повреждений при получении, маркировке in vitro и инъекции. Авторы считают, что главной причиной сокращения числа маркированных моноцитов в кровотоке в последующие часы является их привлечение в ткани или лимфоузлы. Они полностью пренебрегают возможной существенной апоптозной потерей маркированных моноцитов внутри кровотока в последующие часы. И получили настолько заниженное Thalf насколько существенной являлась эта потеря.
17,3 часа	Абдулкадыров 2004, стр.48	Приводится среднее время пребывания моноцитов в кровотоке $T_{mid} = 12-48$ часов. Расчет $Thalf=T_{mid} \cdot \ln(2)=0,5 \cdot (12+48) \cdot \ln(2)=17,3$ час выполнен здесь. Ссылки даны на (Degos 1999) и на (Яворковский Л.И. 1987)
21 час (в среднем)	Berger 2008, стр.7; Hoffbrand 2005, стр.99	В этих работах приводится среднее время пребывания моноцитов в кровотоке $T_{mid} = 20-40$ часов. Расчет $Thalf=T_{mid} \cdot \ln(2)=0,5 \cdot (20+40) \cdot \ln(2)=21$ час выполнен здесь. Комментариев и ссылок на источники нет.
71 час	Goto 2003, Wintrobe 2008, стр 255 (обе со ссылкой на Whitelaw 1972); Hughes-Jones 2008, стр.5; Воробьев 2002, стр. 31.	(Whitelaw 1972): Обследовано 7 пациентов госпиталя (средний возраст 61 год) без гематологических проблем. Маркировка моноцитов крови in vivo происходила во время их костномозгового деления вследствие инъекции тритиевого тимидина. Маркированные моноциты появились в кровотоке через день, их количество достигло максимума через 3 дня, а затем пошло на спад. Вследствии инъекции маркировались и нейтрофилы, а поскольку полный цикл их костномозгового развития достигает 4-6 дней, то маркированные нейтрофилы появились в кровотоке только на 5-й день, а их количество достигло максимума на 8-й день. Авторы конечно не могли учесть недавно открытый эффект возврата стареющих нейтрофилов обратно в костный мозг с последующим их апоптозом (Martin 2003, Rankin 2010). Этот эффект (начиная с 5 дня) мог повлиять на дополнительную эстафетную маркировку костномозговых моноцитов и тем самым на существенное увеличение Thalf.



Можно предположить, что при хронической PAMP-нагрузке

(а) в системном кровотоке одновременно сосуществуют три фракции моноцитов: неактивированная, активированная и толеризованная.

(б) при SPP активированная фракция является наибольшей.

Предположения (а) и (б) позволяют согласовать факты об активированности Мо крови при псориазе (Bevelacqua 2006, Mizutani 1997, Teranishi 1995) и гипотезу о существовании перепрограммированных Мо-R крови (SP8).

При SPP неактивированная фракция в основном состоит из моноцитов, недавно вышедших из костного мозга. Это моноциты краткосрочного пребывания (Рис. 17-А, Рис. 18, желтая зона).

При SPP активированная фракция состоит из моноцитов среднесрочного пребывания и постоянно пополняется моноцитами из неактивированной фракции (а возможно и из костного мозга - Прил. 5, Рис. 18). Неактивированные моноциты во время первых событий существенной PAMP-нагрузки (контактов, связывания, эндоцитоза) становятся активированными (Рис. 17-А, Рис. 18, розовая зона).

Активированные моноциты секретируют TNF-alpha сильнее, чем неактивированные (как самопроизвольно так и в ответ на последующую PAMP-нагрузку). Активированные моноциты меняют хемотатус, они снижают экспрессию основных хемокиновых рецепторов S, отвечающих за их привлечение в ткани. S это {CCR1, CCR2, CCR5, CXCR4} для CD14+CD16+Мо (Рис. 11) и {CCR1, CCR2, CXCR3, CXCR4} для CD14++Мо.

На Рис. 16, Рис. 17, Рис. 18, Рис. 19 изображено вероятное фракционирование CD14+CD16+Мо под хронической PAMP-нагрузкой. Распределение и фракционирование всех моноцитов крови под хронической PAMP-нагрузкой предполагается аналогичным.

Моноциты с повышенной экспрессией CCR7 несут эндцитированный F-контент в лимфоузлы, в кровотоке преимущественно остаются моноциты с пониженной экспрессией CCR7.

В активированной фракции есть моноциты F(+)TNF-alpha(+)S(-)Мо, которые эндцитировали и не полностью деградировали F-контент, но есть и TNF-alpha(+)S(-)Мо с пониженным содержанием F-контента, которые активировались преимущественно благодаря контактам и связыванию с PAMP и/или уже основательно деградировали эндцитированный ранее F-контент.

При SPP толеризованная фракция состоит из моноцитов долгосрочного пребывания и постоянно пополняется моноцитами из активированной фракции. Активированные моноциты после длительной существенной PAMP-нагрузки становятся толеризованными. Это происходит при достижении IRAK-M блокирующего уровня (Рис. 11). Толеризованные моноциты секретируют TNF-alpha слабее, чем неактивированные (как самопроизвольно так и в ответ на последующую PAMP-нагрузку). Толеризованные моноциты меняют хемотатус, восстанавливая экспрессию основных хемокиновых рецепторов S, отвечающих за привлечение в ткани. Толеризованные моноциты существенно сокращают экспрессию CCR7. В результате хемотатус толеризованных моноцитов становится подобен хемотатусу неактивированных моноцитов (Свойство 1). Именно поэтому они под влиянием хемокинов мигрируют аналогично неактивированным моноцитам, в т.ч. при обновлении пула тканевых моноцитов.

В толеризованной фракции есть моноциты PG-Y(+)F(+)Мо-R, которые сохранили существенную часть PG-Y, а есть PG-Y(-)F(+)Мо-T, которые толеризовались преимущественно благодаря контактам и связыванию с PAMP отличными от PG-Y и/или уже деградировали эндцитированный ранее PG-Y.

Все толеризованная фракция моноцитов имеет свойства 1 и 2, т.е. все они CCR7(-)S(+). Но только часть толеризованной фракции имеет свойства 1, 2 и 3 - это и есть R-моноциты PG-Y(+)F(+)Мо-R.

Из всех трех фракций под воздействием хемокинов часть моноцитов постоянно уходит в ткани или лимфоузлы.

На (Рис. 17-А) изображено распределение по фракциям моноцитов крови в предположении, что костномозговая активация отсутствует, т.е. все моноциты выходят из костного мозга неактивированными. Условно предполагается, что уровень хронической PAMP-нагрузки такой, что моноциты, пробывшие в кровотоке более 2,5 суток, становятся активированными. Переход от неактивированного состояния (желтая зона) к активированному (розовая зона) происходит постепенно. Также условно предполагается, что для всех моноцитов период пребывания в кровотоке от 5 до 8 суток является переходным от активированного состояния (розовая зона) к толеризованному (зеленая зона).

Площади каждой из трех зон соответствуют доле каждой из фракций: неактивированная (~39%), активированная (~51%) и толеризованная (~10%).

На Рис. 17-В изображены условные графики пяти характеристик (F, IRAK-M, CCR7, S, TNF-alpha), которые меняются по мере пребывания моноцитов в кровотоке под хронической PAMP-нагрузкой.

На Рис. 18 изображено распределение по фракциям моноцитов крови в предположении, что костномозговая активация имеет место (Прил.5). В этом случае часть моноцитов выходит из костного мозга уже будучи активированной (условно 50%). Далее условно предполагается, что события происходят с опережением на 1,5 суток (по сравнению с Рис. 17-А).

Моноциты, пробывшие в кровотоке более 1 суток, становятся активированными. Переход от неактивированного состояния (желтая зона) к активированному (розовая зона) происходит постепенно. Также условно предполагается, что для всех моноцитов период пребывания в кровотоке от 3,5 до 6,5 суток является переходным от активированного состояния (розовая зона) к толеризованному (зеленая зона). Площади каждой из трех зон соответствуют доле каждой из фракций: неактивированная (~8%), активированная (~75%) и толеризованная (~17%).

Т.е., при костномозговой активации имеет место существенное увеличение долей активированной и толеризованной фракций.

Как проверить реальность предположений о фракционировании моноцитов при SPP? Для представительной группы псориаитиков провести проточную цитометрию моноцитов крови по нескольким из вышеперечисленных характеристик (Рис. 17-В). Поскольку при SPP главными kPAMP являются LPS и PG (в т.ч. обязательно PG-Y), то их и следует взять как представителей F-контента.

Для пары PG-Y и IRAK-M изображено ожидаемое распределение (Рис. 19).

Следует предположить, что при SPP аналогичные фракционирование (Рис. 17) и распределение (Рис. 19) имеют место и для дендритных клеток крови.

## Приложение 11. Перечень существенных изменений и дополнений

Это приложение рассчитано на читателя, который знаком с предыдущим изданием данной книги (3.2) и предназначено для быстрого ознакомления только с существенными изменениями и дополнениями (Табл.8). В тексте значимые новые или сильно измененные фрагменты отмечены вертикальной линией справа. Также отмечены новые работы, включенные в библиографию.

**Табл.8. Изменения и дополнения**

Что	Где
Исправлена стилистическая неточность: «кровяные клетки» заменены на «клетки крови» или аналогичное по смыслу выражение.	Всюду
Исправлена стилистическая неточность: «псориатическое высыпание» заменено на «псориатическое пятно».	Всюду
Там, где речь идет фагоцитах различных типов (например о Мо и DC) исправлена неточность: слово «хемотатус» употребляется во множественном числе.	Всюду
Все рисунки перемещены в раздел «Иллюстрации». Рис. 6 и Рис. 9 поменялись местами. Рис. 6 и Рис. 7 исправлены и дополнены так, чтобы стать одинаковыми с рис. 2-1 и рис.2-2 из Части 2. Добавлен Рис. 10. Изменены Рис. 6, Рис. 7, Рис. 8, Рис. 9, Рис. 14, Рис. 17, Рис. 18, Рис. 19.	Иллюстрации
Толеризованные фагоциты обозначены как Neu-T, Мо-T и DC-T. Также производные от Мо-T макрофаги и дендритные клетки обозначены как MF-T и MoDC-T. Для всех толеризованных фагоцитов предложены специальные изображения (Рис. 7). На рисунках эти изображения как правило используются для PG-Y(-) толеризованных фагоцитов. Относительно хемотатуса стареющих толеризованных Neu сделано уточнение.	Приложения 1 и 2.
Уточнено определение толеризованных фагоцитов: kPAMP-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 1 и 2. Приложение 2а.
Во всех местах, где ранее шла речь об R-фагоцитах (Мо-R и DC-R) внесены исправления: Было: «R-фагоциты», стало: «Толеризованные фагоциты (в т.ч. R-фагоциты)». Или было «Мо-R и DC-R», стало «Мо-T и DC-T (в т.ч. Мо-R и DC-R)» и т.п.	Во многих местах.
Уточнено определение PAMP-немии: было: «...существенной доли R-фагоцитов...»; стало: «...существенной доли толеризованных фагоцитов...» Аналогично и в некоторых других местах термин «R-фагоцит» заменен на «толери́зованный фагоцит».	Приложение 2, Абзац

**Табл.8 (продолжение)**

Что	Где
<p>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.</p>	<p>SPP</p>
<p>Внутри подпроцесса SP2 выделен                      «SP2.1. Рост популяций псоррагенных PsB.»                      Сделано для более четкой формулировки зависимостей.</p>	<p>Подпроцесс                      SP2.1,                      Рис. 10</p>
<p>Подпроцесс SP4. Исправлена ошибка в наименовании.                      Было: «Повышенная кРАМР-нагрузка на кровяные фагоциты (Mo-R и DC-R).»                      Стало: «Повышенная кРАМР-нагрузка на фагоциты крови.»                      Внутри подпроцесса SP4 выделен                      «SP4.1. (PG-Y)-немия».                      Сделано для более четкой формулировки зависимостей и в связи с изменением формулировки SP8.</p>	<p>Подпроцесс                      SP4.                      Рис. 10</p>
<p>Подпроцесс SP8. Изменена формулировка и выделен SP8.1.                      Было:                      «SP8. Перепрограммирование кровяных Mo-R и DC-R и их повышенное кРАМР-носительство (обязательно с PG-Y).»                      Стало:                      «SP8. Рост толеризованных фракций Mo-T и DC-T.                      Повышенное кРАМР-носительство.»                      «SP8.1. Рост подфракций Mo-R и DC-R.                      Повышенное (PG-Y)-носительство.»</p>	<p>Подпроцесс                      SP8.                      Подпроцесс                      SP8.1.</p>
<p>SP2, SP4 и SP8 являются необходимыми подпроцессами SPP.                      Их совокупность названа SPP-базисом.                      SPP-базис состоит из двух компонент: толеризация фагоцитов и (PG-Y)-носительство фагоцитов, каждая из которых является предпосылкой для SPP-базиса. Сделано для краткого описания SPP.                      На Рис. 10 изображены зависимости SPP-базиса и обе компоненты отдельно и вместе.</p>	<p>Обсуждение.                      Абзацы.                      Рис. 10</p>
<p>Изменено название LP1.1.                      Было:                      «Привлечение Mo, Mo-R, DC, DC-R из кровотока.»                      Стало:                      «Привлечение Mo и DC, Mo-T и DC-T (в т.ч. Mo-R и DC-R) из кровотока.»                      Сделано в связи с уточнением понятия R-фагоцитов.                      Добавлено описание роли Mo-T и DC-T в псориатическом воспалении.</p>	<p>LP1.1.                      Рис. 8</p>

