



Iveta Ivdra

**Transformējošā augšanas
faktora-bēta1 un epidermālā
augšanas faktora raksturlielumu
pārmaiņas asins serumā
psoriāzes slimniekiem, to ietekme
uz patoģenēzes procesiem
ārstēšanas kursa gaitā**

Promocijas darbs medicīnas zinātņu
doktora grāda iegūšanai dermatoveneroloģijā

Rīga, 2010

769 344



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

IVETA IVDRA

**Transformējošā augšanas faktora-bēta1 un
epidermālā augšanas faktora raksturlielumu pārmaiņas
asins serumā psoriāzes slimniekiem, to ietekme uz
patoģenēzes procesiem ārstēšanas kursa gaitā**

PROMOCIJAS DARBS

medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai dermatoveneroloģijā

Darba zinātniskais vadītājs
Profesors Ingmārs Mikažāns

Rīga, 2010

Pētnieciskā darba finansējums un atbalsts



ESF projekts „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei RSU”, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Promocijas darbs izstrādāts:

Ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskajā centrā,
RSU apvienotajā Infektoloģijas un dermatoveneroloģijas katedrā

Promocijas darba vadītājs:

Dr. med., profesors **Ingmārs Mikazāns**

Recenzenti:

Dr. habil. med., profesore **Maija Eglīte** (Rīgas Stradiņa universitāte)

Dr. med., asoc. profesore **Ināra Ančupāne** (Latvijas Universitāte)

Dr. med., asoc. profesore **Küllī Kingo** (Tartu Universitāte)

SATURS

1. Izmantotie saīsinājumi	5
2. Ievads	9
3. Darba aktualitāte	11
4. Problēmas nostādne	13
5. Darba mērķis	15
6. Darba uzdevumi	15
7. Rezultātu novitāte, zinātniskā un praktiskā nozīme.....	17
8. Literatūras apskats	18
8.1. Psoriāzes klīniskās un patohistoloģiskās izpausmes ādā.....	18
8.2. Psoriāzes patoģenēze	21
8.2.1. T limfocītu nosacītie imūnpatoloģiskie mehānismi.....	21
8.2.2. Hiperproliferatīvas epidermas nozīme psoriāzes patoģenēzē.....	27
8.2.3. Antigēnu piedāves šūnu nozīme psoriātiskā iekaisuma izraisīšanā.....	34
8.2.4. Ģenētisko faktoru nozīme T limfocītu un keratinocītu mijiedarbībā	37
8.2.5. Superantigēnu nozīme T limfocītu nosacītu iekaisuma reakciju izraisīšanā	38
8.3. Psoriātiskā artrīta patoģenētiskie aspekti	40
8.4. TGF-β1 nozīme šūnu proliferācijas un iekaisuma regulācijā	42
8.5. EGF nozīme šūnu proliferācijas un iekaisuma attīstībā	46
9. Materiāli un metodes	50
9.1. Slimnieku atlase pētījumam	50
9.2. Pētījuma dalībnieku grupas	51
9.3. Pētījuma struktūra	51
9.3.1. Ārstēšanas līdzekļu izvēle un to devas pamatojums	52
9.4. Psoriāzes smaguma pakāpes vērtēšana PASI, BSA un DLQI punktu sistēmās	56

9.5. CASPAR psoriātiskā artrīta diagnosticēšanai	59
9.6. Pētāmo citokīnu EGF un TGF-β1 noteikšana serumā	60
9.6.1. EGF koncentrācijas noteikšana serumā	60
9.6.2. TGF-β1 noteikšana serumā	62
9.7. CRP, RF, ASAT, ALAT noteikšana asins serumā	65
9.8. Statistiskā un matemātiskā pētījuma datu apstrāde	66
10. Pētījuma rezultāti	67
10.1. Pētījumam izvēlētās psoriāzes slimnieku paraugkopas raksturojums	67
10.2. EGF raksturlielumi serumā psoriāzes slimniekiem	68
10.2.1. EGF seruma koncentrācijas raksturojums slimniekiem ar psoriāzi pirms ārstēšanas	68
10.2.2. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā	79
10.3. TGF-β1 raksturlielumi serumā psoriāzes slimniekiem	84
10.3.1. TGF-β1 seruma koncentrācijas raksturojums slimniekiem ar psoriāzi pirms ārstēšanas	84
10.3.2. TGF-β1 koncentrācijas pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā	99
11. Pētījuma rezultātu apspriešana	110
11.1. EGF seruma koncentrācijas saistība ar psoriāzes aktivitāti, norises smagumu un rekonvalescenci	110
11.2. TGF-β1 seruma koncentrācijas saistība ar psoriāzes aktivitāti, norises smagumu un rekonvalescenci	123
12. Secinājumi	142
13. Praktiskie ieteikumi	144
14. Literatūras saraksts	145
15. Pielikums	180
15.1. Publikācijas par pētījuma tēmu	180
15.2. Ziņojumi kongresos un konferencēs par pētījuma tēmu	181
15.3. Pētījuma dalībnieka datu karte	183
15.4. Pateicības	194

1. Izmantotie saīsinājumi

AIDS – *acquired immune deficiency syndrome* (angļu val.), iegūtais imūndeficīta sindroms

ALAT – alanīna transamināze

ANOVA – *analysis of variance* (angļu val.), varianšu analīze

AP-1 – *activator protein-1* (angļu val.), aktivatorais proteīns-1

APC – *antigen presenting cell* (angļu val.), antigēnu piedāves šūnas

AR – *amphiregulins* (angļu val.), amfiregulīns

ASAT – aspartāta transamināze

BSA – *body surface area* – (angļu val.), skartais ķermeņa virsmas laukums

BTC – *betacelulins* un (angļu val.), betacelulīns

CASPAR – *clasification criteria for psoriatic arthritis* (angļu val.), psoriātiskā artrīta klasifikācijas kritēriji

CCHCR1 – *coiled-coil alpha-helical rod protein 1* (angļu val.), savītās spirāles alfa struktūras stieņa proteīns 1

CD – *cells determinants* (angļu val.), šūnu determinantes

CDK – *cyclin-dependent kinase* (angļu val.), ciklīnu atkarīgā kināze

CDSN – *corneodesmosin gene* (angļu val.), korneodesmozīna gēns

CLA – *cutaneous leucocyte antigen*, (angļu val.), ādas lekocītu antigēns

COX2 – *cyclooxygenase 2* (angļu val.), cikooksigenāze 2

CRP – C reaktīvais proteīns

CTACK – *T-cell attracting chemokine* (angļu val.), T šūnas piesaistošais hemokīns

DAG – *diacylglycerol* (angļu val.), diacilglicerols

DLQI – *dermatology life quality index* (angļu val.), dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

EGF – *epidermal growth factor* (angļu val.), epidermālais augšanas faktors

EGFR – *epidermal growth factor receptor* (angļu val.), epidermālā augšanas faktora receptors

ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay* (angļu val.), enzīmsaistes imūnabsorbtaīvā analīze

ERK – *extracellular signal regulated kinase* (angļu val.), ekstracelulāro signāļuregulētā kināze

FGF – *Fibroblast growth factor* (angļu val.), fibroblastu augšanas faktors

FTU – *finger tip unit* (angļu val.), pirkstgala vienība

GM-CSF – *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (angļu val.), granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošais faktors

GPCR – *G protein coupled receptor* (angļu val.), G proteīna sapārotais receptors

Grb2 – *growth factor receptor binding protein* (angļu val.), augšanas faktora receptora piesaistes proteīns

HB-EGF – *heparin binding epidermal growth factor*, (angļu val.), heparīnu saistošais epidermālais augšanas faktors

HGH – *human growth hormone* (angļu val.), cilvēka augšanas hormons

HIV – *human immunodeficiency virus* (angļu val.), cilvēka imūndeficīta vīruss

HLA – *human leucocyte antigen* (angļu val.), cilvēka leikocītu antigēns

HPV 5 – *human papilloma virus type 5* (angļu val.), 5.tipa cilvēka papillomas vīruss

ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule-1* (angļu val.), starpšūnu mijiedarbības molekula-1

ICAM-3 – *intercellular adhesion molecule-1* (angļu val.), starpšūnu mijiedarbības molekula-3

IFN- γ – *interferon- γ* (angļu val.), interferons-gamma

IGF – *insulin growth factor* (angļu val.), insulīna augšanas faktors

IL – *interleukins* (angļu val.), interleikīni

IP-10 – *interferon- γ induced protein* (angļu val.) interferona- gamma inducētais proteīns

IP3 – *inositol triphosphate* (angļu val.), inozitoltrifosfāts

I κ B α – *Inhibitor of κ B* (angļu val.), nukleārā faktora κ -kapa B inhibitors

JAK – *just another kinase* (angļu val.), papildus kināze

KGF – *keratinocyte growth factor* (angļu val.), keratinocītu augšanas faktors

LAP – *latency- associated protein* (angļu val.), ar latenci saistītais proteīns

LFA-1 – *lymphocyte function-associated antigen-1*(angļu val.), ar limfocītu funkciju saistītais antigēns

LPS – *Lipopolysaccharide* (angļu val.), lipopolisaharīds

LTBP – *latent TGF- β 1 binding protein* (angļu val.), latentā TGF- β 1 saistošais proteīns

MAPK – angl. *mitogen activated protein kinase* (angļu val.), mitogēnu aktivētā proteīnu kināze

MCP – *monocyte chemotactic protein* (angļu val.), monocītu hemotakses proteīns

MED – *minimal erythema dose* (angļu val.), minimālā eritēmu izraisošā deva

MF – *mitogenic factor* (angļu val.), mitogēnais faktors

MHC I – *major histocompatibility complex class I* (angļu val.), I klases galvenais audu saderības komplekss

MHC II – *major histocompatibility complex class II* (angļu val.), II klases galvenais audu saderības komplekss

MIP – *macrophage inflammatory protein* (angļu val.) makrofāgu inflamatorais proteīns

NF- κ B – *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (angļu val.), aktivētu B limfocītu vieglo ķēžu pastiprinātājs nukleārais faktors kappa

NK – *natural killer cells* (angļu val.), naturālās galētājšūnas

NK-T – *natural killer T cell* (angļu val.), T naturālās galētājšūnas

NRG 1-4 – *neuroregulins 1-4* (angļu val.), neiroregulīni 1-4

PASI – *psoriasis area severity index* (angļu val.), psoriāzes izplatības un smaguma rādītājs

PDGF – *platelet derived growth factor* (angļu val.), plātnīšu izdalītais augšanas faktors

PGE – *prostaglandin E* (angļu val.), prostaglandīns E

PLC- γ – *phospholipase- γ* (angļu val.), fosfolipāzes gamma

PSORS – *psoriasis susceptibility* (angļu val.), psoriāzes predispozīciju noteicošais gēnu lokuss

PUVA – psoralēns kombinācijā ar A ultravioleto starojumu

RANTES – *regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted* (angļu val.), normālu T šūnu ekspresēti un sekretēti, aktivācijas momentā regulēti

RF – reimatoīdais faktors

SCID – *severe combined immunodeficiency* (angļu val.), smags kombinēts imūndeficīts

SEB – *Staphylococcal enterotoxin B* (angļu val.), stafilokoka enterotoksīns B

SPE-B – *Streptococcal pyrogenic exotoxin-B* (angļu val.), streptokoka pirogēnais eksotoksīns-B

SPE-C – *Streptococcal pyrogenic exotoxin-C* (angļu val.), streptokoka pirogēnais eksotoksīns-C

STAT – *signal transducer activator of transcription* (angļu val.), transkripciju aktivējošā signāla pārvadītājs

TβRE – *TGF-β1 response element*, (angļu val.), *TGF-β1 II tipa receptors*

Tc – *T cytotoxic lymphocytes* (angļu val.), citotoksiskie T limfocīti

TCR – *T cell receptors* (angļu val.), T šūnu receptori

TGF-βRI – *transforming growth factor-β1 receptor type I* (angļu val.), TGF-β1 I tipa receptors

TGF-βRII – *transforming growth factor-β1 type II* (angļu val.), TGF-β1 II tipa receptors

TGF-α1 – *transforming growth factor-α1* (angļu val.), transformējošais augšanas faktors-alfa1

TGF-β1 – *transforming growth factor-β1* (angļu val.), transformējošais augšanas faktors-bēta1

Th1 – *T helper cells 1* (angļu val.), T līdzētājlīmfoīti 1

Th17 – *T helper cells 17* (angļu val.), T līdzētājlīmfoīti 17

Th2 – *T helper cells 2* (angļu val.), T līdzētājlīmfoīti 2

Th22 – *T helper cells 1* (angļu val.), T līdzētājlīmfoīti 22

TNF-α – *tumor necrosis factor- α* (angļu val.), tumoru necrozes faktors-alfa

Treg – *regulatory T cell*, (angļu val.), T regulatorās šūnas

TSST – *toxic shock syndrome toxin* (angļu val.), toksiskā šoka sindroma toksīns

UV – UV stari

UVA – A ultravioletais starojums

UVB – B ultravioletais starojums

VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1* (angļu val.), vaskulārās mijiedarbības molekula

VEGF – *vascular endothelial growth factor* (angļu val.), vaskulārais endoteliālais augšanas faktors

VLA-4 – *very late antigen-4* (angļu val.), izteikti vēlīnais antigēns-4

Vβ-TCR – T šūnu receptora hipervariablais segments bēta

2. Ievads

Psoriāze ir hroniska neskaidras etioloģijas un patogēnēzes ādas slimība, kam raksturīga iekaisuma infiltrācija dermā un epidermā, epidermas šūnu – keratinocītu proliferācija, kas klīniski izpaužas ar eritematoskavamožu papulu veidošanos, kuru nereti pavada locītavu vai nagu iesaistīšanās iekaisuma procesā (*Hartmane I. 2004; Bowcock A. M. et al. 2005; Lowes M. A. et al. 2007; Albanesi C. et al. 2004; Van de Kerkhof P. C. et al. 1996; Luba K. M. et al. 2006*). Vairāku pētījumu rezultāti un noteiktu ārstēšanas metožu efektivitāte liecina, ka psoriātiskā procesa attīstību ādā drīzāk saistāma ar T limfocītu funkciju novirzēm un to izdalītiem iekaisuma mediatoriem, nevis ar primāru epidermas patoloģiju (*Dong C. et al. 2001; Santamaria-Babí. L. F. 2004; Vissers W. H. et al. 2004; Woods A. C. et al. 2006; Nickloff B. J. et al. 1999*). Iekaisuma infiltrātā prevalējošā Th1 limfocītu subpopulācija secernē iekaisuma citokīnus, kas tālāk veicina keratinocītu un dermas endotēlija proliferāciju, pārējo iekaisuma šūnu - makrofāgu, neitrofilu un T citotoksisko limfocītu pieplūdumu ādā (*Romagnani S. T. et al. 2006; Nestle F. O. et al. 1994*). Sekas ir iekaisuma un šūnu proliferāciju veicinošu citokīnu izstrādes pieaugums, radot labvēlīgus nosacījumus psoriāzi izraisošo patoimūno reakciju ilglaicīgai noturībai (*Monaco C. et al. 2004; Chamian F. et al. 2004*).

Tieši pēdējo gadu laikā citokīni un to receptori tiek izmantotas par mērķa molekulām dažādu iekaisīgu ādas slimību ārstēšanā, lietojot DNS rekombinantas tehnoloģijas specifisku bioloģisko aģentu sintēzei. To pielietojuma rezultātā tiek normalizēta iekaisuma mediatoru darbība un pārtraukta patoloģisko citokīnu izdale (*Schön M. P. et al. 2003, Krueger J. G. et al. 2002; Larsen R. et al. 2007*).

Promocijas darbā analizētas TGF- β 1 (angl. *transforming growth factor- β 1*) un EGF (angl. *epidermal growth factor*) koncentrācijas pārmaiņas serumā psoriāzes slimniekiem, lai vērtētu to lomu slimības patogēnēzē un apsvērtu šo augšanas faktoru lietderību slimības aktivitātes vērtēšanai un jaunu ārstniecības metožu izstrādei. TGF- β 1 un EGF nosaka proliferatīvos procesus ādā un piedalās imūno reakciju regulācijā. Šo augšanas faktoru nozīme psoriāzes patogēnēzē joprojām nav pilnīgi izpētīta, bet zinātniskajā literatūrā par to ietekmi uz psoriāzes attīstību ir minēti bieži vien pat

diametrāli pretēji dati (*Li A. G. et al. 2004; Kane C. J. et al. 1990; Pasonen-Seppänen S. et al. 2003; Kobayashi T. et al. 1998; Neirinckx R. D. et al. 2006*). TGF- β 1 un EGF serumā tika noteikts serumā 200 psoriāzes slimniekiem, un tika salīdzināta to koncentrācijas maiņa pirms un pēc 2 nedēļu ārstēšanas. Promocijas darbs izstrādāts Ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskajā centrā. Darba zinātniskais vadītājs ir profesors Ingmārs Mikažāns.

3. Darba aktualitāte

Psoriāze ir viena no biežāk sastopamām ādas slimībām. Tās vidējā kumulatīvā prevalence populācijā ir aptuveni 2%. Šis skaitlis neietver tos potenciālos slimniekus kuriem ir ģenētiska predispozīcija saslimt ar psoriāzi, kā arī indivīdus, kam psoriāze nav diagnosticēta tās vieglo vai nepamanāmo izpausmju dēļ. Visbiežāk ar psoriāzi slimo Eiropas valstu pamatiedzīvotāji - 3% no populācijas, no tiem visvairāk skandināvi un Baltijas valstu pārstāvji - 4 - 4,9%. Aptuveni 5% - 25% psoriāzes slimnieku papildus ādas bojājumam konstatē psoriātisko artrītu, bet 10% - 80% - nagu bojājumus. Pēdējo gadu laikā pasaulē saslimstība ar psoriāzi pieaug. Psoriāzes incidence, jeb jaunu slimības gadījumu skaits ir 60 uz 100 000 iedzīvotāju gada laikā. (Huerta C. et al. 2007, Christophers E. et al. 2001). Apkopotie dati par ārstēto dermatozu skaitu ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskajā centrā no 2006. līdz 2009. gadam liecina, ka ar katru gadu palielinājies ambulatori ārstēto slimnieku skaits no 5,4% līdz 8,1% attiecībā pret kopējo ādas slimnieku skaitu. Savukārt stacionārā ārstēto psoriāzes gadījumu skaits attiecībā pret pārējiem ādas slimību veidiem no 2006. līdz 2009. gadam saglabājies nemainīgs - 29%-30%. Šie dati liecina, ka ar katru gadu saslimstība ar psoriāzi palielinās arī Latvijā, bet smagākām šīs slimības izpausmēm nav bijusi tendence pieaugt. Gaidāms, ka Latvijā turpmāk pieaugs arī vidēji smagu un smagu psoriāzes formu īpatsvars, kā arī paasinājumu biežums, kas saistīts ar stresa līmeņa palielināšanos, pārtikas kvalitātes pasliktināšanos, neracionālu ārstēšanu. Ņemot vērā pašreizējo sociālekonomisko apstākļu pagrimumu un medicīniskas aprūpes pieejamības pasliktināšanos, Latvijā tuvāko gadu laikā prognozējams īpaši smagu un ielaistu psoriāzes formu pieaugums.

Vairākus slimnieku psoriāze izraisa emocionālu distresu, vizuālu defektu un funkcionālus bojājumus, kas ir proporcionāli slimības smagumam un izplatībai. Smagi noritoša psoriāze ievērojami ietekmē darba spējas. Vairāk nekā 60% slimnieku psoriāzes pirmreizējas izpausmes sākas pirms 30 gadu vecuma (Garduno J. et al. 2007; Katugampola R. P. et al. 2007; Finlay A. Y. et al. 1998; Krueger G. G. et al. 2000).

Pašlaik nav zināmas specifiskas ārstēšanas metodes, kas saglabātu ilgstošu psoriāzes remisiju. Izvairīšanās no psoriāzi veicinošiem faktoriem, kas teorētiski ir vienīgā efektīvākajām metodēm remisijas saglabāšanai, praktiski nav īstenojuma (*Luba K. M. et al. 2006.; McFadden J. P. et al. 2009*).

Vieglāk noritošas psoriāzes ārstēšanā ir pietiekami tikai lokālie līdzekļi. Smagāku psoriāzes variantu gadījumā nepieciešama lokālo līdzekļu kombinācija ar sistēmisku ārstēšanu. Turklāt smagi noritošas psoriāzes gadījumā lokālā ārstēšana prasa vairāk resursu un naudas līdzekļu. 80% psoriāzes gadījumu lokālā ārstēšanā tiek ordinēti kortikosteroīdu preparāti, kas izraisa pieradumu jau pēc viena mēneša. 50 % slimnieku, kam ordinēti kortikosteroīdi, slimības uzliesmojums atsākas trīs mēnešus pēc sasniegtā uzlabojuma maksimuma, neraugoties uz lietošanas turpināšanu (*Yohn J. J. et al. 1990*).

Sistēmiski lietojamie līdzekļi psoriāzes ārstēšanai iedalāmi šādās grupās: UVB, PUVA fototerapija, citostātiskie līdzekļi, sintētiskie retinoīdi un bioloģiskie imūnkorektori. Ikviens iepriekš minētā sistēmiski lietojamā ārstēšanas metode izraisa lielāku vai mazāku toksiskumu, kas organismā uzkrājas, to ilgstoši lietojot. Ilgstoša citostātisko preparātu vai sintētisko retinoīdu lietošana var izraisīt hroniskus un neatgriezeniskus parenhimatozo orgānu bojājumus, savukārt PUVA vai UVB terapija palielina ādas kancerogēneses risku (*Bissonnette R. et al. 2009; Albanesi C. et al. 2010*). Smagi noritošas psoriāzes gadījumā risks var pārsniegt gaidāmo labvēlīgo terapeitisko iznākumu. Lai toksisko efektu mazinātu, nepieciešama psoriāzes ārstēšanas metožu secīga nomainīšana rotācijas kārtībā ik pēc 1-3 gadu perioda. Jo garāks periods, kurā notiek atgriešanās pie sākumā lietotās ārstēšanas metodes, jo lielāka iespēja mazināties toksisko efektu kumulācijai (*Weinstein G. D. et al. 1993*).

Nepieciešams turpināt pētīt un analizēt citokīnu ietekmi uz psoriāzes patoģenēzi. Jaunu efektīvu psoriāzes patoģenēzei atbilstošu un pret citokīnu novirzēm vērstu ārstēšanas metožu ieviešana ne tikai saīsinātu stacionārā pavadīto laiku vai darba nespējas lapā iekļauto dienu skaitu, bet arī jūtami paildzinātu un dažādotu iepriekš minēto rotācijas terapijas ciklu, kas nodrošinātu ar ārstēšanu saistītu nelabvēlīgu blakņu mazināšanos.

4. Problēmas nostādne

Daudzpusīgāka pilnīgāka, un precīzāka psoriāzes patoģenētisko mehānismu izpēte nodrošinātu piemērotāku un mērķtiecīgāku ārstēšanas metožu izstrādi, kas ne tikai ievērojami spētu mazināt psoriāzes klīnisko izpausmju intensitāti, bet arī reducētu slimības uzliesmojumu biežumu, lielā mērā uzlabojot slimnieku dzīves kvalitāti, darbaspējas un ārstēšanās izmaksas. Būtiski, lai konkrētais patoģenēzes etaps, pret ko vērsta attiecīgā ārstēšanas metode, būtu augsti specifisks psoriāzes attīstības mehānismiem, un netiktu ietekmētas pārējās organisma fizioloģiskās norises, tādā veidā samazinot nevēlamu blakņu iespējamību līdz minimumam.

Psoriāzei ir raksturīga Th1 citokīnu pārprodukcija un relatīvi samazināts Th2 citokīnu daudzums. Pārmērīga Th1 citokīnu izstrāde nosaka psoriāzei raksturīgo hiperproliferāciju un iekaisuma reakcijas (*Lowes M. A. et al. 2005; Friedrich M. et al. 2001; Tonel G. et al. 2009*). Th1 citokīni darbojas par proinflatoziem aģentiem, kas stimulē epidermālo un endotēlija šūnu proliferāciju un liek tām izstrādāt papildus iekaisumu izraisošus citokīnus. Pēdējos gados konstatēts, ka vairāku proinflatožu citokīnu IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-8 TNF- α koncentrācijas serumā korelē ar psoriāzes smagumu un aktivitāti (*Arican O. et al. 2005*). TGF- β 1 un EGF daudzuma analīze serumā var sniegt nozīmīgu papildus informāciju vai pat pilnīgi jaunus faktus jau esošiem priekšstatiem par šo citokīnu nozīmi un psoriāzes patoģenēzē, savukārt to līmeņa dinamikas vērtēšana slimības attīstības gaitā var liecināt par šo citokīnu ietekmi uz slimības rekonvalescenci.

Citokīni nodrošina saskarsmi starp imunocītiem un pārējām šūnām. No to daudzuma un aktivitātes atkarīga šūnu dalīšanās cikla kontrole, imūnās aizsardzības mehānismi un angiogēnēze. Tieši iekaisīgu ādas slimību patoģenēzē būtiska loma ir pārmaiņām citokīnu izstrādē un to darbībā (*Holman D. M. et al. 2006*).

Jaunākajiem psoriāzes ārstēšanā izmantojamiem līdzekļiem – bioloģiskajiem imūnkorektoriem, kas vērsti pret noteiktu citokīnu vai citām iekaisuma regulējošām molekulām, ir raksturīga selektīva darbība (*Trefzer U. et al. 2003*). Lai gan pētījumos pierādīta daudzu stipri atšķirīgas darbības mehānismu bioloģisko imūnkorektoru efektivitāte, pašlaik psoriāzes ārstēšanā tiek izmantotas tikai samērā nedaudz šo

rekombinanto molekulu skaits, pie kurām pieder *Etanercept*, *Alefacept*, *Efalizumab*, *Infliximab*, *Ustekinumab*. To priekšrocības ir augsta efektivitāte, ērta lietošana, un jūtama pacienta dzīves kvalitātes uzlabošanās (Lowes M. A., et al. 2007). Diemžēl šo brīd izstrādāto bioloģisko imūnkorektoru izraisīts T limfocītu aktivitātes nomākums un noteiktu citokīnu daudzuma samazinājums var izraisīt nopietnas un smagas blaknes. Pie tiem pieder ļaundabīgu audzēju, ļoti smagas sistēmiskās infekcijas un demielinizējošu nervu slimību riska pieaugums (Schön M. P. et al. 2003; Bissonnette R. et al. 2009). Tādēļ joprojām tiek apzināti un pētīti citi potenciāli iekaisumu regulējošie mediatori un to receptori, kas ļautu izstrādāt specifiskus bioloģiskos aģentus vai pat jauna veida medikamentus, neietekmējot pārējās organisma norises. Kā tiecammolekulas jaunu augsti selektīvu ārstēšanas metožu izstrādei var būt ne tikai tie citokīni un receptori, kas nosaka psoriāzes raksturīgos proliferācijas procesus un imunopatoģenētiskās norises, bet arī faktori, kuru izstrāde ir nepietiekama, lai aizkavētu slimības attīstību.

Ir svarīgi pamatīgi izziņāt katra psoriāzes patoģenēzē iesaistītā citokīna funkcijas un darbības mehānismus. Būtiska ir arī citokīnu raksturlielumu pārmaiņu likumsakarību noskaidrošana slimības attīstības gaitā, lai piemērotu tās norises smaguma vai ārstnieciskā efekta novērtēšanai, izvēloties patoģenētiski atbilstošāku ārstēšanas veidu. TGF- β 1 un EGF nozīmes izpēte attiecībā uz psoriāzes patoģenēzes mehānismu norisi varētu veicināt jaunu efektīvu un drošu ārstēšana metožu izstrādi. Zinātniskajā literatūrā ir minēti arī pretrunīgi dati par šo citokīnu darbības mehānismiem, iestājoties psoriāzes remisijas fāzei.

5. Darba mērķis

Analizēt augšanas faktoru – EGF un TGF- β 1 nozīmi psoriāzes patoģenēzē, to saistību ar slimības aktivitāti un norises smagumu, kā arī ietekmi uz atveseļošanās gaitu. Lietojot dažādas psoriāzes ārstēšanas metodes ar atšķirīgu iedarbību uz EGF un TGF- β 1 sintēzi, aktivāciju un receptoru piesaisti, salīdzināt un izvērtēt to ietekmi uz minēto augšanas faktoru koncentrācijas dinamiku serumā psoriāzes kurācijas gaitā. Balstoties uz pētījumā iegūtiem rezultātiem, noteikt un analizēt EGF un TGF- β 1 kā indikatormarķieru nozīmi slimības gaitas izvērtēšanai un ārstnieciskā efekta prognozēšanai.

6. Darba uzdevumi

1. Noskaidrot, vai psoriāzes gadījumā augšanas faktoru EGF un TGF- β 1 koncentrācija asins serumā ir mainīta, salīdzinot ar klīniski veselīgiem indivīdiem.
2. Noteikt un salīdzināt EGF un TGF- β 1 koncentrāciju asins serumā atšķirīgas norises psoriāzes klīniskiem variantiem.
3. Salīdzināt EGF un TGF- β 1 koncentrāciju serumā psoriāzei raksturīgā artrīta un ādas izsitumu gadījumos.
4. Analizēt saistību starp EGF un TGF- β 1 koncentrācijas līmeni asins serumā un psoriāzes aktivitātes un norises smaguma raksturlielumu - PASI, BSA, DLQI skaitliskām vērtībām.
5. Noskaidrot, vai sākotnējai EGF un TGF- β 1 koncentrācijai serumā ir ietekme uz atveseļošanās procesa gaitu.
6. Vērtēt EGF un TGF- β 1 asins seruma koncentrācijas pārmaiņu dinamiku ārstēšanas gaitā slimniekiem ar dažādām psoriāzes formām un atšķirīgu slimības smaguma pakāpi.

7. Salīdzināt divas lokālās ārstēšanas metodes: 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analogā un betametazona dipropionāta kombinācijas un kortikosteroīdu un salicilskābes preparātu iedarbību uz TGF-β1 koncentrāciju serumā slimniekiem ar norobežotām psoriāzes formām (PASI <12; BSA <10%).
8. Noskaidrot, vai psoriāzes ārstēšanā lietotām sistēmiskās darbības metodēm - šaura spektra 331 nm UVB fototerapijai un cikliski *per os* lietotam metotreksātam ir atšķirīga ietekme uz EGF vai TGF-β1 seruma koncentrācijas dinamiku atveseļošanās procesa gaitā slimniekiem ar izplatītām psoriāzes formām (PASI >12; BSA >10%).

7. Rezultātu novitāte, zinātniskā un praktiskā nozīme

Pirmo reizi Latvijā tika izstrādāta un lietota metode augšanas faktoru TGF- β 1 un EGF noteikšanai asins serumā psoriāzes slimniekiem un analizēta šo augšanas faktoru ietekme uz keratinocītu un imūno šūnu mijiedarbību.

Iegūti inovatīvi dati par TGF- β 1 un EGF koncentrāciju lielumu atšķirībām asins serumā dažādiem psoriāzes klīniskajiem variantiem.

Zinātniskajā literatūrā līdz šim nav aprakstīta TGF- β 1 un EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā, to psoriāzes ārstēšanas metožu ietekmē, kas patoģenētiski iespaido minēto augšanas faktoru izstrādi, aktivāciju vai pielietojumu audos.

Ir statistiski ticami pierādīta TGF- β 1 un EGF seruma koncentrāciju pārmaiņu saistība ar psoriāzes norises smagumu un rekonvalescences izteiktību, izvirzot šos citokīnus par indikatormarķieriem slimības aktivitātes vai ārstnieciskā efekta prognozēšanai, lai izvēlētos patoģenētiski atbilstošāku ārstēšanas metodi, kura mazinātu ārstēšanas laiku un izmaksas.

8. Literatūras apskats

8.1. Psoriāzes klīniskās un patohistoloģiskās izpausmes ādā

Vairāki ārējas vides un iekšējie endogēnie faktori bieži izraisa līdz šim latentas psoriāzes manifestāciju vai uzliesmojumi, lai gan tie nav tieši slimības izraisītāji. Pie lokālās nozīmes psoriāzi provocējošiem faktoriem pieder mehāniska audu traumatizācija, UV staru, termisks vai ķīmisks apdegums, sēnīšu infekcijas un citas slimības, kas grauj ādas veselumu. Sistēmiskas nozīmes faktori ietekmē arī psoriāzes dinamiku un izsitumu izplatību. Šo faktoru grupā ietilpst klimata īpatnības, stress un stipras emocijas, infekcijas ierosinātāji, noteikti medikamenti, alkohola lietošana un endokrīnās novirzes. (*Luba K. M. et al. 2006; McFadden J. P. et al. 2009; Yohn J. J. et al. 1990*).

Psoriātiskās plātnītes histoloģiskajā ainā izšķir tā saucamās aukstās, jeb mazaktīvās un karstās jeb aktīvās zonas. Patohistoloģiskās iezīmes auksto zonu apvidū līdzinās nespecifiskam hroniskam dermatītam un izpaužas ar epidermas akantozi, parakeratozi un lielpērēkļu mononukleāro šūnu infiltrātiem. Karstās zonas pārsvarā lokalizējas plātnītes marginālajā joslā un tām piemīt psoriāzei specifiska patomorfoloģija. Keratinocītu pastiprinātas dalīšanās dēļ aktīvajā zonā novēro epidermas tapiņu vālišveida formas elongāciju. Bazālā slānī ievērojami pieaug mitožu skaits, mitotiskajā procesā tiek iesaistītas arī suprabazālā slāņa šūnas. Suprabazālā kārtā vietām ir plānāka. Virsējos epidermas slāņos parakeratotisku kodolu atliekas mijas ar graudainā slāņa perēkļveida iztrūkumu. Psoriāzes specifiska pazīme ir polimorfukleāro leukocītu migrācija epidermā, kur tie veido spongioformas Kogoja mikropustulas, kas satur eozinofilu keratinocītu atliekas un mononukleārās šūnas. Pustulām palielinoties un izplatoties uz raga slāni, veidojas mononukleāru šūnu atliekas saturoši Munro mikroabscesi. Dermis slānī novēro pagarinātas papillas ar kapilāru vazodilatāciju un to izlocīšanos endotēlija proliferācijas dēļ, kā arī jauktu

iekaisuma šūnu infiltrātu, ko veido T limfocīti, monocīti, makrofāgi, tuklās šūnas (*Van de Kerkhof P. C. 1996; Griffin T. D. et al. 1988*).

