
УДК 616.517

Бич Т.А., Сикорская Т.А., Лукьянов А.М., Комиссаров К.С.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Bich T., Sikorskaya T., Lykhanau A., Kamisarau K.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Пролиферативная активность кератиноцитов у пациентов, страдающих псориазом, ассоциированным с микробными агентами

Keratinocytes proliferative activity in psoriasis associated
with microbial agents

Резюме

Настоящее исследование посвящено выявлению особенностей пролиферативных процессов в эпидермисе у пациентов с микробассоциированными формами псориаза на основании оценки степени выраженности акантоза и экспрессии кератиноцитами универсального маркера пролиферации Ki-67.

Установлено, что микробассоциированные формы псориаза характеризуются значительно менее выраженным акантозом эпидермиса, который зачастую не имеет типичных морфологических признаков «псориазiformной» гиперплазии, присущей вульгарному псориазу. Экспрессия Ki-67 кератиноцитами зависит от клинической формы псориаза, при вульгарном псориазе индекс пролиферативной активности (ИПА) имеет статистически значимо более низкие показатели, по сравнению с микробассоциированными формами.

Ключевые слова: псориаз, *Streptococcus pyogenes*, Ki-67, пролиферативная активность кератиноцитов.

Resume

The present study is aimed at revealing the peculiarities of epidermal proliferation in patients with microbe-associated forms of psoriasis by evaluating acanthosis and Ki-67 expression in epidermis, which is a universal proliferation marker.

It is established that microbe-associated forms of psoriasis are characterized by less pronounced epidermal acanthosis. They also do not have typical histologic signs of psoriasiform hyperplasia typical of psoriasis vulgaris. Ki-67 expression in keratinocytes depends on clinical variant of psoriasis. In psoriasis vulgaris the Proliferation Activity Index (PAI) is statistically significantly lower than in microbe-associated forms.

Keywords: psoriasis, *Streptococcus pyogenes*, Ki-67, keratinocytes proliferative activity.

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что в последние годы достигнуты определенные успехи в понимании патогенеза псориаза, разработаны новые подходы в терапии, гарантированного эффективного лечения дерматоза не существует до настоящего момента. Вероятно, это связано с неоднородностью пусковых причин псориаза. Выделена каплевидная форма псориаза, есть наблюдения, которые указывают на причинно-следственные связи между некоторыми микробными агентами и развитием/обострением вульгарного псориаза. Микробассоциированные формы представляют особый интерес в связи с тем, что большой процент пациентов с таким вариантом псориаза положительно отвечает на проведение системной антибактериальной терапии. Однако единые подходы к диагностике и выбору рациональной антибиотикотерапии микробассоциированных форм псориаза отсутствуют.

Псориаз (Пс) относят к мультифакториальным дерматозам с неполной пенетрантностью, нередко проявляющим признаки системного процесса. Фенотипические признаки заболевания у предрасположенных лиц могут быть вызваны целым рядом триггеров, среди которых наибольшее практическое значение имеют стрессы, травмы, инфекции, токсическое действие лекарств. Патологический процесс имеет симметричный характер и может располагаться на любом участке кожного покрова. К излюбленным локализациям относят кожу разгибательных поверхностей крупных суставов и волосистой части головы. Первичный морфологический элемент – воспалительная дермо-эпидермальная папула (срединного залегания), является клиническим отражением патологических процессов, происходящих в эпидермисе и дерме. Гистологические данные свидетельствуют об аномальной пролиферации и дифференцировке клеток эпидермиса, что имеет причинно-следственную связь с активацией иммунной системы [1].

Клинически выделяют несколько форм Пс, отличающихся по своему течению, тяжести и прогнозу [2, 3]. Особый интерес представляют некоторые формы дерматоза, ассоциированные с микробными агентами, и, в первую очередь, каплевидный псориаз (КПс). Получены убедительные данные в отношении связи возникновения КПс с предшествующей инфекцией миндалин *Streptococcus pyogenes* [36]. Обострения хронического Пс могут быть связаны с колонизацией кожи и/или кишечника *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* и *Candida albicans*. Роль вирусов (ВПЧ, ВИЧ и эндогенные ретровирусы), присутствующих в коже при Пс, является в настоящее время обсуждаемой темой [4–8]. Было показано, что основными β -стрептококковыми антигенами (BS-АГ), провоцирующими и поддерживающими хронический Пс, являются BSP-антигены (β -Streptococci Proteins) – стрептококковые оболочечные и мембранные белки, являющиеся продуктами распада BS [37–40].

