

# Роль CD11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза

В.Р. Хайрутдинов

## Role of CD11c-positive dendrite cells in the psoriasis pathogenesis

V.N. HAIRUTDINOV

об авторах:

В.Р. Хайрутдинов — асс. кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Иммунный ответ, развивающийся при обострении псориаза, начинается с концентрации в области формирующейся псориазической папулы активированных миелоидных дендритных клеток, являющихся основным источником фактора некроза опухолей- $\alpha$ .

**Цель:** изучение численности субпопуляций дендритных клеток в коже больных псориазом в разные периоды заболевания.

**Материал и методы.** Исследовали биоптаты кожи 43 больных вульгарным псориазом и 16 здоровых людей. Проведено иммуногистохимическое исследование кожи с использованием анти-CD11c, CD83 и CD3 антител.

**Результаты.** Количество CD11c+ и CD83+ дендритных клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период было в 11,2 и 7,8 раза больше, чем в коже здоровых лиц, и в 3,0 и 2,4 раза больше, чем у больных псориазом в ремиссию соответственно.

**Выводы.** В коже больных псориазом в период ремиссии на месте разрешившейся псориазической папулы количество CD83+, CD11c+ дендритных клеток и CD3+ лимфоцитов превышает их численность в здоровой коже, а соотношения этих клеток и их локализация в очагах поражения имеют различия с кожей здоровых людей.

**Ключевые слова:** псориаз, дендритные клетки, CD11c, CD83.

The immune response, developing with psoriasis relapse, starts from the concentration of activated myeloid dendrite cells, being the main source of the necrosis factor of  $\alpha$ -tumor in the area of originating papula.

**Target:** studies of the number of sub-populations of dendrite cells in skin of patients, suffering from psoriasis in different periods of the disease.

**Material and methods.** Skin biopsy samples of 43 patients, suffering from psoriasis vulgaris and skin biopsy samples of 16 healthy people have been studied. The skin immunohistochemistry with use of anti-CD11c, CD83 and CD3 antibodies was performed.

**Results.** The number of CD11c+ and CD83+ dendrite cells in the skin of patients, suffering from psoriasis in the progressing period was 11,2 and 7,8 times more than in the skin of healthy individuals and 3,0 and 2,4 times more than at patients, suffering from psoriasis during remission accordingly.

**Opinions.** In the skin of patients, suffering from psoriasis, during remission at the place of the delivered psoriatic papule the number of CD83+, CD11c+ dendrite cells and CD3+ lymphocytes exceeds its number in the healthy skin, and the ratio of these cells and its localization in the lesion focuses differ from the skin of healthy people.

**Key words:** psoriasis, dendrite cells, CD11c, CD83.

■ Дендритные клетки (ДК) — гетерогенная популяция специализированных клеток, основной функцией которых является инициирование и регуляция иммунного ответа. Эти клетки имеют крупные размеры (15—20 мкм), овальную или полигональную формы, эксцентрически расположенное ядро и многочисленные отростки, значительно увеличивающие площадь

клеточной поверхности. У человека различают две субпопуляции ДК: плазмоцитоидные ДК лимфоидного происхождения и миелоидные ДК, имеющие миелоидный гемопозитический предшественник. Плазмацитоидные ДК обладают исключительной способностью к синтезу интерферона- $\alpha$ , а также секретируют интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-10, которые участвуют в диф-