**Табл.8 (продолжение)**

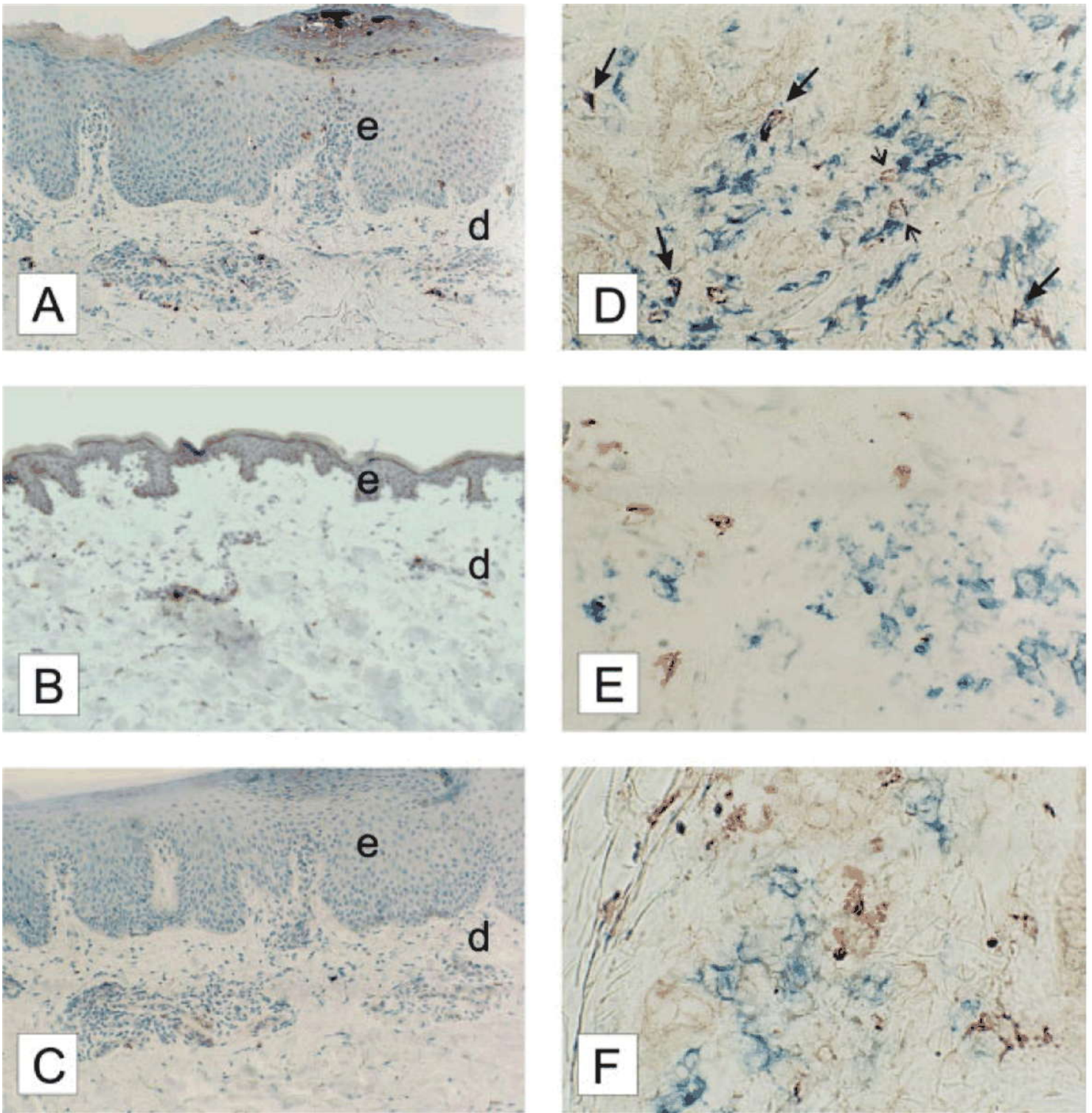
Что	Где
<p>Подпроцесс SP9. Изменена формулировка.                      Было:                      «SP9. Повышенное кРАМР-носительство кровяных Neu-R. Возвращение из кровотока стареющих Neu-R в костный мозг и их апоптоз.»                      Стало                      «SP9. Повышенное кРАМР-носительство Neu-T. Повышенное (PG-Y)-носительство Neu-R. Возвращение из кровотока стареющих Neu в костный мозг и их апоптоз.»                      Внесены изменения в Рис. 14. Это сделано в связи с уточнением понятия Neu-R и изменением формулировки SP9.</p>	
<p>Предложены дополнительные варианты оценки тяжести SPP.</p>	<p>SP8.1. <a href="#">Абзацы</a></p>
<p>Уточнен комментарий к Рис. 11.</p>	<p>SP8. <a href="#">Абзац</a></p>
<p>Исправлены рисунки к Приложению 10.                      Добавлено изображение толеризованных PG-Y(-)F(+)Mo-T.</p>	<p>Рис. 17, Рис. 18, Рис. 19</p>
<p>Было неточно:                      «Тяжесть SPP определяет суммарный объем кРАМР-носительства кровяных R-фагоцитов (или Mo-R и DC-R только)»                      Стало:                      «Тяжесть SPP пропорциональна суммарному (PG-Y)-носительству Mo-R и DC-R в кровотоке.»</p>	<p>В нескольких местах.</p>
<p>В связи с перечисленными изменениями исправлена аннотация.</p>	<p><a href="#">Аннотация</a></p>

## Иллюстрации



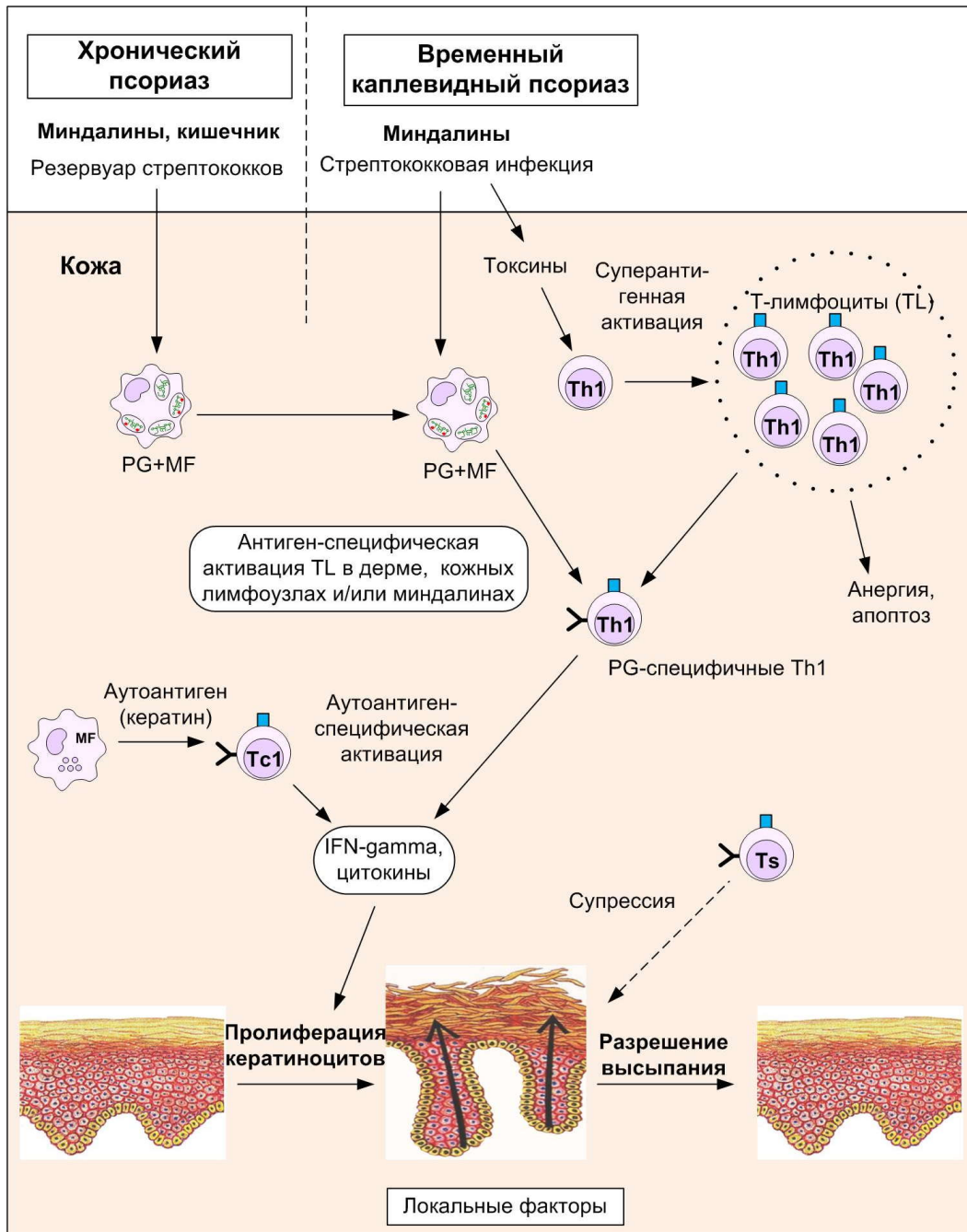
Рис. 1. Модель патогенеза псориаза (Короткий & Песляк 2005).





**Рис. 2. Число PG+ макрофагов увеличено в псориатической коже.**

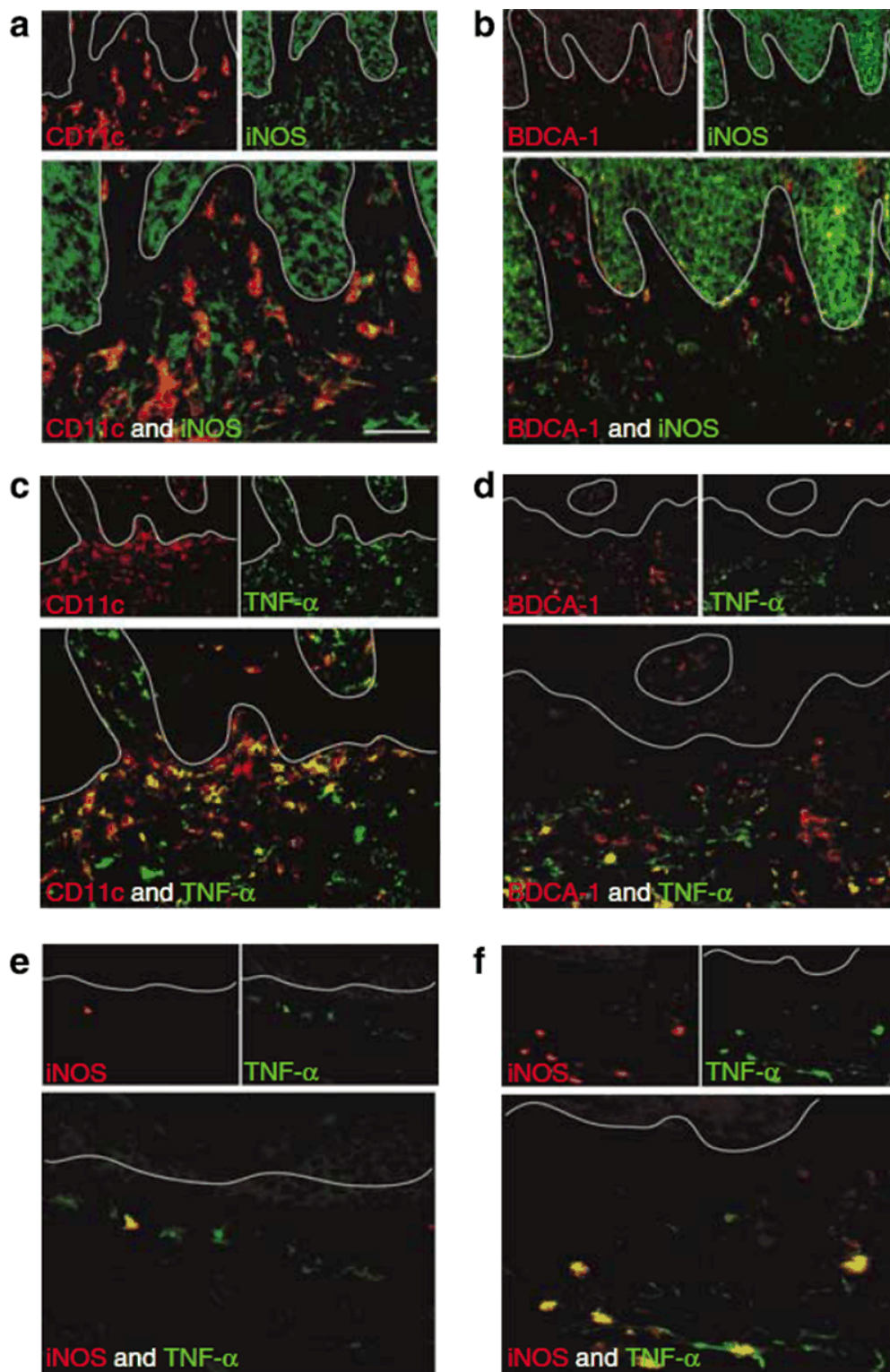
Большее число 2E9+ клеток присутствует в дермальных бугорках и в группах инфильтрирующих клеток в псориатической коже (A) по сравнению с нормой (B). Малое число *S. aureus* PG+ клеток есть в псориатической коже использованы mAb 15 704 (C). 2E9+CD68+ клетки (длинные стрелки) и 2E9+CD68(-) клетки (короткие стрелки) присутствуют в псориатической коже (D), т.е. некоторые из PG+ клеток являются макрофагами. Нет дважды-окрашенных клеток в срезах, окрашенных с 2E9 mAb (красноватые /коричневые) в комбинации mAb лангерину (CD207) (E) или CD83 (F) (синий). e = эпидермис; d = дерма. Оригинал опубликован в (Baker 2006a).



**Рис. 3. VF-модель патогенеза.**

Пептидогликан (PG) индуцирует активацию Т-лимфоцитов (TL) при временном каплевидном псориазе (GP) и при хроническом псориазе (CPs). При GP стрептококк в миндалинах производит токсины (например SPE-C), являющиеся суперантигенами, которые активируют TL, экспрессирующие Vbeta2, Vbeta5.1, Vbeta8 и Vbeta12. Суперантигены также вызывают у TL экспрессию CLA. Большинство активированных TL становится анергичными или гибнет, тогда как PG-специфическая субпопуляция сохраняется из-за контакта с PG+MF (так в оригинале, но по-видимому имеются ввиду PG+Mo), пришедшими из миндалин. Цитокины, включая IFN-gamma, произведенные PG-специфическими TL вызывают пролиферацию кератиноцитов и развитие псориазического пятна. Разрешение пятна определяется Т-супрессорами (Ts) и местными факторами неизвестным образом. При хроническом псориазе стрептококки и/или стрептококковые антигены сохраняются в миндалинах и/или кишечнике. PG+MF мигрируют к коже, чтобы активировать PG-специфические TL. Развитие пятна обслуживается цитокинами, произведенными Тс1 (CD8+TL, производящими IFN-gamma, но не IL-4), активированными локальными кожными антигенами (например кератином), предотвращая разрешение. На основе рисунка из (Baker 2006b).

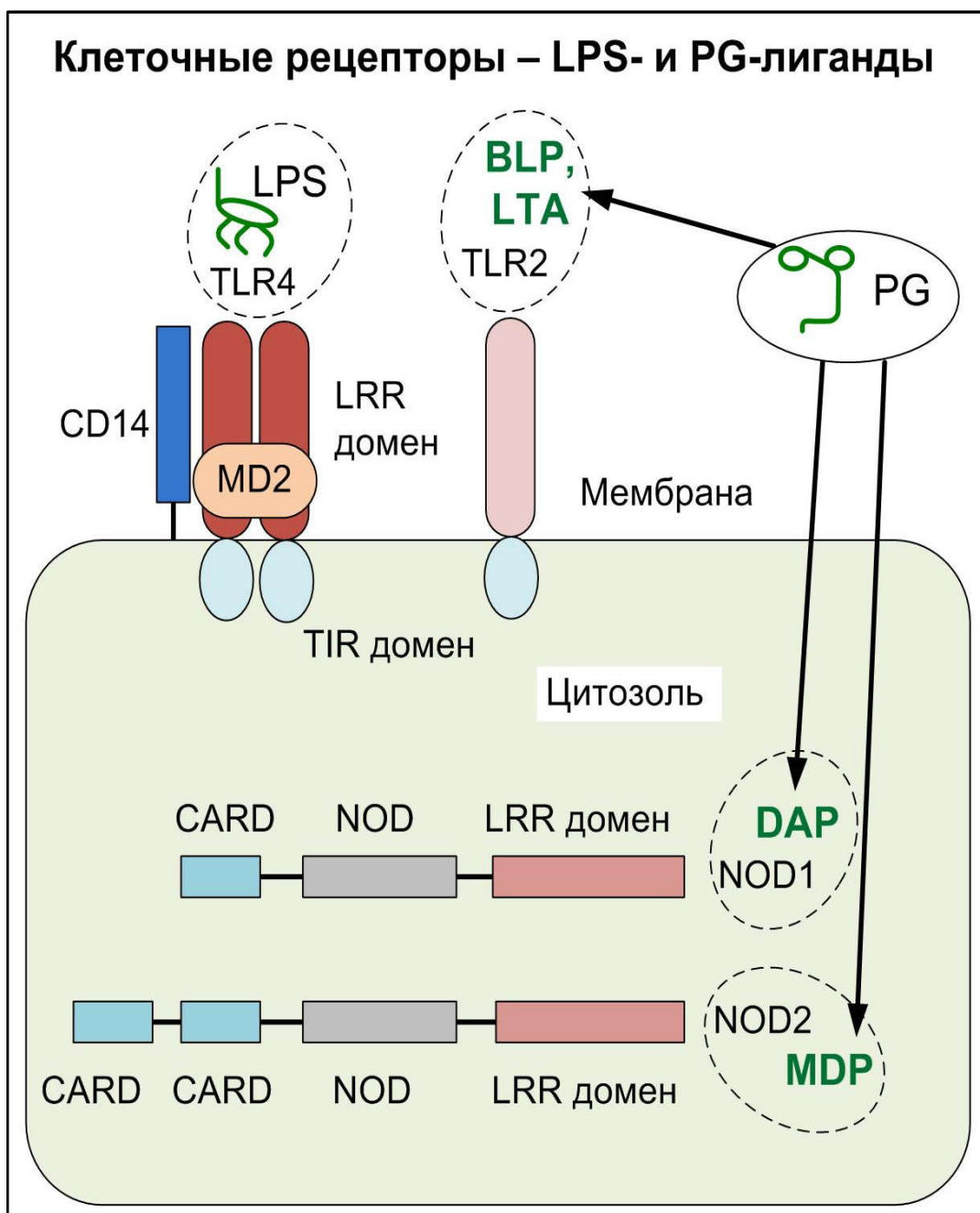




**Рис. 4. T<sub>ip</sub>DC преимущественно являются CD11c+BDCA-1(-) DC.**

(a) Большинство дермальных CD11c+DC в псориатической коже коэкспрессируют iNOS по сравнению с (b) BDCA-1+ клетками. (c) Большинство дермальных CD11c+DC в псориатической коже коэкспрессируют TNF-alpha по сравнению с (d) BDCA-1+ клетками. Приблизительно 25% BDCA-1+ клеток коэкспрессируют TNF-alpha. (e, f) iNOS и TNF-alpha коэкспрессируются в одних и тех же клетках, определяя T<sub>ip</sub>DC in situ. Немного T<sub>ip</sub>DC наблюдается в (e) препсориатической коже по сравнению с (f) псориатической.