Псориазом, по данным дерматовенерологической службы Республики Беларусь, страдают около 4–5% населения. Диспансерная группа наблюдения по Пс в 2014 г. составила 14 481 человек или 10,6% от всех пациентов, находящихся на учете по социально значимым дерматозам в кожно-венерологических учреждениях страны. В этой связи оптимизация терапии Пс является одной из первостепенных задач дерматологической службы нашей страны. Предложено достаточно большое

К типичным клиническим проявлениям Пс можно отнести формирование хорошо отграниченных папулезных/бляшковидных элементов ярко-красного цвета с характерным обильным серебристо-белым шелушением.

У пациентов с псориазом имеет место усиленная кожная иммунная реакция на стрептококковые белки клеточной оболочки с массой 20–50 kDa [39].

Гиперпролиферация кератиноцитов происходит интенсивно и быстро, что приводит к нерегулярному их созреванию и неправильному ороговению.

количество методов лечения Пс, но ни один из них не является универсальным. Поэтому, несмотря на единую морфологию первичных эффло-ресценций, общность клинических критериев постановки диагноза, подходы к терапии разных форм Пс могут в значительной степени отличаться. В этом смысле КПс не является исключением, более того, многие авторитетные дерматологи считают его чуть ли не единственной формой Пс, которая, при условии своевременного начала адекватной противомикробной терапии, имеет шансы на длительную ремиссию и даже выздоровление [41–43]. Учитывая все это, Пс, ассоциированный с микробными агентами, заслуживает особого внимания в плане разработки и внедрения в практику специфических диагностическо-терапевтических мероприятий.

К ключевым патологическим процессам, происходящим в коже при Пс, относят, прежде всего, гиперпролиферацию эпидермальных клеток, нарушение процесса кератинизации и иммунную воспалительную реакцию в дерме [4–7]. В очагах поражения происходят гиперпролиферация кератиноцитов и нарушение их дифференцировки, что гистологически проявляется «псориазиформным» акантозом [1]. Отмечается также иррегулярность зернистого слоя с его истончением вплоть до агранулеза, различной степени выраженности паракератоз, а в застарелых элементах – гиперкератоз. В кератиноцитах не только базального, но и шиповатого слоев выявляется увеличение числа митозов. Перечисленные изменения развиваются вследствие усиления клеточной пролиферации, индуцируемой активированными Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками, которые высвобождают ряд хемокинов и цитокинов [1, 8, 9].

Изменение пролиферации может быть определено с помощью белка Ki-67, который является универсальным маркером пролиферативной активности клеток [15]. Антиген Ki-67 представляет собой короткоживущий протеин, разрушающийся в течение 1,5–2 ч. В связи с этим антитела к Ki-67 презентируют только делящиеся клетки, так как Ki-67 не успевает накапливаться и не остается в покоящихся клетках. Ki-67 экспрессируют пролиферирующие клетки, находящиеся в активных фазах клеточного цикла, однако его количество варьирует. В частности, в состоянии покоя G0 белок не выявляется, также как и в начале G1-фазы первого клеточного цикла. Появление Ki-67 происходит в конце фазы G1, его уровень постепенно нарастает на протяжении S-, G2-фазы и достигает максимума к митозу [16].

Изучение пролиферативной активности клеток с помощью Ki-67 широко используется прежде всего в онкоморфологии. Доказано, что злокачественные новообразования различных органов, включая кожу, характеризуются значительным повышением уровня экспрессии Ki-67 [17, 18]. Однако Ki-67 выявляется в ядрах не только опухолевых клеток, но и любых делящихся клеток разных тканей [19, 20]. В связи с этим данный маркер применяется для оценки пролиферативной активности клеток и при различной неопухолевой патологии, в том числе кожи. В частности, существует ряд исследований, посвященных характеристике пролиферативной активности кератиноцитов и лимфоцитов при Пс [7, 21–27]. Большинство авторов указывают на увеличение индекса пролиферативной активности кератиноцитов в псориазических бляшках,

в сравнении с эпителием у людей, не страдающих псориазом. Установлено также, что повышение экспрессии Ki-67 коррелирует с тяжестью заболевания [28, 29]. В отдельных работах был проведен сравнительный анализ степени экспрессии Ki-67 в эпидермисе пациентов с вульгарным Пс до и после лечения с применением местных кортикостероидов и фототерапии [24, 29, 30].