Psoriātisko izsitumu klīniskais pamatelements ir asi norobežota eritemoskvamoza rakstura plātnīte, kam raksturīgas trīs galvenās pazīmes:

- hiperēmija;
- ādas indurācija;
- zvīņošanās.

Izsitumu izplatība, lokalizācija un minēto trīs pazīmju izteiktības variācijas nosaka psoriāzes klīnisko variantu dažādību. Patognomiska pazīme, lai gan nav obligāta, ir spongioformas pustulas eritemoskvamožu formu gadījumā un Munro mikroabscesi pie pustulozu formu gadījumā. Lai gan psoriāzei raksturīga ģenētiska predispozīcija, noteikta klīniskā varianta attīstību konkrētam slimniekam nosaka ārējās un iekšējās vides faktoru mijiedarbība (*Hartmane I. 2004; Barile S. et al. 2006*).

Psoriātiskiem izsitumiem ir raksturīgs Kebnera fenomēns - papulu erupcija psoriāzes neskartos ādas apvidos, kas pakļauti kairinājumam vai traumai. Fenomēnu skaidro ar psoriāzē neiesaistītas ādas pastiprinātu jutību pret slimības patogēnēzē iesaistītajiem imūnajiem faktoriem un endoteliālo aktivāciju (*Barile S. et al. 2006; Leong T. T. et al. 2005*).

Izšķir šādus psoriāzes klīniskos variantus:

➤ vulgārā psoriāzes sastāda 80-90% no visiem psoriāzes klīniskiem variantiem. Raksturīgas numulāras apaļas vai ovālas zvīņojošas labi konturētas plātnītes. Bieži vien tās veido policikliskus perēkļus saplūstot, vai arī anulārus elementus, regresējot no centra un saglabājot aktivitāti perifērijā. Izsitumu lokalizācija ir simetriska. Tipiskās izsitumu vietas ir ķermeņa atlieces virsmas lielo locītavu apvidū, galvas matainā daļa. Veicinošu faktoru ietekmē izsitumi izplatās arī uz pārējām ķermeņa vietām;

➤ pilienvēda psoriāzi konstatē 14-17% slimnieku. Vairumā gadījumu slimo bērni vai jaunieši. Izsitumi sākas 1-3 nedēļas pēc fokālas bakteriālas infekcijas augšējos elpceļos. Izsitumi ir simetriski, disseminēti, sīku pilienvēdīgu koši sārtu papulu veidā;

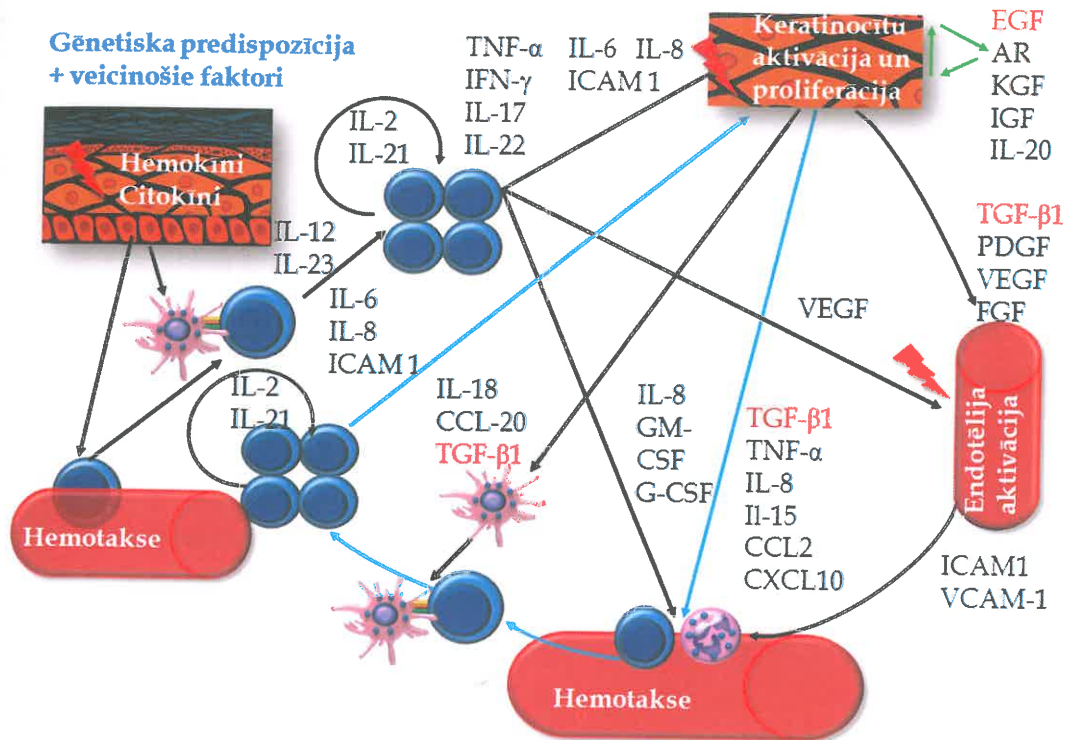
➤ plaukstu pēdu psoriāzes gadījumā izsitumi ir plaukstu palmārajās un pēdu plantārajās virsmās difūza bojājuma vai asi norobežotu perēkļu veidā. Izsitumu

apvidos bieži veidojas pastāvīgi sāpīgas plaisas, kas var būt nopietns traucēklis ikdienā;

➤ eksudatīvā psoriāzei raksturīgs ir akūts sākums, kas bieži kombinējas ar vispārējā stāvokļa traucējumiem. Izsitumu perēkļi ir ar neasām robežām spilgti hiperemēti, ļoti infiltrēti, ar biezu masīvu serozi strutainu kreveļu kārtu, nereti mitrošanu (*Christophers E. 2001; Griffin T. D. et al. 1988; Meier M. et al. 2009*);

➤ pustulozo psoriāzes klīnisko variantu grupā ietilpst palmārā un plantārā pustuloze, *acrodermatitis continua* un ģeneralizētā pustulozā psoriāze. Palmārā un plantārā pustuloze, *acrodermatitis continua* ir lokālās pustulozās psoriāzes formas. Lai gan 25% gadījumu pustulozo formu slimnieku konstatēta psoriāzes pārmantotība ģimenē, tikai nedaudziem lokālās pustulozās psoriāzes slimnieku ir tipiskie eritematoskavamosos izsitumi. Pustulozās psoriāzes lokālo formu gadījumā simetriski plaukstu pēdu ādā uz hiperēmijas fona izvietojas sterila satura sīki, sāpīgi pustulozi elementi dažādās attīstības stadijās, kas nereti kombinējas ar nagu oniholīzi vai pat pirkstu distālo falangu osteolīzi. Ģeneralizētai pustulozai psoriāzei raksturīga īpaši smaga gaita, akūts sākums un vispārējā stāvokļa traucējumi. Sāpīgiem plaša apjoma izsitumiem, bieži vien pievienojas parenhimatozo orgānu toksisks bojājums. Uz hiperēmijas fona veidojas sterilas pustulas, vēlāk, procesam zaudējot aktivitāti, notiek masīva ādas lobīšanās. Izsitumi bieži kombinējas ar gļotādas bojājumu ģeogrāfiskas mēles vai pustulozu aftu veidā. 2/3 slimnieku ģeneralizētā pustulozā psoriāze noris ar eritrodermiju. Ģeneralizētas izsitumu izplatības gadījumā āda ir stipri hiperemēta un tūskaina, ko pavada masīva zvīņošana. Ļoti plaša izsitumu apjoma gadījumā pievienojas arī vispārējā stāvokļa traucējumi. Procesam ieilgstot iespējami, iekšējo orgānu darbības novirzes līdz pat to toksiskam bojājumam (*Zelickson B. D. 1991; Christophers E. 2001*).

8.2. attēls. Šūnu mijiedarbības cikli psoriāzes gadījumā



Iveta Ivdra, 2009.g.

8.2.1. T limfocītu nosacītie imūnpatoloģiskie mehānismi

Joprojām nav izzināti visi psoriāzes patoimūnie mehānismi. Pēdējo gadu pētījumi liecina, ka galvenais patoģenēzes moments psoriāzes attīstībā ir noteikta, bet joprojām neatklāta antigēna izraisīta T limfocītu imūnā aktivācija ar sekojošu keratinocītu un endotēlija proliferāciju. T limfocīti veido lielāko daļu psoriātiskā iekaisuma infiltrāta, kas pierādā to vadošo lomu psoriāzes patoģenēzē (*Boyman O. et al. 2004; Gudjunsson J. E. et.al 2004*).

Par T limfocītu nozīmi psoriāzes patoimūno mehānismu attīstībā liecina vairāki aspekti:

- T limfocītu funkciju regulējošo HLA alēļu gēnu noteiktu polimorfisko variantu klātie palielina risku saslimt ar psoriāzi (*Veal C. D. et al. 2002*);

- imūnohistoķīmiskos pētījumos konstatēts, ka T limfocīti ir pirmās šūnas, kas sāk veidot infiltrātu, kurš psoriātiskā ādā konstatējams labu laiku pirms klīniskām izpausmēm (*Vissers W. H. et al. 2004*);
- T limfocītu aktivāciju un funkcijas ietekmējošie imūnsupresīvie medikamenti - ciklosporīns un bioloģiskie imūnkorektori - *eternacept*, *alefacept* izraisa ātru un manāmu psoriātiskā iekaisuma regresu (*Beauchesne P. R. et al. 2007*; *Larsen R. et al. 2007*);
- vairākos klīniskos gadījumos novērots, ka ar psoriāzi slimojošiem donoriem, pārstādot kaulu smadzenes no vesela recipienta, tiek izraisīta slimības simptomu izzušana. Savukārt psoriāzes slimnieku kaulu smadzeņu transplantātu pārstādot agrāk ar psoriāzi neslimojošam donoram, tiek izraisīti tās klīniskie simptomi, lai gan nav noliedzama arī iepriekš latentas formas aktivēšanās (*Gardembas-Pain M. et al. 1990*; *Woods A. C. et al. 2006*);
- SCID pelei pārstādot klīniski nemainītu ādas fragmentu no psoriāzes slimnieka un pēc tam veicot autologu tā paša slimnieka T limfocītu ievadi peles asinīs, ksenotransplantātā tiek izraisīta psoriāzei raksturīgo klīnisko un patohistoloģisko pazīmju attīstība (*Wrone-Smith T. et al. 1996*; *Nickloff B. J. et al. 1999*).

Kurš T šūnu fenotips ir tiešs patoģenētiskais psoriāzes cēlonis, nav zināms. Psoriāzes uzliesmojuma brīdī vairumam slimnieku asinīs ir T šūnu sastāva novirzes par labu palielinātam CD4+ T limfocītu jeb T līdzētājšūnu skaitam (Th - angl. *T helper lymphocytes*). CD4+ limfocītu prevalenci novēro arī psoriātisko izsitumu apvidū dermā esošajā iekaisuma infiltrātā. Savukārt epidermā un locītavu sinovijā dominējošās ir CD8+ T šūnas, jeb T citotoksiskie limfocīti (Tc - angl. *T cytotoxic lymphocytes*) (*Paukkonen K. et al. 1992*).

SCID pelei, pārstādot no psoriāzes slimnieka klīniski nemainītu ādas fragmentu, ksenotransplantātā izsitumu erupcija tika novērota tikai tad, ja bija ievadīti autologi CD4+ limfocīti, par ko liecināja arī slimībai tipiskās imūnhistoķīmiskās pazīmes - T limfocītiem raksturīgo aktivācijas marķieru CD69 un CD25 ekspresija, CD4+T šūnu klonāla proliferācija dermas slānī, kā arī CD8+ T limfocītu ekspansija un epidermotropisms. Savukārt ievadot CD8+ T limfocītus SCID peles asinīs psoriātiskie izsitumi un jebkādas limfocītu aktivācijas pazīmes ksenotransplantātā netika konstatētas (*Gilhar A., et al. 2002*).

CD4+ T limfocītu nozīmi psoriātiskā iekaisuma attīstībā pierāda arī fakts, ka CD4 monoklonālo antivielu lietošana psoriāzes slimnieku ārstēšanā izraisa ātru tās klīnisko simptomu remisiju (*Lowes M. A. et al. 2007*). Tomēr psoriāzes gaitas īpatnības HIV nēsātājiem un AIDS slimniekiem ir pretrunā CD4+ T limfocītu vadošajai lomai zvīņēdes patoģenēzē. Konstatēts, ka HIV nēsātājiem un AIDS slimniekiem, kam jūtami mazināts CD4+ T šūnu skaits, bet netiek ietekmēti CD8+ T limfocīti, psoriāze noris daudz smagāk nekā veseliem indivīdiem. Mazinoties CD4+ T limfocītu daudzumam HIV vai AIDS progresēšanas gaitā, psoriāzes gaita arī kļūst apjomīgāka un smagāka (*Mallon E. et al. 2000*).

Imūnhistoķīmiskie pētījumi liecina, ka psoriātisko papulu apvidū pirms izsitumu klīniskām izpausmēm slimības agrīnās stadijās līdz ar pirmējām CD4+ T atmiņas šūnām konstatējami arī CD8+ T limfocīti, kam raksturīgs ir izteiktis epidermotropisms, kas korelē ar ādas epidermas hiperplāziju un patoloģisku keratīnu K6, K16, K17 uzkrāšanos (*Vissers W. H. et al. 2000*). Psoriāzes gadījumā ādā pieaug tieši to CD8+ T efektoro limfocītu skaits, kuri izstrādā epidermas proliferāciju ierosinošos citokīnus - IFN- γ un TNF- α . PUVA, citostātiskas darbības medikamenti - ciklosporīns vai metotreksāts - ir vērsti uz proliferējošu CD8+ T limfocītu skaita samazināšanu. Šo ārstēšanas metožu klīniskā efektivitāte apliecina CD8+ T limfocītu nozīmi psoriāzes patoģenēzē (*Barrett K. E. et al. 1994*). Turklāt atsevišķu noteiktu MHC I klases HLA alēļu - HLA CW6, HLA B13, HLA B57, HLA B12, HLA B1, HLA B27 - pārmantotības saistība ar psoriāzes biežumu liek apsvērt CD8+ T limfocītus par iespējamiem kandidātiem psoriātiskā iekaisuma izraisīšanā (*Veal C D. et al. 2002*). Ir pieņēmumi, ka CD8+ T limfocīti, kā šūnas, kas veic efektoro funkciju atbild par psoriāzei raksturīgās epidermas hiperplāzijas attīstību, bet CD4+ limfocīti nosaka dermas iekaisuma infiltrāta veidošanos. Tā kā psoriātisko iekaisuma infiltrātu ādā veido gan CD4+ T, gan CD8+ T limfocīti, tiek uzskatīts, ka iekaisuma izraisīšanai nepieciešama abu minēto fenotipu mijiedarbība, kuras gaitā CD4+ T šūnas ir spēcīgi ierosinātāji epidermas proliferāciju izraisošām CD8+ T limfocītu efektorajām funkcijām (*Gudjonsson J. E. et al. 2004*).

T limfocītus uzkrāšanos iekaisuma vietā nosaka vairāku to virsmas glikoproteīnu ligandu un hemokīnu receptoru mijiedarbība ar dažādiem endoteliāliem adhēzijas faktoriem un apkārtējo šūnu izdalītiem hemokīniem. Iekaisuma perēklī izstrādāto citokīnu ietekmē endotēlija šūnas pastiprināti producē E un P grupas selektīnus, kas piesaista limfocītu virsmā esošās transmembrānu glikoproteīnu

molekulas. Veidojot īslaicīgu nepastāvīgu saskari ar šīm molekulām, selektīni bremsējot limfocītu plūsmu asinsvados, pietuvina tos endotēlija virsmai (Groves R. W. et al. 1991; Kulidjia A. A. et al. 2002). Psoriāzē iesaistītie T limfocīti, īpaši aktivētu atmiņas šūnu fenotips, producē hroniskām iekaisīgām ādas slimībām raksturīgu selektīnu ligandu CLA (angl. *cutaneus leucocyte antigen*) jeb CD162. CLA saistoties ar dermas virspusējā asinsvadu tīklojuma endotēlija šūnām, nodrošina selektīvu T limfocītu migrāciju tieši ādā (Fuhlbrigge R. C. et al. 1997; Santamaria-Babí L. F. 2004).

Piesaistoties endotēlija šūnu virsmai, T limfocīti tiek pakļauti vairāku hemokīnu MCP-1/CCL2, MCP-3/CCL-7, MCP-4/CCL-13, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, IP-10/CCXCL10 iedarbībai. Tos caur endotēlija virsmu izstrādā apkārtējos audos esošās šūnas, lai veicinātu limfocītu migrāciju. Hemokīnu ietekmē mainās limfocītu virsmas integrīnu molekulu - VLA-4 un LFA-1 konformācija, kas ļauj pasaistīties limfocītiem pie endotēlija šūnu adhezīvām molekulām - ICAM un VCAM, ar kuru starpniecību limfocīti šķērso endotēliju un nokļūst ādā (Groves R. W. et al. 1993; Petzelbauer P. et al. 1994). Ādas ekstracelulārā telpā T limfocīti ar to virsmā esošo α un β 1 grupas integrīnu molekulu (α 1 β 1, α 5 β 1, α 2 β 1, α 6 β 1, α 3 β 1) starpniecību piestiprinās pie noteiktiem ekstracelulārās matricē proteīniem - kolagēna I, hondroitīnsulfāta, fibronektīna, kā arī pie bazālas membrānas komponentiem - laminīna, IV kolagēna, epiregulīna, tāpēc notiek limfocītu uzkrāšanās dermā iekaisuma perēklī (Schön M. P. et al. 2003).

Ja limfocītu uzkrāšanos dermā nosaka adhēzijas molekulu ekspresija to virsmā un selektīva hemokīnu sekrēcija no ādā esošajām šūnām, to turpmākai migrācijai epidermā būtiska nozīme ir epidermas slāņu īpatnībām. Epiderma ir daudzslāņains strikti polarizēts epitēlijs ar katrai keratinocītu diferenciācijas stadijai atšķirīgu virsmas antigēnu ekspresiju. Iekaisīgu ādas slimību gadījumā novirzes keratinocītu diferenciācijā izraisa mainītu hemokīnu, kā arī virsmas molekulu ekspresiju šūnu virsmā, kuras savukārt nosaka limfocītu turpmāko izvietojumu epidermā. Proinflatōro citokīnu ietekmē pastiprināta ICAM-3 producēšana keratinocītu virsmā, kā arī normālai epidermai neraksturīgā ICAM-1 un α E(CD103) β 7 adhēzijas molekulu suprabazālā ekspresija izraisa psoriāzei raksturīgo limfocītu epidermotropismu (Pauls K. et al. 2001; Albanesi C. et al. 2007).

Psoriāzes gadījumā kā ādā, tā arī perifērās asinīs vērojamas T šūnu sastāva pārmaiņas, bet šai slimībai specifisks T limfocītu veids nav konstatēts. Th1 un Th17 limfocītu nosacītās iekaisuma reakcijas kļūst par dominējošām, ko pavada arī novirzes NK-T, Treg, TH22, atmiņas T šūnu daudzumā, funkcijās un izvietojumā. Interesanti, ka analogiskas T limfocītu sastāva spektrs asinīs un attiecīgos audos novērots arī vairāku autoimūnu slimību gadījumā.

Atmiņas T limfocīti pirmie sāk veidot iekaisuma infiltrātu, kas pierāda to nozīmi psoriāzi izraisošo patoimūno reakciju izraisīšanā (*Friedrich M. et al. 2005*). Atmiņas T šūnu tipiskā iezīme ir kopējā leukocītu antigēna izoformu CD45RA vai CD45RO ekspresija atkarībā no to aktivācijas stāvokļa. Augsta molekulārā svara izoforma - CD45RA ir raksturīga naivām neaktivētām atmiņas šūnām, bet zema molekulārā svara izoforma CD45RO - aktivētām ar noteiktu antigēnu iepriekš kontaktējošām šūnām. Psoriātisko iekaisuma infiltrātu veido CD45RO+ atmiņas šūnu fenotips, jo tikai aktivēti T limfocīti iegūst nepieciešamās virsmas molekulas, kas nodrošina to migrāciju uz iekaisuma vietu (*Chin Y. H. et al. 1990*). Aktivētu atmiņas šūnu virsmā ekspresējas arī visas T limfocītiem tipiskās virsmas molekulas pie kurām pieder CD25 (IL-2 receptors), CD2 (kostimulācijas receptors), CD69 (aktivētu T un B limfocītu marķieris), kā arī HLA DR. Samērā specifiska pazīme, kas raksturo hroniski iekaisīgu ādas slimību patoģenēzē iesaistītās atmiņas šūnas, ir CCR10 hemokīna receptora un CLA antigēna ekspresija to virsmā. CCR10 ir komplementārs bazālo keratinocītu sekretētajam CCL27 hemokīnam (*Homey B. et al. 2007; Santamaria-Babi L. F. 2004*). Psoriāzes gadījumā papildrajā dermas slānī krasi palielinās keratinocītu secernētā hemokīna CCL27 koncentrācija, kas nosaka pārmērīgu aktivētu atmiņas CD45RO+ T limfocītu migrāciju psoriāzes skartā ādā ar sekojošu masīvu proinflatōro citokīnu izdali. Sekas ir spēcīgs un momentāns imūnās atbildes uzplaisnījums pat uz vāju kairinātāju, piemēram, uz nelielu traumu Kebnera fenomena gadījumā (*Friedrich M. et al. 2009; Fuhlbrigge R. C. et al. 1997*).

Antigēna izraisītas T šūnu aktivācijas dēļ notiek atmiņas T limfocītu klonāla proliferācija, par ko liecina limfocītu noteiktu TCR β subvienību viena veida hipervariabla V β segmentu subvienību regularitātes pārsvars. Psoriāzes skartā epidermā vairums T limfocītu ekspresē TCR V β 3 un V β 11.3 subvienības, tai pašā laikā dermālī T limfocīti - TCR V β 2 un V β 6 subvienības. Vienu un to un pašu TCR V β subvienību konstatēšana ilgākā psoriāzes periodā, kā arī vairākiem slimniekiem

norāda uz kopīgu antigēnu, kuram ir nozīme slimības izraisīšanā (*Vollmer S. et al. 2001; Diluvio L. et al. 2006*).

NK-T šūnas ir īpaša T limfocītu subpopulācija, kuru virsmā tiek ekspresēti NK šūnām tipiskie virsmas marķieri - CD161 un CD94 un T šūnām raksturīgais antigēnu specifiskais TCR. Atšķirībā no T limfocītiem NK-T šūnas atpazīst vienīgi lipīdu dabas antigēnu, kas saistīts ar CDd molekulu (*Godfrey D. I. et al. 2000*). Psoriātisko izsitumu apvidū CD161+ CD94+ NK-T šūnu daudzums ir krasi palielināts, salīdzinot ar klīniski neskartu vai normālu ādu. NK-T šūnas ir iedzimtās imunitātes komponents, tādēļ iekaisuma izraisīto citokīnu izdālei tām nav nepieciešama iepriekšēja aktivācija (*Cameron A. L. et al. 2002*). Citādi ir psoriāzes gadījumā. Pētījumi ar SCID pelēm pierāda, ka psoriātiskā iekaisuma attīstību spēj izraisīt tikai tie NK-T limfocīti, kas iepriekš pakļauti imūnai aktivācijai. Ievadot asinīs klīniski vesela indivīda NK-T limfocītus SCID peles asinīs, kurai iepriekš veikta neskartā ādas fragmenta pārstādīšana no psoriāzes slimnieka, ksenotranplantātā radās psoriāzei līdzīgs nespecifisks zvīņojošs dermatīts, kāds piemīt daudzām hroniski noritošām ādas slimībām. Savukārt, ievadot NK-T limfocītus no psoriāzes slimnieka, tika izraisītas zvīņēdei tipiskās patomorfoloģiskās un klīniskās pazīmes (*Nickoloff B. J. et al. 2000; Gilhar A. et al. 2002*). NK-T limfocīti spēj intensīvi producēt Th1 citokīnus, bet nav zināms, vai šīs šūnas tieši izraisa psoriāzi, vai veic vienīgi regulatorās funkcijas. Imūnhistoķīmiskie pētījumi liecina, ka psoriātiskie NK-T limfocīti izvietojas papilārā ādas slānī dermoepidermālā savienojuma tuvumā, kas liecina par to ietekmi uz keratinocītu proliferatīvām norisēm (*Hermans I. F. et al. 2003; Wilson S. B. et al. 2003*).

Pēdējo gadu pētījumi uzsver Th17 limfocītu nozīmi psoriāzes patoģenēzē. Th17 limfocītiem piemīt spēcīgākas proinflammatorās īpašības, salīdzinot ar Th1. Tādēļ fizioloģiskās norisēs Th17 limfocīti tiek vērsti pret ekstracelulāriem patogēniem, ko nav spējuši eliminēt Th1 un Th2 limfocīti (*Lowes M. A. et al. 2008; Blauvelt A. 2008*). Psoriāzes skartā ādā dermālais iekaisuma infiltrāts satur ļoti daudz Th17 limfocītu. Eksperimentos ar dzīvniekiem konstatēts, ka pret saimnieka antigēniem sensibilizēti Th17 limfocīti izraisa smagu autoimūnu reakciju, savukārt dzīvniekiem ar reducētu Th17 šūnu skaitu sintēzi tiek aizkavēta mākslīgi izraisītu autoimūnu slimību attīstība. Th17 limfocītu nozīme pierādīta daudzu autoimūnu slimību patoģenēzē, un to daudzums tiecamaudos pieaug, slimībai progresējot (*Fouser L. A. et al. 2008*).

Th17 limfocīti secernē citokīnus - IL-22, IL-26, limfotoksīnu- β , TNF- α , IL-17A, IL-17F, kam ir cieša saistība ar psoriāzes patoģenētiskajām norisēm. Minētie citokīnu izraisa asinsvadu dilatāciju, endotēlija šūnu proliferāciju, monocītu, neitrofilu un vēl papildus T limfocītu aktivāciju, to migrāciju uz psoriātiskā iekaisuma vietu, kā rezultātā pastiprinās epidermas hiperplāzijas process (Bettelli E. et al. 2007). Th17 limfocītu specifiska iezīme ir CCR6 hemokīnu receptoru ekspresija to virsmā, ko nenovēro Th1 un Th2 šūnām. CCR6 atbilstošais ligands ir CCL20/MIP-3 α hemokīns. Tā izstrādes apjoms vairāku hronisku iekaisīgu ādas slimību gadījumā korelē ar infiltrāta ar veidošanos, kas norāda uz Th17 limfocītiem kā vieniem no galvenajiem iekaisuma infiltrāta iniciatoriem (Pène J. et al. 2008).

Psoriāzes gadījumā epidermā notiek arī Th22 limfocītu uzkrāšanās, kas raksturīga arī citām hroniskām iekaisīgām ādas slimībām. Veselā epidermā šīs šūnas nav konstatējamas. Th22 limfocītu subpopulācijas eksistence pierādīta pavisam nesnen, tādēļ tās nozīme psoriāzes patoģenēzē pagaidām vēl nav izzināta. Th22 limfocīti secernē citokīnus IL-22, TNF- α , kā arī mitogēno faktoru - FGF. Pievienojot *in vitro* Th22 supernatantu keratinocītu kultūrām, tiek pastiprināti proliferatīvie procesi, jo to izdalītais citokīns IL-22 vairākkārt pastiprina TNF- α proinflaturo ietekmi, izraisīdams spēcīgu mitogēno reakciju (Eyerich S. et al. 2009).

Treg šūnas ir vēl viena T limfocītu subpopulācija, kas pastiprināti akumulējas dermā un arī epidermā esošajā iekaisuma infiltrātā psoriāzes gadījumā. Treg limfocītu uzdevums ir kontrolēt un vajadzības gadījumā likvidēt iekaisuma reakciju norisi. Psoriātiskā ādā esošās Treg šūnas raksturo CD4, CD25^{high} (augstas afinitātes IL-2 receptora), Fox3p (transkripcijas faktora) CLA virsmas marķieri. Veidojot kontaktus ar efektorajiem T limfocītiem, IL-2 ietekmē Treg šūnas sāk proliferāciju un producē iekaisuma nomākšanai būtiskus citokīnus IL-10 un TGF- β 1. Psoriāzes gadījumā iekaisuma infiltrātā un perifērās asinīs esošām Treg limfocītiem konstatēta defektīva supresorā funkcija ar mazinātu antinflaturo citokīnu IL-10 un TGF- β 1 izdali, tāpēc pat palielināts Treg limfocītu daudzums ādā esošajā infiltrātā nespēj nomākt psoriāzē iesaistīto patoģeno šūnu proliferāciju (Zhang K. et al. 2008); Sugiyama H. et al. 2005).

8.2.2. Hiperproliferatīvas epidermas nozīme psoriāzes patoģenēzē.

Epiderma ir vieta, kur noris galvenā mijiedarbība starp divām vidēm: organisma iekšējo un potenciāli nelabvēlīgo - ārējo vidi. Keratinocītu kā epidermas komponentu galvenais uzdevums ir nodrošināt organisma strukturālo veselumu un saglabāt iekšējās vides līdzsvaru. Šo uzdevumu spēj nodrošināt tikai normāli diferencēti keratinocīti (*Segre J .A. 2006*). Psoriātiskiem keratinocītiem raksturīgas divas galvenās fenotipiskās iezīmes - imūnā aktivācija un pastiprināta proliferācija. Imūnā aktivācija nosaka psoriāzei raksturīgo iekaisuma reakciju attīstību. Savukārt pastiprināta keratinocītu proliferācija nosaka nepilnvērtīgu to diferenciaciju. Keratinocītu diferenciacijas traucējumi izraisa ne tikai epidermas strukturālu defektu, bet arī iekaisuma reakciju turpmāku attīstību un persistenci (*Albanesi C. et al. 2005*).

Keratinocīti uzskatāmi par imūnās sistēmas sastāvdaļu, jo pastāvīgi vai indukcijas ceļā tie producē vairāku veidu imūnmodulējošās molekulas - interleikīnus, augšanas faktorus, hemokīnus, virsmas signālmolekulas, kas autokrīni nosaka pašu keratinocītu augšanu un diferenciaciju, bet, darbojoties parakrīni, daudzpusīgi ietekmē imūnkompetentās, endotēlija un dermālās šūnas, veicinot vai nomācot to nosacītās iekaisuma reakcijas. Būdami imūnas sistēmas sastāvdaļā, keratinocīti piedalās psoriātiskā iekaisuma izraisīšanā un uzturēšanā (*Tonel G. et al. 2009; Nickoloff B .J. 2006*).

Atšķirībā no normālas epidermas psoriāzes gadījumā keratinocītu proliferācija turpinās arī suprabazālos slāņos. Pārmērīgas keratinocītu proliferācijas dēļ tiek aizkavēta to terminālās diferenciacijas norise. Raga slānī keratinocītu šūnās tiek saglabāti kodoli, bet epidermālo lipīdu daudzums ir samazināts un kvalitatīvi mainīts. Minēto ietekmju dēļ tiek sintezēta nepilnīga un defektīva keratīna struktūra, ko pārsvarā veido hiperproliferatīva keratīna K6 un K16 molekulas ar mazinātu saistvielas filagrīna daudzumu. Reducēta ir arī keratīna veidojošā enzīma transglutamināzes-1 izstrāde (*Jensen J. M. et al. 2009*).

Līdzīgu fenotipu epiderma iegūst, norisot tās reģenerācijai, bet atšķirībā no reparatīviem procesiem psoriāzes gadījumā tiek izjaukts epidermas homeostāzi uzturošo signālu līdzsvars, tiek pārmainīta noteiktu gēnu ekspresija, kas izraisa ilgstošu keratinocītu un imūnas sistēmas šūnu mijiedarbību un kļūst par cēloni keratinocītu imūnai aktivācijai un pastiprinātai noturīgai to proliferācijai. Psoriāzes neskartā epidermā slimībai raksturīgās klīniskās un patohistoloģiskās pazīmes nekonstatē. Tomēr atšķirībā no veselas epidermas ir novirzes biomolekulārā līmenī,

kuras izpaužas ar mainītu atsevišķu gēnu ekspresiju. Pirms izveidojušās slimībai tipiskās klīniskās izpausmes, patohistoloģiskās un klīniskās pazīmes psoriāzes neskartā epidermā attīstās pakāpeniski noteiktā secībā. Sākumā novēro pārmaiņas vienīgi ekstracelulārā matricē, kur pieaug tenascīna un sārmainās fosfatāzes daudzums, norādot uz dermālā endotēlija aktivāciju. Tam seko iekaisuma šūnu infiltrāta veidošanās endotēlija aktivācijas dēļ. Infiltrātu šajā etapā veido pārsvarā CD8+; CD5RO+, CD2+ un CD25+ T limfocīti, proti tie imunocīti, kas primāri komunicē ar antigēnu piedāves šūnām. Šai stadijā izsitumi ādā vēl neparādās, lai gan iekaisuma šūnu izdalīto citokīnu ietekmē notiek patoloģisku keratīnu - K6 un K16 ekspresija epidermā, kas ir aktivētu hiperproliferatīvu keratinocītu marķieri (*Freedberg I. M. et al. 2001; Leigh I. M. et al. 1995*). Tikai pēc tam seko palielināts hiperproliferatīvu keratinocītu skaits, kā arī NK-T un CD4+ T limfocītu uzkrāšanās epidermā, kas klīniski izpaužas ar psoriāzei raksturīgiem papuloskvamoziem izsitumiem (*Körver J.E. et al. 2006*).