*Этот рисунок (Zaba 2009a, fig.3) опубликован по разрешению BLACKWELL PUBLISHING, INC., полученному через Copyright Clearance Center.*



**Рис. 5. Структура и клеточная локализация TLR, NOD1 и NOD2.**

TLR4 – лиганд LPS; Рецепторы фрагментов PG (пептидогликана): TLR2 – лиганд BLP и LTA; NOD1 – лиганд DAP; NOD2 – лиганд MDP. На основе рисунка из (Strober 2006).




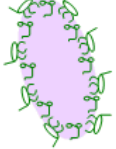


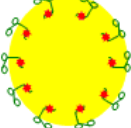

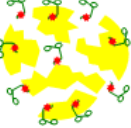






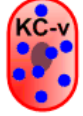

	PG – любой пептидогликан (в частности PG-Y)		LPS – липополисахарид, свободный и связанный в комплексы с LBP, sCD14 и т.п.
	Y-антиген – часть(и) межпептидного мостика IB-Y		Gram(-) TLR4-активные бактерии
	PG-Y - пептидогликан типа A3alpha, содержащий межпептидные мостики типа IB-Y (но может еще и другие)		Gram+ и Gram(-) бактерии - кишечные комменсалы
	PsB – псориагенные бактерии, т.е. Gram+ бактерии с пептидогликаном типа PG-Y		Энтероциты – клетки покрывающие слизистую кишечника
	PsBP - продукты жизнедеятельности и/или распада PsB		EC – 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 презентирующие Z1-антиген

Рис. 6. Бактерии, бактериальные продукты, вирусы и тканевые клетки (условные обозначения). См. также Приложение 1.


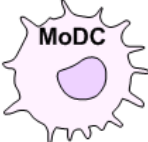
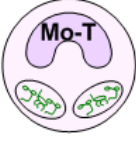
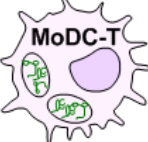

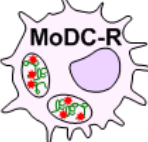

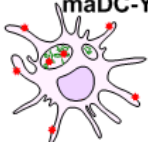
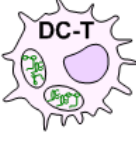

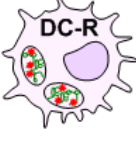
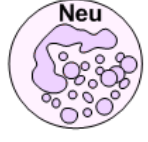
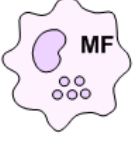

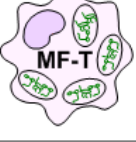
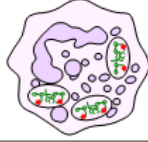



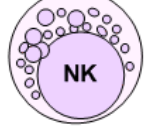
	Mo - моноциты		MoDC - дендритные клетки, происшедшие от Mo
	Mo-T - толеризованные моноциты		MoDC-T - дендритные клетки, происшедшие от Mo-T
	Mo-R - перепрограммированные (толериованные) и наполненные PG-Y моноциты		MoDC-R - дендритные клетки, происшедшие от Mo-R
	DC - дендритные клетки		maDC-Y = зрелые дендритные клетки, презентирющие Y-антиген
	DC-T - толеризованные дендритные клетки		maDC-Z = зрелые дендритные клетки, презентирющие Z-антиген
	DC-R - перепрограммированные (толериованные) 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 (толериованные) 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 - плазмацитопидные дендритные клетки		NK - натуральные киллеры

Рис. 7. Иммунные клетки (условные обозначения).

См. также [Приложение 1](#).



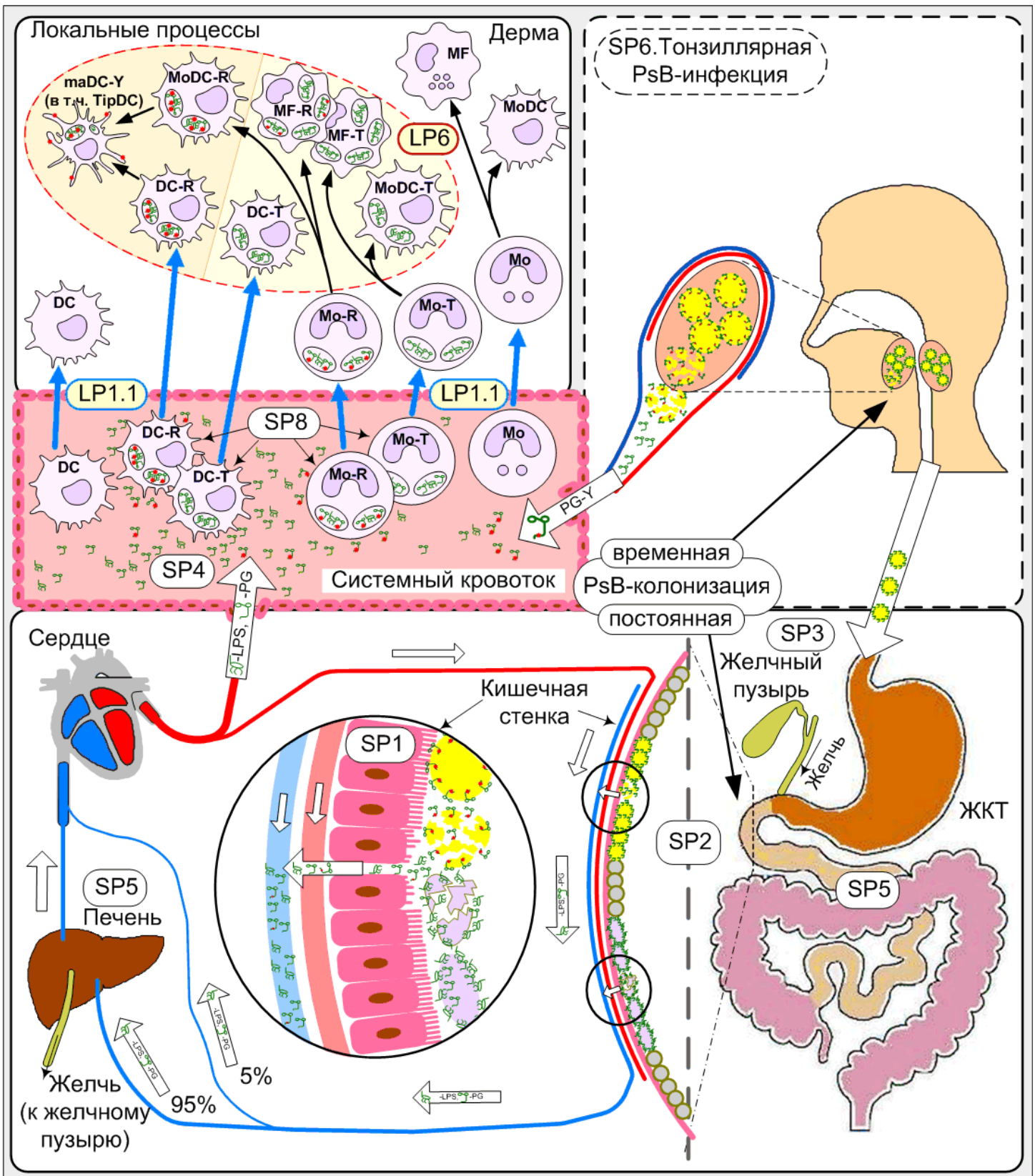
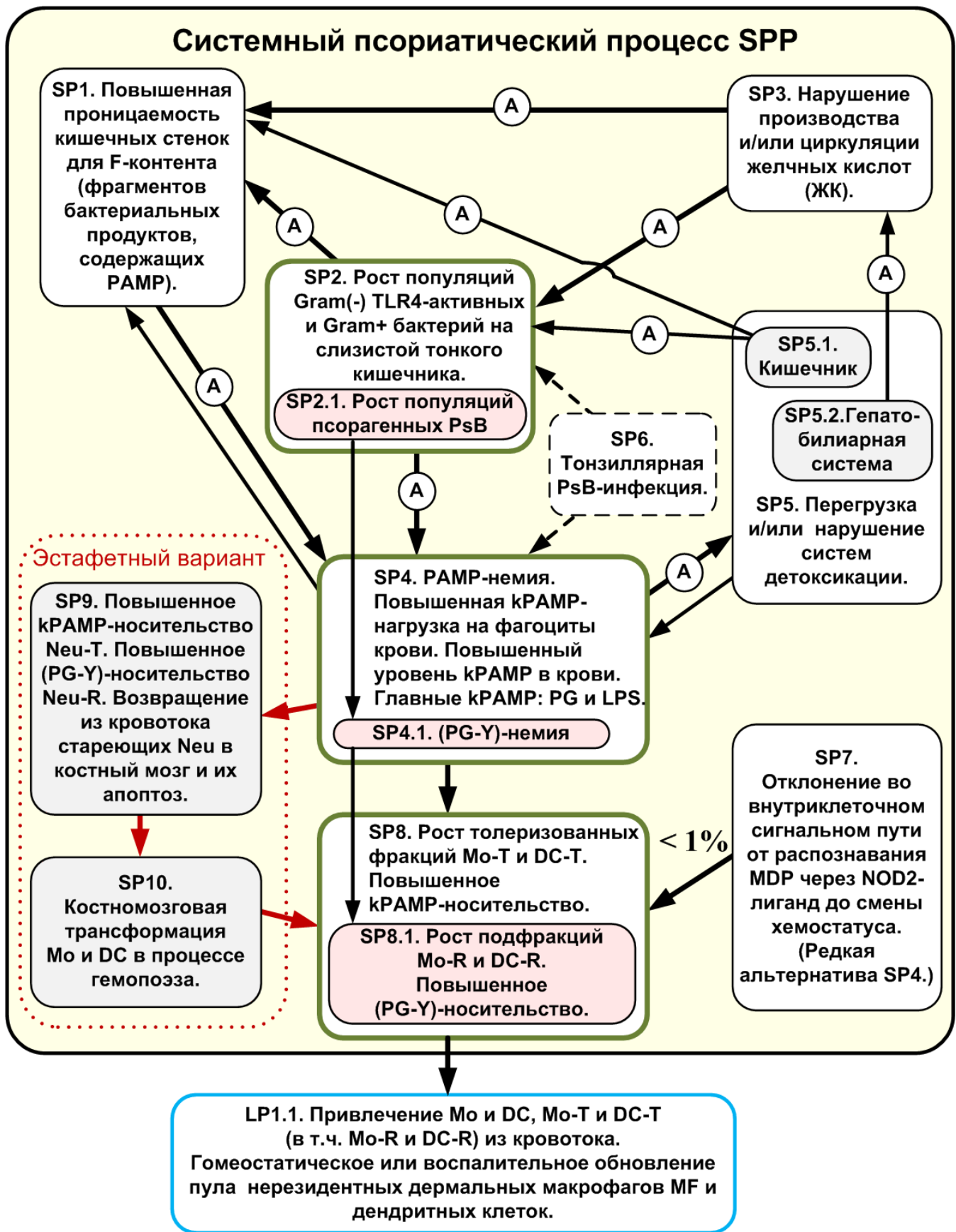
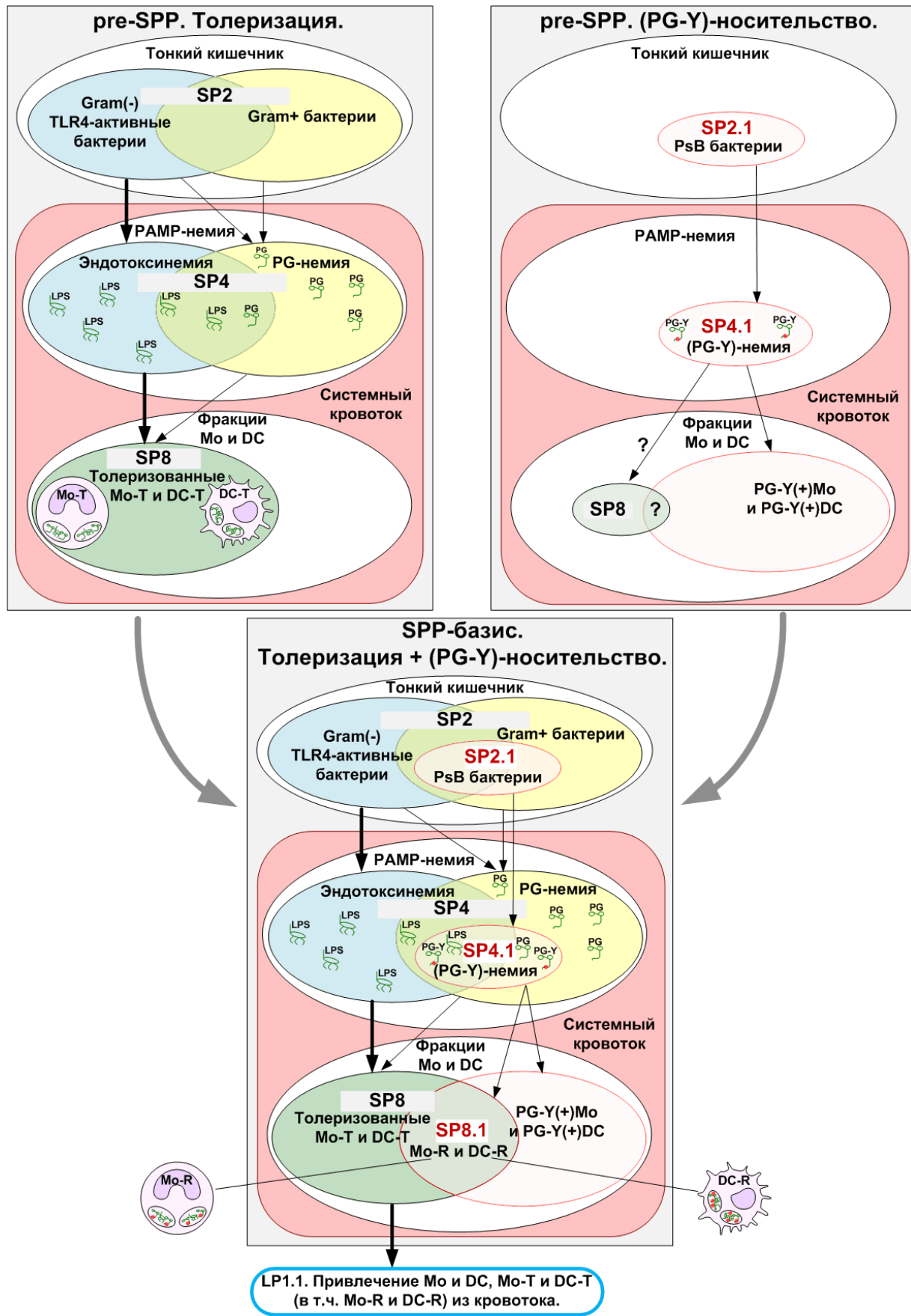