В доступной литературе мы не нашли исследований, характеризующих пролиферативную активность кератиноцитов при различных клинических вариантах Пс, включая формы Пс, ассоциированные с микробными агентами.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка характеристик пролиферативных процессов в эпидермисе, основанная на выявлении степени выраженности акантоза и экспрессии кератиноцитами Ki-67 у пациентов с вульгарным Пс и Пс, ассоциированным с микробными агентами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением находились пациенты, проходившие лечение в условиях Уз ГККВД Минска с диагнозами «L40.0 Псориаз обыкновенный», «L40.4 Псориаз каплевидный» в 2013–2014 гг. Критерии включения в исследуемую группу:

- лица обоих полов, возраст – 18–40 лет;
- психическая состоятельность пациента;
- согласие пациента на проведение дополнительных методов обследования (лабораторных, патоморфологических, анкетных);
- долгосрочная приверженность пациента лечению (достаточная комплаентность);
- связь манифестации Пс с предшествующей инфекцией;
- характерная для Пс морфология первичных эфлоресценций.

Все пациенты прошли рутинное обследование: ОАК, ОАМ. Дополнительно определяли:

- СРБ;
- АСЛО (турбодинамический метод, тест-система Диасенс, Республика Беларусь);
- ADNs В (метод латексной иммунопреципитации, тест-система N Latex ADNase B Siemens, Германия);
- микробиологический посев со слизистой дужек зева, язычка, задней поверхности глотки и миндалин с определением чувствительности выделенной флоры к антибиотикам. Идентификация микроорганизмов выполнялась комплексно как с помощью традиционных методов (бактериоскопия мазков, оценка морфологии колоний, анализ гемолитической и лецитиназной активности, каталазная проба, тест на чувствительность к бацитрацину, PYR-тест), так и с помощью серологических методов (использование латексной антисыворотки Slidex Strepto Plus A для выявления группового антигена А в реакции латекс-агглютинации) и автоматического анализатора Vitek 2 Compact.

Тяжесть течения Пс оценивали в соответствии с полученными значениями PASI по каждой из областей, по каждому из признаков [31, 44].

Таблица 1
Общая характеристика исследуемых групп

Признак	Все пациенты (n=36)	КПс (n=19)	МАПс (n=10)	ВПс (n=7)
Пол, женский мужской (абс/%)	23/63,9% 13/36,1%	11/57,9% 8/42,1%	8/80% 2/20%	4/57,1% 3/42,9%
Средний возраст, min/max	27,25±6,28 18/39	27,68±6,44 19/39	25,7±6,11 18/33	28,28±6,63 21/37
Хронизация заболевания (среднее), в месяцах	44,7±13,2	0,93±0,1	34,4±14,7	178,3±30,1
АСЛО, U/ml, Me (LQ/UQ)	338,5 (257/460)	366 (274/552)	342 (309/456)	112 (96/135)
ADNs B, U/ml, Me (LQ/UQ)	409 (264/760,5)	445 (380/770)	552,5 (366/870)	111 (101/134)
PASI, Me (LQ/UQ)	24,2 (19,7/26,9)	25,3 (23,2/27,3)	22,8 (16/25,3)	21,9 (14,4/24,3)

Исходя из клинических проявлений Пс и показателей АСЛО/ADNs B, были выделены 3 группы: 1-я (19 пациентов) – каплевидный псориаз (КПс), 2-я (10 пациентов) – микробассоциированный псориаз (МАПс), 3-я (7 пациентов) – вульгарный псориаз (ВПс). Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

Всем пациентам выполнена панч-биопсия из типичных морфологических элементов (папулы/бляшки) кожи (Ø5 мм). В 5 наблюдениях с разными клиническими формами Пс через 14 дней после лечения на фоне положительной динамики была выполнена повторная биопсия (один пациент с КПс, по два – с ВПс и МАПс). Гистологические препараты приготавливали по общепринятой методике и окрашивали гематоксилином и эозином [32].

Для характеристики и объективизации оценки степени выраженности акантоза использовался морфометрический метод с вычислением «индекса акантоза» (ИА): фотографировался гистологический срез на увеличении ×100 (3–4 последовательных поля зрения), затем с помощью программы ImageJ проводилось измерение длины всех акантотических тяжей, ширины эпидермиса между ними, определялись средние значения полученных показателей и рассчитывалось соотношение этих значений для каждого случая:

$$IA = \frac{(L1+L2+\dots+Ln)/nl}{(H1+H2+\dots+Hnh)/nh}$$

где L – длина эпителиального тяжа;

H – ширина эпидермиса между двумя эпителиальными тяжами;

nl – число измерений длины, nh – число измерений ширины.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием следующих реагентов (ДАКО, Дания): первичного мышиного моноклонального античеловеческого антитела к Ki-67 (разведение 1:100), базового буфера S1699, системы визуализации Envision, в качестве хромогена – диаминобензидин (ДАБ). Положительным внешним контролем являлся эпителий миндалин, отрицательным – исключение первичного антитела [33]. Позитивным считали окрашивание коричневой цветовой

меткой клеток в виде ядерного паттерна от слабой до выраженной степени интенсивности. Для оценки пролиферативной активности кератиноцитов определяли индекс пролиферативной активности (ИПА), который представлял собой долю Кi67-позитивных клеток ко всем клеткам эпидермиса, при подсчете не менее 500 клеток.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программы Statistica 10.