ференцировке наивных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов в плазмочиты [1, 2]. Миелоидные ДК способны к захвату и презентации чужеродных антигенов Т-лимфоцитам, что инициирует пролиферацию Th0-клеток и приводит к их дифференцировке в Т-хелперы 1-го типа (Th1), 17-го типа (Th17) или Т-регуляторные клетки. Клетки Лангерганса считаются юными неактивными формами миелоидных ДК, которые находятся в тканях, выполняющих барьерную функцию (эпидермис, эпителий кишечника и бронхов). Эти клетки за счет контактов своими отростками с другими ДК образуют на пути возможного внедрения патогенов разветвленную сеть. Появление чужеродного антигена приводит к его поглощению клетками Лангерганса, последующей обработке (процессингу) и экспрессии антигенной детерминанты в комплексе с молекулами МНС II класса на поверхности этих клеток (антигенпрезентации). При этом происходит активация клеток Лангерганса, сопровождающаяся изменением фенотипа — утратой специфических маркеров CD207/Langerin, CD1a, появлением молекулы CD11c, продукцией ряда провоспалительных медиаторов и миграцией в регионарные лимфоидные органы, где происходит пролиферация и дифференцировка антигенспецифичных лимфоцитов, обеспечивающих иммунный ответ. Молекула CD11c является интегрином и экспрессируется в коже, преимущественно на дермальных миелоидных ДК [3]. Активированные CD11c-позитивные дендритные являются основным источником синтеза фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и индуцибельной синтетазы окиси азота (iNOS), в связи с чем получили название TNF- $\alpha$ /iNOS-продуцирующие ДК (Tir-DCs). В ряде исследований показано, что образование CD11c-позитивных ДК может происходить без дифференцировки в клетки Лангерганса. S. Chong и соавт. (2011) обнаружили, что взаимодействие CD8+ лимфоцитов с моноцитами периферической крови в присутствии активированных CD11c-позитивных ДК приводит к быстрой дифференцировке моноцитов в TNF- $\alpha$ /iNOS-продуцирующие ДК. Вновь образованные Tir-DCs экспрессировали высокий уровень TNF- $\alpha$  и iNOS и обладали способностью стимулировать пролиферацию Th0-лимфоцитов и инициировать Th1-клеточный иммунный ответ [11]. В другом исследовании было показано, что культивирование моноцитов крови в присутствии гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора и ИЛ-4 приводило к их дифференцировке в миелоидные ДК. Такая дифференцировка в ДК сопровождалась потерей специфического маркера моноцитов CD14 и утратой фагоцитирующих свойств, но приводила к появлению способности эффективного захвата и презентации антигенов, возможности синтеза TNF- $\alpha$  и iNOS [12]. Дальнейшее созревание ДК сопровождается экспрессией маркеров зрелости CD83 и DC-LAMP, снижением функции захвата антигена и повышением

иммуногенных свойств за счет увеличения количества костимулирующих молекул на их поверхности. Молекулу CD83 могут экспрессировать в псориазных бляшках до 63% CD11c-позитивных ДК [4—6].

Псориаз является моделью Т-клеточно-опосредованного аутоиммунного заболевания. Иммунный ответ, развивающийся при обострении псориаза, начинается с появления в области формирующейся псориазической папулы большого количества активированных CD11c-позитивных ДК [7, 8]. Эти клетки индуцируют воспаление в коже за счет продукции провоспалительных медиаторов — TNF- $\alpha$ , iNOS, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., а также обеспечивают развитие Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа, секретирова цитокины ИЛ-12 и ИЛ-23. Увеличение в очаге поражения численности субпопуляции Th17-клеток сопровождается синтезом ими ИЛ-17A/F и ИЛ-22, вызывающих характерные для псориаза морфологические изменения в эпидермисе и дерме [9]. Плазмочитоидные ДК в области псориазных высыпаний встречаются в незначительном количестве на границе с эпидермисом и в сетчатой дерме [10].

Несмотря на то что основные этапы процесса воспаления при псориазе изучены, остается много неясных аспектов, препятствующих целостному пониманию развития иммунного ответа при этом заболевании.

Внимательного изучения требует вопрос биологической целесообразности концентрации ДК в основании псориазической папулы. Количество CD11c-позитивных ДК в области высыпаний сопоставимо с численностью всех Т-лимфоцитов в очаге поражения. Молекула CD11c является интегрином и осуществляет взаимодействие клетка — клетка при В- и Т-клеточной пролиферации. Предполагая, что активация ДК должна приводить к их миграции в регионарные лимфатические узлы, где при межклеточном взаимодействии с недифференцированными лимфоцитами осуществляется презентация антигена, было бы логично ожидать значительного увеличения числа этих клеток не в коже, а в лимфоузлах. Общее количество ДК, присутствующих в пораженной псориазом коже, достаточно велико, несмотря на это в периферической крови не отмечается увеличения их содержания в периоды обострения заболевания [7]. Накопление CD11c-позитивных ДК при псориазе происходит исключительно в коже. При лечении больных псориазом препаратом эфализумаб (антитела к CD11a, Раптива) в коже отмечалось значительное уменьшение количества CD11c-позитивных ДК, при этом снижение числа CD11c+ клеток предшествовало уменьшению количества Т-лимфоцитов в инфильтрате и нормализации скорости пролиферации кератиноцитов. Динамика численности CD11c+ клеток имела наиболее выраженную корреляцию с клиническим улучшением на проводимую антицитокиновую терапию [5].