Galvenie keratinocītu ierosinātāji psoriāzes gadījumā ir T limfocītu izdalītie citokīni IL-1, IL-2, IL-17, IFN- γ , un TNF- α , bet nereti to aktivācijas cēloņi ir arī dažādi alergēni, mikrobu peptīdi vai traumatiski procesi (*Albanesi C. et al. 1998; Albanesi C. et al. 2001, Wolf R. et al. 1999; Travers J. B. et al. 1999*). Normālu keratinocītu izstrādāto imunoloģiski aktīvo molekulu skaits ir neliels. Savukārt limfocīnu aktivēti keratinocīti producē ļoti daudz iekaisuma reakcijas regulējošo molekulu - VEGF, TGF- α , TNF- α , GM-CSF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-7, IL10, IL-15, IL-19, IL-20, CCL-2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10, CCL20/MIP-3 α , CCL27/CTACK, izraisot vēl papildus Th1 limfocītu, Langerhansa šūnu, neitrofilu, monocītu piesaisti un aktivāciju, jaunu iekaisuma mediatoru izdali no tiem. (*Garioch J. J. et al. 1991; de Boer O. J. et al. 1994; Pastore S. et al. 1996; Homey B. et al. 2002; Nickoloff B. J. et al. 1996; Gillitzer R. et al. 1993; Homey B. et al. 2000; Giustizieri M. L. et al. 2001*).

Tipiska aktivētu keratinocītu pazīme ir HLA-DR MHC II ekspresija to virsmā, kas rodas T limfocītu izdalīto limfocīnu IFN- γ un IL-1 ietekmē (*Aubock J. et al. 1986; Terui T. et al. 1987*). Ar HLA-DR MHC II starpniecību keratinocīti veic antigēnu piedāves funkciju, aktivējot vēl vairāk T limfocītu. Tiek izveidots noslēgts nepārtrauktu keratinocītu un limfocītu mijiedarbības cikls, kura dēļ tiek pastiprināta un uzturēta iekaisuma reakcija psoriātiskā epidermā (*Sebok B. et al. 1998*).

Keratinocīti psoriāzes skartā epidermā ekspresē arī HLA-DR struktūrai līdzīgu virsmas molekulu CD1d, ar kuras starpniecību tie veic glikolipīdu un lipīdu antigēnu piedāvi NK-T šūnām, tās aktivējot. Iekaisīgu ādas slimību gadījumā novirzes epidermas lipīdu ķīmiskajā sastāvā var izraisīt lielu skaitu NK-T limfocītu aktivāciju, kas savukārt izraisa liela daudzuma IFN- γ izstrādi no tiem un pastiprinātu keratinocītu proliferāciju minētā citokīna ietekmē (*Bonish B. et al. 2000*).

IL-1, IL-6, IGF, EGF, KGF, TGF- α , GM-CSF, IFN- γ ir spēcīgi limfocītu un pašu keratinocītu sintezēti mitogēni, kas nosaka hiperproliferatīvas epidermas attīstību (*Yano S. et al. 2008; Finch P. W. et al. 1997; Ozawa M. et al. 2005; Mann A. et al. 2001*). Visi molekulārie mehānismi, kas ierosina keratinocītu proliferāciju un tai sekojošu epidermas hiperplāziju psoriāzes gadījumā, nav izzināti. Aktuāls ir jautājums, cik lielā mērā keratinocītu dalīšanās ietekmē iekaisuma infiltrātā esošo imunocītu izdalītie augšanas faktori un cik lielā mērā proliferatīvie procesi epidermā ir pašu keratinocītu patoloģijas rezultāts. Izolētās šūnu kultūrās, kas nesatur T limfocītus, psoriātiskie keratinocīti uzrāda tādus pašus augšanas un dalīšanās rādītājus kā normāli ādas epidermocīti. Savukārt jauktās imunocītus saturošās šūnu kultūrās psoriātiski keratinocīti uz iekaisuma šūnu - T limfocītu un makrofāgu - izdalītajiem augšanu stimulējošiem faktoriem ir daudz jūtīgāki, kam cēlonis ir palielināta šiem augšanas faktoriem atbilstošo receptoru ekspresija. Tomēr tas nerada atbildi uz galveno jautājumu, vai pastiprināta keratinocītu jutība pret iekaisuma šūnu izdalītiem mediatoriem palielināta ir sākotnēji vai arī imunocītu ierosināta (*Van de Kerkhof P. C. et al. 1996; Doger F. K. et al. 2007; Ozawa M. et al. 2005*).

Salīdzinot šūnu cikla ilgumus psoriātisku un normālu keratinocītu kultūrās, konstatēts, ka psoriāzes skartā epidermā visu keratinocītu vidējais aritmētiskais dalīšanās cikla laiks ir īsāks nekā normālā epidermā. Pētījumi, kuros tika veikta mitožu iezīmēšana ar radioaktīvo jodheksouridīnu, liecina ka psoriātiskie keratinocīti nedalās ātrāk kā normālas epidermas šūnas. Pierādīts, ka psoriātiskā epidermā dalīšanās procesā katrs iesaistītais keratinocīts pilnu mitotisko ciklu iziet 36-37,5 stundās, tieši tik pat ilgā periodā kā normālas šūnas. Vienāds ir arī mitotiskā cikla visu fāžu - G1, S, G2 ilgums un to savstarpējā attiecība. Atsevišķu pētījumu rezultāti uzrāda pat pagarinātu psoriātisku keratinocītu dalīšanās cikla laiku. Nosakot Ki-67 antigēnu proliferējošās keratinocītu šūnās, konstatēts, ka normālā epidermā mitotiskam ciklam pakļautas tikai bazālā slāņa šūnas, bet suprabazālā slānī novēro tikai ļoti retas atsevišķas mitozes. Pārējās šūnas - 90-95 % no keratinocītu kopējā

skaita atrodas tā saucamajā G₀, jeb miera fāzē. Šīs šūnas nedalās un ir pilnībā un neatgriezeniski izslēgtas no mitotiskā cikla, lai vēlāk tiktu iesaistītas diferenciācijā (Van Erp P. E. et al. 1989; Van Erp P. E. et al. 1996). Psoriāzes skartā epidermā mitotiskā ciklā ir iesaistīti 80% šūnu no visiem keratinocītiem. Aktīvi dalās ne tikai bazālā slāņa šūnas. Daudzi šūnu mitozes perēkļi ir arī epidermas suprabazālos slāņos. Psoriāzes gadījumā vidējais aritmētiskais keratinocītu dalīšanas cikla laiks saīsinās, jo daudz vairāk šūnu ir iesaistītas dalīšanās procesā, salīdzinot ar veselu epidermu. Pieaugot proliferējošo keratinocītu skaitam psoriāzes gadījumā, vienlaikus tiek kavēta to diferenciācija, uz dalīšanas procesā iesaistīto šūnu rēķina (Doger F. K. et al. 2007; Van de Kerkhof P. C. et al. 1996).

Hiperproliferatīvai psoriātiskai epidermai raksturīgs palielināts tā saucamo protoonkogēnu daudzums un mainīta to attiecība. Protoonkogēni ir pašu šūnu izstrādātas regulatorās molekulas, kas nav tieši proliferācijas ierosinātāji, bet gan kontrolē dalīšanās norisi, ietekmējot šūnas ciklu, vai apoptozes iestāšanos. Mutācijas protoonkogēnos tiek uzskatītas par vienu no primāriem cēloņiem ļaundabīgu šūnu nekontrolētam vairošanās procesam, un to daudzums līdz ar malignitāti ievērojami pieaug (Falaschi A. et al. 2010; Cotter T. G. 2009; Butt A. J. et al. 2008). Tomēr audzēju šūnām raksturīgās onkogēnu mutācijas psoriātiskos keratinocītos tiek apšaubītas. Novirzes onkogēnu sastāvā psoriāzes slimnieku epidermā nav tik izteiktas kā maligniem procesiem, bet keratinocītu pārmērīga dalīšanās atšķirībā no ļaundabīgo audzēju šūnām ir atgriezeniska (Batinac T. et al. 2004; Helander S. D. et al. 1993). Tas liecina, ka patoloģisku keratinocītu dalīšanos psoriāzes gadījumā izraisa citi patoģenētiskie mehānismi, nekā tie, kas izsauc audzēja šūnu nekontrolētu vairošanos. Tiek uzskatīts, ka mainīta onkogēnu ekspresija psoriāzes gadījumā nav sākotnējais iemesls keratinocītu hiperproliferācijai, bet ir iekaisuma infiltrātā esošo imunocītu izdalīto augšanas faktoru sekas. Vispirms šīs regulējošās molekulas tiek izstrādātas kā kompensatorais mehānisms atbildei uz keratinocītu pārmērīgu proliferāciju. Turpmāk mainītais protoonkogēnu molekulu daudzums var pastiprināt jau tā izteikto keratinocītu pārmērīgo dalīšanos (Elder L. T. et al. 1995).

p53 ir viens no protoonkogēniem, ko pastiprināti producē keratinocīti psoriāzes skartā epidermā. Ļaundabīgu audzēju gadījumā intensīva mutanta p53 onkogēna ekspresija kombinējas ar nekontrolētu šūnu dalīšanos un izraisa mutāciju skaita turpmāku pieaugumu. Normāli p53 ir transkripciju regulējošs faktors, kas pārtrauc šūnu mitozī G1 un G2 fāzē, ja dalīšanās gaitā tiek bojāta kodola DNS struktūra

(Joerger A.C. et al. 2008). Normālam p53 protoonkogēnam atšķirībā no tā mutantās formas ir īss pussabrukšanas periods. Tādēļ tas klīniski veselā epidermā konstatējams nelielā daudzumā, parasti tikai bazālos keratinocītos. Psoriāzes skartā epidermā p53 protoonkogēna daudzums nav tik liels kā ļaundabīgo audzēju šūnās, bet atšķirībā no normālas epidermas, tas konstatējams palielinātā daudzumā ne tikai bazālā arī suprabazālā epidermā, atbilstoši vietām, kur notiek keratinocītu dalīšanās. Psoriāzes gadījumā konstatēta tieša proporcionalitāte starp proliferācijā iesaistīto keratinocītu skaitu un p53 protoonkogēna daudzumu epidermā (Baran W. et al. 2005). Tiek uzskatīts, ka psoriātiskā epidermā ekspresējas tikai nemutantā p53 onkogēna forma, kas ir aizsargmehānisms, lai pasargātu pastiprināti proliferējošu epidermu no mutāciju veidošanās (Molès J. P. et al. 1993).

Psoriātiski keratinocīti ir rezistenti pret apoptozi, jeb ieprogrammētu šūnu bojāeju. Tas kļūst par cēloni šai slimībai raksturīgai epidermas hiperplāzijai. Normālā epidermā virspusējo epidermas kārtu keratinocīti pakļauti apoptozei un tā ir stingri koordinēta ar šūnu atjaunošanos bazālā slānī. Līdzsvars starp apoptozes norises pakāpi un keratinocītu dalīšanos ir viens no mehānismiem, kas pasargā epidermu no patoloģiskas sabiezēšanās (Kawashima K. et al. 2004). Šūnu apoptozi nosaka tās veicinošo un kavējošo molekulu dinamiska mijiedarbība. Konstatēts, ka psoriātiskās epidermas hiperplāzijas pakāpe korelē ar atsevišķu apoptozi kavējošo molekulu - bcl-xL un bcl-w pastiprinātu producēšanu un vienlaikus mazinātu to veicinošo molekulu - bak, bcl-xS skaitu (Nuñez G. et al. 1994; Yamamoto T. et al. 2003; Batinac T. et al. 2007). Turpretim dažu apoptozi ierosinošo molekulu, piemēram, bax, Fas daudzums psoriātiskā epidermā pieaug, bet bcl2, kas saistāma ar nekontrolējamu ļaundabīga epitēlija proliferāciju apoptozes aiztures dēļ, psoriātiskā epidermā vispār nav konstatējama. Tā ka psoriāzes gadījumā nepastāv vienotas likumsakarības, kas ietekmētu apoptozi veicinošo un kavējošo molekulu daudzuma dinamiku, tiek uzskatīts, ka novirzes apoptozi regulējošo molekulu izstrādē ir sekundārs Th1 limfocītu izdalīto augšanas faktoru stimulācijas rezultāts, bet nevis primāras pārmaiņas ar keratinocītu proliferāciju saistītu gēnu sistēmās. *In vitro* pētījumi liecina, ka daži no iekaisuma infiltrātā izdalītiem citokīniem, piemēram, IFN- γ un TNF- α vai IL-1 stimulē tieši apoptozi veicinošo molekulu Fas, bcl-x, bax izstrādi psoriāzes gadījumā, bet šūnu bojāejas vai citotoksitātes histoloģiskās pazīmes epidermā netiek konstatētas (Koçak M. et al. 2003). Pierādīts, ka tās apoptozes regulējošās molekulas, kas atbild par iepriekš programētu šūnu nāvi, ekspresējoties pārmērīgā daudzumā

psoriāzes gadījumā izraisa nevis hiperproliferatīvo keratinocītu bojāeju, bet gan veicina iekaisuma pastiprināšanos. Pētījumos ar SCID pelēm, kam tika pārstādīta klīniski nemainīti ādas bioptāti no psoriāzes slimniekiem, mākslīgi ievadītu citokīnu IFN- γ un IL-1 nosacīta pārmērīga FAS ekspresija izraisīja T-NK vai NK šūnu aktivāciju ar sekojošu TNF- α producēšanu, bet ne keratinocītu apoptozes iestāšanos (Wrone-Smith T. et al. 1995; Gilhar A. et al. 2006).

AP-1 ir vēl viena epidermas gēnu transkripciju regulējoša molekula, kuras ekspresiju psoriāzes gadījumā ietekmē iekaisuma infiltrāta citokīni. AP-1 struktūru veido dažādu Jun un Fos subvienību homo- vai heterodimēru vairāki iespējamo kombināciju varianti. AP-1 ir izteikti universāls transkripcijas faktors, jo katrs no dimēru variantiem nodrošina atšķirīgu gēnu regulāciju. Epidermā AP-1 atbild par to gēnu transkripciju, kuri saistīti ar keratinocītu proliferācijas diferenciacijas un apoptozes norisēm (Ma S. et al. 1997; Shaulian E. et al. 2003). AP-1 ir ļoti būtisks tieši keratinocītu terminālās diferenciacijas stadijā, jo nosaka šim posmam nepieciešamo gēnu produktu - transglutamināzes 1, involukrīna, profilagrīna, keratīna-1 transkripciju (Mehic D. et al. 2005). Psoriāzes gadījumā pieaug proliferējošo keratinocītu skaits, tādēļ to AP-1 dimēru daudzums, kas regulē diferenciacijai nepieciešamos gēnu produktu izstrādi, ir relatīvi nepietiekams (Wang Y. N. et al. 2003). Savukārt TNF- α , kas ir viens no vadošiem citokīniem psoriātiskā iekaisuma attīstībā, nosaka keratinocītu proliferāciju veicinošu AP-1 c-Jun un c-Fos subvienību pastiprinātu ekspresiju epidermas bazālā un suprabazālā slānī (Mehic D. et al. 2005).

Psoriāzes skartā ādā tiek konstatētas arī novirzes integrīnu molekulu subvienību izvietojumam keratinocītu virsmā, un tas ir vēl viens būtisks epidermas proliferāciju izraisošs faktors (Pellegrini G. et al. 1992). Integrīni ir heterodimēriski transmembrāni receptori, kas nosaka savstarpējos šūnu kontaktus un adhezīvās īpašības, kā arī saskarsmi ar bazālo membrānu un ekstracelulārās matricēs struktūrām. No šūnu savstarpējās saskarsmes un mijiedarbības ar ekstracelulāro vidi atkarīgi to migrācijas, proliferācijas un diferenciacijas kontroles mehānismi, kas ir būtiski un nepieciešami epidermas iekšējās vides un normālu funkciju saglabāšanai (Ruoslahti E. 1999). Katru integrīna molekulu veido divas atšķirīgas olbaltumvielu subvienības, ko apzīmē kārtas skaitļiem un grieķu burtiem - α vai β . Normālā epidermā katram integrīnu veidam ir stingri noteikts izvietojums un polaritāte

attiecībā pret šūnas virsmu. Tā piemēram, $\alpha 2\beta 1$ un $\alpha 3\beta 1$ integrīni izvietoti bazālā un suprabazālā keratinocītu sānu malās, nodrošinot starpšūnu kontaktus. Savukārt $\alpha 6\beta 4$ integrīni ir tikai bazālā apakšējā slāņa hemidesmosomās iepretim bazālās membrānas mikrofilamentu nobeigumiem, nodrošinot keratinocītu adhēziju pie tiem (*Giancotti F. G. et al. 1999; De Luca M. et al. 1994*). Psoriātiskiem keratinocītiem ir mainīta integrīnu molekulu struktūra un izvietojums uz to virsmas. Apakšējā slāņa psoriātiskiem keratinocītiem iztrūkst ar bazālo membrānu kontaktējošais hemidesmosomu $\alpha 6\beta 4$ integrīns. Papildus konstatē $\beta 4$ subvienības sakopojumus visos epidermas slāņos. Tiek novērota arī vairāku subvienību pārgrupēšanās, izveidojot jaunas netipiskas integrīnu dimēru kombinācijas, kā piemēram, $\alpha 5\beta 1$ vai $\alpha 1\beta 4$. Patoloģiska un haotiska integrīnu izvietojuma dēļ psoriāzes gadījumā, nenotiek efektīva signālu apmaiņa starp šūnām un ekstracelulāro matrici. Sekas ir keratinocītu migrācijas, diferenciācijas un dalīšanās kontroles zudums, kam seko pastiprināta epidermas šūnu dalīšanās bazālajā slānī un psoriāzei raksturīgu proliferējošu keratinocītu perēkļu izveide suprabazālās kārtās (*Marchisio P. C. et al. 1991*).

Novirzes integrīnu molekulu izvietojumā un struktūrā psoriātiskā ādā konstatējamas jau pirms tās tipiskajām klīniskām un patomofoloģiskām izpausmēm - papuloskvamoziem izsitumiem un iekaisuma šūnu infiltrāta. Līdzīgas pārmaiņas integrīnu molekulu struktūrā un izvietojumā tiek novērotas arī reģenerējošā epidermā, kas liecina par labu tam, ka psoriāzei raksturīgā integrīnu molekulu ekspresiju keratinocītu virsmā nav ģenētiski nosacīta, bet gan drīzāk uzskatāma par agrīnu atbildes reakciju limfocītu izdalītiem citokīniem pēc to primārā kontakta ar antigēnu piedāves šūnām (*Bata-Csorgo Z. et al. 1998*). Kopumā mainīts integrīnu spektrs psoriāzes gadījumā vērtējams par nespecifiskas atbildes izpausmi, jo tas konstatēts arī vīrusu inficētu keratinocītu kultūrās, normālā fetālā epidermā, kā arī ādas bazālās un plakanšūnu adenokarcinomās - proti audos, kur notiek aktīva keratinocītu proliferācija un ierobežota vai kavēta to diferenciācija (*Reuter J. A. et al. 2009; Adams J. C. et al. 1991*).

8.2.3. Antigēnu piedāves šūnu nozīme psoriātiskā iekaisuma izraisīšanā

Psoriāzes skartā ādā konstatēts ievērojams dendrītisko šūnu daudzuma pieaugums, kā arī mainīts to izvietojums un krasi palielināta to funkcionālā aktivitāte (*Nakamura K. et al. 1996*). Dendrītiskās šūnas veic antigēna piedāves funkciju T limfocītiem.

Traucēta dendrītisko šūnu funkcija nosaka vairāku autoimūnu slimību attīstību, pie kurām pieder sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts, Šēgrēna sindroms un multiplā skleroze (*Cravens P. D. et al. 2002*). To, ka antigēnu piedāves šūnas ir viens no būtiskākiem posmiem psoriātiskā iekaisuma izraisīšanā, pierāda bioloģisko imūnkorektoru *efalizumab* un *alefacept* ārstnieciskā efektivitāte, kuru darbība izjauc patoģenētiski nozīmīgo saikni starp dendrītiskām šūnām un T limfocītiem (*Chamian F. et al. 2004; Albanesi C. et al. 2010*).

Par psoriāzei atbilstošo iekaisuma reakciju attīstību atbild vairāki dendrītisko šūnu fenotipiskie varianti, pie kuriem pieder dermā esošās CD11c+ mieloīdās dendrītiskās šūnas, Langerhansa šūnas, kā arī plazmoīdās dendrītiskās šūnas (*Hunger R. E. et al. 2004; Randolph G. J. et al. 1998; Cella M. et al. 1999*). Veselā ādā Langerhansa šūnas izvietojas pārsvarā epidermā, bet CD11c+ mieloīdās dendrītiskās šūnas - nelielā skaitā dermā. Savukārt psoriātisko papulu apvidū imūnhistoķīmisko marķējumu metodes pierāda abu iepriekš minēto šūnu fenotipu pastiprinātu iezīmēšanos visos epidermas slāņos (*Nestle F. O. et al. 1995*). Psoriātisko papulu apvidos arī konstatēts liels daudzums veselai ādai netipiskās plazmoīdās dendrītiskās šūnas (*Nestle F. O. et al. 2005*). Plazmoīdo dendrītisko šūnu daudzums īpaši pieaug psoriāzes neskartā ādā, kas liecina par to nozīmi psoriātisko papulu attīstībā. (*Cella M. et al. 1999*). Tiek uzskatīts, ka plazmoīdās dendrītiskās šūnas neveic tiešu T limfocītu aktivāciju, bet gan galvenokārt pilda regulatorās funkcijas, aktīvi producējot citokīnus INF- γ un TNF- α (*McKenna K. et al. 2005*).

Pēc saskares ar antigēnu T limfocītu izdalīto citokīnu IL-1 un TNF- α izraisīta e-kadherīnu zuduma rezultātā dēļ dendrītiskās šūnas atstāj ādu un nokļūst limfoīdos audos, kur veic antigēna piedāves funkciju T šūnām un to aktivāciju, kā arī izdala citokīnus TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-13, IL-15, IL-23 citu imunocītu piesaistei un proliferācijas to ierosināšanai (*Satthaporn S. et al. 2007*).

Pilnīgi nobriedušas dendrītiskās šūnas fenotips veidojas tikai limfoīdos audos pēc saskares ar T limfocītiem. Tomēr psoriāzes gadījumā ādā vairums dendrītiskās šūnas nobriedušā stāvoklī atrodas tieši ādā. Tas skaidrojams ar to, ka antigēni psoriāzes gadījumā imunocītiem tiek piedāvāti ne tikai limfmezglos, bet arī ādā esošajiem CD45A+ CLA+ atmiņas T limfocītiem, izraisot masīvu to proliferāciju, tādēļ pastiprinās pārējo imunocītu efektorās funkcijas (*Krueger, J. G. et al. 2002*).

Palielināts nobriedušu dendrītisko šūnu skaits psoriātiskā epidermā izraisa veselu virkni ar iekaisumu saistītu citokīnu TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-

12, IL-13, IL-15, IL-23 pārmērīgu producēšanu. Tā ietekmē notiek pastiprināta keratinocītu un limfocītu proliferācija, kas uztur iekaisumu psoriāzes skartā ādā. Nemitīgi piedāvājot epidermālas un eksogēnas izcelsmes antigēnus T limfocītiem, dendrītiskās šūnas izraisa to ilgstošu stimulāciju un aktivāciju, saglabājot psoriātiskā iekaisuma ilgstošu persistenci (Lowes M. A. et al. 2007). Psoriātisku keratinocītu klātienē *In vitro* kultivētām Langerhansa šūnām novēro arī agrīnu nobriedušas dendrītiskās šūnas fenotipa parādīšanos, pastiprinātu Th1 limfocītu stimulējošo citokīnu producēšanu, it īpaši IL-12, kas norāda uz keratinocītu potenciālo antigēnu nozīmi psoriātiskā iekaisuma izraisīšanā (Nestle F. O. et al. 1994; Gudjonsson J. E. et al. 2004).

Dendrītisko šūnu izraisīta CD8+ citotoksisko T limfocītu šķērseniskā aktivācija ir viens no galveniem mehānismiem, kas izraisa CD8 citotoksisko limfocītu uzkrāšanos epidermā un sinovijā psoriāzes gadījumā. Klasiskajā gadījumā CD8+ limfocītu ierosināšanu izraisa antigēna-MHC I komplekss uz tiecamšūnas virsmas bez antigēnpiedāves šūnu starpniecības. Šķērseniskās aktivācijas gadījumā dendrītiskās šūna pati uzņem antigēnu no tiecamšūnas, precesē un veic tā piedāvi CD8+ citotoksiskajiem limfocītiem saistītu ar MHC I molekulu. Tiek uzskatīts, ka dendrītisko šūnu nosacīta CD8 limfocītu šķērseniskā aktivācija nodrošina psoriātiskā procesa hronizāciju un persistenci (Paukkonen K. et al. 1992; Melief C. J. et al. 2003). Piemērs ir pilienveida psoriāzes transformēšanās par hroniski noritošu vulgāro psoriāzi. Streptokoku izraisītas rīkles infekcijas gadījumā ar psoriāzi predisponētam indivīdam ar ādas keratīniem krusteniski reaģējošs streptokoka antigēns, piesaistoties dendrītiskām šūnām, no gļotādām tiek pārņests uz ādu, kur minētais streptokoku peptīds MHC II kompleksa veidā tiek piedāvāts CD4+ T limfocītiem, izraisot dendrītisko šūnu aktivāciju. Streptokoka antigēnam piemīt krusteniska reakcija ar ādas keratīniem to līdzīgās aminoskābju secības dēļ, kas turpmāk ierosina autoreaktīva procesa attīstību. Aktivētās dendrītiskās šūnas sāk piedāvāt ar MHC I kompleksu saistītus streptokoka peptīdam līdzīgos keratīna antigēnus CD8+ T citotoksiskiem limfocītiem. Pēc saskares ar keratīna autoantigēnu aktivētie CD8+ citotoksiskie limfocīti migrē uz limfmezgliem, kur ierosina vēl papildus efektoro CD4+ un CD8+ limfocītu iesaisti psoriātiskā iekaisumā (Leung D. Y. et al. 1995).

8.2.4. Ģenētisko faktoru nozīme T limfocītu un keratinocītu mijiedarbībā .

Psoriāzes etioloģija ir multifaktoriāla ar heterogēnu pārmantotību. Tās klīnisko manifestāciju nosaka noteiktu gēnu alēļu kombinācija un dažādu nelabvēlīgu ārējās vides faktoru mijiedarbība. Pastāv uzskats, ka psoriāzi noteicošo alēļu esamība genomā sākumā atbild par psoriāzes latentas formas attīstību. Vēlāk iedarbojoties ārējās un iekšējās vides nelabvēlīgiem faktoriem, kompensatoro gēnu darbība noteiktā brīdī kļūst nepietiekama, lai neitralizētu psoriāzi veicinošo alēļu aktivitātes un aizkavētu slimības manifestāciju (*Shiina T. et al. 2009, Elder J. T. et al. 2006*). Par iedzimtības nozīmi psoriāzes etioloģijā liecina noteiktu gēnu alēļu pārmantotības korelācija ar psoriāzes saslimstību, kā arī augsts konkordances jeb saistītās iedzimšanas rādītājs dvīņiem (*Gudjonsson J. E. et al. 2003*).

Konkrēti psoriāzi izraisošie gēni nav konstatēti, bet pierādīts, ka noteiktu gēnu alēļu klātesamība vai to kombinācijas nosaka lielāku saslimšanas risku. Šobrīd atklāti 19 par psoriāzes manifestāciju atbildīgi gēnu lokusi, kas apstiprina psoriāzes ģenētiskās pārmantotības heterogēno raksturu. 10 no tiem apzīmē ar PSORS (angl. *psoriasis susceptibility*), numurējot ar kārtas skaitļiem 1-10 atkarībā no to atklāšanas secības (*Pietrzak A. et al. 2008*). PSORS 2-10 konstatēti izolētās populācijās vai nelielos ģeogrāfiskos reģionos, un to kopsakarība ar psoriāzes biežumu ir maz pētīta (*Bowcock A. M. et al. 2005*) PSORS 1 ir vienīgais no lokusiem, kam pierādīta cieša saistība ar psoriāzes ģenētisko pārmantojamību, un šis lokuss plaši izplatīts globālajā populācijā. PSORS1 lokusu konstatē 35-45% psoriāzes slimnieku. To veido 300 kb garš reģions, kas lokalizējas 6 hromosomas īsā pleca 21 segmentā - 6p21. Te ietilpst audu saderības kompleksa HLA, kā arī keratinocītu diferenciāciju un proliferāciju regulējoši gēni (*Valdimarsson H. 2007*).

MHC ietilpstošie HLA gēni ir visvairāk pētītā genoma vieta saistībā ar psoriāzes pārmantojamību ģimenē. Konstatēts, ka HLA-A11, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-DR7 antigēnu nēsātājiem ir lielāka iespēja saslimt ar psoriāzi, bet HLA-B17, HLA-B27, HLA-CW6, HLA-B38, HLA-B39, HLA-DR3, HLA-DR4 alēļu nēsātājiem - ar psoriātisko artrītu (*Cassia F. F. et al. 2007; Elder J. T. 2006, Ikaheimo I. et al. 1996*). Pierādīts, ka noteiktu alēļu klātesamība genomā nosaka agrāku psoriāzes sākumu un smagāku tās gaitu. Mehānisms, kādā veidā tas tiek regulēts, nav izzināts. Visciešākā korelācija ar psoriāzes izpausmēm konstatēta psoriātiskā artrīta noteicošai alēlei HLA-Cw6 (*Rahman P. et al. 2005*). Novērots, ka HLA-Cw6 pozitīvu psoriāzes slimnieku CD8+ limfocīti ievērojami spēcīgāk reaģē uz keratīnu 17 un streptokoku

antigēnu nekā HLA-Cw6 negatīvu slimnieku CD8+ limfocīti. Pastāv arī uzskats, ka par psoriāzes attīstību atbild PSORS1 lokusā izvietotu ar keratinocītu diferenciaciju un proliferāciju saistītu gēnu - CCHCR1 un CDSN - darbības traucējumi, bet HLA uzskatāmi vienīgi par marķieriem saistītās iedzimtības dēļ, ko nosaka to tuvais izvietojums (Elder J. T. 2006).

8.2.5. Superantigēnu nozīme T limfocītu nosacītu iekaisuma reakciju izraisīšanā.

Salīdzinot dažādas etniskās grupas, ir konstatēta cieša korelācija starp psoriāzes izplatību un vēsturisko mirstību no streptokoku sistēmiskām infekcijām. Ar psoriāzi visbiežāk slimo populācijās, kuru pagātnē bijuši streptokoku infekcijas izplatībai labvēlīgāki apstākļi - mērens mitrs klimats un urbanizēta vide. Pastāv hipotēze, ka psoriāzei atbilstošs genotips, nosakot alternatīvu organisma atbildes reakciju un tai sekojošu augstāku pretestību sistēmiskām streptokoku infekcijām, vēsturiski izraisījis selektīvu psoriāzei predisponēti indivīdu skaita pieaugumu konkrētā populācijā (McFadden J. P. et al 2008).

Pilienvēda psoriāzes pirmreizēja klīniskā manifestācija vai tās uzliesmojums bieži sākas pēc neseno pārslimotas A grupas streptokoku izraisītas rīkles infekcijas. Vairākas streptokoka virsmā esošās molekulas: pirogēnais eksotoksīns B (SPE-B), pirogēnais eksotoksīns C (SPE-C), M proteīns, mitogēnais faktors (MF) ir iedarbīgi superantigēni, kas izraisa T limfocītu klonālu proliferāciju. Superantigēna īpašības konstatētas arī *Staphylococcus aureus* izdalītiem eksotoksīniem SEB un TSST, ko konstatē 50% psoriāzes slimnieku ādas virsmā (Weisenseel P. et al. 2002). Atšķirībā no klasiskajiem antigēniem superantigēni kontaktē ar MHC molekulu ārpus to piesaistes rievās, apejot precesēšanas mehānismus antigēnu piedāves šūnās. Ja šāds superantigēna MHC komplekss kontaktē ar atbilstošu TCR receptora β ķēdes hipervariāblo segmentu, notiek masīva limfocītu aktivācija un klonāla proliferācija, kas 10-100 reizi pārsniedz klasiskā antigēna aktivēto limfocītu skaitu. Palielināts limfocītu daudzums izpaužas ar pastiprinātu iekaisuma mediatoru daudzuma izdali (Skov L. et al. 2000; Diluvio L. et al. 2006).

A grupas β -hemolītiskā streptokoka izdalītā SPE-C ietekmē pilienvēda psoriāzes gadījumā ādā notiek TCR V β 2+ limfocītu selektīva klonāla proliferācija. Bez T limfocītu proliferācijas un aktivācijas streptokoku superantigēni izraisa arī

pastiprinātu CLA ekspresiju T limfocītu virsmā, kas veicina iekaisuma šūnu selektīvu migrāciju ādā. A grupas hemolītiskā streptokoka superantigēnu ietekmē klonālai proliferācijai tiek pakļauti gan CD4+, gan CD8+ T limfocīti. Streptokoki kā intracelulāri parazīti ilgstoši var persistēt epitēlija šūnās un makrofāgos, nosakot to nēsāšanu, vai izraisīt recidivējošas infekcijas. Tādējādi streptokoks kā intracelulārs antigēns saistīts ar MHC I molekulu var tikt piedāvāts arī CD8+ limfocītiem un ierosināt to proliferāciju (*Torres B. A. et al. 2001*).