Количественными признаками были возраст и временные параметры. Остальные признаки были качественные и непараметрические. Данные, характеризующиеся непараметрическим распределением, представлены в виде минимального и максимального значений (min – max), а также Me (LQ/UQ), где (LQ/UQ) – 25 и 75 перцентили. Взаимосвязь между показателями определялась при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (r). Для сравнительной характеристики признаков использованы следующие непараметрические методы: сравнение двух независимых выборок – U-критерий Манна – Уитни, сравнение двух зависимых выборок – T-критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для характеристики пролиферативных процессов, происходящих в эпителии при псориазе, была выполнена оценка акантоза, а также пролиферативной активности кератиноцитов.

В исследуемых группах акантоз отмечался во всех случаях, однако степень его выраженности варьировала. В большинстве наблюдений ВПс данный морфологический признак носил выраженный и распространенный характер. При этом акантозные тяжи были монотипными, представляли собой удлиненные тонкие, расширенные у основания эпидермальные выросты между сосочками дермы с истончением эпидермиса в супрапапиллярных отделах – так называемый псориазиформный акантоз (рис. 1А). В группе МАПс акантоз характеризовался неравномерностью и преимущественно умеренной степенью выраженности (рис. 1Б). При КПс отмечалось незначительное утолщение эпидермиса с очаговым и слабо выраженным акантозом, не имеющим типичного для ВПс вида (рис. 1В). Выявленные гистологические отличия были подтверждены морфометрически и носили статистически значимый характер (табл. 2).

Наиболее высокие значения ИА при ВПс в сравнении с КПс и МАПс могут быть следствием характера течения дерматоза. Хронизация псориазических проявлений (табл. 1) при ВПс в разы превышает таковые по-

Таблица 2
Значения индекса акантоза (ИА) при различных формах псориаза

Клиническая группа пациентов	Значения ИА			Критерий Манна – Уитни (U)
	Min/max	Me	LQ/UQ	
КПс	1,59–3,37	2,09	1,86/2,68	КПс/ВПс (U=13,0, p=0,002)
МАПс	1,58–3,5	2,28	1,6/2,79	
ВПс	2,01–5,09	3,38	2,99/4,33	МАПс/ВПс (U=11,0, p=0,02)

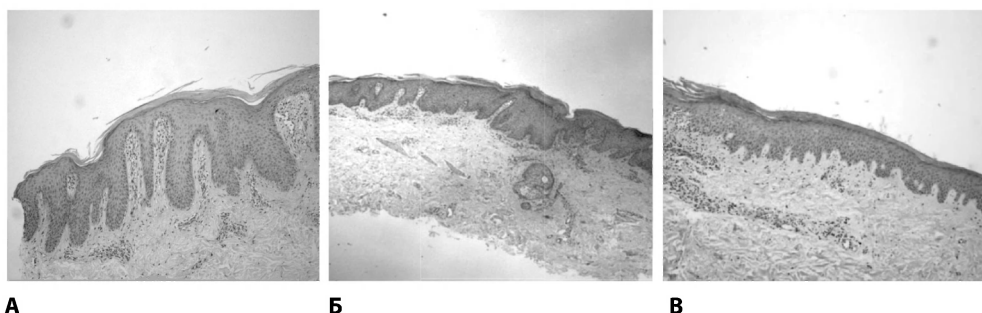


Рис. 1. Степень выраженности акантоза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$):
А – выраженный распространенный псориазиформный акантоз при ВПс; Б – умеренный, очаговый акантоз при МАПс; В – незначительный акантоз при КПс

казатели при КПс ($U=2,0, p<0,000$), в меньшей степени при МАПс ($U=3,0, p=0,002$). Кроме этого, диагноз КПс в большинстве случаев выставлялся впервые. Акантоз, как известно, является результатом гиперпролиферации эпителиоцитов. Согласно данным литературы подобное усиление пролиферации может быть обусловлено целым рядом причин. В частности, значительным сокращением продолжительности клеточного цикла эпителиоцитов – до 36–37,5 ч в пораженной коже; укорочением всех фаз клеточного цикла, особенно G1-постмитотического периода; сокращением времени обновления клетки при псориазе до 7–10 дней (в норме 45 дней) [12, 34]. Соответственно при остром и непродолжительном течении КПс данные процессы будут не столь выражены.