Повышенная секреция цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23, ответственных за дифференцировку Т-лимфоцитов в Th1- и Th17-клетки, в области высыпаний у больных псориазом является известным фактом [13, 14], но не укладывается в модель заболевания, при которой пролиферация и созревание Т-хелперов происходит за пределами кожи.

Изучение субпопуляций ДК у больных псориазом является перспективным направлением для более глубокого понимания иммунного патогенеза этого заболевания.

Цель исследования: изучить численность субпопуляций ДК в коже больных псориазом в разные периоды заболевания.

### Материал и методы

В группу больных вульгарным псориазом вошли 43 пациента в возрасте от 21 года до 79 лет (средний возраст  $47,6 \pm 2,14$  года). Критерием включения являлось наличие заболевания в течение 12 мес. и более, подтвержденное медицинской документацией. Все больные подписали информированное согласие. Получено разрешение Комитета по вопросам этики при ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» на проведение исследования. Группу контроля составили 16 здоровых лиц (средний возраст  $44,7 \pm 2,14$  года). Тяжесть болезни оценивалась по индексу площади и тяжести псориазических поражений PASI: легкая степень ( $<10$  баллов) была у 2 (4,7%) пациентов, средняя ( $\geq 10$ —20 баллов) — у 11 (25,6%), тяжелая ( $\geq 20$  баллов) — у 30 (69,8%). Все пациенты получали общую гипосенсибилизирующую терапию, сосудистые препараты, витамины, нестероидные противовоспалительные препараты (при наличии псориазического артрита), наружное лечение.

Объектами исследования служили пораженные участки кожи больных псориазом в прогрессирующем периоде (папулы), участки кожи больных псориазом в период ремиссии (вторичные пятна), участки кожи здоровых лиц (полученные после пластических операций), взятые методом панч-биопсии (6 мм). Повторная биопсия кожи была выполнена 21 больному в период ремиссии. Из парафиновых блоков кожи готовили срезы толщиной 3 мкм, одну часть которых окрашивали гематоксилином и эозином, и в световом микроскопе при увеличении 10х, 20х и 40х исследовали патоморфологические изменения в эпидермисе и дерме. С другой частью материала проводили иммуногистохимическое исследование. Для окрашивания ДК использовали первичные мышинные моноклональные античеловеческие антитела анти-CD11с (5D11), анти-CD83 (1H4b) (Novocastra, Испания), для детекции Т-лимфоцитов — кроличьи поликлональные античеловеческие антитела анти-CD3 (Dako, Швеция), систему визуализации Envision (Dako, Швеция), в качестве хромогена применяли диаминобензидин — ДАБ (Dako,

Швеция). Определение количества ДАБ-позитивных клеток (окрашенных иммунопероксидазной меткой) выполняли при 200-кратном увеличении светового микроскопа в 3 полях зрения (размером 720 x 530 мкм), выбранных с учетом наибольшего количества меченых ДАБ+ клеток. Полученные данные представлены в виде среднего числа ДАБ-позитивных клеток на изучаемой площади среза ( $0,38 \text{ мкм}^2$ ), посчитанных для каждого биоптата.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «SPSS 13.0 for Windows» (SPSS, Inc). В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных применяли *U*-критерий Манна–Уитни, при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента. Для выявления взаимосвязи показателей рассчитывали коэффициент (*r*) ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При гистологическом исследовании кожи выявлено увеличение толщины эпидермиса у больных псориазом в прогрессирующей стадии — 460 мкм (табл. 1), по сравнению с пациентами в период ремиссии — 170 мкм ( $p < 0,01$ ) и здоровыми лицами — 88 мкм ( $p < 0,01$ ).