Nav noskaidrots konkrēts mehānisms, kādā veidā superantigēni varētu sagraut imūno toleranci un veicināt autoreaktīvu imunocītu klonu attīstību. Viena no iespējām ir, ka superantigēni var aktivēt jau esošus snaudošus autoreaktīvus T limfocītus, kas tālāk turpina proliferāciju autoantigēna klātienēs dēļ. Nevar izslēgt arī superantigēna nosacītu reaktīvu T limfocītu proliferāciju, kuri turpmāk krusteniski reaģē uz organisma autoantigēniem. Abos gadījumos atkārtota saskare ar vienu un to pašu vai radniecīgu antigēnu var izraisīt hronisku autoimūnu reakciju uzliesmojumus. Tiek uzskatīts, ka vulgārās psoriāzes gadījumā streptokoku superantigēni aktivē T limfocītus, kas turpmāk krusteniski reaģē ar ādā esošajām struktūrām, radot masīvu autoreaktīvu T limfocītu proliferāciju (*Yokosuka T. et al. 2010; Skov L. et al. 2000; Dustin M. L. et al. 2001*). Par to liecina vairāki psoriāzes etiopatogēnētiskie momenti:

- 60% psoriāzes slimnieku ir HLA-Cw6 alēles nēsātāji, un tikai 15% šī alēle konstatēta vispārējā populācijā. Streptokoka infekcijas veicinātu psoriāzes uzliesmojumu biežāk novēro tieši HLA-Cw6 alēles nēsātājiem, kas norāda uz iespējamu kopīgu epitopu potenciālam autoantigēnam un streptokoka molekulām (*Rahman P. et al. 2005; Elder J. T. 2006, Weisenseel P. et al. 2002*);
- konstatēta plaša aminoskābju secības homoloģija starp 1. tipa keratīnu un streptokoku M proteīnu. Normālā ādā 1.tipa keratīnu - K14, K16, K17 ekspresija ir ļoti neliela. Jūtams šo keratīnu daudzuma pieaugums tiek novērots iekaisīgu ādas slimības gadījumā. Psoriāzes uzliesmojuma stadijā asinīs tiek konstatēts uz streptokoku M proteīnu un I tipa keratīniem reaģējoši T limfocīti Savukārt remisijas periodā to daudzums mazinās (*Gudjonsson J. E. et al. 2004*);
- vulgārās psoriāzes gadījumā papildus streptokoka antigēna izraisītai Vβ2+ limfocītu proliferācijai notiek arī Vβ3+, Vβ11.3+ un Vβ13.21+ T limfocītu klonāla ekspansija, iespējams, autoantigēnas stimulācijas dēļ (*Skov L. et al. 2000*);

- krustenisko reakciju esamību apstiprina arī *in vitro* pētījumi, kuros no psoriāzes slimniekiem iegūti CLA+ CD8+ T limfocīti izdala IFN- γ un TNF- α 1.tipa keratīnu klātbūtnē, bet veselu indivīdu CLA+ CD8+ T limfocīti - tikai streptokoku M proteīna klātbūtnē (*Santamaria-Babí.L.F et al. 2004*).

Izmantojot PĶR vīrusu noteikšanai, konstatēts, ka puse psoriātisku keratinocītu kultūra ir HPV vīrusu pozitīvas, no kuriem dominējošais ir HPV5. Nav zināms vai T limfocītu izdalītie citokīni TNF- α , IFN γ , IL-17 veicina latentā psoriāzei nekaitīga HPV5 vīrusa genoma ekspresiju, palielinot tā noteikšanas izredzes, vai arī HPV5 atzīstams par superantigēnu, kas aktivē T limfocītus ar sekojošu iekaisuma reakcijas ierosināšanu. Konstatēts, ka tā izdalītie onkoproteīni var pastiprināt jau T limfocītu ierosinātu keratinocītu proliferāciju un aktivēt vēl papildus imunocītus. Interesants ir fakts, ka cilvēka gēns, kas atbildīgs par HPV 5 vīrusa uzņēmību, lokalizējas blakus gēniem, kas saistīti ar psoriāzes ģenētisko pārmantotību (*Simeone P. et al. 2005*).

8.3. Psoriātiskā artrīta patoģenētiskie aspekti

Psoriātiskā artrīta cēlonis nav zināms. Tie uzskatīts, ka psoriātiskā artrīta attīstību nosaka poligēniska ģenētiska pārmantotība kombinācijā ar veicinošajiem faktoriem, pie kuriem pieder trauma, bakteriāli un vīrusāli patogēni, monotonas regulāras locītavu kustības. Magnētiskās rezonanses izmeklējumu, kā arī autopsiju dati liecina, ka agrīnās stadijās psoriātisko artrītam ir raksturīgs tikai sinovīts un entezīts. Entezīts ir saistaudu iekaisums vietā, kur saites, locītavu somiņa un muskuļu cīpslas piestiprinās pie kaula. No šīm struktūrām iekasums pāriet uz kaulplēvi, kaulu, skrimšļaudiem izraisot erozīva artrīta attīstību, un vēlāk arī uz muskuļu cīpslām un fascijām, nosakot psoriātiskam artrītam tipiskā daktilīta, jeb pirkstu kustību aparāta iekaisuma veidošanos (*Benjamin M. et al. 2009; Krueger G. G. 2002*).

Psoriātiskam iekaisumam ādā un locītavās ir līdzību kapilāru morfoloģijā, infiltrātā sastāvā, proliferatīvos procesos, kā arī augšanas faktoru un neiromediatoru izstrādē. Sinovija un periartikulāros audos veidojas perivaskulārs imunocītu infiltrāts ar T limfocītu dominanci, kuru izdalītie citokīni izraisa sinovija epitēlija proliferāciju, un transformāciju no vienkārtaina par daudzslāņainu. Atšķirībā no psoriātiskas dermas sinovija audos noteicošie ir nevis CD4+, bet gan CD8+ T limfocīti ar CD45O+ aktivētu atmiņas šūnu fenotipu, kas vairāk atgādina infiltrātu epidermā psoriāzes

gadījumā (*Stoll M. L. et al. 2006*). Par CD8+ T limfocītu nozīmi psoriātiskā iekaisuma attīstībā liecina sekojoši fakti:

- psoriātiskā artrīta cieša saistība ar HLA I klases antigēnu pārmantojamību (*Rahman P. et al. 2005*);
- HIV/AIDS slimniekiem, neraugoties uz ievērojami samazinātu CD4+ limfocītu skaitu, psoriātriskais artrīts ir biežāk un ar smagāku gaitu (*Mallon E. et al. 2001*);
- locītavu šķidrums un periartikulāros audos konstatē limfocītu TCR Vβ subvienības oligoklonālu ekspresiju, un biežāk tā ir CD8+ limfocītiem, kas norāda uz iespējamu antigēnu, visdrīzāk autoantigēnas izcelsmes (*Costello P. J. et al. 2001; Tassiulas I. et al. 1999*).

Ņemot vērā CD8+ T limfocītu attiecību locītavu audos un perifērajās asinīs, tiek uzskatīts, ka minētais autoantigēns ekspresējas locītavas sinovija apvalkā vai entezijā. Kopumā ir konstatēti vairāki desmiti TCR oligoklonālas ekspresijas varianti, kas izslēdz kopēju psoriātiskā artrīta izraisošu antigēnu dažādiem slimniekiem. Seronegatīvas artropātijas, tai skaitā psoriātiskā artrīta patoģenēzē būtiska nozīme ir arī infiltrātā esošiem makrofāgiem un neitrofilēm, kas iekaisuma citokīnu ietekmē izdala matriksa metaloproteināzes, izraisot kolagēna destruktiju skrimšļos un kaulaudos (*Tassiulas I. et al. 1999; Stoll M. L. et al. 2006*).

Patohistoloģiski sinovija izmeklējumi uzrāda izlocītu, trauslu, nepilnīgu kapilāru tīklojumu, līdzīgu tam, kāds ir psoriāzes skartā naga gultnē. Locītavu šķidrums konstatē palielinātu angiogēnēzi veicinošo faktoru VEGF, PDGF, FGF, TGFβ1 daudzumu, kuru stimulatorā darbība nosaka angiopoētīnu - spēcīgu endotēlija proliferāciju izraisošu vielu - izstrādi sinoviālajos audos. Asinsvadu proliferācijas iezīmes locītavās tāpat kā ādā tiek novērotas ilgi pirms klīnisko manifestāciju sākuma (*Leong T. T. et al. 2005, Chu C. Q. et al. 1991; Fearon U. et al. 2003*).

Konstatēta psoriātisko izpausmju saistība ar VEGF polimorfismu, kas nosaka palielinātu cirkulējošo šā citokīna daudzumu, ietekmējot psoriāzes un psoriātiskā artrīta attīstības risku. Vairāku VEGF polimorfisko alēļu C>A+154, -1520Ins18, 1C>T-145, T>C-460 un C>T-160 klātie nosaka lielāku risku saslimt ar psoriātisko artrītu, smagāku slimības gaitu un agrāku tās sākumu. Savukārt alēles +936 T>C sastopamība psoriātiskā artrīta slimnieku starpā ir mazāka nekā vidēji populācijā, kas norāda uz šīs alēles protektīvo lomu (*Craven N. M. et al. 2001; Duffin K. C. et al. 2009*).

Psoriātiskā ādā dominējošie iekaisumu izraisošie citokīni - TNF- α ; EGF, IL-1 β , IFN- γ , IL-2 - prevalē arī sinoviālos audos. TNF- α nozīmi psoriātiskā artrīta patoģenēzē apstiprina šā citokīna bioloģiski rekombinanto inhibitoru efektivitāte psoriāzes ārstēšanā, kuru lietošanas rezultātā konstatējama kapilāru struktūras normalizācija, kā arī endotēlija proliferāciju veicinošo faktoru TNF- α , TGF- β 1, PDGF, angiopoetīnu 1 un 2 daudzuma mazināšanās. TNF- α gēns atrodas HLA III reģionā tuvu HLA gēniem. Guanīna nomaiņa uz adenozinu TNF- α gēna nukleotīdu -308 vai +252 pāri izraisa palielinātu TNF- α izstrādi. Salīdzinot veselus indivīdus un psoriāzes slimniekus, nav konstatējama šo polimorfisma variantu pārmantotības biežuma atšķirības. Toties slimniekiem ar smagu progresīvu psoriātiskā artrīta gaitu dominējošais ir A>G -308 vai A>G+252 polimorfisma variants (*Höhler T. et al. 2002; Barile S. et al. 2006; Butt C. et al. 2007*).

8.4. TGF- β 1 nozīme šūnu proliferācijas un iekaisuma regulācijā

Citokīns TGF- β 1 ir būtisks psoriāzes patoģenēzē, jo nosaka epidermā esošo keratinocītu diferenciācijas un proliferācijas norisi un arī ietekmē imūnās sistēmas aktivāciju (*Roberts A. B. et al. 1986; Kane C. J. et al. 1990; Letterio J. 1998*).

TGF- β pieder pie lielas augšanas faktoru grupas - TGF- β virssaimes, kas kontrolē visus organisma embrionālās attīstības, homeostāzes, šūnu diferenciācijas un augšanas procesus. Pārmaiņas šo citokīnu darbībā ir daudzu audzēju un morfoloģiskās attīstības traucējumu cēloņi. Mūsdienās zīdītājiem zināmas trīs TGF- β izoformas - TGF- β 1, TGF- β 2 un TGF- β 3. Katrai izoformai ir atšķirīgs darbības veids un ietekmes, lai gan to aminoskābju sastāvs un secība ir ļoti līdzīgi. TGF- β 1 pirmo reizi aprakstīts jūrascūciņas sarkomas šūnās 1978. gadā kā faktors, kas spējīgs izraisīt transformētu šūnas fenotipu. TGF- β 1 kontrolē praktiski visus šūnu darbības aspektus - adhēziju, kustību, diferenciāciju, proliferāciju un bojāeju. TGF- β 1 uzkrājas lielā daudzumā tajās organisma vietās, kur dotā brīdī notiek intensīva audu morfoģenēze un diferenciācija, un ir viens no galveniem citokīniem, kas regulē organisma attīstības norisi embrionālā periodā. Pieaugušu indivīdu šūnās TGF- β 1 nodrošina homeostāzi un reģenerāciju. Citokīnu TGF- β 1 spēj izstrādāt visi šūnu tipi. Ādā tā galvenais avots ir dermas fibroblasti. To sintezētais TGF- β 1 parakrīni ietekmē keratinocītu augšanu un diferenciāciju. Arī paši keratinocīti izstrādā šo augšanas faktoru (*Massagué J. 1992; Nakao A. et al. 1997*).

Pārmaiņas TGF- β 1 augšanas faktora darbībā vai tam pakļautos receptoros un intracelulārās signālmolekulās saistītas ar proliferatīvām iekaisīgām slimībām, ieskaitot arī psoriāzi, labdabīgu un ļaundabīgu audzēju rašanos, kā arī novecošanos. TGF- β 1 ir viens no spēcīgākajiem šūnu proliferācijas un augšanas inhibitoriem, kas līdz šim apzināti. Tomēr šis inhibēšanas spējas attiecībā uz dažādiem šūnu tipiem ir atšķirīgas, jo pastāv arī šūnu tipi, kuru dalīšanos un augšanu minētais citokīns veicina (Letterio J. 1998; Ivdra I. et al. 2004). Stimulējot noteiktu adhezīvo un integrīnu molekulu sintēzi un regulējot ekstracelulārās matricē proteīnu daudzumu, TGF- β 1 nodrošina šūnu savstarpējo mijiedarbību un to saskari ar ekstracelulāro matrici. Šie savstarpējās mijiedarbības veidi nosaka šūnu galveno norišu – proliferācijas, diferenciācijas, migrācijas un apoptozes kontroles mehānismus. Mainītu integrīnu spektru un ekstracelulārās matricē proteīnu sastāvu epidermā psoriāzes gadījumā konstatē jau pirms tās histopatoloģisko pazīmju - epidermas hiperproliferācijas un iekaisīgo šūnu infiltrāta izpausmēm, kas norāda uz TGF- β 1 iespējamo nozīmi psoriātiskā procesa iniciācijā.

TGF- β 1 šūnās tiek izstrādāts neaktīva prekursora veidā. Tā struktūru veido divas 390 aminoskābju garas polipeptīdu ķēdes, kas savienotas ar disulfīdu saitēm. Katra polipeptīda C terminālī atrodas 112 aminoskābju gara virkne, kas veido aktīvo biodomēnu - TGF- β 1 aktīvo daļu, bet N terminālā atlikusī aminoskābju secība - tā saucamo proreģionu. Sekrēcijas procesā proreģions tiek atšķelts, bet paliek saistīts nekovalenti ar aktīvo biodomēnu un specifisku olbaltumvielu - ar latenci saistīto proteīnu (*angl.* LAP - *latency associated proteins*), veidojot TGF- β 1-LAP kompleksu. LAP nomāc TGF- β 1 saistīšanos ar receptoriem. Papildus pie LAP kompleksa ar disulfīdu saitēm pievienots latentais TGF- β 1 saistošais proteīns (*angl.* LTBP - *latent TGF- β 1 binding protein*). Tas ir lielas molekulmasas fibrilāras struktūras glikoproteīns, kas, piesaistīdams TGF- β 1, uzkrāj tā lieko daudzumu ekstracelulārā matricē un tādā veidā tiek regulēta citokīna piekļuve receptoriem. LTBP molekulas struktūrā ietilpst vairākas atkārtotas EGF raksturīgas secības, tomēr šās īpatnības nozīme nav izpētīta. Mainīts pH (>4- un <9), karstums, plazmīns un proteāzes *in vitro* atšķel LAP un LTBP no TGF- β 1 molekulas, ierosinot TGF- β 1 aktivāciju. *In vivo* TGF- β 1 aktivācijas ceļš ir neskaidrs. Zināms, ka tas ir sarežģīts kaskādes veida process, kurā piedalās trombospodīns, plazmīns, katepsīns D, mannozes 6 fosfāta receptors un citas bioloģiski aktīvas molekulas un receptori (Raghunath M. et al. 1998).

TGF β -1 nesto signālu uztveršanai šūnās nepieciešami divu veidu receptori - TGF- β RI un TGF- β RII. Tikai saskaņota abu receptoru darbība spēj nodrošināt TGF β -1 nestā signāla pārraidīšanu. Pēc savas struktūras tie attiecīgi ir 53 un 70-100 kD lielas glikoproteīnu molekulas, bet pēc funkcionālām īpašībām - aktīvas katalītiskas olbaltumvielu struktūras - serīntreonīnkināzes.

Pastāv vēl tā saucamie III tipa receptori. Atšķirībā no signālreceptoriem tie saista aktīvo TGF- β 1 molekulu, bet nespēj novadīt tās nesto signālu šūnas iekšienē. III tipa receptoru nozīme ir neskaidra. Domā, ka tie regulē substrāta piekļuvi signālreceptoriem. Šobrīd zināmi divu veidu III tipa receptori - betaglikāns un endoglīns. Ar šūnas virsmu saistītais 280 Kd glikoproteīns betaglikāns, satverot TGF- β 1, nodrošina efektīvāku tā piesaisti TGF- β II receptoram. Savukārt ar šūnas virsmu nesaistītā betaglikāna molekula eliminē lieko TGF- β 1 daudzumu, pasargājot TGF- β 1 receptorus no pārmērīgas aktivācijas. Endoglīns pēc savas struktūras ir olbaltumu dimērs, kas augstā koncentrācijā ekspresējas endotēlijā šūnās, bet mazāk pārējās. Endoglīna darbības mehānisms nav izpētīts. Domā, ka tas kavē TGF- β 1 piesaisti signālreceptoriem (*Attisano L. et al. 1994*).

Abu signālreceptoru TGF- β RI un TGF- β RII struktūrā ietilpst virs šūnas membrānas esošs ekstracelulārais domēns un intracelulāri lokalizēta aktīvā receptora daļa - kināzes domēns. Kināzes atbild par receptoram piederošā substrāta aktivāciju, to fosforizējot. TGF- β RII kināze aktivē TGF- β RI, savukārt TGF- β RI kināzes substrāts ir īpašas intracelulāras signālmolekulas - SMAD. Bazālā jeb miera stāvoklī fosforizētas jeb aktivētas ir tikai TGF- β RII kināzes, bet TGF- β RI kināzes ir neaktīvas (*Shi Y. et al. 2003*).

Citokīnam TGF- β 1 piesaistoties pie TGF- β RII, veidojas receptora liganda komplekss, kas tūlīt sevī iekļauj arī TGF- β RI un to aktivē. Tālāk no aktivētā TGF- β RI receptora signāls šūnās tiek pārvadīts uz intracelulārām SMAD signālmolekulām. SMAD savu nosaukumu ieguvušas, apvienojot divu ģēnu nosaukumus: *drosophila mothers against dpp* (Mad) un *Caenorhabditis Sma*. Ir trīs SMAD subsaimes: receptoru Smad (R-Smad), kopējo partneru Smad (Co-Smad) un inhibitorais Smad (I-Smad). TGF- β 1 citokīnam atbilstošās R-Smad molekulas ir Smad2 un Smad3, Co-Smad - Smad4, bet I-Smad - Smad7 (*Massagué J. et al. 1992; Nakao A. et al. 1997; Dennler S. et al. 1998*). R-Smad un Co-Smad uzdevums ir TGF- β 1 nesto signālu pārvadīt no TGF- β receptoriem uz kodola genomu, bet I-Smad uzdevums - kavēt

signāla pārvadīšanu. R-Smad tiek aktivēts, piesaistoties pie I tipa receptora un fosforizējot divas serīnu molekulas tā C terminālī. Pirms saskares ar receptoru neaktīvs R-Smad ir piestiprināts pie citoplazmas enkurproteīniem. Pēc fosforizācijas R-Smad atdalās no enkurproteīnu struktūrām un savienojas ar Co-smad jeb Smad4 molekulu. R-Smad struktūrā ietilpst tā saucamais nukleārās lokalizācijas signāls, kas nodrošina R-Smad nokļūšanu šūnas kodolā. R-Smad-Co-Smad Smad kompleksa izveide nepieciešama, lai nogādātu Co-Smad kodola iekšienē (Itoh S. et al. 2000; Massagué J. et al. 2000). Kodolā R-Smad piesaista transkripciju regulējošos proteīnus, ietekmējot transkripcijas norisi. Savukārt Co-Smad aktivē pašu transkripciju. (Massagué J. et al. 1998, Moustakas A. et al. 2001).

Kodolā R-Smad-Co-Smad komplekss atpazīst noteiktu vietu gēna promoterā - T β RE (angl. *TGF- β 1 response element*), kas satur raksturīgu, stingri noteiktu nukleotīdu CAGAC secību. Lai notiktu gēna aktivācija vai inhibīcija, nepieciešams vēl papildus piesaistīt veselu virkni kofaktoru. Ir divu veidu kofaktori: koaktivatori, kas veicina gēnu ekspresiju, un korepresori, kas kavē gēnu ekspresiju. Noteikta veida šūnās ir atšķirīgs kofaktoru spektrs. Tieši ar iesaistīto kofaktoru veidu un daudzumu palīdzību šūna pati nosaka, uz kuru gēnu un kādā veidā jāiedarbojas (Itoh S. et al. 2000, Massagué J. 2000).

I-Smad pēc uzbūves līdzinās R-Smad, tikai tam nav Smad aktivācijai nepieciešamā SXSS lokusa. Tādēļ Smad7 spēj saistīties ar TGF- β 1 receptoru, bet nevar pārvadīt signālu uz šūnas kodolu. Tāpēc pastāv konkurence starp I-SMAD un R-SMAD molekulām par receptoru. TGF- β 1 pats aktivē I-Smad gēnu. Veidojas atgriezeniskās sasaistes mehānisms, kas pasargā šūnu no pārmērīgas TGF- β 1 stimulācijas (Itoh S. et al. 1998). Dažu ar psoriāzes patogēnēzi saistītu citokīnu piemēram, IL-1, IFN- γ , TNF- α aktivētās signālmolekulas kontaktē ar Smad7 promoteru un stimulē Smad7 gēna transkripciju. Tādējādi šie citokīni darbojas kā TGF- β 1 antagonisti (Bitzer M. et al. 2000; Zhu H J. et al. 1999).

TGF- β 1 nozīme psoriāzes patogēnēzē joprojām nav pilnīgi izpētīta. Zinātniskajā literatūrā par tā ietekmi uz epidermas hiperproliferāciju un iekaisuma izraisīšanu psoriāzes gadījumā bieži vien ir pretrunīgi dati. TGF- β 1 ir visspēcīgākais šobrīd zināmais keratinocītu dalīšanās nomācējs. Tomēr nav zināms, vai pārmērīgu keratinocītu proliferāciju psoriāzes gadījumā izraisa samazināts vai palielināts TGF- β 1 daudzums. (Li A. G. et al. 2004; Kane C. J. et al. 1990). No vienas puses TGF- β 1

veicina jaunu asinsvadu veidošanos un iekaisuma šūnu hemotaksi ādā, bet no otras puses šim citokīnam piemīt izteikti nomācoša ietekme uz T limfocītu dalīšanos un infiltrāciju. Tādējādi nav zināms, kurš TGF- β 1 efekts psoriāzes gadījumā ir dominējošais - iekaisumu veicinošais vai nomācošais (Cai J. P. et al. 1992; Teraki Y. et al. 2002). Bez citokīna TGF- β 1 klātienes nav iespējama Langerhansa šūnām raksturīgā imūnofenotipa un morfoloģisko pazīmju veidošanās. Turklāt TGF- β 1 pasargā arī pārējās dendrītiskās šūnas no apoptozes (Borkowski T. A. et al. 1992). Pretēji tā pozitīvām ietekmēm uz dendrītisko šūnu skaita pieaugumu TGF- β 1 kavējošie mehānismi attiecībā uz dendrītisko šūnu aktivāciju, to transformāciju nobriedušā fenotipā un sekojošu T limfocītu aktivāciju psoriāzes gadījumā ir neefektīvi (Tada Y. et al. 2004).

8.5. EGF nozīme šūnu proliferācijas un iekaisuma attīstībā

Šobrīd konstatētas vairākas EGF saimes polipeptīdu molekulas, pie kurām pieder EGF (angl. *epidermal growth factor*), TGF- α (angl. *transforming growth factor- α*), AR (angl. *amphiregulins*), HB-EGF (angl. *heparin binding epidermal growth factor*), BTC (angl. *betacelulins*) un NRG 1-4 (angl. *neuroregulins 1-4*) un no teratokarcinomas izdalāmais augšanas faktors cirpto-1. Visus minētos augšanas faktoros apvieno vismaz viens disulfīdu saites saturošs EGF saimei raksturīgs domēns un kopīgs receptors (Salomon. D. S. et al. 1995; Boonstra J. et al. 1995). EGF ir 53 aminoskābju peptīds, kam raksturīga ar starpcisteīnu disulfīdu saitēm apvienota trīs cilpu telpiskā struktūra (Ogiso H. et al. 2002). EGF tiek sintezēts transmembrāna ar šūnas virsmu saistīta 1207 aminoskābju gara prekursora veidā, kas tiek proteolītiski šķeltas, iegūstot tā aktīvo formu. Ierosinādams intensīvu šūnu dalīšanos, EGF nosaka vairāku orgānu: zobu, smadzeņu, reproduktīvā aparāta, kuņģa un zarnu trakta, kardiovaskulārās sistēmas morfoģenēzi embrionālā periodā un to funkciju saglabāšanu pieaugušiem indivīdiem. Neatbilstoši savam nosaukumam EGF darbība nav ierobežota tikai epidermālos audos. Tādēļ noteikts tā daudzums konstatējams praktiski visos organisma šķidrumsos un audu ekstraktos (Carpenter G. et al. 1990; Jost M. et al. 2000). Ar multiplu un sarežģītu patoģenēzes mehānismu starpniecību EGF ietekmē visus organisma audus, izņemot asins cilmes šūnas (Edwin F. et al. 2006).

Šis augšanas faktors ierosina šūnu proliferāciju apoptozi, migrāciju un diferenciaciju gan ektodermālas, gan mezodermālas izcelsmes audos. EGF piedalās endokrīnajos procesos, stimulējot HGH, prolaktīna un kortikosteroīdu izstrādi un ietekmējot glikozes metabolismu.

EGF receptors EGFR (*angl. epidermal growth factor receptor*) pēc savas uzbūves un funkcijām ir 1210 aminoskābju gara I tipa tirozīnkināze. To veido ligandu satverošs ekstracelulārais domēns, īss transmembrānais segments, un intracelulārais signālu pārvadošais reģions, kas sastāv no tirozīnu donora, jukstamembrānā reģiona un karboksiterminālā esošā regulatorā reģiona. Konstatētas vēl trīs papildus EGFR radniecīgas molekulas - Erb2, Erb3, Erb4, kas piedalās signālu pārvadē. Apzīmējums Erb ir atvasināts no aitas eritroblastozes vīrusa onkogēna v-erbB (*angl. virus eritroblastosis B*), kam konstatēta homologija ar EGFR intracelulāro reģionu. Vairums EGF saimes ligandu - EGF, TGF- α , AR, HB-EGF - spēj saistīties tikai vienīgi ar EGFR jeb ERrb1, bet pēc liganda receptora kompleksa izveidošanās notiek receptoru dimerizācija, veidojot homodimērus vai arī heterodimērus, iesaistot arī Erb2 un ERb3 receptorus. Dažādas dimerizācijas partneru izveides iespēja nodrošina transdukcijas signāla kvantitatīvu un kvalitatīvu variāciju atšķirīgos šūnu veidos. Dimēru izveidošanās pēc liganda sasaistes ar receptoru ļauj intracelulārā reģionā esošām kināzēm ieņemt aktīvu konformāciju, kam seko receptora autofosforilizācija, ļaujot karboksiterminālā piesaistīties intracelulārajām signālu transducējošām un adaptorajām molekulām. Turpmāk tiek veidota sarežģīta secīgu intracelulāru signālu kaskāde, kas tiek pārvadīta uz šūnas kodola iekšieni, izraisot noteiktu gēnu aktivāciju vai inhibīciju (*Johnson G. L. et al. 1994*). EGF receptora aktivācijas dēļ vienlaikus var tikt ierosināti vairāki savstarpēji atšķirīgi intracelulārās signālu pārvades ceļi, kas savstarpēji pārklājas un mijiedarbojas (*Kramer A. R. et al. 2004*). Shc,-Grb2-Ras-MAPK, JAKS-STAT un fosfoinositīdu metabolisma ceļi ir visvairāk pētītie signālu pārvades mehānismi (*Boulougouris P. et al. 2001; Schlessinger J. 2002*). Tajos iesaistītiem transkripcijas faktoriem c-fos, c-jun, c-myc un STAT signālmolekulām konstatēta cieša saistība ar psoriāzes patoģenēzi, jo tie veicina to gēnu transkripciju, kas izraisa pastiprinātu keratinocītu proliferāciju un imūnās reakcijās iesaistīto molekulu sintēzi (*Leonard W. J. et al. 2001; Jost M. et al. 2000; Tomic-Canic M. et al. 1998*).

Receptora aktivācijas rezultātā ar disulfīdu saišu starpniecību pie tirozīniem piestiprinās trīs komponentu: Grb2 adaptora (*angl. growth factor receptor binding*

protein), SOS faktora (angl. *son of sevenless*) un Shc adaptora komplekss, kas turpmāk piesaista un aktivē ar šūnas membrānu saistītu RAS proteīnu. RAS proteīns maina savu konformāciju un notiek sasaiste ar šūnas citoplazmā esošo Raf-1 kināzi. Daudzpakāpju mehānisma ceļā ar vairāku citu kināžu starpniecību Raf-1 kināze tiek aktivēta, izraisot MAPK (angl. *mitogen activated protein kinase*) aktivāciju (Batzer A. G. et al. 1994). Tai seko ERK (angl. *extracellular signal regulated kinase*) aktivācija un atvienošanās no receptora. ERK nokļūst šūnas kodola iekšienē, kur izraisa vairāku transkripcijas faktoru fosforizāciju, nodrošinot noteiktu gēnu ekspresijas regulāciju. Arī citosolā ERK saista vairākas substances, pie kurām pieder citoskeleta proteīni, fosfolipāzes, vairākas signālmolekulas, estrogēnu receptori. Tādējādi tiek kontrolētas daudzas šūnu funkcijas: motilitāte, endokrīnās norises, fosfolipīdu metabolisms, receptoru signālu regulācija (Pouyssegur J. et al. 2002; Davis R. J. 1995).

EGFR intracelulāram domēnam piesaistīts arī STAT (angl. *signal transducer activator of transcription*) proteīns. STAT ir vairāku citokīnu receptoru intracelulāra signālmolekula, kas darbojas par universālu transkripciju inducējošu faktoru. Tās funkcionālā aktivitāte cieši atkarīga no EGF piesaistīto kināžu aktivitātes. Piedaloties MAPK, JAK (angl. *just another kinase*) un Src (atvasinājums no *sarcoma*) kināzēm, tiek ierosināta STAT translokācija kodolā, kur minētais proteīns izraisa vairāku ar iekaisumu saistītu gēnu transkripciju (David M. et al. 1996). Cits EGF receptoram pakļautais substrāts - PLC- γ (angl. *phospholypasis- γ*) aktivētā stāvoklī darbojas par katalizatoru DAG (angl. *diacylglycerol*) un IP3 (angl. *inositol triphosphate*) sintēzes procesā. Šo divu produktu daudzuma pieaugumu pavada kalcija uzkrāšanās šūnas citosolā un secīga noteiktu proteīnkināžu aktivācija, kam seko vairāku Ca²⁺ atkarīgu mehānismi ierosināšana (Hofer F. et al. 1998; Houle M. G. et al. 1999). Viens no tiem ir psoriāzes patoģenēzē iesaistītā transkripcijas faktora NF κ B ekspresija. NF κ B savukārt stimulē veselu kaskādi ar iekaisumu saistītu molekulu, kuras ieņem centrālo vietu psoriātiskā iekaisuma ierosināšanā un uzturēšanā (Sun L. et al. 1998).

EGF receptoru aktivāciju izraisa arī noteikti ekstracelulāri EGF saimei neradniecīgi ligandi, saistoties ar sev komplementāru receptoru. Šai gadījumā EGF receptori tiek aktivēti, notiekot atšķirīgu receptoru signālsistēmu šķērskomunikācijai, jeb transaktivācijai. Pie faktoriem, kas spēj izraisīt EGF receptoru transaktivāciju, pieder GPCR (angl. *G protein coupled receptors*), prolaktīns, somatotropais hormons, adhēzijas receptori, UV un γ -starojums, hiperosmoze. EGFR transaktivācija nodrošina

šūnai specifisku signālpārvades mehānismu konkrētajā brīdī nepieciešamo gēnu aktivācijai (*Shilo B. Z. 2000*).

Noteiktas šūnas funkcijas pilnvērtīgai izpildei bieži nepieciešama vairāku signālpārvades mehānismu kombinācija. Joprojām nav izzināti daudzi EGFR signāla pārvades etapi, kā arī nav atklāts mehānisms, kas nosaka, tieši kura šūnas atbildes reakcija tiks ierosināta. Kā epiteliālo šūnu proliferācijas stimulators EGF ir nozīmīgs mediators psoriāzes patoģenēzē. EGF atbilstošais receptors EGFR tam pakļauto intracelulāro signālu daudzveidības dēļ ierosina ne tikai šūnu proliferāciju, bet arī nosaka metabolismu, kā arī piedalās iekaisuma regulācijā (*Hofer F. et al. 1998; Houle M. G. et al. 1999; Sun L. et al. 1998; Boulougouris P. et al. 2001*). Tā kā EGF dala kopīgu tam atbilstošu receptoru ar pārējiem savas saimes pārstāvjiem, summārā EGFR ierosinātā atbildes reakcija nereti ir vairāku šīs saimes pārstāvju mijiedarbības rezultāts (*Jost M. et al. 2000*). Tādējādi viena veida augšanas faktora izpētes rezultāti netieši var liecināt pār pārmaiņām arī pārējo tam radniecīgo EGF saimes pārstāvju funkciju novirzēs.