Экспрессия эпидермоцитами Ki-67 имела место во всех наблюдениях. При этом она отмечалась как в базальных кератиноцитах, так и в клетках супрабазальных отделов эпидермиса, а также в клетках шиповатого слоя (рис. 2). Выявленные нами закономерности согласуются с данными целого ряда исследований. Наряду с этим, в отдельных рабо-

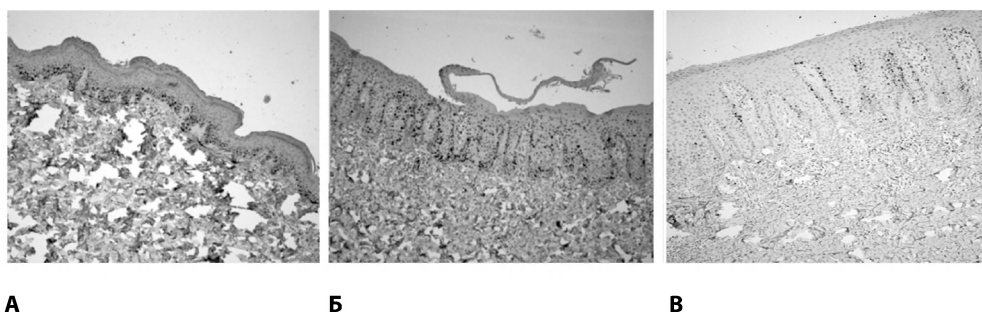


Рис. 2. Экспрессия Ki-67 в эпителии при различных клинических формах псориаза, $\times 100$:
А – очаговое окрашивание ядер немногочисленных кератиноцитов при ВПс; Б – интенсивное и распространенное окрашивание ядер кератиноцитов в базальном, супрабазальном и шиповатом слоях при МАПс; В – интенсивное и распространенное окрашивание базальных и супрабазальных кератиноцитов при КПс

тах было отмечено, что в нормальном эпидермисе Ki-67 экспрессируется только в единичных клетках базального слоя, в то время как при Пс данный белок выявляется в кератиноцитах надбазального и шиповатого слоев [22, 25–27, 29].

При проведении корреляционного анализа ИПА и общего индекса PASI в исследуемых группах пациентов статистически значимых взаимосвязей установлено не было. Наши данные совпадают с результатами, полученными Yazici et al. (2005), которые утверждают, что индекс PASI является в большей степени статическим, а не динамическим методом оценки эволюции тяжести псориатического поражения и не отражает реальную активность патологического процесса в очагах [31, 35]. В свою очередь, в литературе существуют работы, в которых указывается на четкую взаимосвязь тяжести течения дерматоза и ИПА [28, 29]. Подобные разногласия, по-нашему мнению, могут быть связаны также с тем, что во всех имеющихся исследованиях изучались случаи только ВПс. В представленной работе большая часть пациентов была с КПс и МАПс, которые имеют свои клинические и патогенетические особенности [36].

В доступной литературе отсутствовали какие-либо данные о сравнительной характеристике ИПА с учетом различных клинических форм Пс. Полученные в представленном исследовании результаты носят оригинальный характер. В частности, было установлено, что при ВПс ИПА статистически значимо ниже, в сравнении с КПс и МАПс (табл. 3). Однозначная интерпретация выявленных закономерностей затруднительна и требует более детального изучения с учетом, прежде всего, патогенетических механизмов развития различных клинических форм дерматоза. Однако существует мнение, что в хронических псориатических бляшках происходит ингибирование и стабилизация пролиферативной активности эпидермиса [29]. В свою очередь, для КПс и МАПс ключевое патогенетическое значение имеют антигены b-Streptococcus. При этом основная роль в провокации и развитии данных форм Пс принадлежит оболочечным и мембранным протеинам, образующимся при распаде b-Streptococcus. На сегодняшний день установлено, что данные белки усиливают иммунную реакцию в коже, которая посредством гуморального и клеточного ответа регулирует пролиферативную активность эпидермиса [4, 5]. В частности, доказана способность Т-клеток (CD4+ и CD8+) через секрецию цитокинов стимулировать пролиферацию кератиноцитов *in vitro* и *in vivo* [6, 7, 12].