Количество CD11с-позитивных ДК в коже больных псориазом в прогрессирующей период — 290, было в 11,2 раза больше, чем в коже здоровых лиц, — 26 ( $p < 0,01$ ) и в 3 раза больше, чем у больных псориазом в период ремиссии, — 97 ( $p < 0,01$ ). Различия между численностью CD11с-позитивных ДК в коже пациентов с псориазом в период ремиссии — 97 и у здоровых людей — 26 были статистически значимы ( $p < 0,01$ ). Анализ тканевого распределения клеток в коже показал, что CD11с-позитивные ДК у всех обследуемых встречались преимущественно в поверхностных отделах дермы (табл. 2, рис. 1, а). При этом отмечалась концентрация этих клеток в удлинённых дермальных сосочках вокруг расширенных капилляров и вдоль эпидермо-дермальной границы (32,6%), где вытянутые CD11с-позитивные ДК располагались непрерывной цепочкой под базальной мембраной. В сосочковом отделе дермы CD11с-позитивные ДК встречались в составе клеточных инфильтратов, находясь в непосредственном контакте с лимфоцитами (рис. 1, б—д). Эти инфильтраты располагались периваскулярно. В эпидермисе CD11с-позитивные ДК находились главным образом среди базальных кератиноцитов. Их количество было в 4,6 раза больше у больных псориазом в прогрессирующей период — 10,6%, чем у здоровых людей, — 2,3% ( $p < 0,01$ ).

Зрелые CD83-позитивные ДК встречались в 7,8 раза чаще в коже больных псориазом в прогрессирующей период — 31, чем у здоровых людей, — 4 ( $p < 0,01$ ) и в 2,4 раза чаще, чем у пациентов с псориазом в период ремиссии, — 13 ( $p < 0,01$ ); различия

**ТАБЛИЦА 1**
**Показатели толщины эпидермиса, численности ДК и Т-лимфоцитов и их соотношений в коже больных псориазом и здоровых людей**

Группа	Число обследованных	Толщина эпидермиса, мкм $X (X_{0,25}—X_{0,75})$	Количество клеток, $X (X_{0,25}—X_{0,75})$			Отношение клеток в инфильтрате	
			CD11c+	CD83+	CD3+	CD3+/ CD11c+	CD83+/ CD11c+
Больные псориазом, прогрессирующий период	43	460 (383—619)*	290 (197—376)*	31 (22—51)*	293 (217—478)*	1,01*	0,11*
Больные псориазом, период ремиссии	21	170 (128—205)**	97 (66—170)**	13 (10—23)**	100 (76—196)**	1,03*	0,13
Здоровые	16	88 (80—110)	26 (17—53)	4 (3—8)	38 (24—68)	1,46	0,15

Примечание. Здесь и в табл. 3:  $X$  — медиана,  $X_{0,25}$  — нижний квартиль,  $X_{0,75}$  — верхний квартиль. Здесь и в табл. 2 статистически значимые различия  $p < 0,05$ , \*с группой здоровых лиц, \*\*с группой больных псориазом в прогрессирующий период.

**ТАБЛИЦА 2**
**Распределение ДК (отн. %) в коже больных псориазом и здоровых людей**

Группа	CD11c+				CD83+					
	эпидермис	дерма			эпидермис	дерма				
		всего	эпидермо-дермальная зона	сосочковая дерма		сетчатая дерма	всего	эпидермо-дермальная зона	сосочковая дерма	сетчатая дерма
Больные псориазом, прогрессирующий период	10,6*	89,4	32,6*	55,5*	1,4*	21,8	78,2	30,1*	47,8*	0,4*
Больные псориазом, период ремиссии	4,7*†	95,3	27,3	66,9	1,1*	17,3	82,7	14,4*†	67,1†	1,2*
Здоровые	2,3	97,7	21,4	71,2	5,2	18,9	81,1	4,8	72,4	3,9

между количеством CD83-позитивных ДК в коже больных псориазом в период ремиссии и здоровых лиц были статистически значимы ( $p < 0,01$ ). Распределение CD83-позитивных клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период, период ремиссии и здоровых людей в целом было схожим: в эпидермисе — 21,8, 17,3 и 18,9%, соответственно, в дерме — 78,2, 82,7 и 81,1%, соответственно (рис. 2, а—д). CD83+ дендритные клетки, подобно CD11c-позитивным ДК, локализовались в дерме на вершинах сосочков и в составе периваскулярных клеточных инфильтратов. В то же время, доля CD83-позитивных ДК, расположенных вблизи эпидермо-дермальной границы, была больше у больных псориазом в прогрессирующий период — 30,1%, чем у здоровых людей, — 4,8% ( $p < 0,01$ ).