9. Materiāli un metodes

Pētījums tika izstrādāts Ādas un STS klīniskajā centrā no 2002. līdz 2008. gadam. Pētījumā tika iekļauti 200 slimnieki ar atšķirīgu psoriāzes norises smagumu un dažādiem tās klīniskiem variantiem, kā arī 40 klīniski veseli indivīdi 18-65 gadu vecumā.

9.1. Slimnieku atlase pētījumam

- Pētījuma dalībnieku iekļaušanas kritēriji:
 - Slimnieks parakstījis piekrišanas formu par dalību pētījumā.
 - Dalībnieks ir 18-65 gadu vecumā.
 - Atlases brīdī psoriātiskais process ir uzliesmojuma stadijā (nav attiecināms uz klīniski veseliem indivīdiem kontrolgrupā).
- Pētījuma dalībnieku izslēgšanas kritēriji:
 - Grūtniecība vai bērna barošana ar krūti.
 - Hronisku blakus slimību esamība.
 - Citas ar psoriāzi nesaistītas ādas slimības.
 - Onkoloģiskas slimības atlases brīdī vai anamnēzē.
 - Akūtas respiratoriskas slimības beidzamo septiņu dienu laikā.
 - Pēdējā mēneša laikā saņemta specifiska aktīva sistēmiska ārstēšana sakarā ar psoriāzi vai psoriātisko artrītu.
 - Alkohola lietošana beidzamo septiņu dienu laikā.
 - Sauļošanās vai solārija apmeklējums beidzamo septiņu dienu laikā.

TGF- β 1 un EGF daudzums serumā pieaug onkoloģisku slimību gadījumos, kā arī bakteriālu infekciju ietekmē (*Cui X. et al. 2003, Torre D. et al. 2000; Daniel P. et al. 2007; Yamada A. et al. 2007*). Lielai daļai hronisku slimību, piemēram bronhiālā astma, cukura diabēts, vairogdziedzera darbības traucējumi, arteriālā hipertensija, ateroskleroze, aknu ciroze, nefroskleroze, novēro mainītu šo citokīnu daudzumu

audos un attiecīgi arī asinīs (*Sánchez-Vizcaíno E. et al. 2010; Ali M. A. et al. 2004; Kung A. W. et al. 1992; Suda A. et al. 2002; Gong L. B. et al. 1994; Goumenos D. S. et al. 2008; Xiao H. et al. 2010; Yener S. et al. 2010; Manuyakorn W. et al. 2008; Lundstam U. et al. 2007*). Alkohola lietošanas radītu gremošanas trakta čūlaini erozīvu bojājumu dēļ tiek veicināta TGF- β 1 un EGF pastiprināta izstrāde audos, lai tiktu nodrošināta to reģenerācija (*Kim Y. K. et al. 2009; Szabo G. et al. 1992; Gong L. B. et al. 1996*). Pierādīts, ka TGF- β 1 un EGF ādā pieaug UV starojuma ietekmē (*Oksvold. M. P. et al. 2004; Taihao Q. et al. 2002; Han K. H. et al. 2005*). Tāpēc visu iepriekš minēto izslēgšanas kritērijus ievērošana bija ļoti būtiska. Lai pēc iespējas pilnvērtīgi vērtētu analizējamo citokīnu ietekmi uz psoriāzes norises īpatnībām, iekļaujot slimniekus pētījumā, par prioritāti tika izvirzīta smagi noritoša psoriāze.

9.2. Pētījuma dalībnieku grupas

Pēc nosakāmā augšanas faktora veida un psoriāzes esamības, visi pētījuma dalībnieki tika iedalīti šādās grupās:

- 1) 100 slimnieki ar psoriāzi, kuriem tika noteikta EGF koncentrācija serumā;
- 2) 20 klīniski veseli indivīdi, kam tika noteikta EGF koncentrācija serumā;
- 3) 100 slimnieki ar psoriāzi, kuriem tika noteikta TGF- β 1 koncentrācija serumā;
- 4) 20 klīniski veseli indivīdi, kam tika noteikta TGF- β 1 koncentrācija serumā.

9.3. Pētījuma struktūra

Pirmajā apmeklējuma vizītē tika iegūti slimnieku demogrāfiskie raksturlielumi, ievākti anamnēzes dati par psoriāzes sākumu, slimošanas ilgumu, tās izplatību radnieku starpā, uzliesmojumu biežumu un sezonalitāti, kā arī blakusslimībām un dzīves paradumiem. Lai izslēgtu iespējamās blakusslimības, ikvienam slimniekam tika lūgts iespēju robežās uzrādīt medicīnisko dokumentāciju - stacionāru izrakstus un ambulatorās kartes no citām ārstniecības iestādēm.

Katram slimniekam tika noteikta psoriāzes smaguma pakāpe, vērtējot to PASI, BSA, un DLQI punktu sistēmās. Ja slimniekam bija psoriātiskais artrīts, tika vērtēts arī locītavu bojājums, tā izteiktība un aktivitāte. Psoriātiskā artrīta diagnoze tika noteikta, izmantojot CASPAR (angl. *classification criteria for psoriatic arthritis*) kritērijus, bet skarto locītavu apjoms un aktivitāte - ievācot anamnēzi, klīniski vērtējot

skarto locītavu skaitu un patoloģiskās pārmaiņas, kā arī laboratoriski nosakot RF un CRP. Ja iegūtie dati bija nepietiekami psoriātiskā artrīta apstiprināšanai vai izslēgšanai, nepieciešamības gadījumā tika veikti rentgenoloģiskie uzņēmumi.

○ TGF-β1 vai EGF noteikšanai no vēnas tika ņemti 6 ml asiņu, kas analizējamā parauga sagatavošanas procesā tika centrifugēti ar 1000 G apgriezieniem 10 minūtes. No centrifugāta iegūtais serums tika sasaldēts un glabāts saldētavā -20°C temperatūrā līdz analīžu veikšanas brīdim. Lai izslēgtu līdz šim nediagnosticētas potenciāli iespējamās blakusslimības un pārliccinātos par izvēlētās ārstēšanas metodes drošumu, papildus tika veikta pilnas asinsainas, kā arī bioķīmiskās analīzes, nosakot glikozes ASAT, ALAT, CRP, RF līmeni asinīs. EGĀ, CRP, RF bija būtiski noteikti, lai vērtētu iekaisīgu reakciju izteiktību psoriātiskā artrīta un smagi noritošas psoriāzes gadījumā.

□ Atkārtoti seruma paraugi TGF-β1 vai EGF noteikšanai tika ņemti pēc divām nedēļām, lai vērtētu dažādu ārstēšanas veidu ietekmi uz TGF-β1 un EGF koncentrāciju serumā. Pēc divām nedēļām atkārtoti tika noteikts arī PASI un aprēķināts tā procentuālais samazinājums ārstēšanas ietekmē. BSA divu nedēļu periodā mainās ļoti maz un lielai daļai slimnieku tas netiek ietekmēts vispār. Savukārt DLQI pārmaiņas ārstēšanas gaitā atkarīgas no pacienta emocionālās uztveres un attieksmes pret slimību (*Garduno J. et al. 2007*). Tādēļ BSA un DLQI faktoru pārmaiņu vērtēšana terapijas gaitā bija maznozīmīga un konkrētās ārstēšanas metodes vērtēšanai netika pielietota.

Lai izvairītos no dažādām kļūdām EGF vai TGF-β1 daudzuma noteikšanā un lai būtu iespējams konstatēt pēc iespējas niecīgākas šo citokīnu pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā, abi seruma paraugi vienam un tam pašam slimniekam vienmēr tika analizēti vienā reizē. Slimniekiem, kas pēc divām nedēļām bija atteikušies no atkārtotas asins paraugu ņemšanas TGF-β1 vai EGF noteikšanai serumā vai arī pārtraukuši dalību pētījumā, sākotnējā šo citokīnu koncentrācija serumā turpmāk netika analizēta, bet iepriekš sagatavotie seruma paraugi iznīcināti.

9.3.1. Ārstēšanas līdzekļu izvēle un to devas pamatojums

Ārstēšanas veids katram slimniekiem tika izvēlēts atbilstoši psoriāzes smaguma pakāpei un klīniskam variantam. Slimniekiem, kam izsitumu apjoms ādā bija ≤10%, papildus nespecifiskai desensibilizējošai ārstēšanai ordinēti tika vienīgi lokāli aplicējami līdzekļi. Lai vērtētu lokāli lietota 1,25-dihidroksi vitamīna D3 sintētiskā analogu ietekmi uz TGF-β1 koncentrāciju serumā, tā iedarbība tika salīdzināta ar

lokālās darbības kortikosteroīdu preparātiem. Vienai daļai slimnieku ar izsitumu apjomu $\leq 10\%$, tika ordinēta kombinēts 1,25-dihidroksi vitamīna D3 sintētiskā analogs un vidēji stipras darbības kortikosteroīda betametazona dipropionāta kombinācija. Otrai daļai slimnieku - vidēji stipras darbības kortikosteroīdu ziedes vai krēmi kombinācijā ar salicilskābes līdzekļiem. Sejas un kroku apvidos stipras ietekmes lokālie kortikosteroīdi ir kontraindicēti, tādēļ šajos ādas reģionos tika lietoti vājas potences kortikosteroīdu līdzekļi. Ziedes daudzums slimniekiem vienā lietošanas reizē tika noteikts, ievērojot pirkstgala vienības FTU (angl. *finger tip unit*) principu (sk. tab. 9.3.1.1.) 1 FTU atbilst 0,5 g ziedes vai 1,5 cm garai tās izspiedeī no tūbiņas. Ordinējot ziedi, vispirms tika vērtēts izsitumu procentuālais apjoms katrā anatomiskā reģionā. Pēc tā tika aprēķināts nepieciešamais FTU daudzums konkrētā anatomiskā reģionā. FTU ievērošana nodrošina ekonomisku lokālā līdzekļa izmantošanu un novērš lieka tā daudzuma aplicēšanu.

9.3.1.1. tabula. Nepieciešamais FTU daudzums vienā reizē atkarībā no anatomiskā reģiona difūzas izsitumu izplatības gadījumā

Seja un kakls	2,5 FTU
Rumpja priekšpuse	7 FTU
Rumpja aizmugure	7 FTU
Roka (katra)	3 FTU
Plauksta (katra)	1 FTU
Kāja (katra)	6 FTU
Pēda (katra)	2 FTU

Slimniekiem, kuru izsitumu apjoms ādā bija $>10\%$, papildus desensibilizējošiem un lokāli aplicējamiem līdzekļiem tika ordinēta specifiska sistēmiska ārstēšana, kas ietvēra šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju vai *per os* lietojamu citostātisko līdzekli - metotreksātu. UVB fototerapijai ir augstāka efektivitāte un mazāks potenciālo blakņu risks nekā sistēmiski lietojamam metotreksātam, un tā ir izvēles metode psoriāzes ārstēšanā. Šaura spektra 311 nm UVB fototerapija tika ordinēta visiem slimniekiem ar ādas izsitumu apjomu $>10\%$, kuriem nebija tās kontraindikāciju.

Šaura spektra 311 nm UVB fototerapijas gadījumā ārstnieciskā UV starojuma avots ir speciālā slēgtā kabīnē izvietotas TL/PL-01 (*Philips*) fluorescentās lampas. Salīdzinot ar parastajām UV starus ģenerējošām fluorescentām spuldzēm, tām ir relatīvi šaurs UV starojuma spektrs, no kura 87% gaismas viļņu ir ar 311 ± 2 nm garumu un tikai 0,1% gaismas viļņu ir īsāki par 290 nm (*Farr P. M. et al.* 2006). Ādas apstarošana ar šaura spektra UVB 311 nm viļņa garumu ir viena no visbiežāk lietojamām ārstēšanas metodēm vidēji smagas un smagas psoriāzes gadījumā. Šaura spektra UVB fototerapija ir efektīvāka un drošāka nekā plaša spektra 280-320nm UVB. Pierādīts, ka UV gaismas viļņiem ar maksimuma emisiju 311 nm ir izteiktāka antipsoriātiskā darbība, bet minimāla ietekme uz ādas eritēmas veidošanos (*Das S. et al.* 2001; *Hofer A. et al.* 1998).

Pirms šaura spektra 311 nm UVB fototerapijas ordinācijas tika vērtēta katra slimnieka piemērotība minētam ārstēšanas veidam. Lai nepieļautu fotosensitīvu reakciju, slimnieki tika iztaujāti par iespējamu pastiprinātu jutību pret sauli vai mākslīgo UV starojumu dzīves laikā. Visiem slimniekiem tika noteikts to ādas fototips. Būtiski bija veikt rūpīgu ādas izmeklēšanu, izslēdzot aizdomīgus pigmenta un citus veidojumus ar iespējamu malignitāti vai tās risku, nepieciešamības gadījumā pielietojot instrumentālās dermatoskopijas metodes. Ordinējot šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, tās deva tika pielāgota slimnieku ādas fototipam. Mūsu pētījumā iekļautajiem psoriāzes slimniekiem visbiežāk bija II ādas fototips, mazāk III ādas fototips, bet I ādas tips tika novērots ļoti reti. Šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju slimnieki saņēma 3-5 reizes nedēļā, kas ir optimāls skaits pietiekama un droša ārstnieciskā efekta nodrošināšanai. Pirms procedūras visi slimnieki tika iepazīstināti ar drošības instrukciju, atrodoties kabīnē, bet procedūru sākot - pārbaudīta UV starojuma aizsargbrīļļu un drošības kontroles aproles lietošana.

Uzsākot UVB fototerapiju, pirmreizējam UV starojuma devas lielumam jābūt 70% MED (minimālā eritēmu izraisošā deva). MED noteikšana ir samērā laikietilpīgs, un no slimnieka viedokļa ne vienmēr tas patīkamākais process (*Hofer A. et al.* 1998). Tādēļ slimnieku ērtību labad un lai laikus sāktu ārstēšanu, tiek izstrādātas un lietotas jau gatavas novērojumu rezultātā iegūtas konkrētam UV starojuma veidam atbilstošas dozācijas shēmas, kas piemērotas katram no ādas fototipiem. Ādas fototips ir noteicošais faktors, cik lielu sākuma devu drīkst ordinēt, un par cik turpmākā deva jāpalielina. Ar katru nākamo reizi UV starojuma devu palielina par 10-25% no MED

Vadoties medicīniskās iekārtas tehniskiem parametriem un norādījumiem optimālas un drošas UV starojuma devas ordinēšanai, mūsu pētījumā sākotnējā UV starojuma deva atkarībā no ādas fototipa bija 0,014-0,025 J/cm², bet tās pieaugums par 0,003-0,018 J/cm² (sk. 9.3.1.2. tab.). Katras procedūras ilgumu kabīnes programma aprēķināja automātiski.

9.3.1.2. tabula. Saņemtā UVB fototerapijas starojuma deva atkarībā no ādas fototipa.

Ādas fototips	I	II	III
MED	0,020 J/cm ²	0,025 J/cm ²	0,035 J/cm ²
1.vizīte	0,014 J/cm ²	0,018 J/cm ²	0,025 J/cm ²
2. vizīte	0,017 J/cm ²	0,021 J/cm ²	0,029 J/cm ²
3. vizīte	0,020 J/cm ²	0,025 J/cm ²	0,035 J/cm ²
4. vizīte	0,024 J/cm ²	0,030 J/cm ²	0,042 J/cm ²
5. vizīte	0,029 J/cm ²	0,036 J/cm ²	0,051 J/cm ²
6. vizīte	0,029 J/cm ²	0,036 J/cm ²	0,051 J/cm ²
7.vizīte	0,029 J/cm ²	0,036 J/cm ²	0,051 J/cm ²
8. vizīte	0,032 J/cm ²	0,040 J/cm ²	0,056 J/cm ²
9.vizīte	0,035 J/cm ²	0,044 J/cm ²	0,061 J/cm ²
10.vizīte	0,039 J/cm ²	0,048 J/cm ²	0,068 J/cm ²
11 vizīte	0,043 J/cm ²	0,053 J/cm ²	0,074 J/cm ²
12 vizīte	0,047 J/cm ²	0,058 J/cm ²	0,082 J/cm ²
13 vizīte	0,051 J/cm ²	0,064 J/cm ²	0,090 J/cm ²
14 vizīte	0,057 J/cm ²	0,071 J/cm ²	0,099 J/cm ²
15 vizīte	0,062 J/cm ²	0,078 J/cm ²	0,109 J/cm ²
16 vizīte	0,068 J/cm ²	0,086J/cm ²	0,120 J/cm ²
17 vizīte	0,075 J/cm ²	0,094 J/cm ²	0,132 J/cm ²
18 vizīte	0,083 J/cm ²	0,104 J/cm ²	0,145 J/cm ²
19 vizīte	0,091 J/cm ²	0,114 J/cm ²	0,159 J/cm ²
20 vizīte	0,100 J/cm ²	0,125 J/cm ²	0,175 J/cm ²

Samērā bieža šaura spektra 311 nm UVB fototerapijas blaknes ir UV starojuma radīta eritēma, kas pielīdzināma 1. pakāpes apdegumam. Novērojot UV starojuma izraisītu ādas apsārtumu mūsu pētījuma slimniekiem, UVB fototerapija tika pārtraukta

līdz brīdim, kad tika konstatēta eritēmas izzušana. UVB fototerapiju atsākot, starojuma intensitāte tika ordinēta atbilstoši devai, kāda tika lietota priekšpēdējā reizē pirms eritēmas uzplaiksnījuma. Turpmāk UV starojuma deva tika palielināta lēnāk, atbilstoši kā tas tiktu veikts par vienu vienību jutīgākām ādas fototipam.

Šaura spektra UVB fototerapija ar metotreksātu tika aizstāta šādos gadījumos:

- psoriāzes vasaras forma;
- pastiprināta ādas jutība pret UV starojumu;
- aizdomīgi vai riska grupas ādas pigmentveidojumi;
- ilgstoša jaunu izsitumu erupcija;
- slimnieka atteikšanās no UVB terapijas;
- smagi noritošs vai aktīvs psoriātiskais artrīts.

Metotreksāts tika ordinēts devās 2,5 mg divreiz vai 5 mg reizi dienā trīs dienu ilga kursa veidā, sasniedzot kopējo devu 15 mg nedēļā. Pirms 2. kursa sākšanas tika veiktas asinsainas un bioķīmiskās analīzes aknu bioķīmisko raksturlielumu (ASAT, ALAT) un leikocītu skaita kontrolei. Ja analīžu rezultāti bija apmierinoši, tika sākts 2. metotreksāta kurss ar tādu pašu devas ordināciju kā pirmajā nedēļā.

9.4. Psoriāzes smaguma pakāpes vērtēšana PASI, BSA un DLQI punktu sistēmās

Psoriāzes smaguma pakāpes noteikšanai tiek lietotas vairākas punktu sistēmas. Katrai no tām ir savas priekšrocības un nepilnības. Precīzākai psoriāzes smaguma pakāpes novērtēšanai ieteicams vienlaikus lietot vairākas punktu sistēmas, kas ietvertu vairākus slimības raksturlielumus.

PASI (angl. *Psoriasis Area Severity Index*) ir piemērotākā un biežāk lietotā punktu sistēma psoriāzes smaguma un aktivitātes vērtēšanai. Klīniski farmakoloģiskos pētījumos, kā arī stacionāros tā tiek lietota, lai vērtētu ne tikai psoriāzes norises smagumu, bet arī lai pēc iespējas precīzāk izzinātu konkrētās lietotās ārstēšanas metodes efektivitāti (Carlin C. S. et al. 2004). PASI tiek aprēķināts pēc šādas formulas:

$$\text{PASI} = 0,1 \times (\text{Eh} + \text{Ih} + \text{Dh}) \times \text{Ah} + 0,2 \times (\text{Eu} + \text{Iu} + \text{Du}) \times \text{Au} + 0,3 \times (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt}) \times \text{At} + 0,4 \times (\text{El} + \text{Il} + \text{Dl}) \times \text{Al}$$

Galvenās izsitumu pazīmes - E=eritēma, I=infiltrācija un D=deskvamācija jeb zvīņošanās - tiek vērtētas 0-4 baļļu sistēmā, kur 0=bez simptomiem, 1=viegli

izteiktas, 2=mēreni izteiktas, 3=izteiktas un 4=ļoti izteiktas. Skaitļi 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 formulā iekļauti pamatojoties uz attiecību, cik daudz no kopējās ādas virsmas aizņem 4 galvenie anatomiskie reģioni: galva un kakls (h-angl. *head*), augšējās ekstremitātes (u-angl. *upper extremities*), rumpis (t-angl. *trunk*), apakšējās ekstremitātes (l-angl. *lower extremities*). A (angl. *area*) - apzīmē izsitumu apjomu procentos, kas attiecīgi tiek pielīdzināts rangu skalai: 1>10%; 2 (10-29%); 3 (30-49%), 4 (50-69%), 5 (70-89%), 6 (90-100%). PASI vērtības maksimāla variāciju amplitūda ir no 0,1 līdz 72 ballēm (*Ahmad F. et al. 2008*).

Iegūtie PASI lielumi vērtējami šādi:

PASI >7 - viegla psoriāzes gaita;

PASI 7-12 - vidēji smaga psoriāzes gaita;

PASI 12-20 - smaga psoriāzes gaita;

PASI >20 - izteikti smaga psoriāzes gaita.

PASI noteikšana dinamikā jāveic vienam un tam pašam klīnicistam, jo tā galarezultātu lielā mērā ietekmē subjektīvais vērtējums no paša klīnicista puses. PASI summārā vērtība diemžēl neprecīzi atspoguļo izsitumu izplatību, un tajā netiek ietverts slimnieka subjektīvais vērtējums (*Schmitt J. et al. 2005*). Tādējādi psoriāzes smaguma vērtēšanai tika lietoti papildus kritēriji - BSA un DLQI.

BSA (angl. *body surface area*) ir izsitumu apjoms procentos attiecībā pret kopējo ķermeņa ādas virsmu. To aprēķina, izmantojot klasisko vai modificēto „devītnieku likumu”. Klasiskajā variantā katra anatomiskā reģiona ādas virsmas laukumu procentos iespējams izdalīt ar 9, lai iegūtu vesela skaitļa dalījumu. (sk. 9.4.1. tab.). Modificētā variantā minētie reģioni grupēti sīkāk precīzākas BSA vērtības iegūšanai. Minimālais BSA lielums ir <1%, bet maksimālais - 100% (*Henseler T. et al. 2008.*)

9.4.1. tabula. Galveno anatomisko reģionu procentuālā attiecība pret kopējo ķermeņa virsmu.

Klasiskais devītnieku likums		Modificētais devītnieku likums	
Galva	9%	Galva un kakla priekšējā daļa	3%
		Skalps	6%
Ķermeņa priekšpusē augšdaļa	9%	Ķermeņa priekšpusē augšdaļa	9%
Ķermeņa priekšpusē apakšdaļa	9%	Ķermeņa priekšpusē apakšdaļa	9%
Ķermeņa aizmugurē augšdaļa	9%	Ķermeņa aizmugurē augšdaļa	9%
Ķermeņa aizmugurē apakšdaļa	9%	Ķermeņa aizmugurē apakšdaļa	9%
Ģenitālijās	1%	Ģenitālijās	1%
Augšējā ekstremitāte (katra)	9%	Roka (katra)	8%
		Plaukstas palmārā virsma (katra)	0,5%
		Plaukstas dorsālā virsma (katra)	0,5%
Apakšējā ekstremitāte (katra)	18%	Kāja (katra)	16%
		Pēdas palmārā virsma(katra)	1%
		Pēdas dorsālā virsma (katra)	1%

BSA <3% atbilst vieglai psoriāzes gaitai, no 3-10% - vidēji smagai tās gaitai, bet >10% - smagai gaitai. Lai gan vairāki autori piedāvā atšķirīgus BSA lielumus, kur sākas tā vai cita psoriāzes smaguma pakāpe, BSA >10% tiek izvirzīta par būtisku robežšķirtni, kuras gadījumā papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem nepieciešams ordinēt sistēmisku ārstēšanu. Ja izsitumu apjoms raksturojams ar BSA ≤10%, psoriāze tiek devēta par norobežotu, ja BSA >10% par izplatītu. (Langley R. G. et al. 2004; Jacobson C. C. et al. 2004; Feldman S. R. et al. 2007).

DLQI (angl. *dermatology life quality index*) tiek lietots, lai vērtētu konkrētās ādas slimības ietekmi uz pacienta dzīves kvalitāti. Tas ir daudzabilžu tests, kur slimniekam 1-2 minūšu laikā jāatbild uz 10 jautājumiem, kas attiecas uz šādām sadzīves sfērām:

- slimības simptomi un sajūtas (1. un 2. jautājums);
- ikdienas aktivitātes (3. un 4. jautājums);

- atpūta (5. un 6. jautājums);
- darba vieta vai mācību iestāde (7. jautājums);
- savstarpējās attiecības (8. un 9. jautājums);
- ārstēšana (10. jautājums).

Testa atbilžu iespējamie atbilžu varianti - ļoti izteikti, izteikti, nedaudz, nemaz, neattiecas - tiek pielīdzināti rangu skalai no 0-3. Atbildot uz visiem jautājumiem, maksimālais iespējamais punktu skaits ir 30, bet minimālais - 0. Daudz atbilžu testa iegūto punktu skaits vērtējams šādi:

- 0-1 - nav ietekmes uz slimnieka dzīves kvalitāti;
- 2-5 - neliela ietekme uz slimnieka dzīves kvalitāti;
- 6-10 - mērena ietekme uz slimnieka dzīves kvalitāti;
- 11-20 - izteikta ietekme uz slimnieka dzīves kvalitāti;
- 21-31 - ļoti izteikta ietekme uz slimnieka dzīves kvalitāti (*Katugampola R. P. et al. 2007; Finlay A. Y. et al. 1998*).

9.5. CASPAR psoriātiskā artrīta diagnosticēšanai

Jaunākie diagnostiskie kritēriji - CASPAR psoriātiskā artrīta diagnosticēšanai izstrādāti 2006. gadā, balstoties uz novērojumiem, kas veikti, apkopojot 588 psoriāzes slimnieku un 536 kontroļsubjektu (citas etioloģijas artrīta) klīniskos datus, kas iegūti 13 valstu 30 klīniskajos centros. Šobrīd CASPAR kritēriji tiek uzskatīti par optimālo un ērtāko metodi psoriātiskā artrīta diagnosticēšanai, kas ietver šādus nosacījumus:

- Iekaisīga locītavu slimība, kas kombinējas ar sekojošiem kritērijiem:
 - klīniski esoša psoriāze - 2 punkti;
 - psoriāze anamnēzē, vai slimnieka apzināta psoriāze ģimenē pirmās vai otrās pakāpes radniekiem - 1 punkts;
 - nagu distrofija - 1 punkts;
 - negatīvs reimatoīdais faktors - 1 punkts;
 - patreizējs vai anamnēzē esošs daktilīts - 1 punkts ;
 - pēdu un plaukstu rentgenoloģiskie uzņēmumi uzrāda jukstartikulāru jaunu kaulu veidošanos, neieskaitot osteofītus - 1 punkts.

Diagnozes apstiprināšanai nepieciešams iegūt rezultātu, kas ekvivalents ≥ 3 punktiem. Metodes specifiskums ir 98,7 %, bet jūtība - 91,4 % (*Taylor W. et al. 2006*).

9.6. Pētāmo citokīnu EGF un TGF- β 1 noteikšana serumā.

EGF un TGF- β 1 līmenis serumā tika noteikts, lietojot saliedētās fāzes imūnfermentatīvās analīzes ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) E. Gulbja laboratorijā (Zemitāna laukumumā 13, Rīgā). Pētījumā tika izmantoti šādi ELISA reaģentu komplekti:

- *INVITROGEN Immuno assay ELISA Kit for Human Epidermal Growth Factor* (Catalog No. KHG0061/ KHG0062 *Invitrogen, Inc. California, USA*). Komplekts paredzēts EGF kvantitatīvai noteikšanai *in vitro* cilvēka serumā, plazmā vai šūnu kultūrā.
- *BIOSOURCE INTERNATIONAL Immuno assay ELISA Kit for Multispecies Transforming Growth Factor-beta 1* (Catalog No. KAC1688/KAC1689 *BioSource International, Inc. California, USA*). Komplekts paredzēts TGF- β 1 kvantitatīvai noteikšanai *in vitro* cilvēka serumā, plazmā vai šūnu kultūrā.

9.6.1. EGF koncentrācijas noteikšana serumā

Veicot EGF daudzuma noteikšanu, analizējamie paraugi un standartšķīdumi tiek ievietoti reaģentu komplekta mikroplašu bedrītēs, kas klātas ar monoklonālām cilvēka EGF specifiskām antivielām. Pēc pirmā inkubācijas perioda EGF antivielu kompleksam pievieno biotinilētās sekundārās antivielas un turpina inkubāciju. Otrās inkubācijas laikā EGF tiek fiksēts mikroplašu bedrītēs, kur no iekšpusēs pie bedrītes sienas to saista monoklonālās antivielas bet no ārpusēs tam pievienotas biotinilētās antivielas. Pēc nepiesaistīto antivielu pārpalikumu aizvākšanas tiek pievienots enzīms - streptovidīna peroksidāze, kas saistās ar radušos fiksētā EGF un abu antivielu kompleksu. Pēc trešās inkubēšanas un nepiesaistītā streptovidīna peroksidāzes atlikuma aizvākšanas tiek pievienots substrāts, kas rada krāsojumu, savienojoties ar streptovidīna peroksidāzi jaunizveidotajā savienojuma kompleksā. Krāsojuma intensitāte ir proporcionāla EGF koncentrācijai izmeklējamā paraugā vai standartšķīdumā.

EGF noteikšanai izmantotie reaģenti:

- 1) standarta rekombinanta cilvēka EGF, iegūts no rekombinantas *E coli* šūnām;
- 2) standarta buferšķīdums, 25 ml katrā flakonā;

- 3) mikroplates, kur bedrītes klāj specifiskās antivielas pret cilvēka EGF;
- 4) biotīna konjugāts (ar biotīnu savienotas EGF antivielas), 5,5 ml katrā flakonā;
- 5) streptavidīna peroksidāze (HRP) (100×) koncentrāts, 0,125 ml katrā flakonā;
- 6) streptavidīna peroksidāzes (HRP) šķīdinātājs, 25 ml katrā flakonā;
- 7) mazgāšanai paredzētā buferšķīduma koncentrāts (25×), 100 ml flakonā;
- 8) stabilizētais hromogēns, tetrametilbenzidīns (TMB), 25 ml katrā flakonā;
- 9) šķīdums reakcijas apstādināšanai, 25 ml katrā flakonā;
- 10) mikroplašu vāciņi, adhezīvas strēmelītes.

EGF noteikšanai paredzētais reaģentu komplekts neatvērtā veidā jāglabā - 2-8 °C temperatūrā. Pirms lietošanas tas jāuzsilda līdz istabas temperatūrai. Analizējamie seruma paraugi, ja tos nav plānots izlietot tūlīt, jāsasaldē - 20 °C temperatūrā un jāizlieto viena mēneša laikā. Pirms analīzes uzsākšanas analizējamie paraugi jāuzsilda līdz istabas temperatūrai

Procedūras posmi EGF noteikšanai serumā ir šādi:

- 1) savienojot standarta rekombinanto EGF ar tam atbilstošo buferšķīdumu, sagatavo 8 standartšķīdumu paraugus ar EGF koncentrāciju attiecīgi 250 pg/ml; 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,2 pg/ml, 15,6 pg/ml, 7,8 pg/l, 3,9 pg/ml un 0 pg/ml;
- 2) atšķaida streptavidīna peroksidāzes (HRP) (100×) koncentrātu ar tam paredzēto šķīdinātāju 1:100;
- 3) mazgāšanai paredzēto buferšķīduma koncentrātu (25×) atšķaida ar dejonizētu ūdeni 1:25;
- 4) mikroplašu bedrītēs līdz nulles atzīmei ievieto 100 µl standarta buferšķīdumu, 8 bedrītes atstājot tukšas, iepriekš rezervējot tās hromogēnam;
- 5) pievieno 100 µl iepriekš sagatavotos EGF standartšķīdumus un seruma paraugus. uzmanīgi samaisa, viegli uzsitot gar mikroplates malām;
- 6) mikroplati nosedz ar vāciņu un inkubē 2 h istabas temperatūrā;
- 7) šķīdumu no mikroplatēm nolej, veic četrkārtēju mikroplašu mazgāšanu, mitruma paliekas nosusina, plati apgāztā veidā novietojot uz mitrumu absorbējošam salvetēm;

- 8) katrā bedrītē, izņemot hromogēnam rezervētās, pievieno 100 μ l biotinilētās EGF antivielas. Uzmanīgi samaisa, viegli uzsitot gar mikroplates malām;
- 9) mikroplati nosedz ar vāciņu un inkubē 1 h istabas temperatūrā;
- 10) šķidrumu no mikroplatēm nolej, veic četrkārtēju mikroplašu mazgāšanu, mitruma paliekas nosusina, plati apgāztā veidā novietojot uz mitrumu absorbējošam salvetēm;
- 11) pievieno 100 μ l iepriekš sagatavoto streptavidīna HRP darba šķīdumu;
- 12) nosedz plates ar vāciņu un inkubē 30 min istabas temperatūrā;
- 13) šķidrumu no mikroplatēm nolej, veic četrkārtēju mikroplašu mazgāšanu, mitruma paliekas nosusina, plati apgāztā veidā novietojot uz mitrumu absorbējošam salvetēm;
- 14) pievieno 100 μ l stabilizētā hromogēna katrā no bedrītēm, arī iepriekš tam rezervētās. Šķidrumam bedrītēs jāsak iegūt zilu krāsojumu;
- 15) inkubē 30 min istabas temperatūrā tumšā vietā;
- 16) pievieno 100 μ l reakcijas apstādināšanas šķīdumu katrā bedrītē. Šķidruma krāsai katrā bedrītē jāmainās no zilās uz dzeltenu. Uzmanīgi samaisa, viegli uzsitot gar mikroplates malām;
- 17) izmantojot fotokalibrometru, pie 450 nm viļņa garuma nolasa gaismas absorbcijas koeficienta attiecību analizējamo paraugu pret hromoforu saturošām tukšām bedrītēm. Rezultāti jānolasa ne vēlāk kā 2 h laikā pēc reakcijas beigšanas;
- 18) no standarta EGF koncentrācijas lielumiem un iegūtām gaismas absorbcijas koeficienta vērtībām izveido regresijas līkni;
- 19) gaismas absorbcijas koeficientu vērtības analizējamiem paraugiem pielīdzina izveidotai regresijas līknei, no kuras nolasa nepieciešamo EGF seruma koncentrāciju;
- 20) paraugi, kam gaismas absorbcijas koeficients atbilst vairāk nekā >250 pg/ jāatšķaida un jāanalizē atkārtoti. Lai iegūtu galīgo vērtību, no līknes nolasīto lielumu EGF koncentrācijai serumā jā sareizina ar atšķaidījuma koeficientu.