Различия в значениях ИПА были выявлены при проведении сравнительного анализа экспрессии Ki-67 в эпидермисе у пациентов до

Таблица 3
Значения ИПА при различных формах псориаза

Клиническая группа пациентов	Значения ИПА			Критерий Манна – Уитни (U)
	Min/max	Me	LQ/UQ	
КПс	14,1–58,5	38,9	21,0/43,1	КПс/ВПс (U=28,0, p=0,02)
МАПс	20,4–41,7	33,8	28,8/39,8	
ВПс	13,3–28,1	21,0	17,3/25,0	МАПс/ВПс (U=5,0, p=0,003)

Таблица 4
Значения ИПА у пациентов до и после лечения

Пациент	Значения ИПА		Критерий Вилкоксона (Т)
	До лечения	После лечения	
1	33,1	16,3	p=0,04
2	14,2	9,2	
3	31,0	14,2	
4	36,0	27,3	
5	28,2	15,4	

и после лечения (табл. 4). При этом следует отметить, что пациенты с различными формами псориаза получали разные схемы лечения. Терапия ВПс проведена согласно требованиям Клинических протоколов (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 142 от 25.02.2008); пациенты с КПс и МАПс дополнительно получали системную антибактериальную терапию. Установлено статистически значимое уменьшение числа Ki-67 позитивных кератиноцитов после проведенного лечения, вне зависимости от схемы лечения (рис. 3).

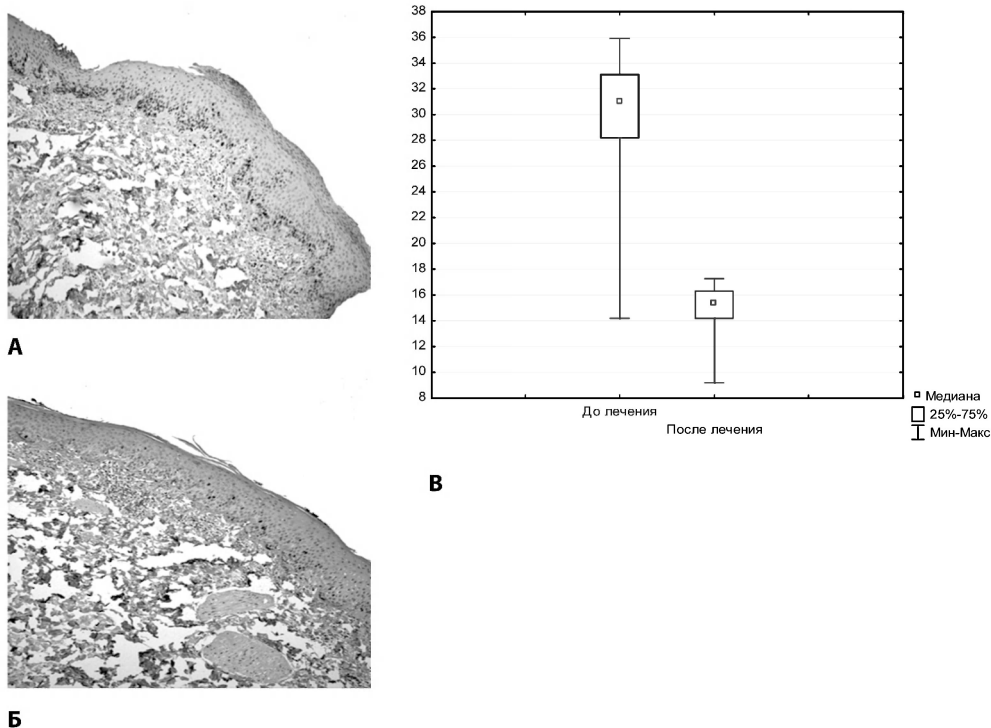


Рис. 3. Характеристика экспрессии Ki-67 в эпителии при Пс до и после лечения: А, Б – экспрессия Ki-67 в эпителии до и после лечения соответственно, $\times 100$; В – распределение значений ИПА

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [24, 29, 30]. Механизм действия многих эффективных лекарственных средств может быть как прямым – посредством снижения пролиферативной активности кератиноцитов (например, метотрексат), так и непрямым – путем воздействия на активность клеток иммунной системы и различные медиаторы воспаления (например, биологические препараты). Следует отметить, что по нашим данным и данным литературы, ИПА уменьшался при использовании различных методов лечения, включающих системную и топическую терапию, а также различные методы фототерапии.