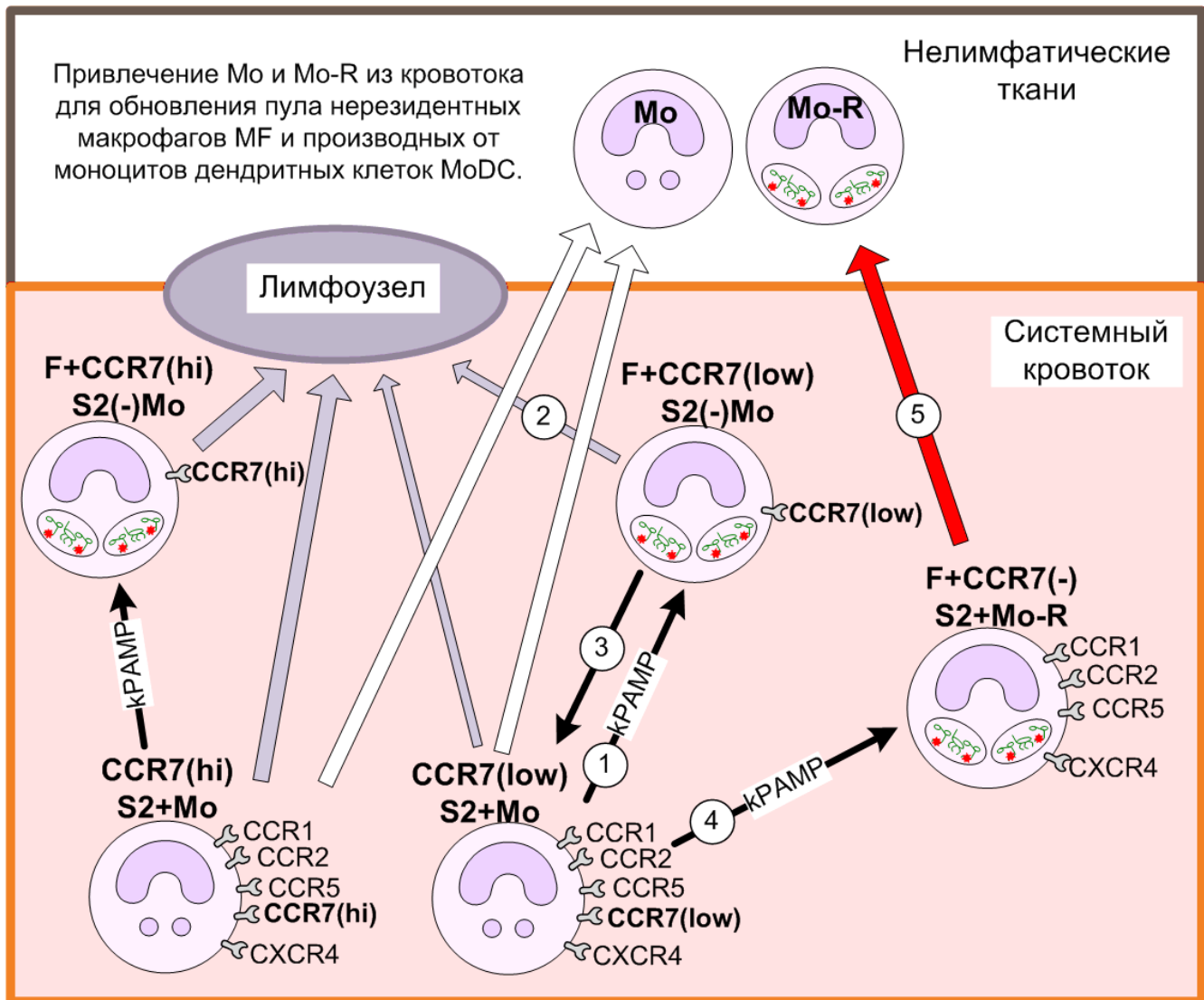
Рис. 8. SPP (основные подпроцессы) и некоторые локальные процессы. Иллюстрация.



**Рис. 9.** SPP и локальный подпроцесс LP1.1. Схема зависимостей. Порочный цикл обозначен символом А. Подпроцессы SP2, SP4 и SP8 (зеленый контур) составляют SPP-базис (Рис. 10). Эстафетный вариант (SP9, SP10) – Приложение 5.



**Рис. 10. SPP-базис. Необходимые подпроцессы SP2, SP4 и SP8.**  
 Две компоненты SPP-базиса: толеризация фагоцитов и (PG-Y)-носительство фагоцитов.



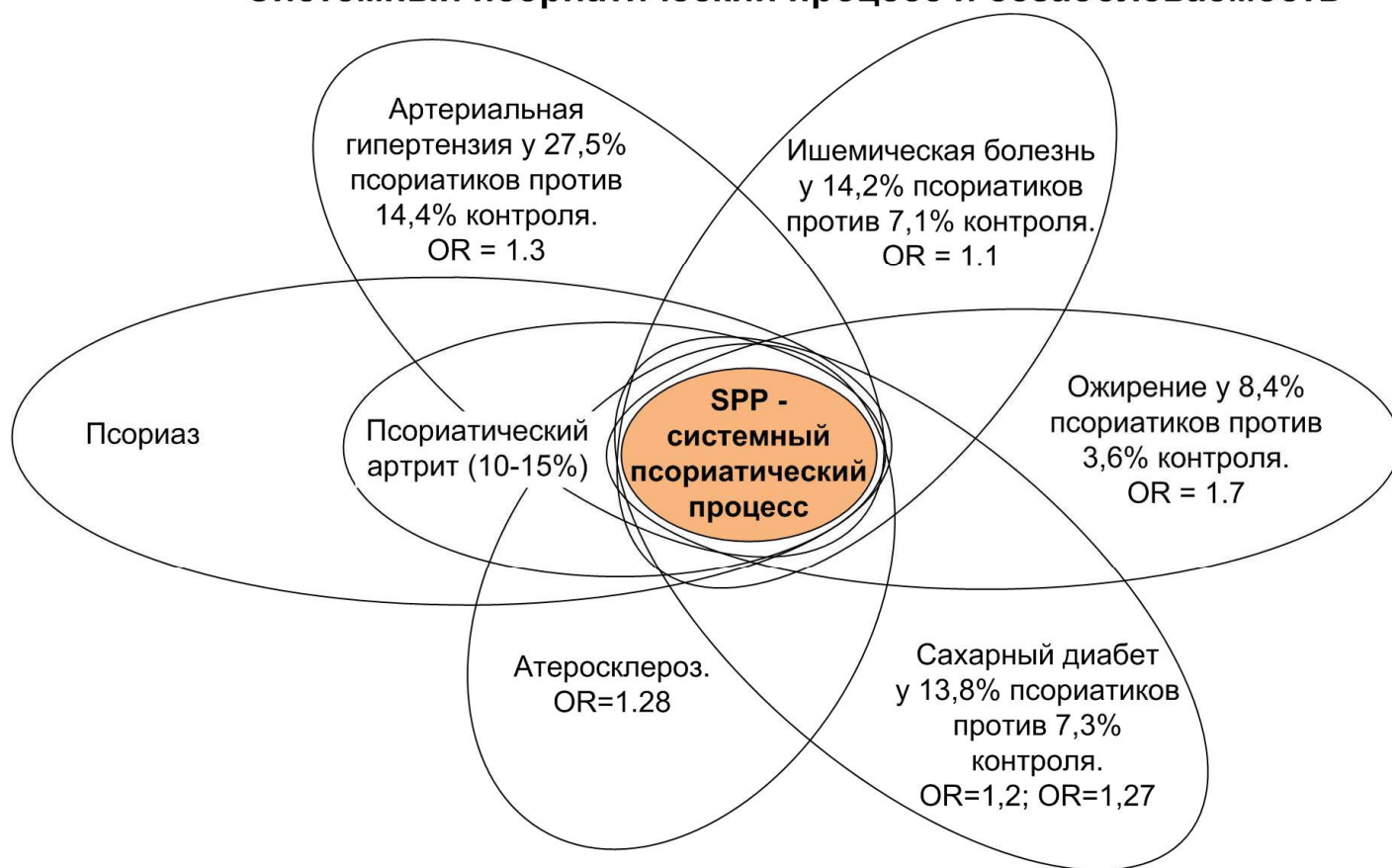
**Рис. 11. Образование CD14+CD16+Mo-R = F+CCR7(-)S2+Mo-R.**

S2+ - неактивный (или толеризованный) хемотаксис, S2(-) - активный хемотаксис CD14+CD16+Mo. Изображены основные хемокиновые рецепторы. Черные стрелки – преобразование, прочие – траффик. Для LP1.1 нелимфатические ткани - это дерма.

Повышение уровней хронической kPAMP-нагрузки увеличивает долю CD14+CD16+Mo-R (F+CCR7(-)S2+Mo-R) среди всех CD14+CD16+Mo до 5-10%. Предполагается, что в составе F-контента содержится PG-γ. При отсутствии PG-γ достаточно обозначение Mo-R заменить на Mo-T, остальное останется неизменным.

Подпроцесс SP8.

## Системный псориазический процесс и созаболеваемость



**Рис. 12. Результаты двух масштабных статистических исследований:**

(Shapiro 2007) - более 48000 псориазиков; (Cohen 2008) - более 16000 псориазиков  
Обсуждение.



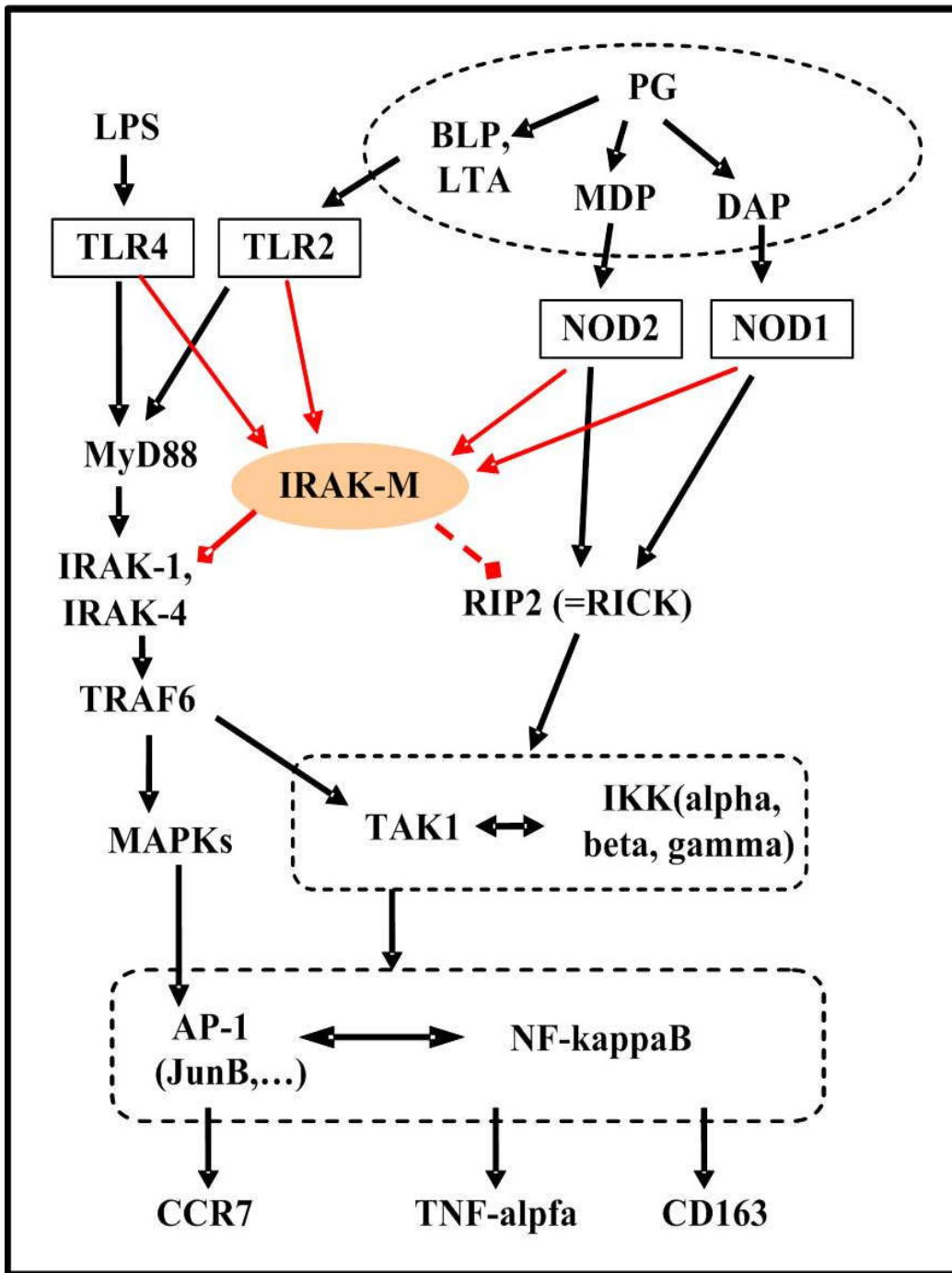


Рис. 13. Фрагмент сигнальных путей от кPAMP-нагрузки до CCR7 и CD163 экспрессии и TNF-alpha секретирувания. Красные стрелки – увеличение выработки, красные ромбики – блокирование, красный штрихпунктир – предположительное воздействие. Приложение 4.