При сравнении толщины эпидермиса больных псориазом в прогрессирующий период в подгруппе пациентов, имеющих легкую и среднетяжелую степень тяжести (350 мкм), и подгруппе больных с тяжелой степенью заболевания (570 мкм) выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ). Количество CD11c+, CD83+ и CD3+ клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период, имеющих легкую и среднетяжелую степень тяжести, и пациентов с тяжелой степенью заболевания не имело статистически значимых различий (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа у больных псориазом в прогрессирующий период и в стадии ремиссии выявлена сильная прямая связь между числом в очагах поражения CD11c-позитивных ДК и ко-

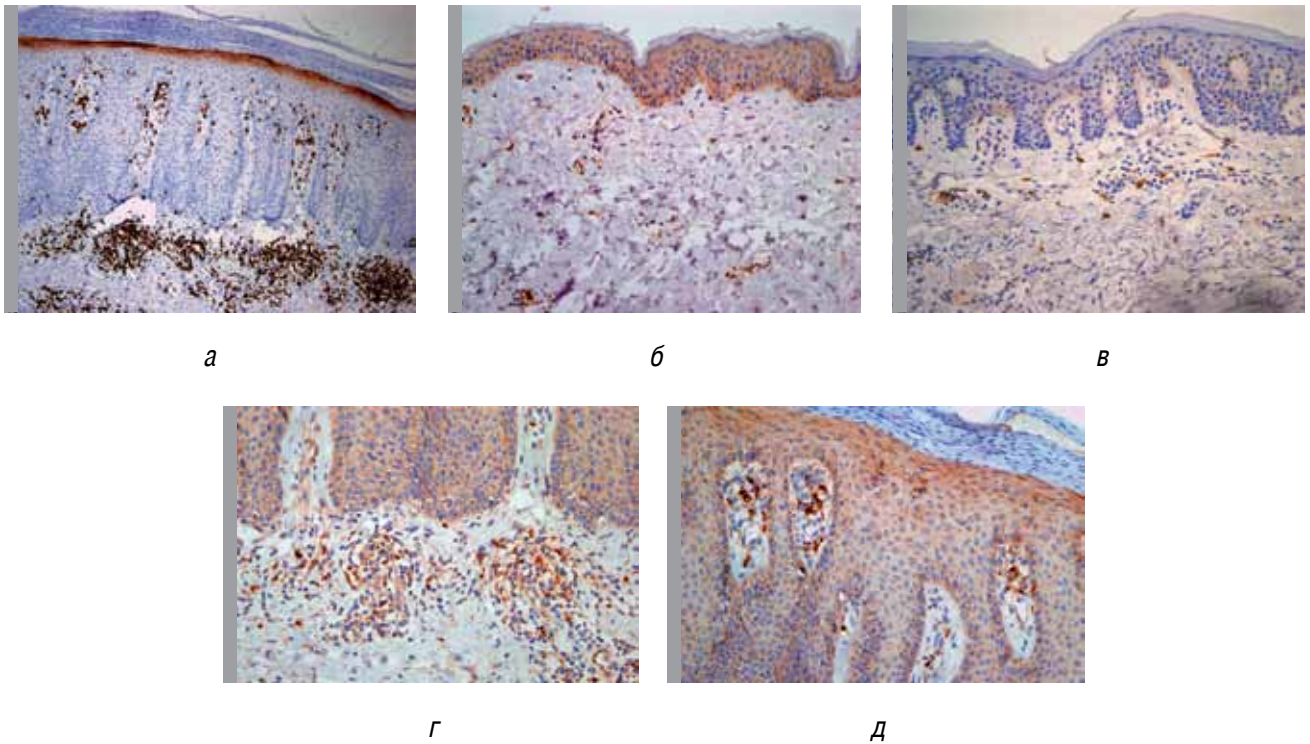


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование CD11c-позитивных ДК в коже. Здесь и на рис. 2: а—в — больной псориазом в прогрессирующий период; г — больной псориазом в период ремиссии; д — здоровый человек. Здесь и на рисунке 2 и 3: для детекции позитивных клеток использовали хромоген ДАБ (темно-коричневое окрашивание); а — размер изображения 1370 x 1040 мкм; б—д — размер изображения 720 x 530 мкм.