■ ВЫВОДЫ

1. Каплевидный и микробассоциированный псориаз характеризуются значительно менее выраженным акантозом эпидермиса, который зачастую не имеет типичных морфологических признаков «псориазиформной» гиперплазии, присущей вульгарному псориазу. Выявленная закономерность может быть связана с характером течения данных клинических форм дерматоза – хроническим и продолжительным при вульгарном, острым и менее длительным при каплевидном и микробассоциированном.
2. Экспрессия Ki-67 кератиноцитами зависит от клинической формы псориаза. Впервые установлено, что при каплевидном и микробассоциированном псориазе индекс пролиферативной активности клеток эпителия статистически значимо выше, в сравнении с вульгарным псориазом. Полученные результаты косвенно указывают на принципиальное различие патогенетических механизмов развития данных клинических форм дерматоза.
3. Индекс пролиферативной активности кератиноцитов у пациентов с псориазом статистически значимо уменьшается после проведенного лечения вне зависимости от клинической формы дерматоза и используемой терапевтической схемы.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bolognia, J.L. *Dermatology: 2-Volume Set: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print* / J.L. Bolognia, J.L. Jorizzo, J.V. Schaffer. – 3rd Revised ed. – Hardcover: Saunders, 2012. – 2776 p.
2. Schön, M.P. Psoriasis / M.P. Schön, H.P. Boehncke // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352, № 18. – P. 1899–1912.
3. Griffiths, C.E. Psoriasis: pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9583. – P. 263–271.
4. Skin T cell proliferative response to M protein and other cell wall and membrane proteins of group A streptococci in chronic plaque psoriasis / B. S. Baker [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 2001. – Vol. 124, № 3. – P. 516–521.
5. Stronger proliferative response to membrane versus cell-wall Streptococcal proteins by peripheral blood T cells in chronic plaque psoriasis / B.S. Baker [et al.] // *Scand J Immunol*. – 2001. – Vol. 54, № 6. – P. 619–625.

6. SkinCD4+ T cells produce interferon-gamma in vitro in response to streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis / D.W. Brown [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2000. – Vol. 114, № 3. – P. 576–580.
7. Epidermal CD8+ T cells reactive with group A streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis / J. M. Ovigne [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 357–364.
8. Fry, L. I. Triggering psoriasis: the role of infections and medications / L. I. Fry, B. S. Baker // *Clin Dermatol.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 606–615.
9. Wielowieyska-Szybińska, D. Psoriasis: course of disease and treatment / D. Wielowieyska-Szybińska, A. Wojas-Pelc // *Post Dermatol Alergol.* – 2012. – Vol. XXIX, № 2. – P. 118–122.
10. Density of Langerhans cells in chronic plaque psoriatic lesions before and after phototherapy / H. Rotsztejn [et al.] // *Centr Eur J Immunol.* – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 258–263.
11. Chayrutdinov, V.R. Rol' immunoj sistemy kozhi v patogeneze psoriaza / V.R. Chayrutdinov // *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* – 2012. – № 2. – С. 54–61.
12. Batkaev, E.A. K voprosu o patogeneticheskich mekhanizmach proliferativnyh prozessov pri psoriaze / E.A. Batkaev, T.V. Abramova // *Vestn. posle diplom. med. obrazovaniya.* – 2006. – № 2. – С. 56–58.
13. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis / J.E. Gudjonsson [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol. 135, № 1. – P. 1–8.
14. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis / P.R. Rosha-Pereira [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2004. – Vol. 150, № 5. – P. 917–928.
15. Common markers of proliferation / M. L. Whitfield [et al.] // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 99–106.
16. Jonat, W. Is the Ki-67 labelling index ready for clinical use? / W. Jonat, M. Arnold // *Ann Oncol.* – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 500–502.
17. Expression of Ki-67 and β -catenin in nodular and superficial form of basal cell carcinoma / C. Jochymski [et al.] // *Post Dermatol Alergol.* – 2008. – T. XXV, № 6. – С. 269–275.
18. Expression profiles of ProEx C and Ki67 in squamous cell carcinoma in situ of the skin and their relationship with human papillomavirus genotypes / M. Sánchez-Hernández [et al.] // *J Cutan Pathol.* – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 730–736.
19. Sometimes it takes darkness to see the light: pitfalls in the interpretation of cell proliferation markers (Ki-67 and PCNA) / C. Castilla [et al.] // *Skinmed.* – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 90–92.
20. Scholzen, T. The Ki-67 protein from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // *J Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 311–322.
21. A comparison of Ki-67 antigen presentation in acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis / S.L. Chang [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2010. – Vol. 302, № 7. – P. 525–529.
22. Phenotypical and functional differences in germinative subpopulations derived from normal and psoriatic epidermis / M.E. Franssen [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2005. – Vol. 124, № 2. – P. 373–383.
23. K voprosu o patogeneze psoriaza / I.Ya. Pinson [i dr.] // *Ros. zhurn. kozh. i vener. bolezney.* – 2006. – № 2. – С. 24–27.
24. Explorative immunohistochemical study to evaluate the addition of a topical corticosteroid in the early phase of alefacept treatment for psoriasis / H.J. Bovenschen [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2007. – Vol. 298, № 9. – P. 457–463.
25. Assessment of epidermal subpopulations and proliferation in healthy skin, symptomless and lesional skin of spreading psoriasis / J.E. Körver [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2006. – Vol. 4, № 155. – P. 688–694.
26. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin / T. Wrono-Smith [et al.] // *Am J Pathol.* – 1997. – Vol. 151, № 5. – P. 1321–1329.
27. Evaluation of cell death and proliferation in psoriatic epidermis / K. Kawashima [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2004. – Vol. 35, № 3. – P. 207–214.