9.6.2. TGF- β 1 noteikšana serumā

Veicot TGF- β 1 daudzuma noteikšanu, analizējamie paraugi un standartšķīdumi tiek ievietoti reaģentu komplekta mikroplašu bedrītēs, kas klātas ar monoklonālām

TGF- β 1 specifiskām antivielām. Pēc tam tiek pievienotas biotinilētās sekundārās antivielas. Pirmās inkubācijas laikā TGF- β 1 tiek fiksēts mikroplašu bedrītēs, kur no iekšpuses to saista monoklonālās antivielas, bet no ārpuses tam pievienotas biotinilētās antivielas. Pēc nesaistīto antivielu pārpalikumu aizvākšanas tiek pievienots enzīms – streptavidīna peroksidāze, kas saistās ar radušos fiksēto TGF- β 1 un abu antivielu kompleksu. Pēc otrās inkubēšanas un nepiesaistītā streptavidīna peroksidāzes atlikuma aizvākšanas tiek pievienots substrāts, kas rada krāsojumu, saistoties ar streptavidīna peroksidāzi jaunizveidotajā savienojuma kompleksā. Krāsojuma intensitāte ir proporcionāla TGF- β 1 koncentrācijai izmeklējamā paraugā vai standarta šķīdumā.

TGF- β 1 noteikšanai izmantotie reaģenti:

- 1) standarta rekombinantais cilvēka TGF- β 1, paredzēts savienošanai ar standarta buferšķīdumu koncentrācijā 10 000 pg/ml;
- 2) standarta buferšķīdums, 25 ml katrā flakonā;
- 3) mikroplates, kur bedrītes klāj TGF- β 1 specifiskās antivielas.
- 4) ekstrakcijas šķīdums, 25 ml katrā flakonā;
- 5) biotīna konjugāts (ar biotīnu savienotas TGF- β 1 antivielas), 5,5 ml katrā flakonā;
- 6) streptavidīna peroksidāze (HRP) (100 \times) koncentrāts, 0,125 ml katrā flakonā;
- 7) streptavidīna peroksidāzes (HRP) šķīdinātājs, 25 ml katrā flakonā;
- 8) mazgāšanai paredzētā buferšķīduma koncentrāts (25 \times), 100 ml flakonā;
- 9) stabilizētais hromogēns, tetrametilbenzidīns (TMB), 25 ml katrā flakonā;
- 10) šķīdums reakcijas apstādināšanai, 25 ml katrā flakonā;
- 11) mikroplašu vāciņi, adhezīvas strēmelītes;

TGF- β 1 noteikšanai paredzētais reaģentu komplekts neatvērtā veidā jāglabā – 2-8 °C temperatūrā. Pirms lietošanas tas jāuzsilda līdz istabas temperatūrai. Analizējamie seruma paraugi, ja tos nav plānots izlietot tūlīt, jāsasaldē - 20 °C temperatūrā un jāizlieto viena mēneša laikā. Pirms analīzes uzsākšanas paraugi jāuzsilda līdz istabas temperatūrai.

Procedūras posmi TGF- β 1 noteikšanai serumā ir šādi:

- 1) lai būtu iespējams noteikt arī ar LTBP saistīto TGF- β 1 daudzumu, 0,1 ml analizējamā parauga ievieto polipropilēna mēģenē, kam pievieno 0,3 ml

- ekstrakcijas šķīduma un sakrata. Pēc 10 minūšu inkubācijas to centrifugē pie 1000G 10 min. Iegūto supernatantu atšķaida ar standarta buferšķīdumu 1:10;
- 2) savienojot rekombinanto TGF- β 1 ar tam atbilstošu buferšķīdumu sagatavo, 8 standartšķīdumu paraugus ar TGF- β 1 koncentrāciju attiecīgi 2000 pg/ml; 1000 pg/ml, 500pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,2 pg/ml un 0 pg/ml;
 - 3) atšķaida streptovīdīna peroksidāzes (HRP) (100 \times) koncentrātu ar tam paredzēto šķīdinātāju 1:100;
 - 4) mazgāšanai paredzēto buferšķīduma koncentrātu (25 \times) atšķaida ar dejonizētu ūdeni 1:25;
 - 5) mikroplašu bedrītēs līdz nulles atzīmei ievieto 200 μ l standarta buferšķīdumu, 8 bedrītes atstājot tukšas, iepriekš rezervējot tās hromogēnam;
 - 6) pievieno 200 μ l iepriekš sagatavoto TGF- β 1 standartšķīdumus un seruma paraugus;
 - 7) katrā bedrītē, izņemot hromogēnam rezervētās, pievieno 50 μ l biotinizētās TGF- β 1 antivielas, uzmanīgi samaisa, viegli uzsitot gar mikroplates malām;
 - 8) mikroplati nosedz ar vāciņu un inkubē 3 h istabas temperatūrā;
 - 9) šķīdumu no mikroplatēm nolej, veic četrkārtēju mikroplašu mazgāšanu, mitruma paliekas nosusina, plati apgāztā veidā novietojot uz mitrumu absorbējošam salvetēm;
 - 10) pievieno 100 μ l iepriekš sagatavota streptovīdīna HRP darba šķīdumu;
 - 11) nosedz plates ar vāciņu un inkubē 30 min istabas temperatūrā;
 - 12) šķīdumu no mikroplatēm nolej, veic četrkārtēju mikroplašu mazgāšanu, mitruma paliekas nosusina, plati apgāztā veidā novietojot uz mitrumu absorbējošam salvetēm;
 - 13) pievieno 100 μ l stabilizētā hromogēna katrā bedrītē, arī iepriekš tam rezervētajās. Šķīdumam bedrītēs jāsāk iegūt zilu krāsojumu;
 - 14) inkubē 30 min istabas temperatūrā tumšā vietā;
 - 15) pievieno 100 μ l reakcijas apstādināšanas šķīdumu katrā bedrītē. Šķīduma krāsai katra no bedrītēm jāmainās no zilās uz dzeltenu. Uzmanīgi samaisa, viegli uzsitot gar mikroplates malām;
 - 16) izmantojot fotokalibrometru, pie 450 nm viļņa garuma nolasa gaismas absorbcijas koeficienta attiecību analizējamo paraugu pret hromoforu

saturošajām tukšām bedrītēm. Rezultāti jānolasa ne vēlāk kā 2 h laikā pēc reakcijas beigšanas;

- 17) no standarta TGF- β 1 koncentrācijas lielumiem un iegūtajām gaismas absorbcijas koeficienta vērtībām izveido regresijas līkni;
- 18) gaismas absorbcijas koeficientu vērtības analizējamiem paraugiem pielīdzina regresijas līknei, no kuras nolasa nepieciešamos TGF- β 1 seruma koncentrācijas lielumus;
- 19) lai iegūtu galīgo vērtību, no līknes nolasītos lielumus TGF- β 1 koncentrācijai serumā jā sareizina ar koeficientu 40.

9.7. CRP, RF, ASAT, ALAT noteikšana asins serumā

CRP, RF, ASAT, ALAT noteikšana tika veikta ĀSTSKC laboratorijā (A. Briāna ielā-2, Rīgā), izmantojot autoanalizatoru COBAS MIRA Plus un ABX DIAGNOSTICS reaģentus:

- RF R1 (*bufer*) - fosfātu buferi;
- RF R2 (*latex*) - lateksa daļiņas, kas pārklātas ar cilvēka IgG suspensiju;
- ASAT R1 (*bufer*) - fosfātu buferi;
- ASAT R2 (*latex*) - lateksa daļiņas, kas klātas ar cilvēka IgG suspensiju;
- ALAT R1 (*bufer*) - fosfātu buferi;
- ALAT R2 (*latex*) - lateksa daļiņas, kas klātas ar cilvēka IgG suspensiju;
- CRP R1 (*bufer*) - R1 (buferis) - fosfātu buferi;
- CRP R2 (*latex*) - lateksa daļiņas, kas klātas ar cilvēka IgG suspensiju.

Reaģenti glabājami 2-8°C temperatūrā. Nav nepieciešams to sagatavošana pirms lietošanas. Procedūras posmi CRP, RF, ASAT, ALAT noteikšanai serumā ir sekojoši:

- 1) veic asins parauga centrifugēšanu ar 1000 G apgriezieniem 10 minūtes seruma iegūšanai;
- 2) izmeklējamu serumu iepilda analizējamā stobriņā un ievieto autoanalizatora ligzdiņā;
- 3) uz analizatora novieto statīvu ar reaktīviem;
- 4) analizatorā ieprogrammē paraugu identifikācijas numurus;
- 5) autoanalizators automātiski veic rezultātu aprēķināšanu un rezultātu izsaka analīzes programmā noteiktās mērvienībās. Analīžu rezultāti tiek izdrukāti.

9.8. Statistiskā un matemātiskā pētījuma datu apstrāde

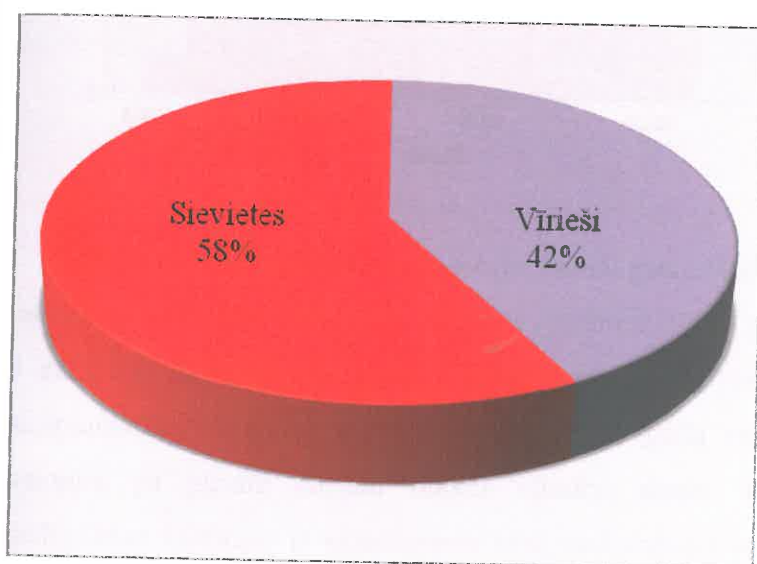
Statistiskā analīze veikta ar datora programmām: SPSS 17.0 versiju (*The Statistical Package for the Social Sciences software, SPSS Inc, Chicago*) un *Microsoft Office Excel 2007*. Tika izmantotas šādas statistiskās analīzes metodes:

- T tests divu sapārotu izlašu vidējo salīdzināšanai;
- T tests divu neatkarīgu izlašu vidējo salīdzināšanai;
- Manna - Vitnija tests divu neatkarīgu izlašu salīdzināšanai;
- Vilksoksona tests divu savstarpēji atkarīgu izlašu salīdzināšanai;
- dispersiju analīze (ANOVA) un tās modifikācijas pēc Šēfes un LSD vairāku izlašu vidējo vērtību salīdzināšanai;
- korelāciju analīze (Pīrsona korelācija) sakarību ciešuma noteikšanai starp mainīgajiem lielumiem;
- *chi square* tests.

10. Pētījuma rezultāti

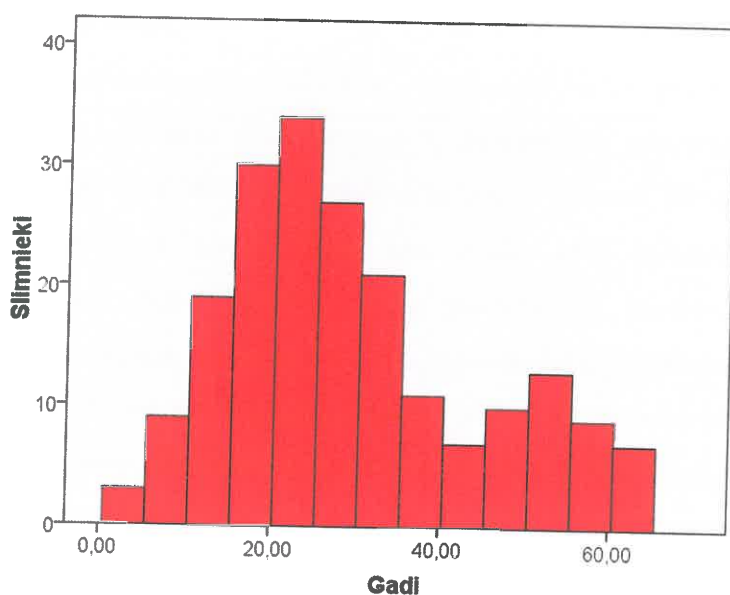
10.1. Pētījumam izvēlētās psoriāzes slimnieku paraugkopas raksturojums

10.1.1. attēls. Pacientu iedalījums pēc dzimuma



Abās dzimumu grupās biežākais izslēgšanas kritērijs slimnieku iekļaušanai pētījumā bija blakus slimības. Tās vairāk tika konstatētas vecākiem slimniekiem. Vīriešu kārtas slimniekiem anamēzes dati samērā bieži uzrādīja alkohola lietošanu pēdējo dienu laikā. Alkohola lietošana pēdējo dienu laikā bija viens no izslēgšanas kritērijiem, kas mazināja vīriešu skaita attiecību pētāmajā paraugkopā (sk. 10.1.1 att.). Sievietēm, pārsvarā jauniešiem, samērā biežs izslēgšanas kritērijs bija solārija apmeklējums pēdējo dienu laikā.

10.1.2. attēls. Pacientu vecums sākoties pirmreizējām psoriāzes klīniskajām izpausmēm



Pētījuma dalībnieku vecums bija 18-65 gadi. Noskaidrojot anamnēzes datus, jaunākais slimnieka vecums, sākoties pirmreizējiem psoriāzes simptomiem bija 4 gadi, bet lielākais - 65 gadi. Vispārējā populācijā pirmreizēja psoriāzes klīniskā simptomātika visbiežāk sākas 16-22 un 55-65 gadu vecumā. Jo lielāks slimnieka vecums, jo pieaug dažādu blakus slimību skaits. Izvirzot blakusslimības kā izslēgšanas kritēriju, ir skaidrojuma otrā maksimuma pīķa nobīde atbilstoši 51-56 gadu intervālam grafiskajā attēlā (sk. 10.1.2. att.).

10.2. EGF raksturlielumi serumā psoriāzes slimniekiem

10.2.1. EGF seruma koncentrācijas raksturojums slimniekiem ar psoriāzi pirms ārstēšanas

EGF koncentrācija serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas bija 97-723 pg/ml, vidējā - $417,7 \pm 14,5$ pg/ml. Kontrolgrupā EGF koncentrācija serumā bija 89-410 pg/ml, vidējā - $235,2 \text{ pg/ml} \pm 18,3$ pg/ml. EGF seruma koncentrāciju vērtības psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas un kontrolgrupā atbilda normālsadalījuma līknei. Lai noskaidrotu, vai pastāv atšķirība EGF koncentrācijai serumā klīniski veselīgiem indivīdiem un psoriāzes slimniekiem,

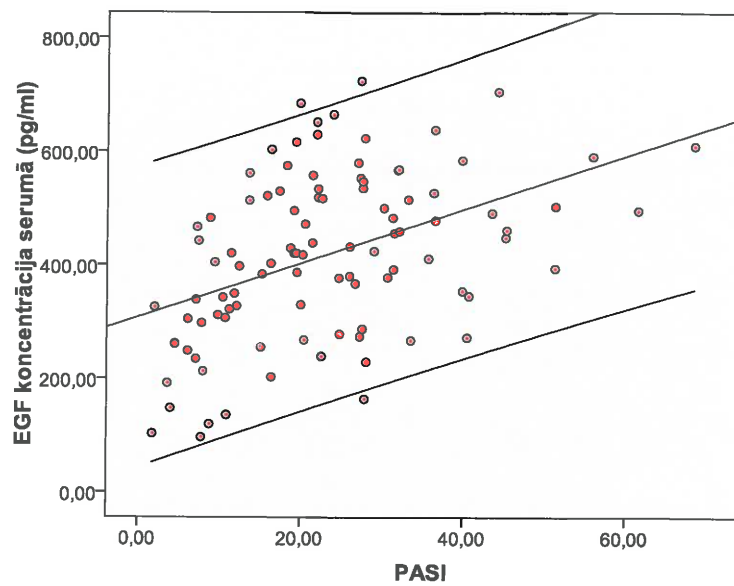
tika izmantots T tests divu neatkarīgu izlašu salīdzināšanai. Abu izlašu atbilstība normālsadalījumam iepriekš tika pārbaudīta ar neparametrisko vienas izlases analīzes Kolmogorova - Smirnova testu, kā arī ar percentīļu un kvartiļu - P-P un Q-Q grafiskajām līknēm.

Salīdzināmajām izlasēm - kontrolgrupai un psoriāzes slimnieku paraugkopai pirms uzsākšanas EGF seruma koncentrācijas vērtībām tika konstatēti statistiski nozīmīgi ($p=0,004$) atšķirīgi dispersijas lielumi (*Lēvena dispersijas vienādības salīdzināšanas tests*). Tādēļ abu izlašu EGF koncentrācijai serumā atbilstošie skaitliskie dati vispirms tika matemātiski modificēti, lietojot logaritmiskas transformācijas funkciju. Pēc tam rezultāti tika atkārtoti salīdzināti, no jauna lietojot T-testu divām neatkarīgām izlasēm. Vidējā EGF koncentrācija serumā - $417,7 \pm 14,5$ pg/ml - psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas bija statistiski būtiski lielāka nekā vidējā EGF koncentrācija serumā - $235,2 \pm 18,3$ pg/ml - kontrolgrupā ($F=0,157$; $t= -6,731$; $df=118$; $p<0,001$).

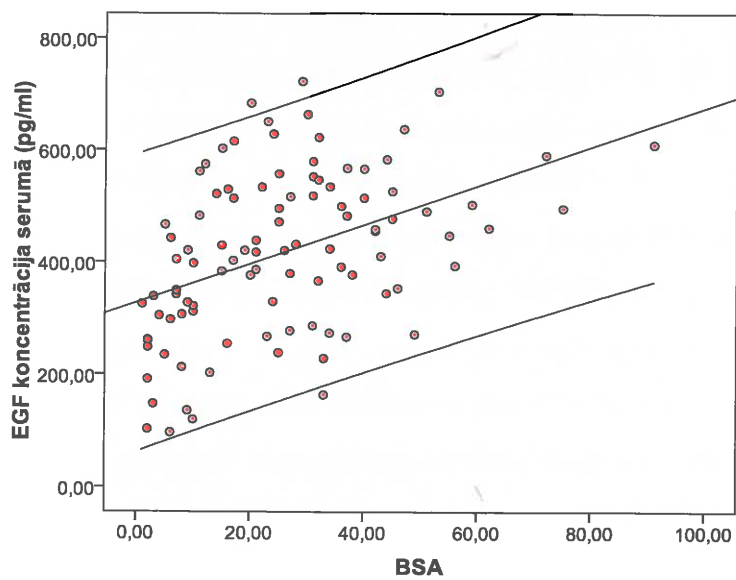
Slimnieku dzimumam nebija ietekmes uz EGF koncentrāciju serumā ($F=0,059$; $t=0,836$; $df=98$; $p=0,405$). Psoriāzes slimnieku paraugkopai, kam noteicām EGF koncentrāciju serumā, bija raksturīga izteikta slimības norises smaguma un aktivitātes variabilitāte. PASI bija 1,8-68,4 balles, vidēji $23,09 \pm 1,3$ balles, BSA - no 1-91%, vidēji $25,4 \pm 1,8\%$, DLQI - 1 - 30 balles, vidēji $12,7 \pm 0,64$ balles.

Vērtējot psoriāzes slimnieku paraugkopu kopumā, sākumā tika konstatēta statistiski ticama, bet ne visai ciešas korelācija starp EGF koncentrāciju serumā pirms ārstēšanas un psoriāzes norises smaguma un aktivitātes rādītāju - PASI ($p<0,001$; $r=0,444$), BSA ($p<0,001$; $r=0,439$), DLQI ($p<0,001$; $r=0,366$) - skaitliskām vērtībām (sk. 10.2.1.1., 10.2.1.2., 10.2.1.3. att.).

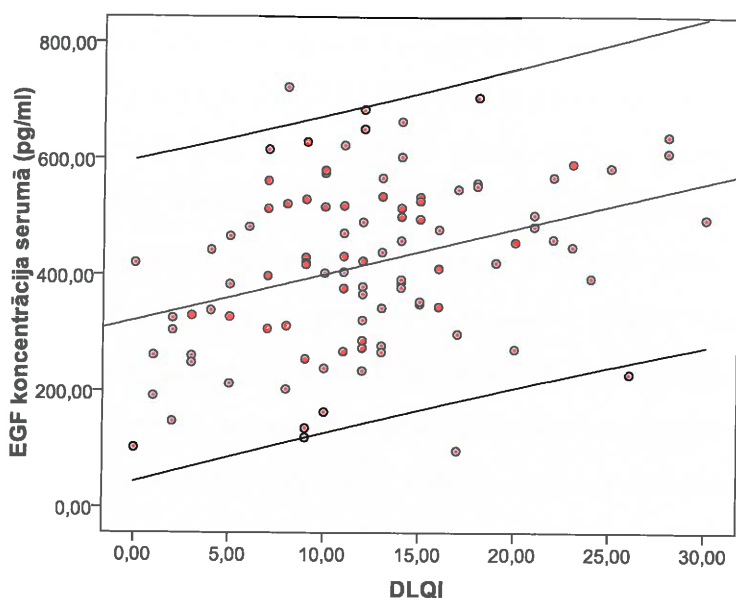
10.2.1.1. attēls. Korelācija starp EGF koncentrāciju serumā un PASI



10.2.1.2. attēls. Korelācija starp EGF koncentrāciju serumā un BSA



10.2.1.3. attēls. Korelācija starp EGF koncentrāciju serumā un DLQI



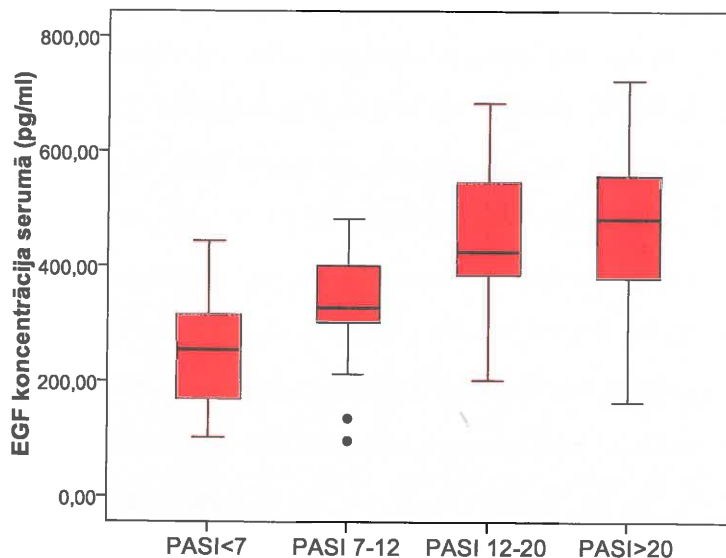
EGF koncentrācijai serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas nebija korelatīvas sakarība ar pacientu pašreizējo ($p=0,196$; $r=0,051$) un saslimšanas vecumu ($p=0,686$; $r=0,041$), slimošanas ilgumu ($p=0,609$; $r=0,052$), PASI mazinājumu ārstēšanas gaitā ($p=0,470$; $r=-0,073$), kā arī ar vispārējā iekaisuma izteiktības klīniski laboratoriskiem raksturlielumiem – RF ($p=0,609$; $r=0,052$), CRP ($p=0,483$; $r=0,071$) un EGĀ ($p=0,196$; $r=0,050$).

47 slimniekiem no 100 EGF seruma koncentrācijas skaitliskās vērtības ietilpa tādā pašā intervālā kā klīniski veseliem indivīdiem, pārējiem 53 tās bija lielākas par minētā intervāla augšējo robežu. Kontrolgrupai atbilstošās EGF seruma koncentrācijas maksimālā vērtība vieglas (PASI <7) un vidēji smagas (PASI 7-12) psoriāzes gadījumā bija pārsniegta tikai nedaudz slimniekiem, respektīvi - 4-27. Savukārt smagas (PASI 12-20) un izteikti smagas (PASI >20) psoriāzes gadījumā - 49 slimniekiem no 73. Pielietojot *chi-square* testu, tika konstatēts, ka smagi un izteikti smagi noritoša psoriāze izpaušas ar statistiski ticamu ($df=1$ $p=0,0044$) EGF seruma koncentrācijas lielāku virsnormas vērtību skaitu, salīdzinot ar viegli un vidēji smagi noritošām psoriāzes formām.

Vidējā EGF koncentrācija serumā pacientiem ar viegli noritošu psoriāzi (PASI <7) bija $248,6 \pm 28,3$ pg/ml, pacientiem ar vidēji smagi noritošu psoriāzi (PASI 7-12) - $325,3 \pm 28,3$ pg/ml, ar smagi noritošu psoriāzi (PASI 12-20) - $451,1 \pm 28,7$ pg/ml, bet ar izteikti smagi noritošu psoriāzi gaitu (PASI <20) - $469,5 \pm 17,7$ pg/ml.

Slimniekiem ar viegli noritošu psoriāzi (PASI <7) EGF koncentrācija serumā nebija mainīta, salīdzinot ar kontrolgrupu (U=107; p=0,613) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Slimniekiem ar vidēji smagu (PASI 7-12), smagu (PASI 12-20), un izteikti smagu psoriāzes norisi (PASI >20) tika konstatēts statistiski būtisks EGF koncentrācijas pieaugums serumā salīdzinot ar kontrolgrupu. Visstraujākais EGF koncentrācijas pieaugums serumā tika konstatēts slimniekiem ar smagu un izteikti smagu psoriāzes gaitu salīdzinot, ar kontrolgrupu (U=67, p<0,001; U=76, p<0,001) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Turklāt EGF seruma koncentrācijas pieaugums slimniekiem ar smagu un izteikti smagu psoriāzes gaitu, tos savstarpēji salīdzinot, bija vienlīdzīgs (U=481,5; p=0,549) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Slimniekiem ar vidēji smagi noritošu psoriāzi EGF koncentrācija serumā tikai nedaudz pārsniedza kontrolgrupai raksturīgos lielumus (U=50; p=0,053) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk. 10.2.1.4..att).

10.2.1.4. attēls. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā atkarībā no psoriāzes norises smaguma



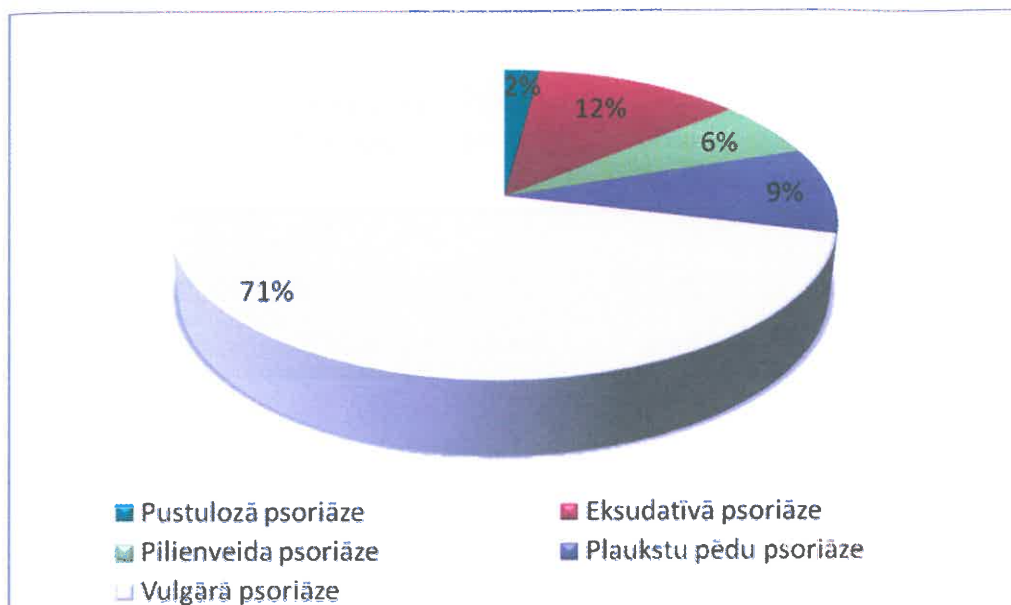
10.2.1.4. grafiskajā attēlojumā redzams, ka vidēji smagi noritošas (PASI 7-12) psoriāzes gadījumā EGF koncentrācija asins serumā pieaug nedaudz salīdzinot ar viegli noritošu (PASI <7). Savukārt smagi (PASI 12-20) vai izteikti smagi (P>20) noritošas psoriāzes gadījumā vērojams straujš EGF koncentrācijas līmeņa pieaugums asins serumā.

Tā ka EGF koncentrācija serumā sāk paaugstināties, sasniedzot vidēji smagu psoriāzes gaitu (PASI >7), no analizējamās populācijas tika izslēgtas tās EGF seruma koncentrācijas vērtības, kas atbilda viegli noritošai psoriāzei. Pēc tam atkārtoti tika vērtēta sakarība starp EGF koncentrāciju serumā un psoriāzes aktivitātes raksturlielumiem – PASI, BSA, DLQI. Tika iegūta maznozīmīga korelatīva sakarība starp EGF koncentrāciju serumā un psoriāzes aktivitātes raksturlielumiem - PASI ($p < 0,01$; $r = 0,304$) un BSA ($p < 0,01$; $r = 0,209$). Starp EGF koncentrācijas un DLQI skaitliskām vērtībām korelācija vairs netika konstatēta ($p = 0,073$; $r = 0,073$). Vēlāk no analizējamās paraugkopas tika izslēgtas EGF seruma koncentrāciju vērtības, kas atbilst vidēji smagi noritošai psoriāzei, jo arī šajā slimnieku grupā vairums EGF seruma koncentrāciju vērtības atbilda normāliem lielumiem, bet kopējā EGF koncentrācija serumā maz atšķīrās no kontrolgrupas ($U = 50$; $p = 0,053$). Rezultātā korelācijas pazīmes starp EGF koncentrāciju serumā un psoriāzes aktivitātes raksturlielumiem - PASI ($p = 0,363$; $r = 0,108$) un BSA ($p = 0,073$; $r = 0,192$) pilnībā izzuda.

Izslēdzot no analizējamās paraugkopas tās psoriāzes smaguma grupas, kuru kopējā EGF koncentrācija serumā nebija mainīta, kā arī salīdzinot EGF koncentrāciju starp dažādām psoriāzes smaguma pakāpēm, tika noliegta korelācijas esamība starp EGF koncentrāciju asins serumā un psoriāzes norises smaguma rādītājiem - PASI, BSA, DLQI. Korelācijas pastāvēšanu noliedz arī fakts, ka smagi un izteikti smagas psoriāzes gadījumā netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība EGF koncentrācijai asins serumā, pastāvot ļoti atšķirīgiem PASI intervāliem - 12-20 un 20-72 ballēm. Izsitumu izplatības apjoms ir viens no būtiskākajiem PASI vērtību ietekmējošiem faktoriem. Nemainīta EGF koncentrācija serumā viegli noritošas psoriāzes gadījumā un straujš tās pieaugums, sasniedzot noteiktu slimības smaguma pakāpi, liecina ka, EGF koncentrācija serumā pieaug pietiekami izteikta un izplatīta psoriātiskā ādas bojājuma gadījumā.

Vairumam slimnieku (73%) tika konstatēta vulgārā psoriāze. Visretāk pētāmā paraugkopā bija pustulozās psoriāzes klīniskie varianti - 2% (sk. 10.2.1.5. att.). Vienam slimniekam bija ģeneralizētā pustulozā psoriāze, otram - pustulozās psoriāzes lokālā forma.