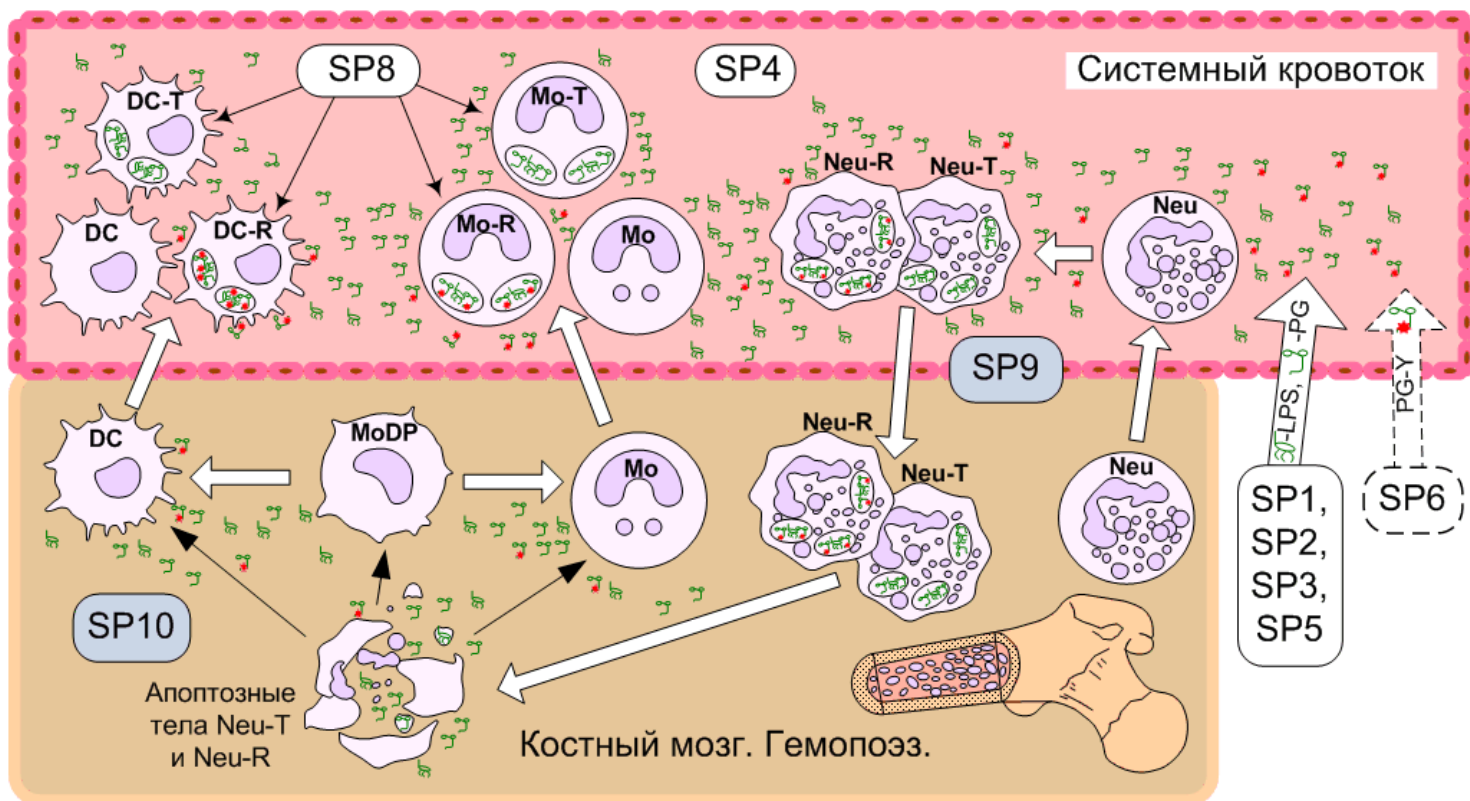
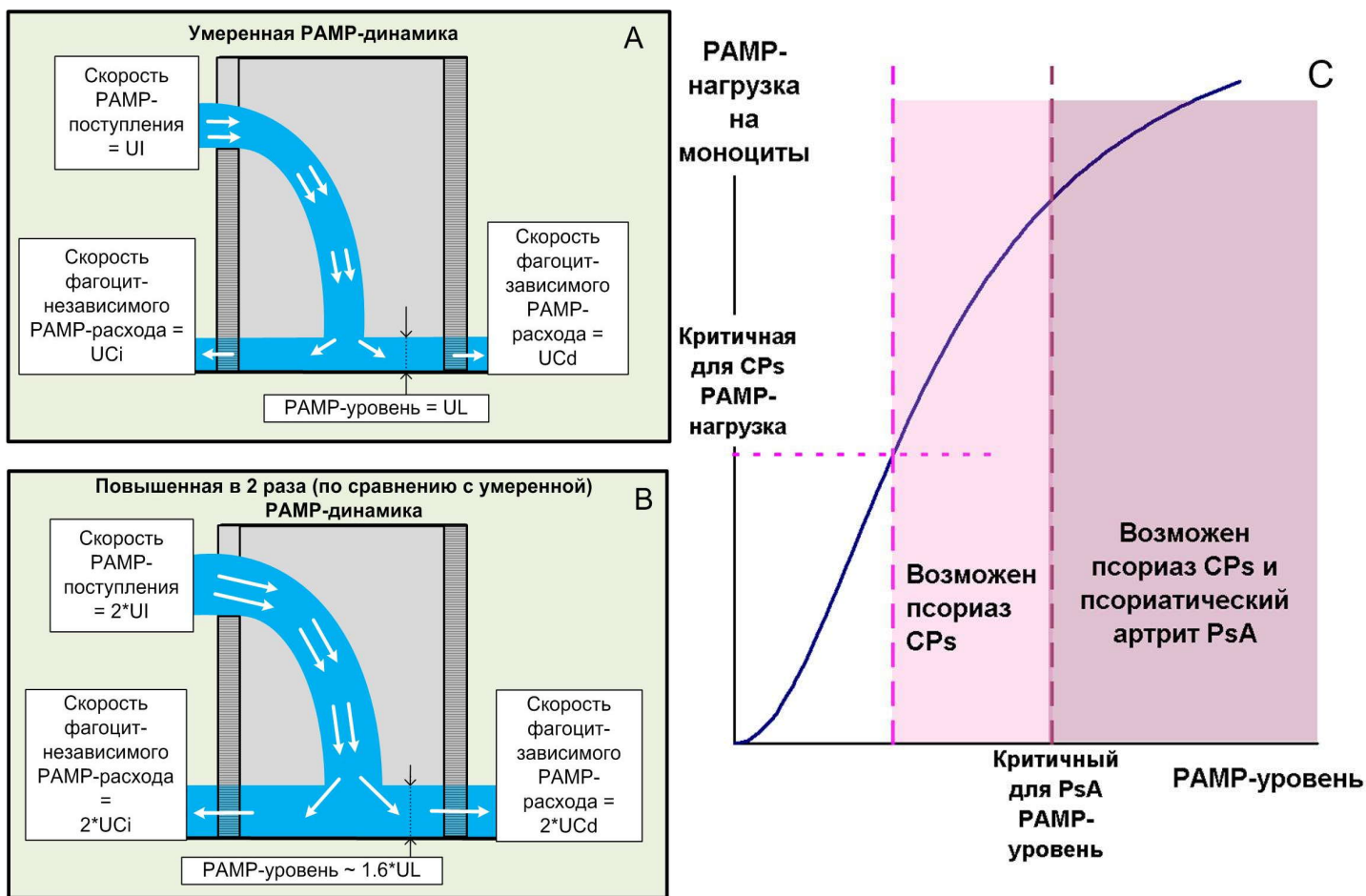


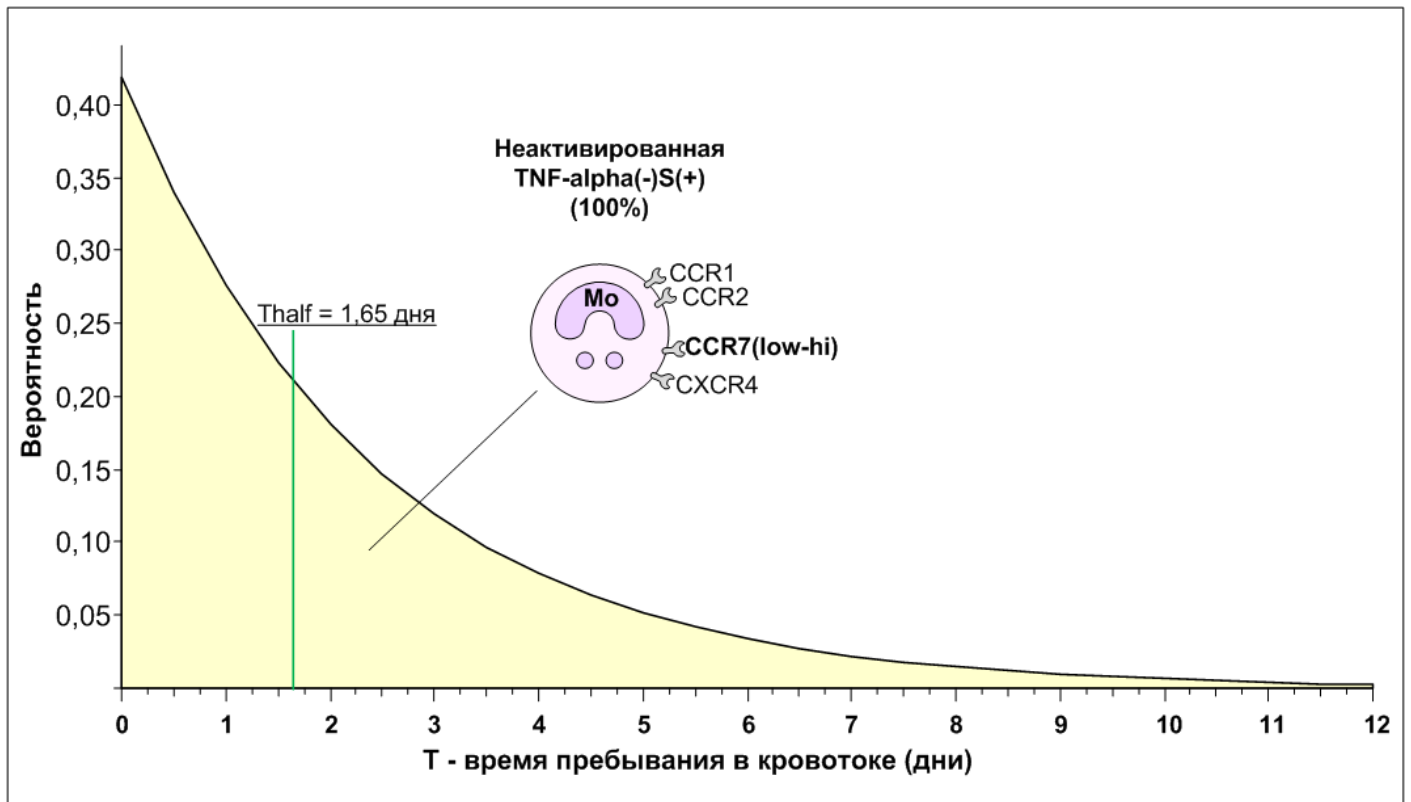
Рис. 14. Костномозговая трансформация Мо и DC с участием нейтрофилов Neu.  
Приложение 5.



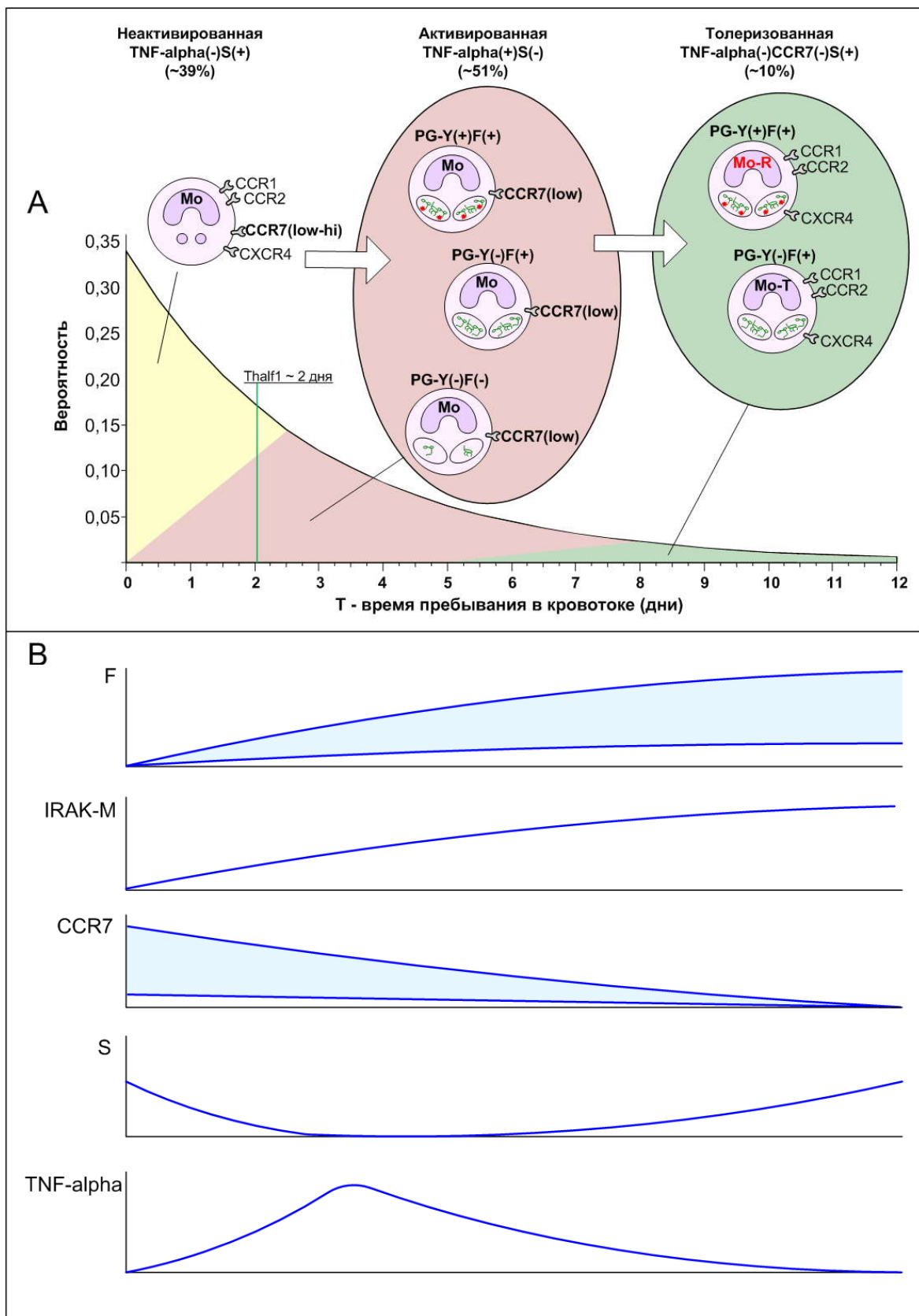
**Рис. 15. PAMP-поступление и PAMP-расход.**

Кровоток = резервуар с негерметичными стенами (через левую происходит фагоцит-независимый PAMP-расход, через правую – фагоцит-зависимый). Скорости PAMP-поступления и расхода в резервуар соответствуют длине и числу белых стрелок. На (B) они в 2 раза выше, чем на (A), однако PAMP-уровень вырос менее чем в 2 раза. (расчет по формуле для резервуара с негерметичными стенками). (C) Критическая для возможности псориаза (CPs) PAMP-нагрузка достигается раньше чем критический для возможности псориатического артрита (PsA) PAMP-уровень.

Приложение 9.



**Рис. 16. Экспоненциальное распределение времени пребывания моноцитов в системном кровотоке в норме.**  
Хроническая PAMP-нагрузка отсутствует. Приложение 10.



**Рис. 17. Фракционирование моноцитов крови без костномозговой активации и условные графики при SPP.**

Фракционирование при SPP (А). Условные графики экспрессии и секреции белков, хемокиновых рецепторов и цитокинов у моноцитов крови в зависимости от длительности пребывания в кровотоке (В). Приложение 10.