28. Quantitative assessments of physiological and biological parameters in psoriatic lesions and its correlations to the clinical severity of psoriasis / G.S. Chen [et al.] // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2001. – Vol. 17, № 8. – P. 408–418.
29. Jesionek-Kupnicka, D. Influence of phototherapy in psoriasis on ki-67 antigen expression: a preliminary study / D. Jesionek-Kupnicka, D. Chomiczewska-Skóra, H. Rotsztejn // *Pol J Pathol.* – 2013. – T. 64, № 2. – S. 96–103.
30. Zhdanova, I.O. Urovni ekspressii Ki-67 kak pokazatelya proliferativnoy aktivnosti kozhi u bol'nykh psoriazom do i posle uzkopolosnoy fototerapii / I.O. Zhdanova // *Arch. klinich. ta eksperiment. medizini.* – 2014. – T. 23, № 2. – S. 190–191.
31. Langley, R.G. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment / R.G. Langley, C.N. Ellis // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 51, № 4. – P. 563–569.
32. Merkulov, G.A. Kurs patologogistologicheskoy tekhniki / G.A. Merkulov. – 5 izd., ispr. i dop. – L.: Medizina, 1969. – 423 s.
33. Tonsil surface epithelium is ideal for monitoring Ki-67 immunohistochemical staining / C.Y. Hsu [et al.] // *Histopathology.* – 2013. – Vol. 63, № 6. – P. 810–816.
34. Epidermal remodelling in psoriasis / H. Iizuka [et al.] // *Br J Dermatol.* – 1996. – Vol. 135, № 3. – P. 433–438.
35. The changes in expression of ICAM-3, Ki-67, PCNA, and CD31 in psoriatic lesions before and after methotrexate treatment / A.C. Yazici [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2005. – Vol. 297, № 6. – P. 249–255.
36. Lukyanau, A.M. Kaplevidnaya forma psoriaza: kliniko-diagnosticheskie kriterii / A.M. Lukyanau, T.A. Sikorskaya // *Zdravoochranenie.* – 2015. – № 1. – S. 10–16.
37. Baker BS, Brown DW, Fischetti VA, Ovigne JM, et al. Skin T cell proliferative response to M protein and other cell wall and membrane proteins of group A streptococci in chronic plaque psoriasis, *Clin Exp Immunol.* 2001 Jun;124(3):516–21.
38. Baker BS, Brown D, Fischetti VA, Ovigne JM et al. Stronger proliferative response to membrane versus cell-wall Streptococcal proteins by peripheral blood T cells in chronic plaque psoriasis, *Scand J Immunol.* 2001 Dec;54(6):619–25.
39. 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.
40. Brown DW, Baker BS, Ovigne JM, Fischetti VA et al. Non-M protein(s) on the cell wall and membrane of group A streptococci induce(s) IFN-gamma production by dermal CD4+ T cells in psoriasis., *Arch Dermatol Res.* 2001 Apr;293(4):165–70.
41. Prinz, J.C. From bench to bedside – translational research in psoriasis / J.C. Prinz // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 1–4.
42. Prinz, J.C. The role of streptococci in psoriasis / J.C. Prinz // *Hautarzt.* – 2009. – Vol. 60 (2). – P. 109–115.
43. Raza, N. Chronic plaque psoriasis: streptococcus pyogenes throat carriage rate and therapeutic response to oral antibiotics in comparison with oral methotrexate / N. Raza, M. Usman, A. Hameed // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* – 2007. – Vol. 17 (12). – P. 717–720.
44. Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med.* 1987 Oct 22;317(17):1098.

Поступила в редакцию 23.03.2015
Контакты: itati79@gmail.com