10.2.1.5.attēls.Psoriāzes klīniskie varianti



Statistiski būtiski lielāka PASI vērtība bija eksudatīvai psoriāzei, kas atšķīrās no plaukstu pēdu ($U=0$; $p<0,001$), pilienveida ($U=4$; $p=0,003$), un vulgārās psoriāzes ($U=143$; $p<0,001$) klīniskiem variantiem (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Savukārt mazāka vērtība tika konstatēta plaukstu pēdu psoriāzei, kas statistiski būtiski atšķīrās no eksudatīvās ($U=0$; $p<0,001$), pilienveida ($U=0$; $p<0,001$), pustulozās ($U=0$; $p=0,036$) un vulgārās psoriāzes ($U=17$; $p>0,001$) (*Manna- Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Pārējo klīnisko variantu starpā statistiski nozīmīga PASI vērtību atšķirība netika konstatēta.

Salīdzinot citokīna EGF seruma koncentrācijas svārstības dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem, statistiski ticamu atšķirīga EGF koncentrācija serumā tika novērota vienīgi plaukstu pēdu psoriāzei. Tā statistiski būtiski bija mazāka, salīdzinot ar eksudatīvo ($U=11,0$; $p=0,002$), pilienveida ($U=10,0$; $p=0,045$), pustulozo ($U=1,0$; $p=0,059$) un vulgāro ($U=106$; $p=0,001$) psoriāzi (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Statistisko salīdzināšanas metožu pielietošana neuzrādīja būtiskas EGF seruma koncentrāciju atšķirības starp pārējiem psoriāzes klīniskiem variantiem - eksudatīvo un pilienveida ($U=23,5$; $p=0,241$), eksudatīvo un vulgāro ($U=357$; $p=0,893$), pustulozo un eksudatīvo ($U=8$; $p=0,465$), pustulozo un pilienveida ($U=4,0$; $p=0,505$), vulgāro un pilienveida ($U=184$; $p=0,582$), vulgāro un pustulozo ($U=65$; $p=0,839$) (*Manna- Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

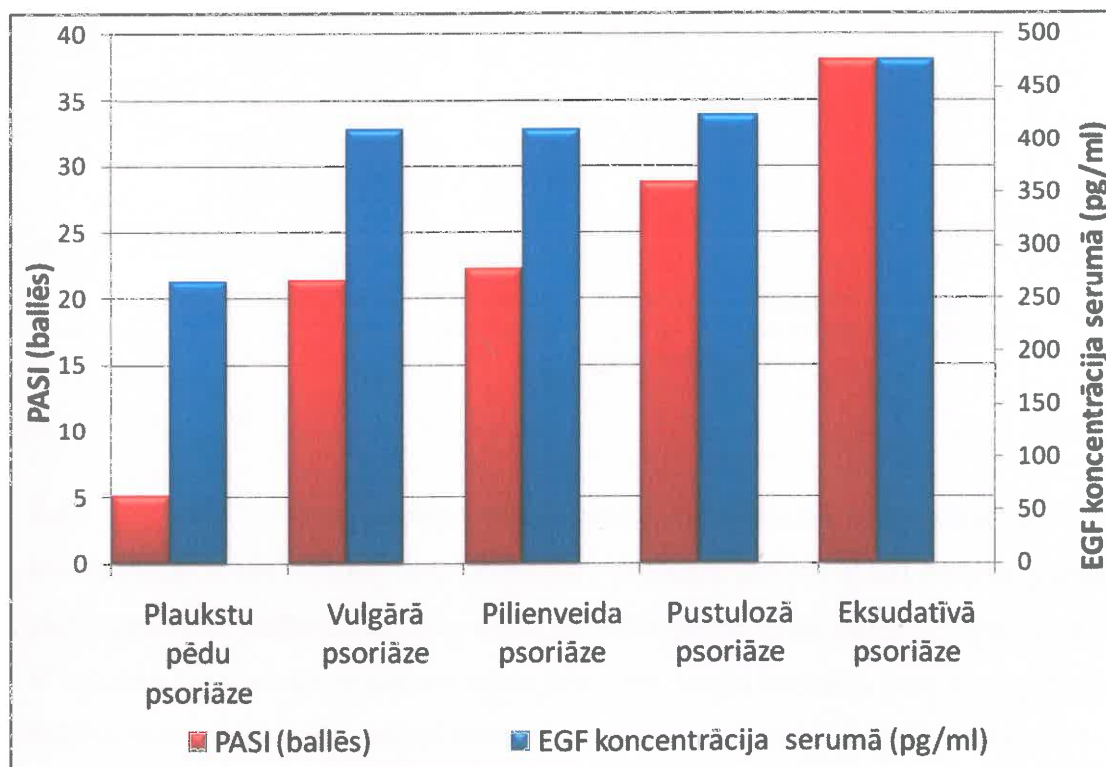
10.2.1.1.tabula. EGF vidējā koncentrācija serumā atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta

Klīniskie varianti	Eksudatīvā psoriāze	Pilienveida psoriāze	Plaukstu pēdu psoriāze	Pustulozā psoriāze	Vulgārā psoriāze
Vidējā EGF koncentrācija serumā	475,8±40,7 pg/ml	410,8±61,1 pg/ml	266,6±28,6 pg/ml	423,0±25,0 pg/ml	427,5±17,1 pg/ml

10.2.1.2.tabula. PASI vidējā vērtība atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta

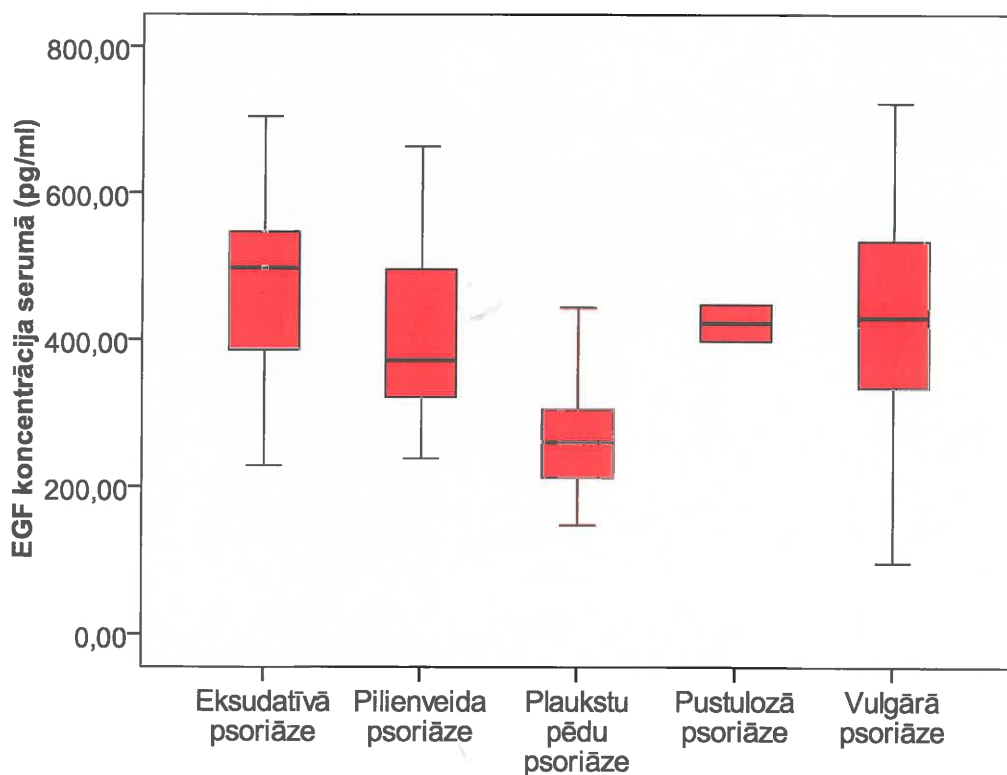
Klīniskie varianti	Eksudatīvā psoriāze	Pilienveida psoriāze	Plaukstu pēdu psoriāze	Pustulozā psoriāze	Vulgārā psoriāze
Vidējā PASI skaitliskā vērtība	38,0±3,5	21,4±2,2	5,1±0,6	28,8±16,4	22,8±1,4

10.2.1.6. attēls. Vidējā PASI un EGF seruma koncentrāciju salīdzinājums starp psoriāzes klīniskiem variantiem



Lai gan eksudatīvā psoriāze izpaudās ar statistiski ticamu lielāku PASI vērtību nekā pārējiem psoriāzes klīniskajiem variantiem, Manna - Vitnija tests uzrādīja līdzīgu EGF koncentrāciju asins serumā, savstarpēji salīdzinot vulgāro, pilienveida, pustulozo un eksudatīvo psoriāzi (sk. 10.2.1.6. att.). Statistiski nozīmīgi atšķirīga EGF koncentrācija asins serumā tika konstatēta vienīgi plaukstu pēdu psoriāzei. Tā bija ievērojami zemāka ($p < 0,005$), salīdzinot ar pārējiem psoriāzes klīniskajiem variantiem, un to pavadīja arī statistiski ticama mazāka PASI skaitliskā vērtība (sk. arī 10.2.1.7. att.).

10.2.1.7. attēls. EGF koncentrācija serumā atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta

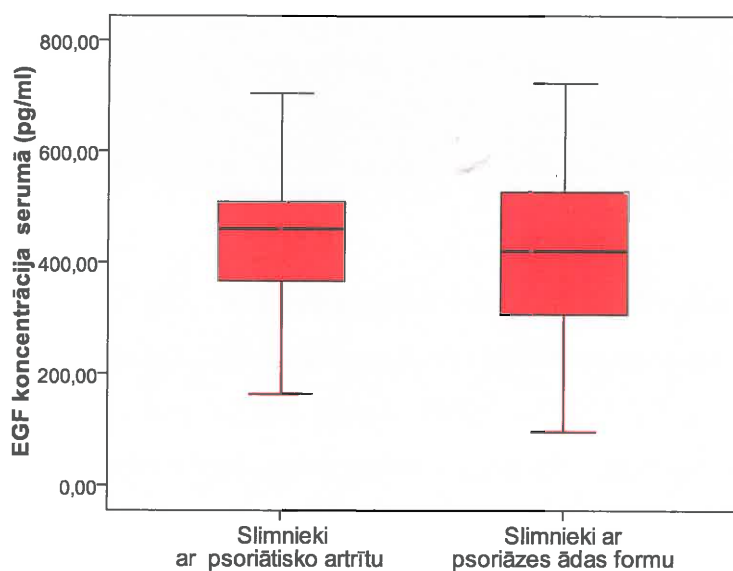


Ādas bojājums izolētas plaukstu pēdas psoriāzes gadījumā nepārsniedz 2%. Tas izslēdz lielas PASI vērtības šim klīniskam variantam. Parasti PASI lielumi plaukstu pēdas psoriāzes gadījumā atbilst vieglai slimības gaitai, retāk vidēji smagai. Saskaņā ar iepriekš konstatētajiem datiem mūsu pētījumā, viegli noritošas psoriāzes gadījumā EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā vērtējamas par nenozīmīgām, salīdzinot ar kontrolgrupu. Tas savukārt izskaidro statistiski ticami zemāku EGF koncentrāciju

serumā slimniekiem ar plaukstu pēdu psoriāzi, salīdzinot ar pārējiem slimības klīniskiem variantiem.

81 psoriāzes slimniekam bija tikai izsitumi ādā, 19 pacientiem bez ādas bojājuma tika konstatēts arī psoriātiskais artrīts. Psoriātiskā artrīta diagnoze tika noteikta piemērojot CASPAR kritērijus. Vidējā EGF koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriāzes ādas formu bija $444,8 \pm 32,9$ pg/ml, bet ar psoriātisko artrītu - $411,4 \pm 16,2$ pg/ml. Veicot datu salīdzināšanu ar Manna - Vitnija neparametrisko testu, statistiski ticama EGF koncentrācijas atšķirība serumā starp artrītu un psoriāzes ādas formu netika konstatēta ($U=673$; $p=0,396$) (sk.10.1.2.8. att.).

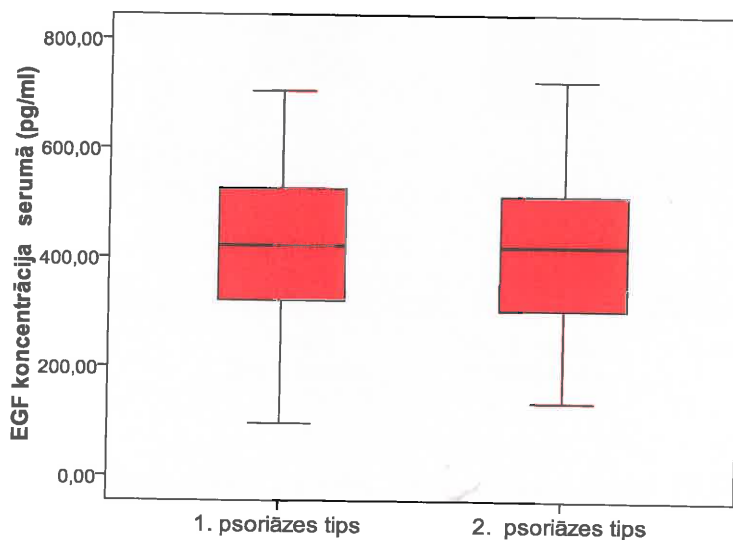
10.1.2.8. attēls EGF koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriātisko artrītu un ādas formu



Pēc anamnēzes datiem par psoriāzes iedzimtību ģimenē un slimnieka vecumu, pirmreizēji izpaužoties psoriāzei, kā arī pēc klīniski objektīvajiem izmeklējumiem 78 slimniekiem tika konstatēts 1. psoriāzes tips, bet 22 slimniekiem - 2. psoriāzes tips. Slimniekiem ar 1. psoriāzes tipu vidējā vērtība EGF koncentrācijai serumā bija - 24,1 balles, bet 2. psoriāzes tipam - 19,4 balles. Vidējā PASI vērtība slimniekiem ar 1. psoriāzes tipu bija skaitliski lielāka nekā 2. tipam Tomēr statistiski ticama atšķirība ($U=653,5$; $p=0,089$) PASI vērtībai slimniekiem ar 1. un 2. psoriāzes tipu netika konstatēta (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Vidējā EGF koncentrācija serumā slimniekiem ar 1. psoriāzes tipu bija $420,5 \pm 16,5$ pg/ml, bet ar 2. tipu - $409,1 \pm 26,9$ pg/ml. Lietojot neparametrisko Manna - Vitnija neparametrisko testu divām neatkarīgām izlasēm, statistiski būtiska atšķirība ($U=805$; $p=0,657$) EGF koncentrācijai serumā 1. un 2. psoriāzes tipam netika konstatēta (sk. 10.1.2.9. att.).

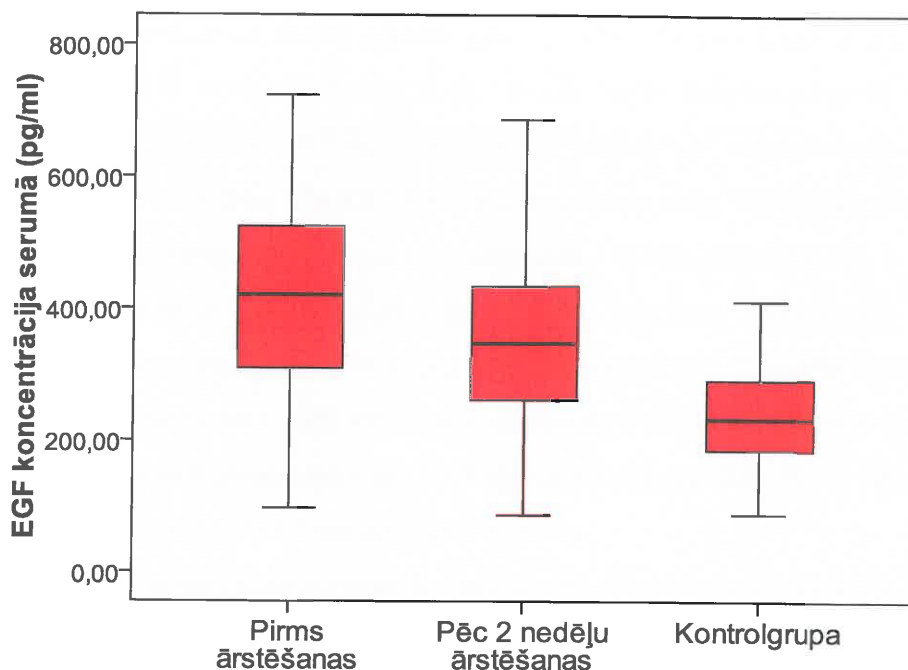
10.1.2.9. attēls. EGF koncentrācija asins serumā slimniekiem ar 1. un 2. psoriāzes tipu



10.2.2. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā

Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa EGF koncentrācija serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā bija 87-686 pg/ml, vidēji $347,16 \pm 12,2$ pg/ml. Vērtējot EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas ārstēšanas gaitā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā, tika konstatēts statistiski nozīmīgs tās samazinājums ($t=15,526$; $df=99$; $p<0,001$), vidēji par $70,6 \pm 4,5$ pg/ml jeb $16,3 \pm 0,8\%$ (*T tests divām sapārotām izlasēm*). Abu izlašu atbilstība normālsadalījumam iepriekš tika pārbaudīta ar Kolmogorova - Smirnova neparametrisko testu vienas paraugkopas analīzei, kā arī ar percentīļu un kvartīļu P-P un Q-Q grafiskajām līknēm. Lai gan vidējā EGF koncentrācija asins serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas mazinājās, tā saglabājās diezgan augsta, jo statistiski būtiski atšķīrās no EGF koncentrācijas kontrolgrupā ($F=4,5$; $t=3,9$; $df=118$ $p<0,001$) (*T tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk. 10.2.2.1. att.).

10.2.2.1. attēls. EGF pārmaiņas serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā pēc 2 nedēļu ārstēšanas



26 slimniekiem no 100, kuriem tika vērtētas EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā, psoriāzes izplatības raksturlielums BSA bija $\leq 10\%$. Tas atbilda norobežotai psoriāzei. Ņemot vērā vadlīniju ieteikumus norobežotas psoriāzes (BSA $\leq 10\%$) ārstēšanā (Menter A. et al. 2008), šiem slimniekiem tika ordinēti vienīgi lokāli aplicējami līdzekļi - kortikosteroīdu ziedes kombinācijā ar salicilskābes preparātiem.

Slimniekiem ar norobežotu psoriāzi (BSA $\leq 10\%$) EGF koncentrācija serumā pirms ārstēšanas uzsākšanas bija 97-467 pg/ml, vidēji $283,8 \pm 20,6$ pg/ml. Statistiski nozīmīga atšķirība EGF koncentrācijai serumā kontrolgrupā un slimniekiem ar BSA $\leq 10\%$ pirms ārstēšanas netika konstatēta (U=174; p=0,58) (Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm).

Slimniekiem, kam psoriātisko izsitumu apjoms bija vērtējams ar BSA $\leq 10\%$, netika konstatēta arī korelatīva sakarība starp sākotnējo EGF koncentrāciju asins serumā un psoriāzes aktivitātes raksturlielumiem: PASI (r=0,387; p=0,051), BSA (r=0,198; p=0,332) un DLQI (r=0,152; p=0,458). Pēc 2 nedēļu ārstēšanas EGF koncentrācija serumā slimniekiem ar BSA $\leq 10\%$ bija no 87 līdz 411 pg/ml, vidējai vērtībai samazinoties līdz $238,2 \pm 17,3$ pg/ml. Salīdzinot EGF koncentrācijas maiņu pirms un pēc ārstēšanas, tika konstatēts statistiski būtisks tās samazinājums

($Z=-2,383$; $p<0,001$) divu nedēļu laikā (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). Tomēr pēc divu nedēļu ārstēšanas EGF koncentrācija saglabājās joprojām nemainīga, salīdzinot ar kontrolgrupu ($U=249,5$; $p=0,816$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Slimniekiem ar izsitumu apjomu $BSA\leq 10\%$ EGF seruma koncentrācijas mazināšanās ārstēšanas gaitā vērtējama par nenozīmīgu, jo pirms un pēc ārstēšanas tā saglabājās nepārmainīta salīdzinot ar kontrolgrupu, un netika konstatēta nekāda korelācija starp tās līmeni asins serumā un psoriāzes aktivitātes skaitliskajiem parametriem – PASI, BSA, DLQI

Slimniekiem, kam psoriāzes skartā ādas laukuma apjoms bija vērtējams ar $BSA\leq 10\%$, pazeminājums EGF koncentrācijai serumā pēc 2 nedēļu ārstēšanas variēja no 5% pieauguma līdz 36% kritumam, sasniedzot vidējo $15,2\pm 1,9\%$ samazinājumu, bet absolūtais pazeminājums – no 13,0 pg/ml pieauguma līdz 122,0 pg/ml kritumam, sasniedzot vidējo $45,7\pm 7,1$ pg/ml samazinājumu.

EGF koncentrācija serumā ārstēšanas gaitā trim slimniekiem palielinājās par 5,0% -1,5%. Vēl vienam slimniekam tika novērots 1,5 % tās samazinājums, salīdzinot ar pārējiem 22 pacientiem kam EGF koncentrācija serumā pazeminājās par 6,5%-36%. Lai noskaidrotu, vai šādām atšķirīgām EGF seruma koncentrācijas pārmaiņām iemesls ir dotās paraugkopas atlasses īpatnības, vai arī patoģenētiska likumsakarība, slimnieki tika iedalīti divās grupās pēc EGF seruma koncentrācijas procentuālā samazinājuma izteiktības. Tika veikts PASI, tā krituma, kā arī sākotnējā un ārstēšanas rezultāta sasniegtā EGF seruma koncentrācijas līmeņa salīdzinājums starp abām grupām. Pirmā grupā ietilpa 22 slimnieki ar EGF seruma koncentrācijas pazeminājumu no 6,5% līdz 36%, otrā grupā - četri slimnieki, kam bija EGF seruma koncentrācijas pieaugums vai niecīgs samazinājums. Pirmajā grupā EGF koncentrācija serumā samazinājās vidēji par $18,4\pm 1,4\%$, bet otrajā tika konstatēts niecīgs tās pieaugums - vidēji par $2,5\pm 1,5\%$. Slimniekiem 2. grupā, kuriem pretēji gaidāmajam EGF koncentrācijas samazinājumam, bija neliels tās pieaugums vai samazinājums, tika novērota statistiski ticama mazāka sākotnējā PASI vērtība, salīdzinot ar pārējiem, kam EGF koncentrācija serumā mazinājās no 6,5% līdz 36% ($U=15,0$; $p=0,035$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Savukārt PASI procentuālais samazinājums ($U=40,5$; $p=804$) un EGF koncentrācija asins serumā pirms ($U=43$; $p=0,943$) un pēc divu nedēļu ārstēšanas ($U=30$; $p=0,353$) abās grupās bija vienlīdzīgi (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

74 slimniekiem ar BSA>10%, saskaņā ar vispārpieņemām vadlīnijām psoriāzes ārstēšanā (Menter A. et al. 2008), papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem tika ordinēta atbilstoša sistēmiska terapija. BSA>10% atbilst izplatītai psoriāzei. Vidējā PASI skaitliskā vērtība slimniekiem, kam izsitumu apjoms BSA>10%, bija $27,0 \pm 1,4$ balles, bet vidējā EGF koncentrācija serumā - $464,8 \pm 14,8$ pg/ml. EGF koncentrācija serumā asins serumā ar BSA>10% bija statistiski būtiski augstāka nekā kontrolgrupā ($U=110,5$ $p<0,001$) (Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm). Tā nekorelēja ar psoriāzes aktivitātes un norises smaguma skaitliskajiem raksturlielumiem – PASI ($r=0,102$; $p=0,388$), BSA ($r=0,113$; $p=0,336$), DLQI ($r=0,149$; $p=0,266$). Sākotnējā EGF koncentrācija serumā neietekmēja arī uz PASI procentuālo kritumu ārstēšanās gaitā ($r=-0,053$; $p=0,655$).

Pēc divu nedēļu terapijas, ordinējot sistēmisko ārstēšanu, EGF koncentrācija serumā sasniedza $385,5 \pm 12,6$ pg/ml, bet joprojām saglabājās augsta. Tā statistiski būtiski atšķīrās no EGF koncentrācijas serumā kontrolgrupā, kur vidējā EGF koncentrācija serumā bija $235,2 \pm 18,3$ pg/ml ($U=109,5$; $p<0,001$) (Manna - Vitnija neparametriskais tests neatkarīgām izlasēm).

53 psoriāzes slimnieki ar izsitumu izplatības apjomu BSA>10% ārstēšanā saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju. Pārējam 21 pacientam šaura spektra 311 nm UVB fototerapija tika aizstāta ar farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu sekojošu iemeslu dēļ: psoriāzes vasaras forma, pastiprināta ādas jutība pret UV starojumu, aizdomīgi vai riska grupas pigmentveidojumi ādā, ilgstoša jaunu izsitumu erupcija, slimnieka atteikšanās no UVB terapijas. Farmakoloģiskie sistēmiski lietojamie līdzekļi tika nozīmēti arī slimniekiem ar smagi noritošu vai aktīvu psoriātiskais artrītu. Farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ietvēra metotreksātu *per os* vidēji 15 mg nedēļā. Mērķis bija noskaidrot, vai šaura spektra 311nm UVB fototerapija un farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ar metotreksātu atšķirīgi ietekmē EGF koncentrācijas maiņu asins serumā.

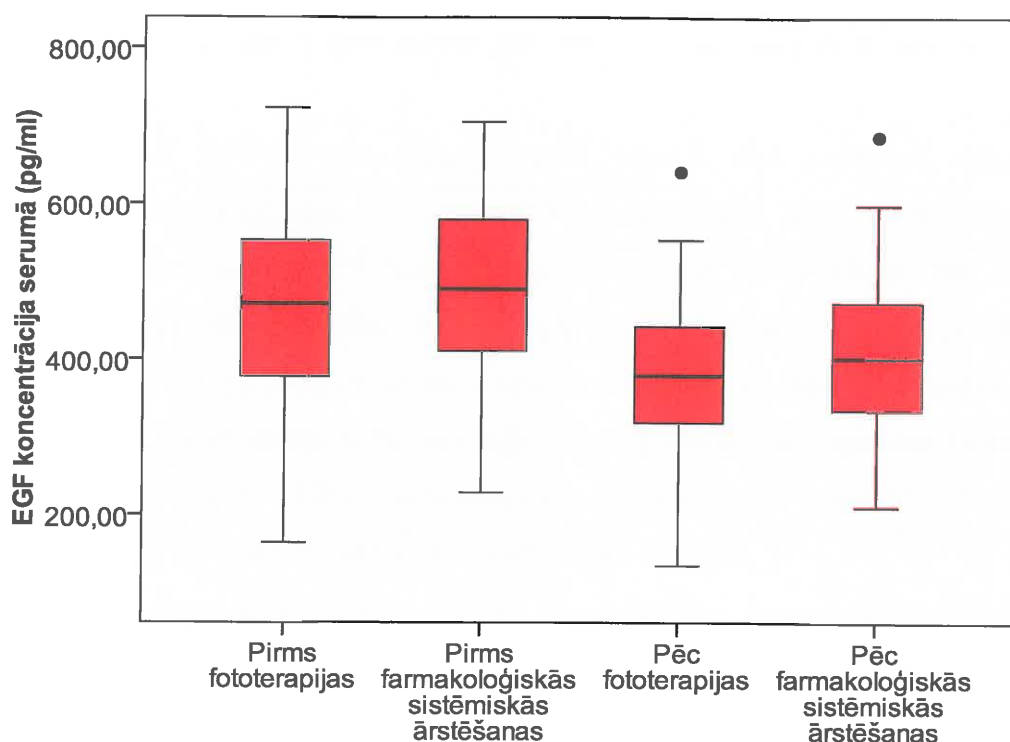
Vidējā sākotnējā PASI skaitliskā vērtība slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311nm UVB fototerapiju bija $27,6 \pm 1,5$ balles, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu - $30,6 \pm 2,7$ balles. Vidējā sākotnējā EGF koncentrācija serumā slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311nm UVB fototerapiju bija $455,5 \pm 17,6$ pg/ml, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ar metotreksātu - $488,1 \pm 27,3$ pg/ml. Sākot ārstēšanu, netika konstatēta statistiski būtiska atšķirību starp abu grupu PASI skaitliskām vērtībām ($U=488$;

$p=0,411$) un EGF koncentrāciju serumā ($U=475,5$; $p=0,331$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). PASI divu nedēļu laikā mazinājās statistiski būtiski gan slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju ($Z=-6,317$; $p>0,001$), gan slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ($Z=-4,015$, $p>0,001$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). Statistiski būtiski samazinājās arī EGF koncentrācija serumā gan slimniekiem, kuri saņēma šaura spektra 311nm UVB ($Z=-3,617$; $p>0,001$), gan arī slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ar metotreksātu ($Z=-6,334$; $p>0,001$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas vidējais PASI mazinājums slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, bija 16,8%-96,0%; bet tiem kam tika ordinēta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ar metotreksātu bija - 28,6-86,4%. Iegūtā PASI vērtība pēc divu nedēļu ārstēšanas slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju bija 0,6-33,9 balles, bet slimniekiem, kas saņēma sistēmisko terapiju - 2,5-25,6 balles. Slimniekiem, kam tika ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, PASI procentuālais mazinājums bija statistiski ticami ievērojamāks, nekā tiem kam tika ordinēta farmakoloģisko sistēmiskā ārstēšana ar metotreksātu ($U=376$, $p=0,030$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Analizējot PASI mazināšanos abās grupās, šaura spektra UVB fototerapija bija efektīvāka psoriāzes ārstēšanā. Vidējais procentuālais EGF koncentrācijas samazinājums slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju bija $16,9\pm 1,0\%$, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ar metotreksātu - $16,3\pm 1,6\%$. Vidējais absolūtais EGF koncentrācijas samazinājums serumā bija attiecīgi $79,8 \pm 6,4$ pg/ml un $78,2 \pm 9,1$ pg/ml

Pēc divu nedēļu ārstēšanas netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība EGF seruma koncentrācijas absolūtam ($U=551$; $p=0,544$) un procentuālam mazinājumam abās grupās ($U=886$; $p=0,947$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Tomēr pēc divu nedēļu ārstēšanas sasniegtā EGF koncentrācija serumā saglabājās augsta. Tā statistiski būtiski atšķīrās no kontrolgrupas, gan slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju ($U=152,0$; $p<0,001$), gan arī tiem, kam tika ordinēts metotreksāts *per os* ($U=43,5$; $p<0,001$) (*Manna - Vitnija neparametriskais testu divām neatkarīgām izlasēm*) (sk.10.2.2.2.att.).

10.2.2.2. attēls. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā, ja BSA>10%



Slimniekiem, kam psoriāzes skartas ādas apjoms bija BSA>10%, EGF koncentrācijas pārmaiņas asins serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa variēja no 2,6% pieauguma līdz 32,4% kritumam, sasniedzot vidējo pazeminājumu par $16,7 \pm 0,86$ %. 6 no 74 slimniekiem EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas ārstēšanas gaitā bija ļoti niecīgas. Tās variēja no 2,6% pieauguma līdz 3,1% kritumam, pazeminoties vidēji par $1,4 \pm 0,6$ %. Pārējiem 68 slimniekiem EGF koncentrācija serumā mazinājās 7,2-32,4% intervālā, vidēji par $18,08 \pm 0,7$ %. Slimniekiem ar ļoti niecīgu EGF seruma līmeņa procentuālo samazinājumu tika konstatēts statistiski ticami niecīgāks PASI procentuālais kritums ($U=91$; $p=0,008$), un augstāka pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa sasniegtā EGF koncentrāciju serumā ($U=69,5$; $p=0,008$), salīdzinot ar pārējiem slimniekiem (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Savukārt sākotnējās PASI vērtības ($U=180$; $p=0,314$) un EGF koncentrācija serumā pirms ārstēšanas ($U=196,0$; $p=0,477$) abās grupās ar atšķirīgu EGF seruma koncentrācijas procentuālo samazinājumu bija līdzvērtīgas (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

10.3. TGF-β1 raksturlielumu pārmaiņas serumā psoriāzes slimniekiem

10.3.1. TGF-β1 seruma koncentrācijas raksturojums slimniekiem ar psoriāzi pirms ārstēšanas

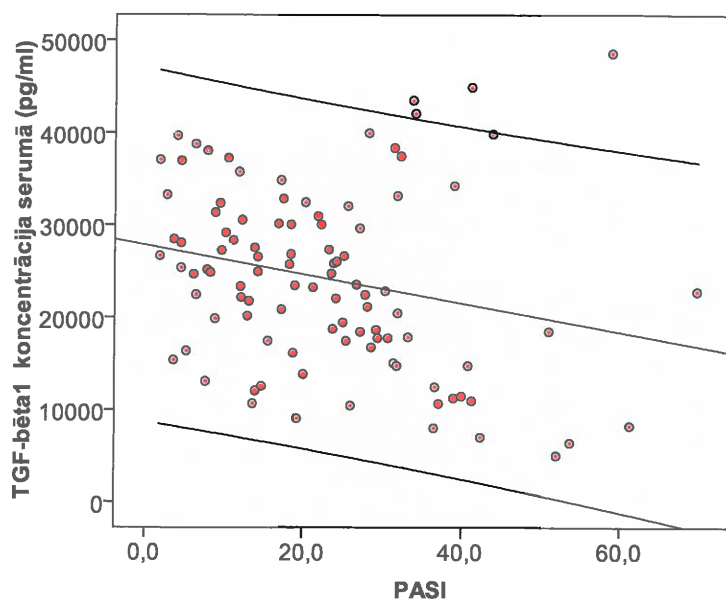
Sākotnējā TGF-β1 koncentrācija asins serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas bija 5050-48 600 pg/ml, vidēji 24 277,4±971,2 pg/ml. TGF-β1 koncentrācija serumā kontrolgrupā bija 11 500 pg/ml līdz 44 600 pg/ml, vidēji 28 882±1969,88 pg/ml. Vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas uzsākšanas skaitliskā ziņā bija mazāka nekā kontrolgrupā. Tomēr statistiski būtiska atšķirība starp abu izlašu dispersijas lielumiem ($p=0,474$) un vidējām TGF-β1 koncentrācijām serumā netika konstatēta ($F=0,515$; $p=0,474$; $t=1,9$; $df=118$) (*T tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Iegūtās skaitliskās vērtības TGF-β1 koncentrācijai serumā kontrolgrupā un konkrētā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas atbilda normālsadalījuma līknei. (Abu izlašu atbilstība normālsadalījumam iepriekš tika pārbaudīta, izmantojot Kolmogorova - Smirnova neparametrisko testu vienas izlases analīzei, kā arī ar percentīļu un kvartīļu P-P un Q-Q grafiskajām līknēm).