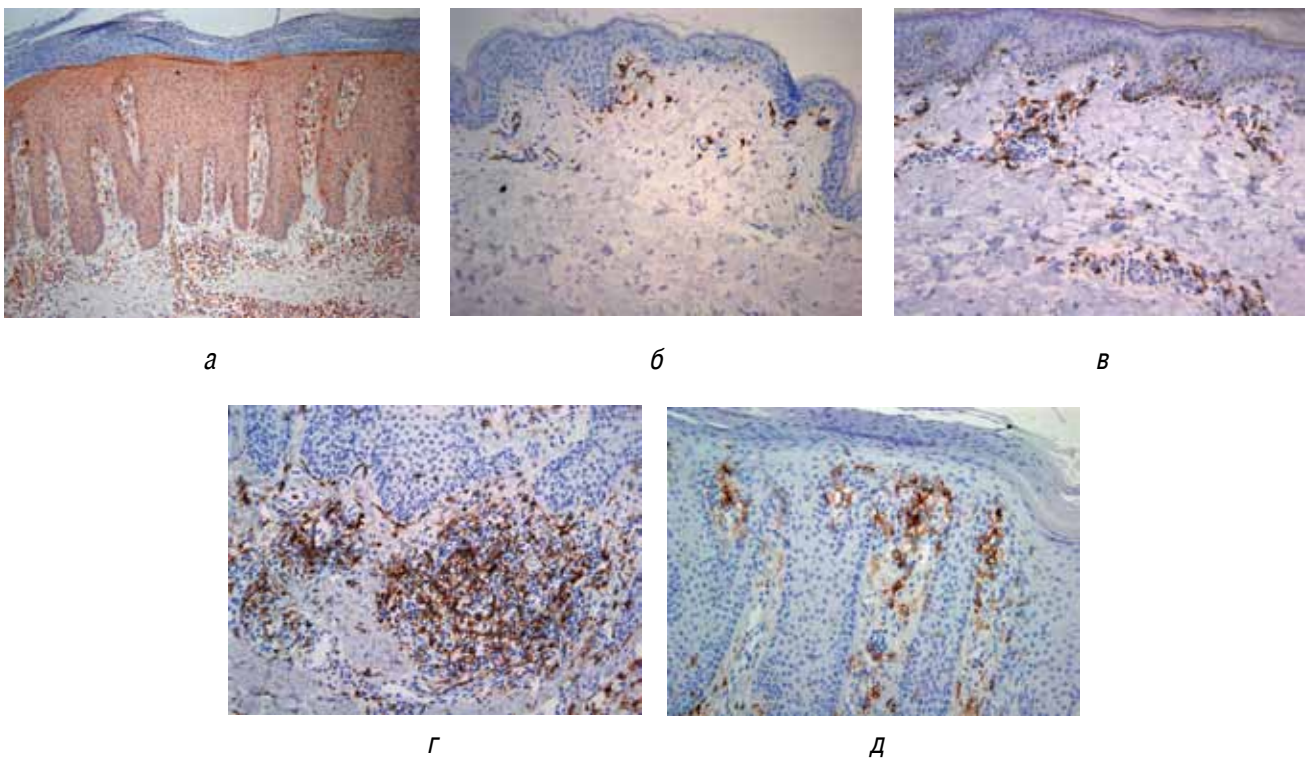


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование CD83-позитивных ДК в коже

**ТАБЛИЦА 3**
**Показатели толщины эпидермиса и количества ДК и Т-лимфоцитов в коже пациентов с разной степенью тяжести псориаза,  $X(x_{0.25}—x_{0.75})$** 

Степень тяжести	Число больных	PASI	Толщина эпидермиса, мкм	Количество клеток		
				CD11c+	CD83+	CD3+
Легкая + среднетяжелая	13	15 (12—16)*	360 (286—413)*	341 (194—433)	30 (22—59)	377 (241—597)
Тяжелая	30	28 (22—37)	570 (420—705)	284 (197—367)	31 (22—49)	284 (197—401)

Примечание. \*Статистически значимые различия с больными псориазом тяжелой степени,  $p < 0,05$ .