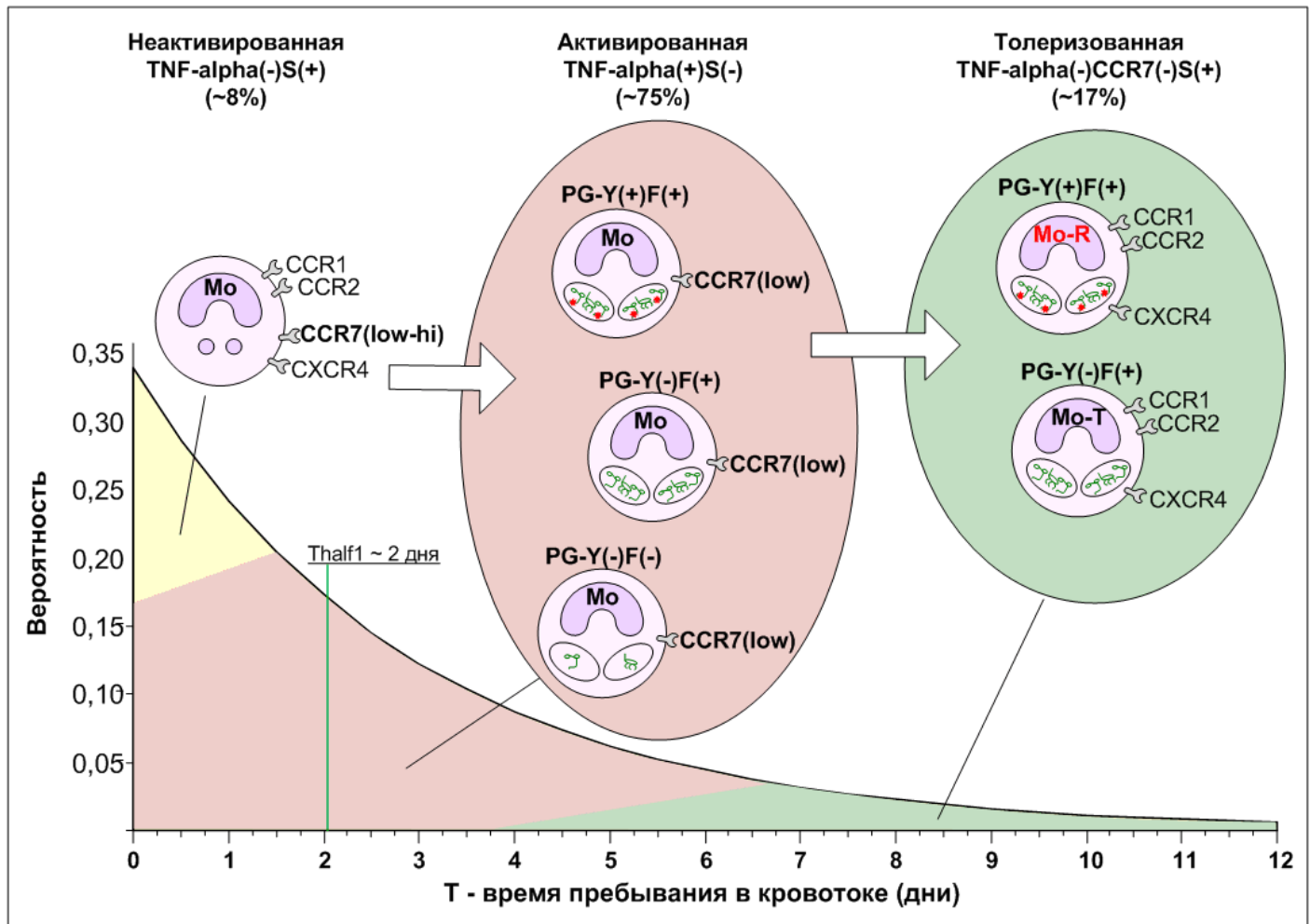


Рис. 18. Фракционирование моноцитов крови при SPP в случае костномозговой активации.  
 $T_{half1}=2,04$  дня. Приложение 10.

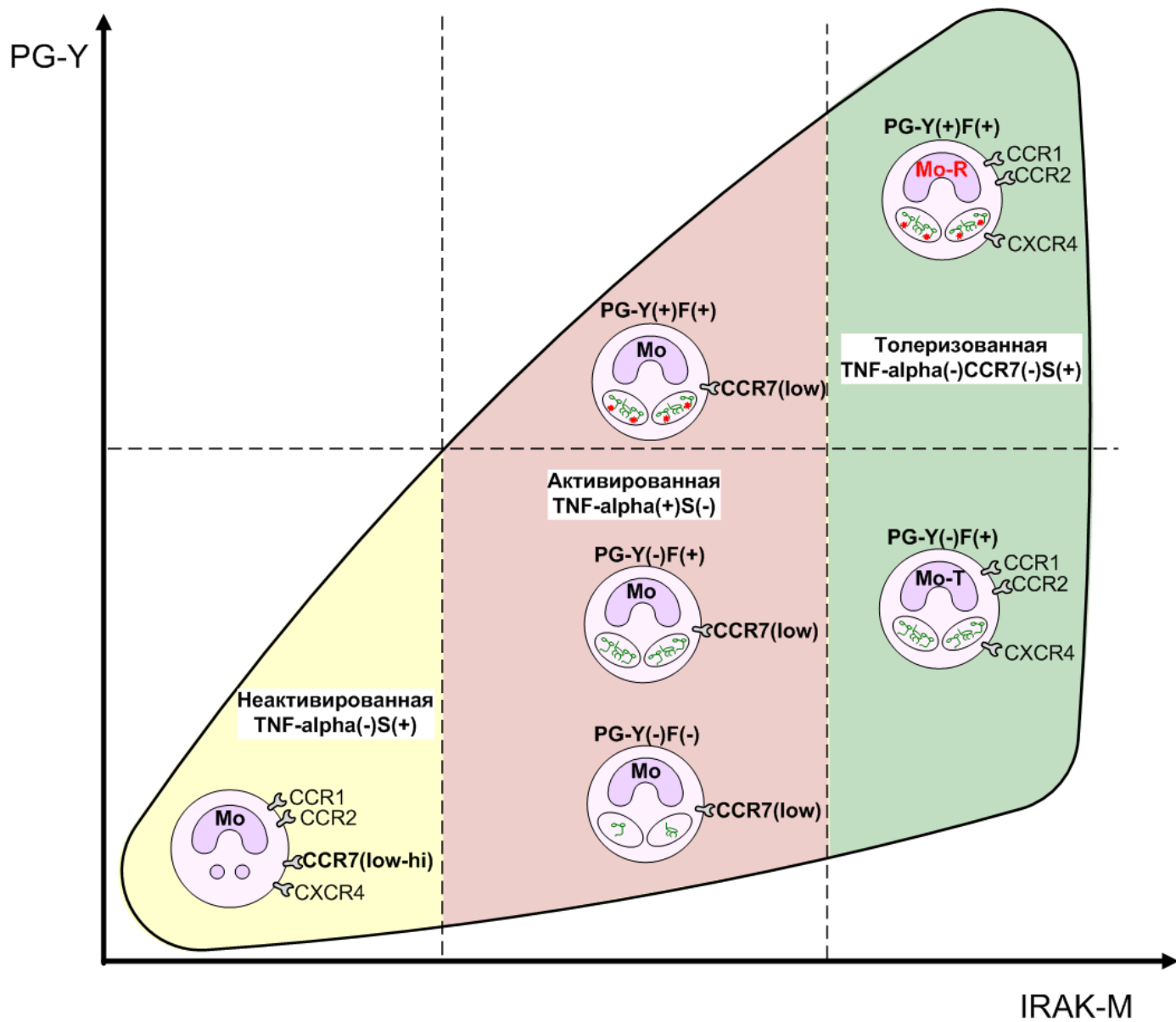


Рис. 19. Ожидаемое (PG-Y, IRAK-M)-распределение моноцитов крови при SPP.  
 Приложение 10.



# Библиография

- Абдулкадыров К.М. Гематология. Новейший справочник. Эксмо, 2004, 928 с. ISBN 5699050744.
- Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А., Хамидов Ф.Ш., Псориаз и метаболизм желчных кислот, Вестник дерматологии и венерологии, 2005;(4):25-28. [link](#).
- Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Мацулевич Т.В. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в аспекте дисбактериоза кишечника. ЖМЭИ, 2006, 6, 57-63. [17163142](#).
- Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Том 1. 3-е изд., М.: Ньюдиамед, 2002, 280 с. ISBN 5881070380.
- Гараева З. Ш. Клиническое значение показателей антиэндотоксинового и антибактериального иммунитета при псориазе. Дис. к.мн, Казань, 2005, 142 с.
- Гараева З. Ш., Сафина Н. А., Тюрин Ю. А., Куклин В. Т., Зинкевич О. Д. Дисбиоз кишечника как причина системной эндотоксинемии у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии, 2007;(1):23-27. [link](#).
- Глебова Н.С. Изменения микробиоценоза кишечника под влиянием дестабилизирующего действия бластоцистной инвазии. Вестник ОГУ, 2007(5):155-160. [elib](#).
- Грашин Р.А. Коррекция пролиферации кератиноцитов с использованием липосом и её клинко-лабораторная оценка как направление в наружной терапии псориаза. дис. д.мн. Санкт-Петербург, 2009, 231 с. [link](#).
- Губина Л.К., Куралесина В.П., Юденкова С.Н., Михайлова Э.С., Русанова Т.А., Влияние профессиональной гигиены полости рта на количество beta-гемолитических стрептококков в ротовой жидкости и содержимом зубо-десневой борозды, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Прикладные информационные аспекты медицины, 2004; 7(2). [link](#).
- a. Гумаюнова Н.Г. Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориазической болезни на фоне бластоцистной инвазии. дис. к.мн, Челябинск, 2009, 169 с., [link](#).
- b. Гумаюнова Н.Г., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С., Магомедов М.А. Новые подходы к диагностике кишечного дисбиоза у пациентов с псориазической болезнью. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 2009;(2):93-97. [elib](#).
- c. Гумаюнова Н.Г. Выявление синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориазической болезни. Аспирантский вестник Поволжья, 2009(3-4):162-4. [elib](#).
- Иблияминова А.А., Хисматуллина З.Р., Крюкова А.Я. Клинико-функциональное состояние билиарного тракта у больных псориазом. Современные вопросы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009; 3:39-43. [elib](#).
- Карсонова М.И, Ильинская А.И, Львов В.Л., Пинегин Б.В. Изменение функциональной активности макрофагов под влиянием бактериальных мурамилпептидов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007;(3):34-37. [17672128](#), [elib](#).
- Короткий Н.Г., Песляк М.Ю. Псориаз как следствие включения beta-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза). Вестник дерматологии и венерологии, 2005;(1):9-18. [link](#).
- Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абдулаева А.А., Кубылинский А.А. Комплексная иммуномоделирующая терапия больных псориазом, Российский журнал кожных и венерических болезней, 2001;(1):14-6.
- Куранова Н.Ю., Хардикова С.А., Белобородова Э.И., Калюжина М.И. Влияние дегельминтизации на показатели литогенности желчи у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом. Сибирский медицинский журнал (Томск), 2009;(1):49-52. [elib](#).
- Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Consilium-Medicum 2007; 9(7):45-49. [link](#).
- Матусевич С.Л., Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Герасимова Н.М., Псориаз и описторхоз, Тюмень, 2000, 232 с. ISBN 5881311337.
- Мацулевич Т.В., Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы. ГЭОТАР-Медиа, 2007, 304 с. ISBN: 9785970404300.
- Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Лысова Н.Л., Тинькова И.О. Печень и почки при эндотоксинемии, Москва, 2003, 212 с. ISBN 5859410573.
- Молочков В.А. Бадюкин В.В., Альбанова В.И. Волнухин В.А. Псориаз и псориазический артрит. Москва, 2007, 332 с. ISBN 9785873173921.
- Нестеров А.С. Особенности патогенеза и терапии хронических дерматозов при бластоцистной инвазии. дис. д.мн, Санкт-Петербург, 2009, 298 с., [link](#).

- Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомолов П.О., Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника, Российский Гастроэнтерологический журнал, 2001;(1):54-69. [11565126](#), [link](#).
- Павленок Н. В., Махновец Е. Н. Особенности клинической картины вульгарного псориаза на фоне хронической хеликобактерной инфекции, Вестник новых медицинских технологий, 2007;(3):106-107. [elib](#).
- Парфенов А. И., Екисенина Н. И., Мазо В. К., Гмошинский И. В., Сафонова С. А. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта, Терапевтический архив, 2000;(2):64-66. [10717933](#).
- Парфенов А.И., Мазо В.К., Гмошинский И.В., Сафонова С.А., Екисенина Н.И. Клиническое значение определения овалбумина в крови после пероральной нагрузки дозой белков куриных яиц, Российский Гастроэнтерологический журнал, 1999;(2).
- Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника. Consilium Medicum. 2001;3(6). [link](#).
- Пегано Д. Лечение псориаза – естественный путь. Кудиц-пресс, 2009; 264 с. ISBN 9785911360627.
- Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 2. Локальные процессы., Москва, МУРЕ, 2012, 116 с. [ISBN 9785905504037](#)
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. Иммунология, 1998;(4):60-63. [link](#).
- Пирузян Ан. Л., Абдеев Р. М. Молекулярная генетика псориаза, Вестник РАМН, 2006;(3):33-43. [16734342](#), [elib](#).
- Пирузян Э.С., Ишкин А.А., Никольская Т.А., Абдеев Р.М., Брускин С.А. Сравнительный анализ молекулярно-генетических процессов при патогенезе псориаза и болезни Крона. Молекулярная биология, 2009;(1):175-179. [19334540](#), [elib](#).
- Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы, ГЭОТАР-Медиа, 2006, 544 с. ISBN 5970401838.
- Рудковская Ж.В., Клинико-лабораторный мониторинг эффективности применения метода интервальной нормобарической гипоксии в комплексном лечении псориаза у детей. Дис. кмн, Москва, 2003, 137 с.
- Савицкая КИ, Мельникова ЕФ, Воробьев АА, Загальская НВ. Микрофлора желчных образований при хроническом панкреатите. ЖМЭИ, 2003;(1):14-7. [12630346](#).
- Стенина М.А., Кулагин В.И., Рудковская Ж.В. и др., Роль нарушений барьерной функции кишечника в патогенезе псориаза у детей, Российский журнал кожных и венерических болезней, 2003;(2):20-23.
- Таболин В.А., Яковлев М.Ю., Ильина А.Я., Лазарева С.И., Лиходед В.Г., Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры, РМЖ, 2003;11(3):126-8. [link](#).
- Фалова О.Е. Особенности микрофлоры кишечника при псориазе на фоне инвазии *Blastocystis hominis*, дис. кбн. Ульяновск, 2004, 180 с.
- Хавкин А.И. Роль микрофлоры в развитии иммунной системы пищеварительного тракта. Consilium Medicum, Педиатрия, 2008;(3). [link](#).
- Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В., Мошкалов А. В., Имянитов Е. Н. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза. Вестник дерматологии и венерологии, 2007;(1):3-7. [elib](#).
- Хардилова С.А, Белобородова Э.И, Пестерев П.Н. Псориаз, кишечное всасывание. Томск, НТЛ, 2000, 120 с. ISBN 589503084x.
- Хардилова С.А., Белобородова Э.И., Пестерев П.Н., Непомнящих Г.И., Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при сочетанном течении псориаза и хронического описторхоза, Клиническая медицина, 2005;(1):43-46. [15759490](#).
- Харьков Е.И., Прохоренков В.И., Ширяева Ю.А. Показатели функциональной активности тонкой кишки у больных псориазом. Сибирское медицинское обозрение, 2008;(6):55-58. [elib](#).
- Харьков Е.И., Ширяева Ю.А., Терешина Д.С. Синдром мальабсорбции и псориаз: способ коррекции. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2006;(7):61-63. [elib](#).
- Харьков Е.И., Ширяева Ю.А. Синдром мальабсорбции при псориазе: клинико-лабораторные параллели. Сибирское медицинское обозрение, 2005;(2-3):62-64. [elib](#).
- Чеснокова Н.П., Михайлов А.В., Понукалина Е.В. и др. Инфекционный процесс. Академия Естествознания, 2006, Глава 1.3. ISBN 5986540190.
- Шагова Ю.В. Клинико-прогностическое значение функциональных и структурных изменений кишечника при псориазе. дис. кмн., Саратов. 2009, 160 стр. [link](#)

- Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз. Москва. Медицина 1993. 223 с.
- Шендеров Б.А. "Медицинская микробная экология и функциональное питание" в 3-х томах, Москва, Грантъ, 1998-2001., 286 с.; 412 с.; 286 с. ISBN 5891350025.
- Ширяева Ю.А. Синдром мальабсорбции у больных псориазом. дис. кмн., Красноярск, 2007, 150 с. [link](#).
- Яковлев М.Ю., Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека, Физиология человека, 2003; 29(4):154-165. [13677205](#).
- Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. Celiac disease and skin: Psoriasis association. World J Gastroenterol. 2007 Apr 14;13(14):2138-9. [17465464](#).
- Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids Effects on Gene Transcription. Proc Am Thorac Soc. 2004;1(3):247-54. [16113442](#).
- 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](#).
- Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. Thromb Haemost. 2009 Jan;101(1):36-47. [19132187](#).
- Altmeyer P, Munz DL, Chilf G. et al. Morphological and functional findings of fixed phagocytes in psoriatics. Arch Dermatol Res. 1983;275(2):95-9. [6870349](#).
- 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](#).
- Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. World J Gastroenterol. 2007 Dec 28;13(48):6458-64. [18161914](#).
- Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. [19132917](#).
- Bachmann MF, Kopf M, Marsland BJ. Chemokines: more than just road signs. Nat Rev Immunol. 2006 Feb;6(2):159-64. [16491140](#).
- 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](#).
- Baker BS, Ovigne JM, Fischetti VA, Powles A, Fry L, Selective Response of Dermal Th-1 Cells to 20-50 kDa Streptococcal Cell-Wall Proteins in Chronic Plaque Psoriasis, Scand J Immunol. 2003 Sep; 58(3): 335-41. [12950680](#).
- b. Baker BS, Powles A, Fry L. Peptidoglycan: a major aetiological factor for psoriasis? Trends Immunol. 2006 Dec;27(12):545-51. [17045843](#).
- Baker BS. Recent Advances in PSORIASIS: The Role of the Immune System. ICP Imperial College Press, 2000, 180 p. ISBN 1860941206.
- Bartz H, Avalos NM, Baetz A, Heeg K, Dalpke AH. Involvement of suppressors of cytokine signaling in toll-like receptor-mediated block of dendritic cell differentiation. Blood. 2006 Dec 15;108(13):4102-8. [16896155](#).
- Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. FEMS Microbiol Rev. 2005 Sep;29(4):625-51. [16102595](#).
- Berger DP, Engelhardt M, Henb H. Mertelsmann R. Concise Manual of Hematology and Oncology, Springer, 2008, 1026 p. [ISBN 9783540732761](#).
- Berthelot JM. Psoriatic arthritis as a mountain, Reumatismo, 2003; 55(1):6-15. [12649695](#).
- Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC et al. Long pentraxin 3: a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. Int J Mol Med. 2006 Sep;18(3):415-23. [16865225](#).
- Billot-Klein D, Gutmann L, Bryant D. et al. Peptidoglycan synthesis and structure in Staphylococcus haemolyticus expressing increasing levels of resistance to glycopeptide antibiotics. J Bacteriol. 1996 Aug;178(15):4696-703. [8755902](#).
- Biswas SK, Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. Trends Immunol. 2009 Oct;30(10):475-87. [19781994](#).
- Blander JM, Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. Nature. 2006 Apr 6;440(7085):808-12. [16489357](#).
- Blander JM. Signalling and phagocytosis in the orchestration of host defence. Cell Microbiol. 2007 Feb;9(2):290-9. [17284172](#).
- Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity, Br J Dermatol. 2005 Jun;152(6):1098-107. [15948970](#).

- Bouhnik Y, Alain S, Attar A. et al., Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999 May;94(5):1327-31. [10235214](#).
- 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](#).
- Boyman O, Hefti HP, Conrad C. et al. 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](#).
- 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](#).
- Bures J, Cyraný J, Kohoutová D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 28;16(24):2978-90. [20572300](#).
- Cai YH, Lu ZY, Shi RF et al. Enhanced Proliferation and Activation of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Psoriasis Vulgaris Mediated by Streptococcal Antigen with Bacterial DNA. *J Invest Dermatol.* 2009 Nov;129(11):2653-60. [19609313](#).
- Canto E, Moga E, Ricart E. et al. MDP-Induced selective tolerance to TLR4 ligands: impairment in NOD2 mutant Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Nov;15(11):1686-96. [19572373](#).
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005 Nov;5(11):685-94. [16253886](#).
- Cavaillon JM, Adib-Conquy M. Bench-to-bedside review: endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. *Crit Care.* 2006;10(5):233. [17044947](#).
- Cavaillon JM, Adrie C. Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation: From Biology to Critical Care, Wiley-VCH, 2008, 446 p. ISBN 9783527319350.
- Chatzikiyriakidou A, Voulgari PV, Georgiou I, Drosos AA The role of microRNA-146a (miR-146a) and its target IL-1R-associated kinase (IRAK1) in psoriatic arthritis susceptibility. *Scand J Immunol.* 2010 May;71(5):382-5. [20500689](#).
- Chin AC, Flynn AN, Fedwick JP, Buret AG. The role of caspase-3 in lipopolysaccharide-mediated disruption of intestinal epithelial tight junctions. *Can J Physiol Pharmacol.* 2006 Oct;84(10):1043-50. [17218970](#).
- Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV* 2006, 20 (Suppl. 2), 52–55. [17064385](#).
- Ciampolini M, Bini S, Orsi A., Microflora persistence on duodenum-jejunal flat or normal mucosa in time after a meal in children. *Physiol Behav.* 1996 Dec;60(6):1551-6. [8946504](#).
- Clark RA, Kupper TS. Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis., *J Clin Invest.* 2006, Aug;116(8):2084-7. [16886055](#).
- Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med.* 2010 Feb;16(2):228-31. [20081863](#).
- Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L. et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology.* 2008;216(2):152-5. [18216477](#).
- Coll RC, O'Neill LA. New insights into the regulation of signalling by toll-like receptors and nod-like receptors. *J Innate Immun.* 2010;2(5):406-21. [20505309](#).
- Conte MP, Schippa S, Zamboni I. et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1760-7. [16648155](#).
- Crossley KB, Archer G, Jefferson K, Fowler V. Staphylococci in Human Disease. John Wiley and Sons, 2009, 640 p. ISBN 9781405163323.
- Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszyński T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Sep;22(9):1055-61. [18384553](#).
- Danilenko DM. Review paper: preclinical models of psoriasis. *Vet Pathol.* 2008 Jul;45(4):563-75. [18587106](#).
- Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J Invest Dermatol.* 2010 Jul;130(7):1785-96. [20445552](#).
- Degos L, Linch D, Lowenberg B. Textbook of malignant haematology, Taylor & Francis, 1999, 944 p. [ISBN 9781853173226](#).
- 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 Vos AF, Pater JM, van den Pangaart PS et al. In vivo lipopolysaccharide exposure of human blood leukocytes induces cross-tolerance to multiple TLR ligands. *J Immunol.* 2009 Jul 1;183(1):533-42. [19542464](#).
- De Waele B, Van Nieuwenhove Y, Lauwers S, Delvaux G., Biliary tract infection in patients with acute biliary pancreatitis, *Surg Infect (Larchmt)*. 2003 Fall;4(3):241-6. [14588158](#).
- Diluvio L, Vollmer S, Besgen P, Ellwart JW, Chimenti S, Prinz JC. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol.* 2006 Jun 1;176(11):7104-11. [16709873](#).
- a. Dworkin M, Falkow S. *The prokaryotes: a handbook on the biology of bacteria*, Volume 3, Science, 2006, 1143 p. ISBN 9780387254937.
- b. Dworkin M, Falkow S. *The prokaryotes: a handbook on the biology of bacteria*, Volume 4, Science, 2006, 1140 p. ISBN 9780387254944.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005 Jun 10; 308(5728): 1635-8. [15831718](#).
- Ekman AK, Cardell LO. The expression and function of Nod-like receptors in neutrophils. *Immunology.* 2010 May;130(1):55-63. [20002790](#).
- El-Rachkidy RG, Hales JM, Freestone PP et al. Increased Blood Levels of IgG Reactive with Secreted *Streptococcus pyogenes* Proteins in Chronic Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2007 Jun;127(6):1337-42. [17344934](#).
- Erridge C. The roles of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008 Feb;18(2):52-6. [18308195](#).
- Fabrick BO, van Bruggen R, Deng DM et al. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria. *Blood.* 2009 Jan 22;113(4):887-92. [18849484](#).
- Fasano A, Nataro JP. Intestinal epithelial tight junctions as targets for enteric bacteria-derived toxins. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004 Apr 19;56(6):795-807. [15063590](#).
- Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep;2(9):416-22. [16265432](#).
- Fitting C, Dhawan S, Cavillon JM. Compartmentalization of tolerance to endotoxin. *J Infect Dis.* 2004 Apr 1;189(7):1295-303. [15031800](#).
- Fry L. *An Atlas of Psoriasis, Second Edition (Encyclopedia of Visual Medicine Series)*, Taylor & Francis, 2005, 108 p. ISBN 1842142372.
- a. Fry L, Baker BS, Powles AV. Psoriasis - A possible candidate for vaccination. *Autoimmun Rev.* 2007 Apr;6(5):286-9. [17412299](#).
- 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](#).
- Fukuda Y, Bamba H, Okui M et al. *Helicobacter pylori* infection increases mucosal permeability of the stomach and intestine. *Digestion.* 2001;63 Suppl 1:93-6. [11173917](#).
- Geisel J, Kahl F, Müller M et al. IL-6 and maturation govern TLR2 and TLR4 induced TLR agonist tolerance and cross-tolerance in dendritic cells. *J Immunol.* 2007 Nov 1;179(9):5811-8. [17947654](#).
- Giardina E, Sinibaldi C, Novelli G, *The Psoriasis Genetics as a Model of Complex Disease, Current Drug Targets - Inflammation & Allergy*, 2004, 3, 129-36. [15180465](#).
- Ginhoux F, Tacke F, Angeli V. et al. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat Immunol.* 2006 Mar;7(3):265-73. [16444257](#).
- Girardin SE, Boneca IG, Viala J. et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem.* 2003 Mar 14;278(11):8869-72. [12527755](#).
- Gisoni P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009 Oct;51(4):758-64. [19560226](#).
- Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65 Suppl 3:iii22-4. [17038466](#).
- Goldman E. Green L. *Practical handbook of microbiology*. CRC Press, 2008, 874 p. ISBN 9780849393655.



- Goto Y, Hogg JC, Suwa T. et al. A novel method to quantify the turnover and release of monocytes from the bone marrow using the thymidine analog 5'-bromo-2'-deoxyuridine. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003 Aug;285(2):C253-9. [12672652](#).
- Grebowska A, Moran AP, Matusiak A. et al. Anti-phagocytic activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide (LPS)—possible modulation of the innate immune response to these bacteria. *Pol J Microbiol*. 2008;57(3):185-92. [19004238](#).
- 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, Thorarinnsson AM, Sigurgeirsson B. et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study., *Br J Dermatol*. 2003 Sep;149(3):530-4. [14510985](#).
- Gunn JS. Mechanisms of bacterial resistance and response to bile. *Microbes Infect*. 2000 Jul;2(8):907-13. [10962274](#).
- Gyurcovics K., Bertok L. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy, *Pathophysiology*. 2003 Dec;10(1):57-61. [14643904](#).
- Hadley JS, Wang JE, Foster SJ, Thiemermann C, Hinds CJ. Peptidoglycan of *Staphylococcus aureus* upregulates monocyte expression of CD14, Toll-like receptor 2 (TLR2), and TLR4 in human blood: possible implications for priming of lipopolysaccharide signaling. *Infect Immun*. 2005 Nov;73(11):7613-9. [16239565](#).
- Hasegawa A, Liu H, Ling B. et al. The level of monocyte turnover predicts disease progression in the macaque model of AIDS. *Blood*. 2009 Oct 1;114(14):2917-25. [19383966](#).
- Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol*. 2005 Nov;54(Pt 11):1093-101. [16192442](#).
- He YL, Lu XJ, Qiu JY, Zhu TJ. Severe vulgaris psoriatic patients with acute myelogenous leukaemia and resolution after allogeneic bone marrow transplantation/peripheral blood stem cell transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2005 May 20;118(10):861-5. [15989770](#).
- 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](#).
- Heggelund L, Damås JK, Yndestad A et al. Stimulation of toll-like receptor 2 in mononuclear cells from HIV-infected patients induces chemokine responses: possible pathogenic consequences. *Clin Exp Immunol*. 2004 Oct;138(1):116-21. [15373913](#).
- Hendel L, Larsen JK, Ammitzbøll T, Asboe-Hansen G. A study of cell proliferation kinetics in the small intestinal epithelium of psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol*. 1984 Jul;9(4):329-35. [6744644](#).
- Hirahata T, Bjorkman D, Chamberlain JK. Endotoxin: a twofold effect on bone marrow ultrastructure. *Scanning Microsc*. 1987 Sep;1(3):1349-58. [3659866](#).
- Hoffbrand V, Moss P, Pettit J. *Essential Haematology*, 5 edition, Wiley-Blackwell, 2005, 380 p. [ISBN 9781405136495](#).
- Hofmann AF, Eckmann L. How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 21;103(12):4333-4. [16537368](#).
- Hojer MA, Melief MJ, Calafat J et al. Expression and intracellular localization of the human N-acetylmuramyl-L-alanine amidase, a bacterial cell wall-degrading enzyme. *Blood*. 1997 Aug 1;90(3):1246-54. [9242559](#).
- Huffnagle G, Noverr M. *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, LLC, 2008, 165 p. [ISBN 9780387095493](#).
- Hughes-Jones NC, Wickramasinghe SN, Hatton C. *Lecture notes: Haematology*. Edition 8, Wiley-Blackwell, 2008, 216 p. [ISBN 9781405180504](#).
- Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy*. 2005;51 Suppl 1:1-22. [15855746](#).
- Husebye H, Halaas O, Stenmark H. et al. Endocytic pathways regulate Toll-like receptor 4 signaling and link innate and adaptive immunity. *EMBO J*. 2006 Feb 22;25(4):683-92. [16467847](#).
- Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 29;61(10):1373-1378. [19790120](#).
- Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Psoriatic architecture constructed by epidermal remodeling. *Journal of Dermatological Science* 2004; (35):93-99. [15265521](#).



- Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Jul;32(4):398-400. [17376209](#).
- Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22(4):406-19. [14522104](#).
- Johnson-Huang LM, Pensabene CA, Shah KR et al. Post-Therapeutic Relapse of Psoriasis after CD11a Blockade Is Associated with T Cells and Inflammatory Myeloid DCs. *PLoS One*. 2012;7(2):e30308. [22348003](#).
- Juffermans NP, Weijer S, Verbon A, Speelman P, van der Poll T. Expression of human immunodeficiency virus coreceptors CXCR2 chemokine receptor 4 and CXCR3 chemokine receptor 5 on monocytes is down-regulated during human endotoxemia. *J Infect Dis*. 2002 Apr 1;185(7):986-9. [11920324](#).
- Kanamori H, Tanaka M, Kawaguchi H. et al. Resolution of psoriasis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 2002 Sep;71(1):41-4. [12221673](#).
- Kilpper-Balz R, Wenzig P, Schleifer KH. Molecular Relationships and Classification of Some Viridans Streptococci as *Streptococcus oralis* and Emended Description *Streptococcus ovalis*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, Oct. 1985, p. 482-488. [10.1099/00207713-35-4-482](#).
- Kitchens RL, Thompson PA. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions. *J Endotoxin Res*. 2005;11(4):225-9. [16176659](#).
- Kobayashi T, Tani T, Yokota T, Kodama M. Detection of peptidoglycan in human plasma using the silkworm larvae plasma test. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000 May;28(1):49-53. [10767607](#).
- Krappmann D, Wegener E, Sunami Y et al. The I $\kappa$ B kinase complex and NF- $\kappa$ B act as master regulators of lipopolysaccharide-induced gene expression and control subordinate activation of AP-1. *Mol Cell Biol*. 2004 Jul;24(14):6488-500. [15226448](#).
- Kullberg BJ, Ferwerda G, de Jong DJ et al. Crohn's disease patients homozygous for the 3020insC NOD2 mutation have a defective NOD2/TLR4 cross-tolerance to intestinal stimuli. *Immunology*. 2008 Apr;123(4):600-5. [18028374](#).
- Laman JD, Schoneveld AH, Moll FL, van Meurs M, Pasterkamp G. Significance of peptidoglycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am J Cardiol*. 2002 Jul 15;90(2):119-23. [12106839](#).
- 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](#).
- Leal L, Ribera M, Daudén E. Psoriasis and HIV Infection. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Dec;99(10):753-63. [19091213](#).
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):866-73. [17314973](#).
- 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.
- Mandron M, Ariès MF, Boralevi F et al. Age-Related Differences in Sensitivity of Peripheral Blood Monocytes to Lipopolysaccharide and Staphylococcus Aureus Toxin B in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008 Apr;128(4):882-9. [17960185](#).
- Martin C, Burdon PC, Bridger G, Gutierrez-Ramos JC, Williams TJ, Rankin SM. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity*. 2003 Oct;19(4):583-93. [14563322](#).
- Matin MA, Kunitomo K, Yada S, Miyoshi Y, Matsumura T, Komi N., Biliary stones and bacteriae in bile study in 211 consecutive cases., *Tokushima J Exp Med*. 1989 Jun;36(1-2):11-6. [2626748](#).
- Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R et al. Distribution of Bifidobacterial Species in Human Intestinal Microflora. *Appl Environ Microbiol*. 1999 Oct;65(10):4506-12. [10508082](#).
- McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol*. 2005 Jul;125(1):1-8. [15982296](#).
- 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](#).
- Merad M, Ginhoux F. Dendritic cell genealogy: a new stem or just another branch? *Nature Immunology* 2007 Nov;8(11):1199-201. [17952047](#).