личеством CD3+-лимфоцитов ( $r=0,849$ ,  $p<0,01$ ), CD83+ клеток ( $r=0,824$ ,  $p<0,01$ ), числом CD83+дендритных клеток и CD3+ лимфоцитов ( $r=0,750$ ,  $p<0,01$ ). Найдена сильная прямая связь между толщиной эпидермиса и величиной PASI ( $r=0,758$ ,  $p<0,01$ ), умеренная прямая связь между толщиной эпидермиса и количеством в коже — CD11c-позитивных ДК ( $r=0,608$ ,  $p<0,01$ ), CD83+ клеток ( $r=0,571$ ,  $p<0,01$ ), CD3+ лимфоцитов ( $r=0,566$ ,  $p<0,01$ ). Обнаружена слабая прямая корреляция между индексом PASI и количеством CD11c-позитивных ДК ( $r=0,344$ ,  $p<0,01$ ), CD83+ клеток ( $r=0,353$ ,  $p<0,01$ ), CD3+лимфоцитов ( $r=0,390$ ,  $p<0,01$ ). Корреляционный анализ в подгруппе больных псориазом в прогрессирующий период выявил наличие умеренной прямой связи между толщиной эпидермиса и индексом PASI ( $r=0,464$ ,  $p<0,01$ ), слабой обратной связи между индексом PASI и количеством CD11c-позитивных ДК ( $r=-0,311$ ,  $p<0,05$ ) и CD3+лимфоцитов в коже ( $r=-0,308$ ,  $p<0,05$ ).

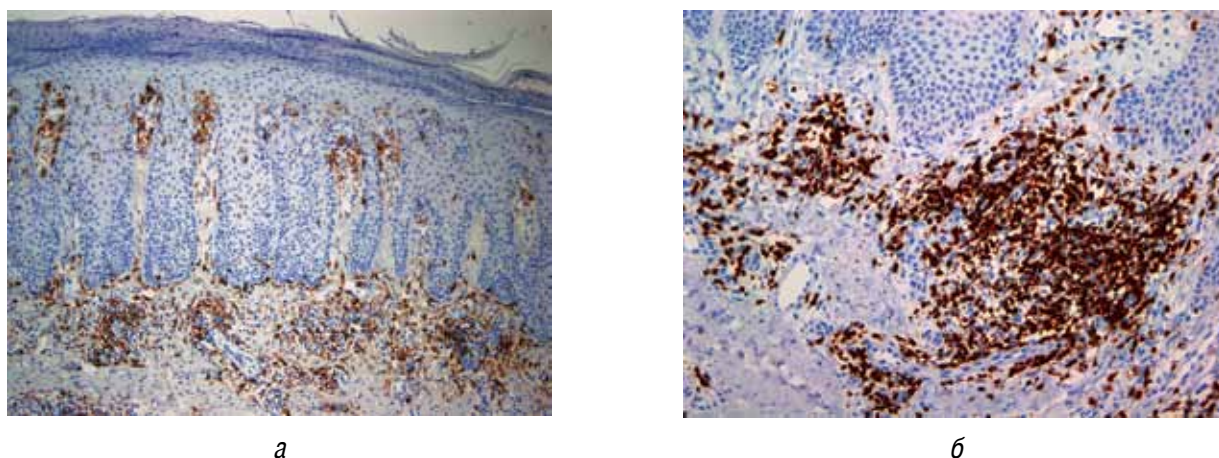
### Обсуждение

Изучение количества клеток в пораженной коже показало, что отношение CD11c-позитивных ДК и Т-лимфоцитов у больных псориазом в разные периоды заболевания практически не меняется и находится в пределах 1,0. У здоровых людей этот показатель приближается к 1,5. Соотношение CD83- и CD11c-позитивных ДК возрастает с 0,11 у больных псориазом в прогрессирующий период до 0,15 у здоровых людей. Динамика этих показателей демонстрирует не только количественные, но и качественные различия клеточного состава кожи пациентов с псориазом и здоровых лиц. В коже в основании псориазической папулы в разные периоды псориаза сохраняется паритетное соотношение активированных CD11c-дендритных клеток и Т-лимфоцитов. При наступлении ремиссии заболевания на фоне снижения количества всех ДК отмечается увеличение доли зрелых ДК.