- Meuret G, Bammert J, Hoffmann G. Kinetics of Human Monocytopoiesis. *Blood*. 1974 Dec;44(6):801-16. [4429800](#).
- Meuret G, Hoffmann G. Monocyte kinetic studies in normal and disease states. *Br J Haematol*. 1973 Mar;24(3):275-85. [4713630](#).
- Meuret G, Schmitt E, Hagedorn M. Monocytopoiesis in chronic eczematous diseases, psoriasis vulgaris, and mycosis fungoides. *J Invest Dermatol*. 1976 Jan;66(1):22-8. [1245754](#).
- Mizutani H, Ohmoto Y, Tanaka H, Shimizu M, Psoriatic monocytes respond sensitively to lipopolysaccharide but with limited inflammatory cytokine production, *Archives of Dermatological Research*, 1997 Oct;289(11):657-9. [9444390](#).
- Moller AS, Ovstebo R, Westvik AB et al. Effects of bacterial cell wall components (PAMPs) on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) and the chemokine receptor CCR2 by purified human blood monocytes. *J Endotoxin Res*. 2003;9(6):349-60. [14733721](#).
- Munford RS. Sensing Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharides: a Human Disease Determinant? *Infect Immun*. 2008 Feb;76(2):454-65. [18086818](#).
- Munz OH, Sela S, Baker BS et al. Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2010 Sep;302(7):495-8. [20607546](#).
- Myhre AE, Aasen AO, Thiemermann C, Wang JE. Peptidoglycan--an endotoxin in its own right? *Shock*. 2006 Mar;25(3):227-35. [16552353](#).
- Nagl M, Kacani L, Müllauer B. et al. Phagocytosis and Killing of Bacteria by Professional Phagocytes and Dendritic Cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002, Nov;9(6):1165-8. [12414745](#).
- Nair RP, Ding J, Duffin KC. et al. Psoriasis Bench to Bedside – Genetics Meets Immunology. *Arch Dermatol*. 2009 Apr;145(4):462-4. [19380669](#).
- 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 dendritic cells initiate psoriasis through interferon--alpha production. *J Exp Med*. 2005 Jul 4;202(1):135-43. [15998792](#).
- b. Nestle F, Gilliet M. Defining Upstream Elements of Psoriasis Pathogenesis: An Emerging Role For Interferon alfa. *J Invest Dermatol*. 2005 Nov;125(5):xiv-xv. [16297178](#).
- Nickoloff BJ, von den Driesch P, Raychaudhuri SP. et al., Is psoriasis a T-cell disease?, *Exp Dermatol* 2000 Oct;9(5):359-75. [11016857](#).
- Nijhuis MM. Peptidoglycan in atherosclerotic plaque formation and vulnerability. Dissertation. Utrecht University. 2006, [link](#).
- Noble CJ. Carriage of group D streptococci in the human bowel. *J Clin Pathol*. 1978 Dec;31(12):1182-6. [107199](#).
- Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol*. 2004 Dec;12(12):562-8. [15539116](#).
- Numerof RP, Asadullah K. Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis. *BioDrugs*. 2006;20(2):93-103. [16626167](#).
- Nyfors A, Rasmussen PA, Lemholt K, Eriksen B. Improvement of refractory psoriasis vulgaris after tonsillectomy. *Dermatologica*. 1975;151(4):216-22. [1225657](#).
- O'Dwyer ST, Michie HR, Ziegler TR. et al. A single dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans, *Arch Surg*. 1988 Dec;123(12): 1459-64. [3142442](#).
- O'Hara JR, Buret AG. Mechanisms of intestinal tight junctional disruption during infection. *Front Biosci*. 2008 May 1;13:7008-21. [18508712](#).
- Ojetti V, De Simone C, Aguilar Sanchez J. et al. Malabsorption in psoriatic patients: cause or consequence? *Scand J Gastroenterol*. 2006 Nov;41(11):1267-71. [17060119](#).
- Okubo Y, Koga M. Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines *J Dermatol Sci*. 1998, Jul;17(3):223-32. [9697051](#).
- Okubo Y, Oki N, Takeda H, Amaya M. et al. Increased microorganisms DNA levels in peripheral blood monocytes from psoriatic patients using PCR with universal ribosomal RNA primers. *J Dermatol*. 2002 Sep;29(9):547-55. [12392062](#).
- Ott S, Musfeldt M, Ullmann U, Hampe J, Schreiber S, Quantification of Intestinal Bacterial Populations by Real-Time PCR with a Universal Primer Set and Minor Groove Binder Probes: a Global Approach to the Enteric Flora, *Journal of clinical microbiology*, 2004 Jun;42(6):2566-72. [15184435](#).

- Parker LC, Whyte MK, Vogel SN, Dower SK, Sabroe I. Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 agonists regulate CCR expression in human monocytic cells. *J Immunol.* 2004 Apr 15;172(8):4977-86. [15067079](#).
- Piccoli 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](#).
- Pietrzak A, Jastrzebska I, Chodorowska G. et al. Psoriasis vulgaris and digestive system disorders: Is there a linkage? *Folia Histochem Cytobiol.* 2009 Jan 1;47(3):517-24. [20164041](#).
- Prinz JC The role of streptococci in psoriasis. *Hautarzt.* 2009 Feb;60(2):109-15. [19151963](#).
- Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and Helicobacter pylori. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003 Mar-Apr;69(2):133-4. [17642857](#).
- a. Randolph GJ, Jakubzick C, Qu C. Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells. *Curr Opin Immunol.* 2008 Feb;20(1):52-60. [18160272](#).
- b. Randolph GJ, Ochando J, Partida-Sanchez S. Migration of Dendritic Cell Subsets and their Precursors. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:293-316. [18045026](#).
- 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](#).
- Rantakokko K, Rimpilainen M, Uksila J, Jansen C. et al., Antibodies to streptococcal cell wall in psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis, *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997 Jul-Aug;15(4):399-404. [9272301](#).
- Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM, Schall TJ, Ruff MR, Pert CB. 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](#).
- Ritchlin C. Psoriatic disease--from skin to bone. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Dec;3(12):698-706. [18037929](#).
- Roa I, Ibacache G, Carvallo J. et al. Microbiological study of gallbladder bile in a high risk zone for gallbladder cancer, *Rev Med Chil.* 1999 Sep;127(9):1049-55. [10752267](#).
- Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun.* 2010 May;34(3):J220-5. [19963349](#).
- Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreuzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007 Oct;16(10):779-98. [17845210](#).
- Savina A, Amigorena S. Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol Rev.* 2007 Oct;219:143-56. [17850487](#).
- Saxena V, Dogra J. Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial. *Eur J Dermatol.* 2010 May-Jun;20(3):329-33. [20299307](#).
- Saxena V, Dogra J. Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2005 Sep-Oct;15(5):359-62. [16172045](#).
- Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Psoriatic Disease? *The Journal of Rheumatology* 2006 Feb;33(2):210-2. [16465649](#).
- Serbina NV, Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:421-52. [18303997](#).
- Serbina NV, Salazar-Mather TP, Biron CA et al. TNF/iNOS -producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection. *Immunity.* 2003 Jul;19(1):59-70. [12871639](#).
- Schleifer KH, Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *Bacteriol Rev.* 1972 Dec;36(4):407-77. [4568761](#).
- Shapiro J, Cohen AD, David M et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Apr;56(4):629-34. [17157411](#).
- Sica A, Sacconi A, Borsatti A. et al. Bacterial lipopolysaccharide rapidly inhibits expression of C-C chemokine receptors in human monocytes. *J Exp Med.* 1997 Mar 3;185(5):969-74. [9120403](#).
- Sozzani S. Dendritic cell trafficking: more than just chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005 Dec;16(6):581-92. [15963754](#).
- Stoll LL, Denning GM, Weintraub NL. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Dec;24(12):2227-36. [15472123](#).

- Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol.* 2006 Jan;6(1):9-20. [16493424](#).
- Suau A., Bonnet R., Sutren M. et al. Direct Analysis of Genes Encoding 16S rRNA from Complex Communities Reveals Many Novel Molecular Species within the Human Gut, *Applied and Environmental Microbiology*, 1999 Nov;65(11):4799-807. [10543789](#).
- Sullivan A, Törnblom H, Lindberg G. et al. The micro-flora of the small bowel in health and disease. *Anaerobe.* 2003 Feb;9(1):11-4. [16887682](#).
- Tacke F, Ginhoux F, Jakubzick C, van Rooijen N, Merad M, Randolph GJ. Immature monocytes acquire antigens from other cells in the bone marrow and present them to T cells after maturing in the periphery. *J Exp Med.* 2006 Mar 20;203(3):583-97. [16492803](#).
- Tan KS. New Insights on Classification, Identification, and Clinical Relevance of Blastocystis spp. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Oct;21(4):639-65. [18854485](#).
- Teranishi Y, Mizutani H, Murata M, Shimizu M, Matsushima K. Increased spontaneous production of IL-8 in peripheral blood monocytes from the psoriatic patient: relation to focal infection and response to treatments. *J Dermatol Sci.* 1995 Jul;10(1):8-15. [7577839](#).
- Thieblemont N, Weiss L, Sadeghi HM et al. CD14<sup>low</sup>CD16<sup>high</sup>: a cytokine-producing monocyte subset which expands during human immunodeficiency virus infection. *Eur J Immunol.* 1995 Dec;25(12):3418-24. [8566032](#).
- Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Aug;43(2 Pt 2):391-5. [10901732](#).
- Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62(9):807-11. [12922950](#).
- Traub S, von Aulock S, Hartung T, Hermann C. MDP and other muropeptides - direct and synergistic effects on the immune system. *J Endotoxin Res.* 2006;12(2):69-85. [16690010](#).
- Trauner M, Claudel T, Fickert P et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis.* 2010;28(1):220-4. [20460915](#).
- Trent MS, Stead CM, Tran AX, Hankins JV. Diversity of endotoxin and its impact on pathogenesis. *J Endotoxin Res.* 2006;12(4):205-23. [16953973](#).
- Turnis ME, Song XT, Bear A. et al. IRAK-M Removal Counteracts Dendritic Cell Vaccine Deficits in Migration and Longevity. *J Immunol.* 2010 Oct 1;185(7):4223-32. [20817880](#).
- Turroni F, Foroni E, Pizzetti P et al. Exploring the diversity of the bifidobacterial population in the human intestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2009 Mar;75(6):1534-45. [19168652](#).
- Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009 Oct;30(10):494-501. [19781993](#).
- 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](#).
- Vollmer W, Blanot D, de Pedro MA. Peptidoglycan structure and architecture. *FEMS Microbiol Rev.* 2008 Mar;32(2):149-67. [18194336](#).
- Waksman G, Caparon M, Hultgren S. *Structural Biology of Bacterial Pathogenesis*, 2005, 273 p. ISBN 1555813011.
- Wang GL, Li XY, Wang MY et al. Cell-wall-deficient bacteria: a major etiological factor for psoriasis. *Chin Med J (Engl).* 2009 Dec;122(24):3011-6. [20137493](#).
- Wang M, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol.* 2005 Oct 1;54(2):219-31. [16332321](#).
- Wang X, Quinn PJ. Lipopolysaccharide: Biosynthetic pathway and structure modification. *Prog Lipid Res.* 2010 Apr;49(2):97-107. [19815028](#).
- Weaver LK, Pioli PA, Wardwell K et al. Up-regulation of human monocyte CD163 upon activation of cell-surface Toll-like receptors. *J Leukoc Biol.* 2007 Mar;81(3):663-71. [17164428](#).
- Weinstein GD, McCullough JL, Ross PA., Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis., *J Invest Dermatol.* 1985 Dec; 85(6): 579-83. [4067329](#).
- Weisenseel P, Laumbacher B, Besgen P. et al., Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis, *J. Med. Genet.* 2002 Oct;39(10):767-8. [12362037](#).

- Weisenseel P, Prinz JC. Incidental detection of *S. pyogenes*-DNA in psoriatic skin by PCR. *Arch Dermatol Res.* 2005 Jun;296(12):573-6. [15856267](#).
- Wenk K, Arrington K, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Apr;25(4):383-91. [20840346](#).
- Whitelaw DM. Observations on human monocyte kinetics after pulse labeling. *Cell Tissue Kinet.* 1972 Jul;5(4):311-7. [5044622](#).
- Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S. et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Dec;34(7):1975-81. [10588212](#).
- Williams RC, McKenzie AW, Roger JH, Joysey VC., HL-A antigens in patients with guttate psoriasis, *Br J Dermatol.* 1976 Aug;95(2):163-7. [952752](#).
- Williamson D, Chawla M, Marks R. GMDP for psoriasis. *Lancet.* 1998 Aug 15;352(9127):545. [9716065](#).
- Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, Feldman SR. Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol.* 2003 Jan-Feb;20(1):11-5. [12558839](#).
- Windheim M, Lang C, Peggie M, Plater LA, Cohen P. Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide. *Biochem J.* 2007 Jun 1;404(2):179-90. [17348859](#).
- Wintrobe MM, Lee GR. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Lippincott Williams & Wilkins; Twelfth Edition (December 1, 2008) [ISBN 9780781765077](#).
- Wolters M., Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence, *British Journal of Dermatology* 2005 Oct;153(4):706-14. [16181450](#).
- Yang D, Chen Q, Le Y et al. Differential regulation of formyl peptide receptor-like 1 expression during the differentiation of monocytes to dendritic cells and macrophages. *J Immunol.* 2001 Mar 15;166(6):4092-8. [11238658](#).
- Yimin Ge, Robert M. Ezzell, H. Shaw Warren, Localization of Endotoxin in the Rat Intestinal Epithelium, *The Journal of Infectious Diseases* 2000 Sep;182(3):873-81. [10950783](#).
- 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](#).
- Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ et al. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun; 125(6):1261-1268.e9. [20471070](#).
- a. Zhang K, Hou R, Niu X et al. Decreased colony formation of HPP-CFC and CFU-GM and increased Hes-1 expression in bone marrow mononuclear cells from psoriatic patients. *Br J Dermatol.* 2010 July, 163(1): 93-101. [20377586](#).
- b. Zhang K, Liu R, Yin G et al. Differential cytokine secretion of cultured bone marrow stromal cells from patients with psoriasis and healthy volunteers. *Eur J Dermatol.* 2010 Jan-Feb;20(1):49-53. [19889595](#).
- Zheng M, Mrowietz U. Phenotypic differences between human blood monocyte subpopulations in psoriasis and atopic dermatitis. *J Dermatol.* 1997 Jun;24(6):370-8. [9241965](#).
- Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007 Mar;81(3):584-92. [17135573](#).
- Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo).* 2007 Feb;62(1):47-54. [17334549](#).