Корреляционный анализ численности клеток в области псориазических высыпаний выявил сильную прямую связь между количеством Т-лимфоцитов, активированных и зрелых ДК. Обнаружена умеренная прямая корреляция между толщиной эпидерми-

са и численностью CD11c+ и CD83+-позитивных ДК, CD3+ лимфоцитов. Эти результаты показывают, что количество клеток изучаемых субпопуляций находится в прямой зависимости друг от друга, и повышение их числа в коже больных псориазом приводит к усилению пролиферации кератиноцитов, по-видимому, за счет увеличения продукции медиаторов воспаления. Статистически значимые различия толщины эпидермиса в области высыпаний в прогрессирующий период у больных псориазом, имеющих различную степень тяжести болезни, могут свидетельствовать о более мощной секреции провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой степенью дерматоза. Сильная прямая связь между толщиной эпидермиса и величиной PASI у больных псориазом позволяет использовать этот гистологический признак при анализе данных в качестве дополнительного критерия для определения степени тяжести и периода заболевания. В группе больных псориазом в оба периода заболевания связь между количеством ДК в области псориазических высыпаний и величиной PASI была слабой прямой, а у пациентов с псориазом в прогрессирующий период — слабой обратной. Это свидетельствует о том, что число CD11c- и CD83-позитивных ДК в пораженной коже не является значимым прогностическим признаком для оценки тяжести псориаза.

Обращает на себя внимание тот факт, что в коже больных псориазом в период ремиссии на месте разрешившейся псориазической папулы количество CD83- и CD11c-позитивных ДК в несколько раз превышает их численность в здоровой коже. Соотношения этих клеток и их распределение в очагах поражения имеют определенные различия с кожей здоровых людей. Концентрация ДК в эпидермо-дермальной зоне у больных псориазом демонстрирует вероятную локализацию активирующего антигена в эпидермисе. Возможно, при рецидиве псориаза в процессе формирования вторичного иммунного ответа зрелые CD83-позитивные ДК могут участвовать в презентации антигена Т-клеткам памяти, расположенным в коже. Активированные CD11c-позитивные ДК продуцируют медиаторы, обеспечивающие запуск воспалительного процесса (TNF- $\alpha$ , iNOS). Воспаление в дерме сопро-



а

б

Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование CD3+ лимфоцитов в коже

вождается синтезом молекул адгезии и хемоаттрактантов, способствующих притоку Т-клеток и формированию в коже клеточного инфильтрата (рис. 3). Повышенное количество CD11c-позитивных ДК в коже больных псориазом в период ремиссии может способ-

ствовать более быстрому развитию воспалительного процесса в коже при обострении заболевания.

Результаты настоящего исследования позволяют глубже понять патогенез псориаза и расширяют границы наших знаний об иммунных свойствах кожи. ■

## Литература

1. Cools N., Petrizzo A., Smits E. et al. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? *Immunotherapy* 2011; 3(10): 1203—22.
2. Fitzgerald-Bocarsly P., Dai J., Singh S. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19(1): 3—19.
3. Zaba L.C., Fuentes-Duculan J., Steinman R.M. et al. Normal human dermis contains distinct populations of CD11cBDCA-1 dendritic cells and CD163FXIIIa macrophages. *J clin Invest* 2007; 117: 2517—25.
4. Berthier-Vergnes O., Bermond F., Flacher V. et al. TNF-alpha enhances phenotypic and functional maturation of human epidermal Langerhans cells and induces IL-12 p40 and IP-10/CXCL-10 production. *FEBS Lett* 2005; 579: 3660—8.
5. Lowes M.A., Chamian F., Abello M.V. et al. Increase in TNF- $\alpha$  and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc nat Acad Sci USA* 2005; 102(52): 19057—62.
6. Катунина О.П. Морфофункциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, и ее роль в иммунных реакциях. *Арх. пат.* 2011; 5: 40—3.
7. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann rheum Dis* 2005; 64: 1130—6.
8. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Review article: Mechanisms of Disease. Psoriasis. *New Engl J Med* 2009; 361: 496—509.
9. Tokura Y., Mori T., Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH* 2010; 32(4): 317—28.
10. Komine M., Karakawa M., Takekoshi T. et al. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? *J invest Derm* 2007; 127: 1915—22.
11. Chong S.Z., Wong K.L., Lin G. et al. Human CD8 T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Europ J Immunol* 2011; 41(6): 1639—51.
12. Hoshino K., Sugiyama T., Matsumoto M. et al. I $\kappa$ B kinase- $\alpha$  is critical for interferon- $\alpha$  production induced by Toll-like receptors 7 and 9. *Nature* 2006; 440: 949—53.
13. Yawalkar N., Karlen S., Hunger R. et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J invest Derm* 1998; 111: 1053—7.
14. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Experim Med* 2004; 199 (1): 125—30.