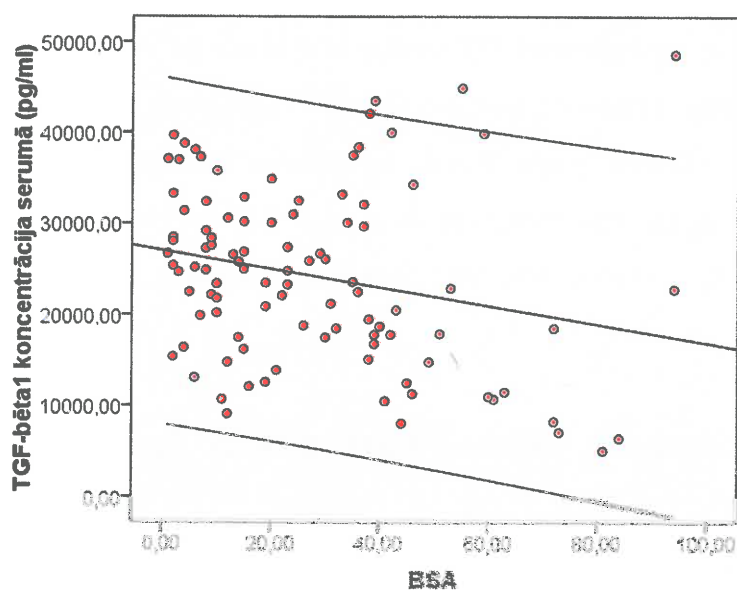
Psoriāzes slimnieku paraugkopā PASI bija 1,8-69,6 balles, vidēji 22,7±1,4 balles, BSA - 1-94%, vidēji 27,3±2,2%, DLQI - 0-30 balles, vidēji 14,1±0,7 balles. Analizējot psoriāzes smaguma pakāpes ietekmi uz TGF-β1 koncentrāciju serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā, tika novērota ļoti vāja apgriezta, bet statistiski ticama ($p<0,05$) korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju asins serumā pirms ārstēšanas un PASI ($p=0,021$; $r=-0,231$), BSA ($p=0,020$; $r=-0,233$), DLQI ($p=0,020$; $r=-0,233$) skaitliskām vērtībām, kā arī statistiski ticama ($p<0,05$) ļoti vāja tieša korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju serumā pirms ārstēšanas un PASI procentuālo samazinājumu (sk. 10.3.1.1., 10.3.1.2., 10.3.1.3. att.).

TGF-β1 koncentrācijai serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas nebija korelatīvas sakarības ar pacientu patreizējo vecumu ($p=0,913$; $r=0,011$) gadu skaitu, pirmreizēji izpaūžoties psoriāzes klīniskai simptomātikai ($p=0,943$; $r=-0,007$), slimošanas ilgumu ($p=0,971$; $r=0,004$), kā arī ar vispārējā iekaisuma klīniski laboratoriem raksturlielumiem: RF ($p=0,616$; $r=0,082$), CRP ($p=0,562$; $r=-0,059$) un EGĀ ($p=0,802$; $r=0,026$).

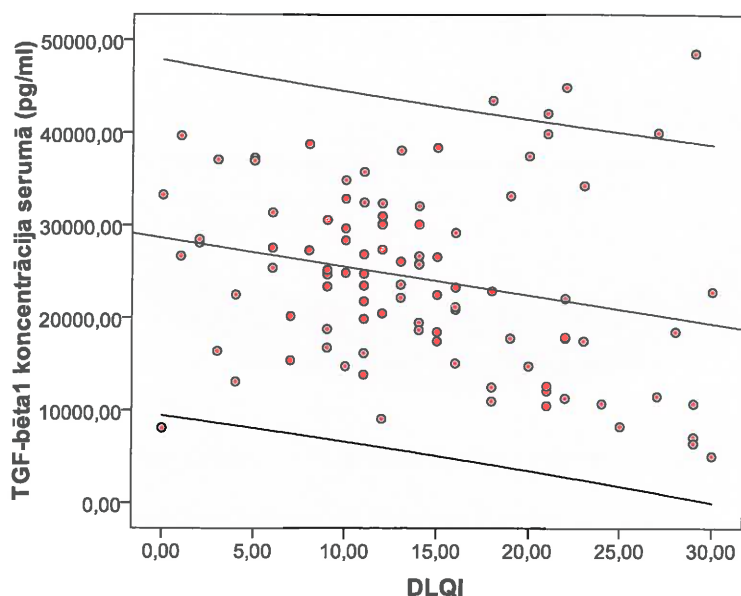
10.3.1.1. attēls. Korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju serumā un PASI



10.3.1.2. attēls. Korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju serumā un BSA



10.3.1.3. attēls. Korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju asins serumā un DLQI

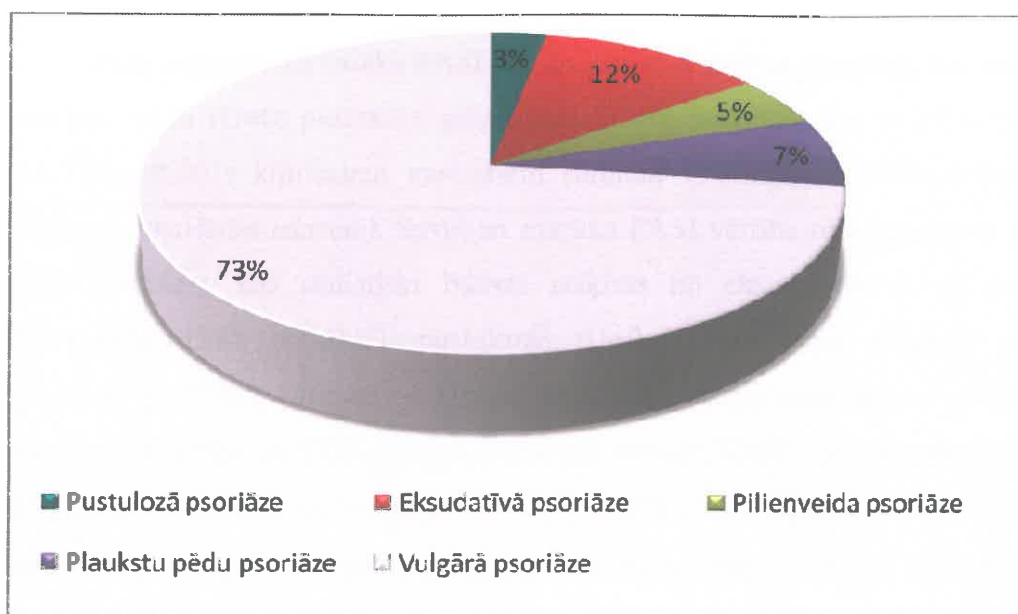


10.3.1.1., 10.3.1.2., 10.3.1.3. attēlā redzams, ka TGF-β1 seruma koncentrācijai augstākām PASI, BSA un DLQI vērtībām ir dihotomiskas iezīmes. Tas savukārt liecina par atšķirīgām TGF-β1 koncentrācijas pārmaiņām noteiktu patoģenētisku faktoru ietekmē. Tādēļ turpmāk etapā bija būtiski vērtēt un salīdzināt TGF-β1 koncentrāciju asins serumā dažādām šīs slimības heterogēnajām izpausmēm.

Līdzīgi, kā tas bija nosakot EGF koncentrāciju serumā, vairumam slimnieku (73%) tika konstatēta vulgārā psoriāze. Visretāk pētāmā paraugkopā, kur tika analizēta TGF-β1 koncentrācija serumā, bija pustulozās psoriāzes klīniskie varianti - 3% gadījumu (sk. 4.3.1.4. att.). Tikai vienam slimniekam no tiem bija smagi noritošā ģeneralizētā pustulozā psoriāze, pārējiem diviem - pustulozās psoriāzes lokālās formas.

Salīdzinot citokīna TGF-β1 seruma koncentrācijas pārmaiņas dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem, mazāka TGF-β1 koncentrācija serumā tika novērota vulgārai un pilieneida psoriāzei, kas statistiski ticami ($p > 0,05$) atšķīrās no TGF-β1 koncentrācijas serumā eksudatīvo un pustulozo variantu gadījumā (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

10.3.1.4. attēls. Psoriāzes klīniskie varianti



10.3.1.1. tabula. TGF- β 1 vidējā koncentrācija serumā atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta

Klīniskie varianti	Eksudatīvā psoriāze	Pustulozā psoriāze	Plaukstu pēdu psoriāze	Pilienveida psoriāze	Vulgārā psoriāze
Vidējā TGF-beta1 koncentrācija serumā	35 400,0 \pm 2365,3 pg/ml	35 433,3 \pm 6622,8 pg/ml	27 828,6 \pm 2853,4 pg/ml	204 40,0 \pm 3234,8 pg/ml	21 913,3 \pm 1009,6 pg/ml

10.3.1.2. tabula. PASI vidējā vērtība atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta

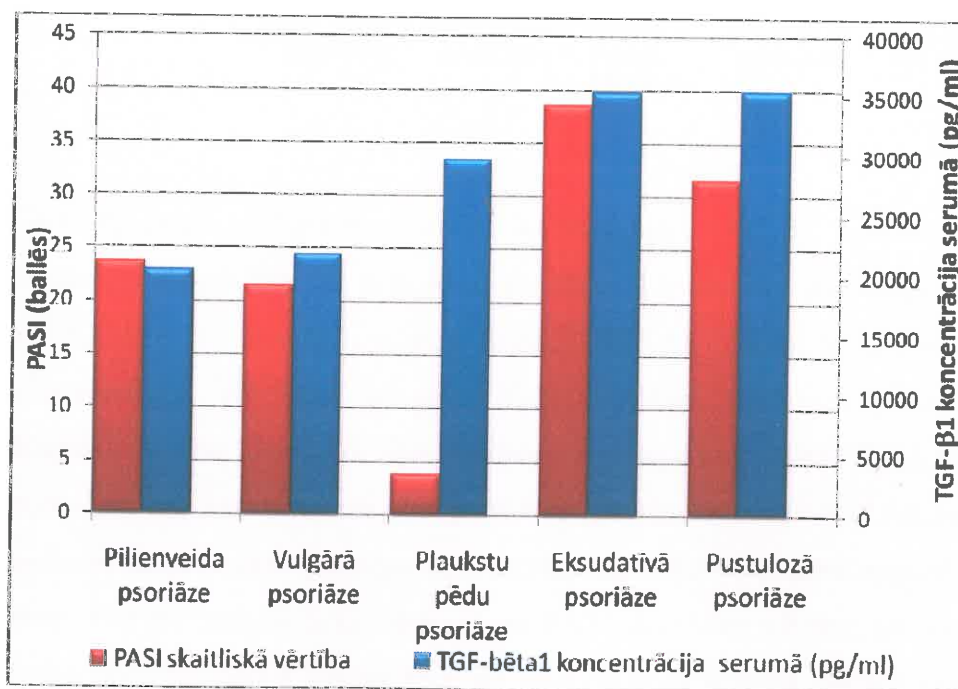
Klīniskie varianti	Eksudatīvā psoriāze	Pustulozā psoriāze	Plaukstu pēdu psoriāze	Pilienveida psoriāze	Vulgārā psoriāze
Vidējā PASI skaitliskā vērtība	38,6 \pm 3,5	31,6 \pm 13,8	3,8 \pm 0,6	23,7 \pm 3,3	21,5 \pm 1,5

Salīdzinot PASI skaitliskās vērtības starp augstāk minētajiem psoriāzes klīniskiem variantiem, tika iegūti citādi rezultāti nekā savstarpēji salīdzinot TGF- β 1

seruma koncentrāciju. Proti, TGF-β1 seruma koncentrācijas sadalījums starp psoriāzes klīnisko variantu grupām atšķirās no PASI skaitlisko vērtību sadalījuma.

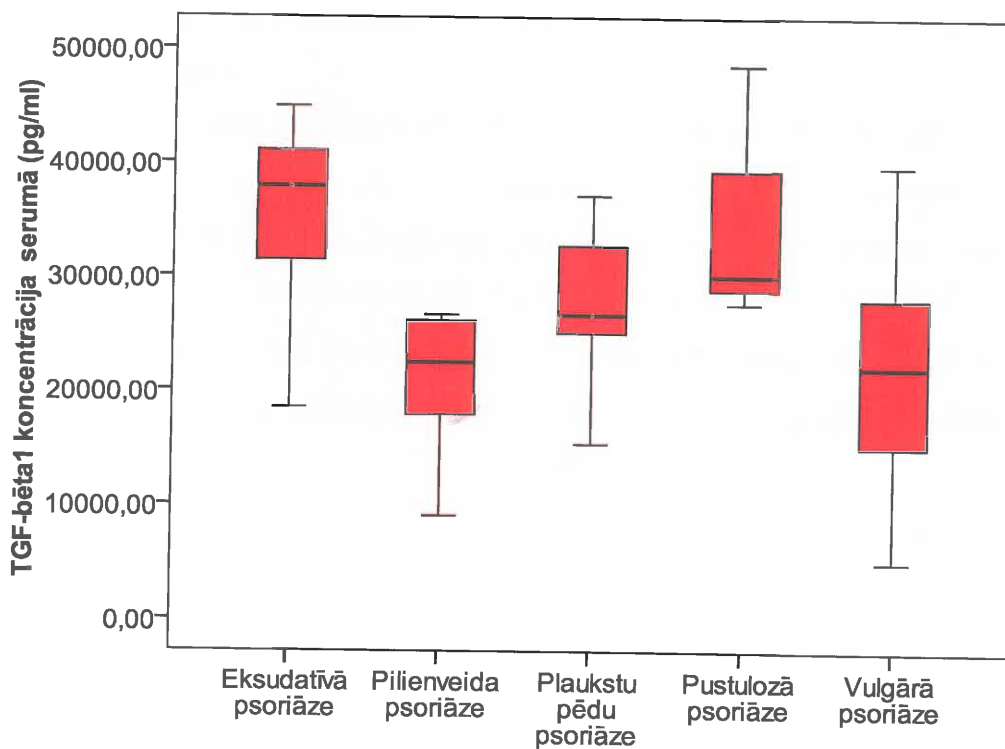
Statistiski būtiska lielāka PASI vērtība bija eksudatīvai psoriāzei, kas atšķirās no plaukstu pēdu ($U=0$; $p<0,001$), pilienveida ($U=6$; $p=0,009$), un vulgārās psoriāzes ($U=117$; $p<0,001$) klīniskiem variantiem (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Savukārt mazāka PASI vērtība tika konstatēta plaukstu pēdu psoriāzei, kas statistiski būtiski atšķirās no eksudatīvās ($U=0$; $p<0,001$), pilienveida ($U=0$; $p=0,003$), pustulozās ($U=0$; $p=0,017$) un vulgārās psoriāzes ($U=14,5$; $p>0,001$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Atšķirībā no TGF-β1 koncentrācijas serumā, PASI vērtība statistiski būtiski neatšķirās pustulozās un vulgārās ($U=82$; $p=0,491$), kā arī pustulozās un pilienveida psoriāzes ($U=7$; $p=0,881$) psoriāzes gadījumos. Savstarpēji salīdzinot PASI un TGFβ1 koncentrācijas lielumus dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem tika konstatēts, ka slimības norises smaguma pakāpe nebija vienīgais noteicošais faktors, kas ietekmē TGFβ-1 koncentrāciju serumā. Iegūtie rezultāti liecina, ka TGFβ-1 koncentrāciju serumā ietekmē arī noteikta psoriāzes klīniskā varianta esamība (sk. 10.3.1.5., 10.3.1.6. att.).

10.3.1.5. attēls. Vidējo PASI vērtību un asins seruma TGF-β1 koncentrāciju salīdzinājums psoriāzes klīniskiem variantiem



10.3.1.6. attēlā psoriāzes klīniskie varianti izvietoti augošā secībā pēc vidējās TGF- β 1 koncentrācijas serumā. PASI vidējās vērtības pieaugums klīniskiem variantiem nav paralēls vidējam TGF β -1 seruma koncentrācijas pieaugumam, lai gan iepriekš tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp TGF β -1 koncentrāciju serumā un psoriāzes norises smagumu.

10.3.1.6. attēls. TGF- β 1 koncentrācija serumā atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta



10.3.1.6. attēlā uzskatāmi redzams, ka vislielākā TGF- β 1 koncentrācija serumā raksturīga eksudatīvai un pustulozai psoriāzei. Eksudatīvas psoriāzes grupā 3 un 4 kvartīļu intervāli ir nelieli, dominē lielākas TGF- β 1 koncentrāciju vērtības. TGF- β 1 koncentrācijas svārstības plaukstu pēdu psoriāzes klīniskam variantam aizņem augstāku vērtību intervālus. Tas skaidrojams ar to, ka PASI skaitliskā vērtība tipiski noritošam izolētam plaukstu pēdu psoriāzes klīniskais variantam ir diezgan neliela, jo izsitumi aizņem $\leq 3\%$ ķermeņa virsmas. Iepriekš tika konstatēta apgriezta korelācija starp TGF- β 1 seruma koncentrāciju un PASI skaitlisko vērtību, tādējādi mazākām PASI vērtībām atbilst lielāka TGF- β 1 koncentrācija serumā. Ņemot vērā korelāciju

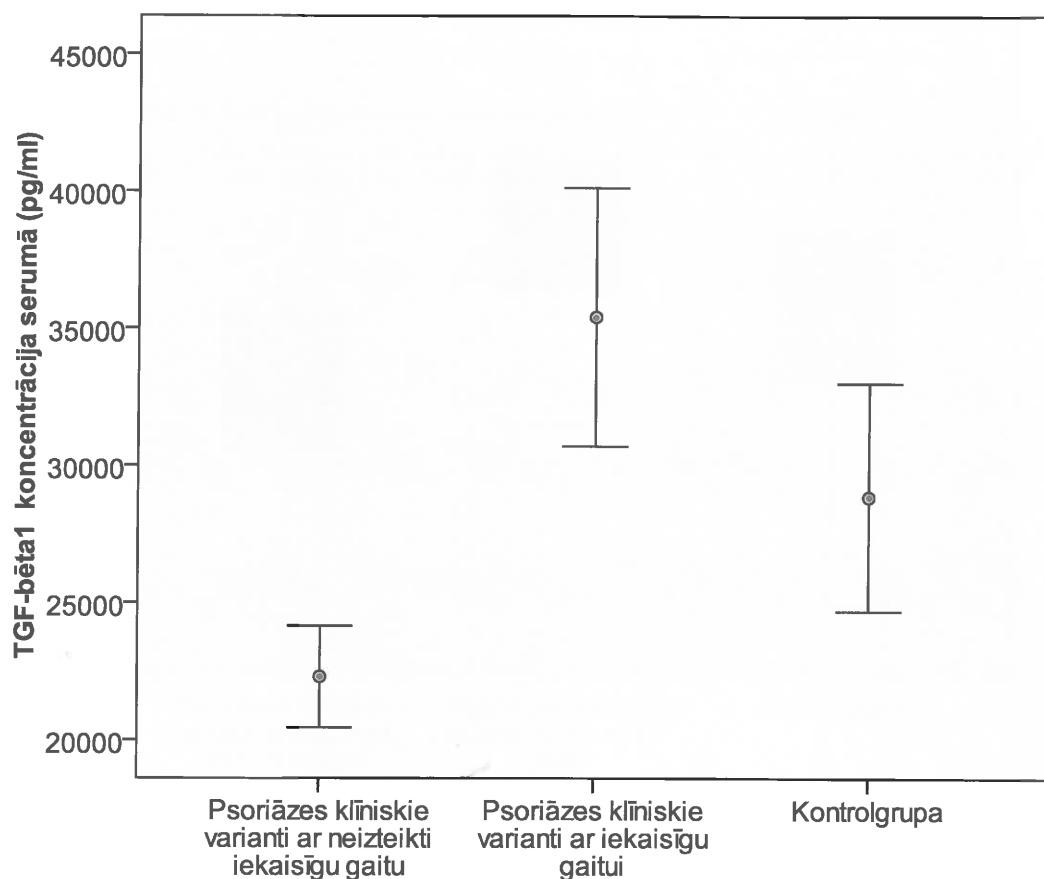
starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un psoriāzes norises smagumu, attēls netiešā veidā apgriezti atspoguļo PASI pārmaiņu īpatnības tikai vulgārās, pilienveida un plaukstu pēdu psoriāzes klīnisko variantiem. To nevar teikt par eksudatīvo un pustulozo psoriāzi, kam tika konstatēts izteikti augsts TGF β -1 līmenis serumā, salīdzinot ar pārējiem psoriāzes klīniskajiem variantiem.

Eksudatīvai un pustulozai psoriāzei ir kopīga izteikti iekaisīga gaita. Pārējiem psoriāzes klīniskajiem variantiem izteikti iekaisīga gaita nav raksturīga. Vidējā TGF- β 1 koncentrācija serumā iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskiem variantiem (eksudatīvā un pustulozā psoriāze) bija $35406,7 \pm 2184,0$ pg/ml, bet neizteikti iekaisīgas norises klīniskiem variantiem (vulgārā, pilienveida un plaukstu pēdu psoriāze) - $22313,8 \pm 928,1$ pg/ml.

TGF- β 1 seruma koncentrācijas vērtības gan iekaisīgas norises, gan neizteikti iekaisīgas norises psoriāzes klīniskiem variantiem atbilda normālsadalījuma līknei. (Abu izlašu atbilstība normālsadalījumam tika pārbaudīta ar Kolmogorova - Smirnova vienas izlases neparametrisko testu, kā arī pielietojot percentiļu un kvartiļu Q-Q un P-P grafiskās līknes.) Tādēļ TGF- β 1 seruma koncentrācijas turpmākai salīdzināšanai iekaisīgas un neizteikti iekaisīgas gaitas psoriāzei un kontrolgrupai tika izmantota ANOVA un tās modifikācijas pēc Šēfes un LSD.

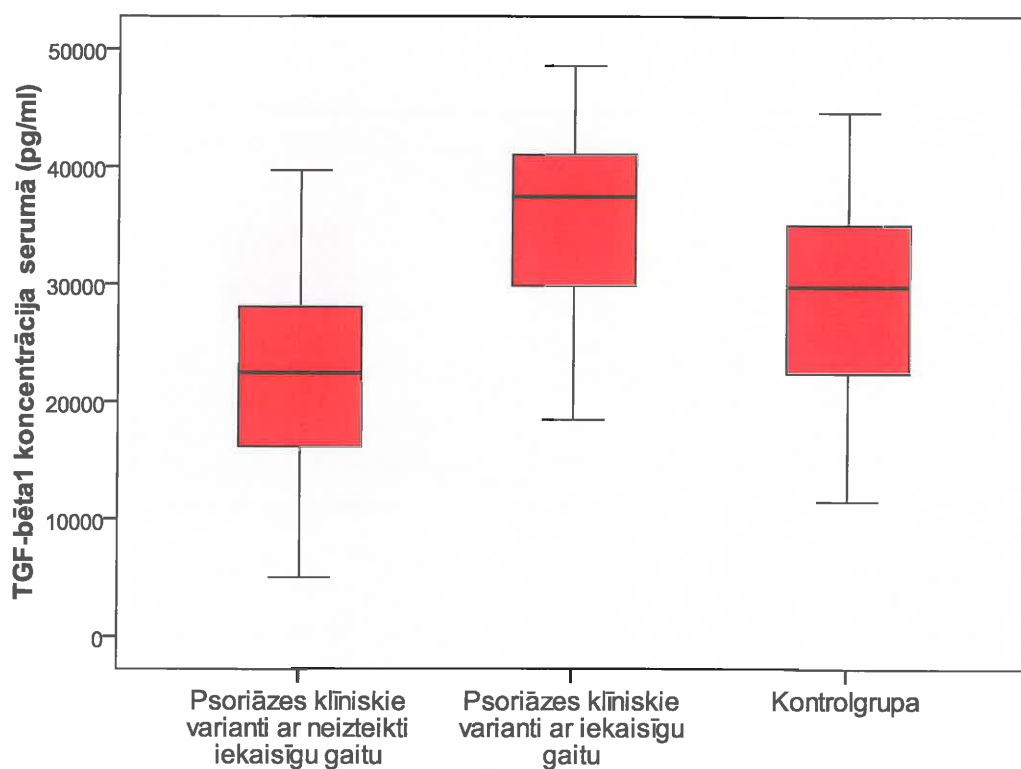
Vispirms pielietojot Levena testu, tika noskaidrots, ka TGF- β 1 seruma koncentrācijas varianšu dispersijas visās trīs salīdzināmas grupās ir homogēnas ($p > 0,05$) Izmantojot ANOVA, kā arī tā modifikācijas pēc Šēfes un LSD, tika konstatēts, ka TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar neizteikti iekaisīgas gaitas psoriāzi ir statistiski ticami mazāka nekā kontrolgrupā gan pēc Scheffe ($p < 0,011$), gan pēc LSD ($p < 0,003$). Savukārt slimniekiem ar iekaisīgas gaitas psoriāzi TGF- β 1 koncentrācija serumā ir lielāka nekā kontrolgrupā. Statistiski pārliecinošu starpību šajā gadījumā uzrādīja tikai LSD modifikācija ($p < 0,028$), bet ne Šēfes ($p < 0,088$). Veicot rezultātu salīdzināšanu, tika novērota ticamības intervālu daļēja pārklāšanās TGF- β 1 koncentrācijai serumā starp iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskajiem variantiem un kontrolgrupu (sk. 10.3.1.7. att.), kas izskaidro atšķirīgus p vērtības rezultātus dažādu ANOVA modifikāciju gadījumā.

10.3.1.7. attēls. Ticamības intervālu (TI 95%) pārklājums psoriāzes klīniskiem variantiem ar neizteikti iekaisīgu un iekaisīgu gaitu un kontrolgrupā



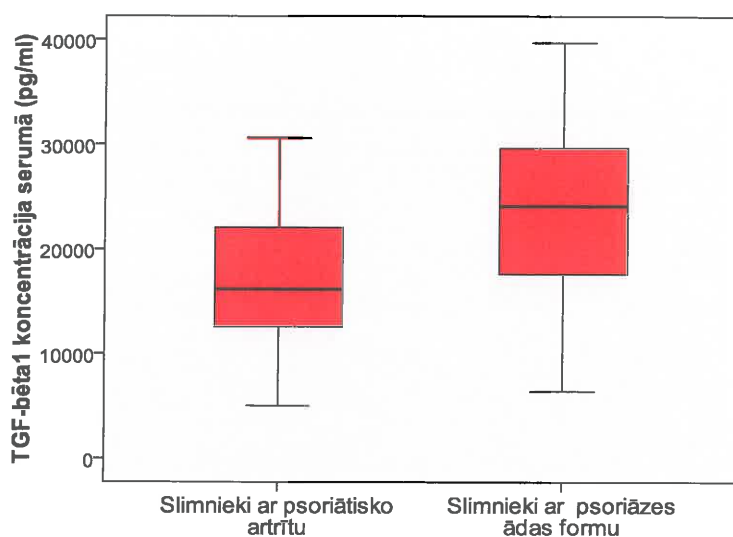
Tā ka modifikācija pēc *Scheffe* neuzrādīja statistiski pārliecinošu atšķirību TGF-β1 koncentrācijai asins serumā kontrolgrupai un slimniekiem ar izteikti iekaisīgu psoriāzes norisi, rezultātu precizēšanai tika veikta TGF-β1 seruma koncentrācijas atkārtota salīdzināšanu slimniekiem iekaisīgi noritošām psoriāzes formām un kontrolgrupā, izmantojot T testu divām neatkarīgām izlasēm. Rezultātā tika apstiprināta statistiski ticama ($F= 0,004$; $t=2,222$; $df= 33$; $p=0,034$) augstāka TGF-β1 koncentrācija iekaisīgas norises psoriāzes klīniskajiem variantiem salīdzinot ar kontrolgrupu (sk. 10.3.1.8. att.). Pustulozai un eksudatīvai psoriāzei tika konstatēti arī statistiski nozīmīgi augstākas vērtības iekaisuma klīniski laboratorajiem raksturlielumiem - CRP ($U=186$; $p<0,001$) un EGĀ ($U=246$; $p<0,001$), salīdzinot ar pārējām šīs slimības formām.

10.3.1.8. attēls. TGF-β1 seruma koncentrācijas salīdzinājums psoriāzes klīniskajiem variantiem ar neizteikti iekaisīgu un iekaisīgu gaitu



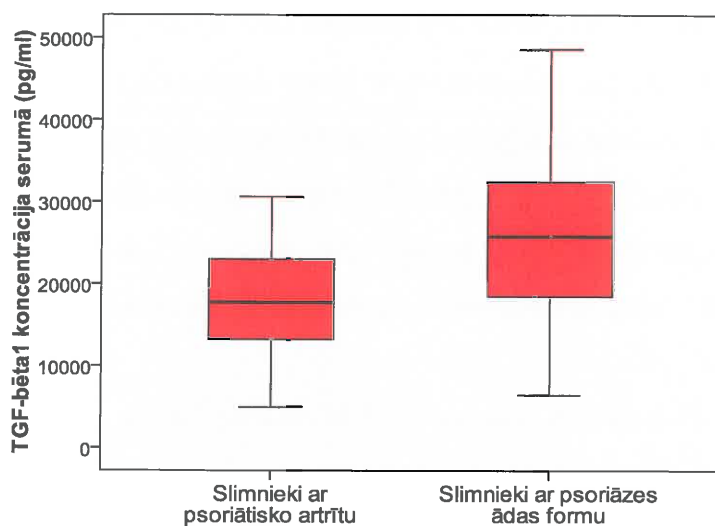
81 psoriāzes slimniekam bija tikai izsitumi ādā, 19 slimniekiem papildus ādas bojājumam tika konstatēts psoriātiskais artrīts. Psoriātiskā artrīta diagnoze tika noteikta piemērojot CASPAR kritērijus. Vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā gadījumos, kad psoriātiskais bojājums skāra tikai ādu bija $25\,682,3 \pm 1079,1$ pg/ml, bet psoriātiskā artrīta gadījumā - $18\,290,0 \pm 1668,0$ pg/ml. Slimniekiem ar psoriātisko artrītu tika konstatēta statistiski būtiski mazāka TGF-β1 koncentrācija serumā nekā psoriāzes ādas formu gadījumā ($U=425$; $p=0,002$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk.10.3.1.9. att.).

10.3.1.9.attēls. TGF-β1 seruma koncentrāciju salīdzinājums psoriātiskā artrīta un ādas formu gadījumā



13 slimniekiem no 81 ar tikai izsitumiem ādā un 2 slimniekiem no 19 ar psoriātisko artrītu bija klīniskie varianti ar iekaisīgu norisi - eksudatīvā vai pustulozā psoriāze. Iepriekš tika konstatēts, ka šie klīniskie varianti izpaužas ar augstāku TGF-β1 koncentrāciju serumā, tādēļ varēja ietekmēt rezultātu, salīdzinot psoriātisko artrītu un ādas formas. Rezultātu precizēšanai no pētāmās slimnieku paraugkopas tika izslēgti pustulozai un eksudatīvai psoriāzei piederīgie TGF-β1 koncentrācijas skaitliskie lielumi un atkārtoti salīdzinātas atlikušās psoriātiskam artrītam un ādas formām atbilstošās vērtības. Kad tas bija veikts, 68 slimniekiem ar neizteikti iekaisīgu psoriāzes norisi tika konstatēta ādas forma, bet 17 slimniekiem - artrīts. Vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā pacientiem ar ādas formu bija $23\,553,9 \pm 10\,309$ pg/ml, bet ar artrītu - $17\,353,5 \pm 1700,1$ pg/ml. Vērtējot TGF-β1 koncentrāciju serumā neizteikti iekaisīgi norisošiem psoriāzes klīniskiem variantiem, psoriātiskais artrīts izpaudās ar statistiski ticamu zemāku TGF-β1 koncentrāciju serumā nekā ādas formām ($U=332$, $p=0,007$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk. 10.3.1.10. att.).

10.3.1.10. attēls TGF-β1 koncentrācija serumā artrīta un ādas formu gadījumā slimniekiem ar neizteikti iekaisīgu psoriāzes gaitu



13 slimniekiem ar iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem bija tikai izsitumi ādā, bet 2 slimniekiem bez ādas izsitumiem - arī artrīts. Vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā - $35\ 406,7 \pm 2184,0$ pg/ml - slimniekiem ar psoriāzes ādas formām bija skaitliski lielāka nekā slimniekiem ar psoriātisko artrītu - $26\ 2520,0 \pm 3450,0$ pg/ml. Tomēr statistiski ticama atšķirība TGF-β1 koncentrācijai serumā abās grupās netika konstatēta ($U=5$; $p=0,176$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Datu ticamību ietekmēja vērtību nelielais skaits TGF-β1 koncentrācijai serumā artrīta gadījumā, kam sekoja ļoti liela standartklūda un no tās izrietoša ticamības intervālu pārklāšanās.

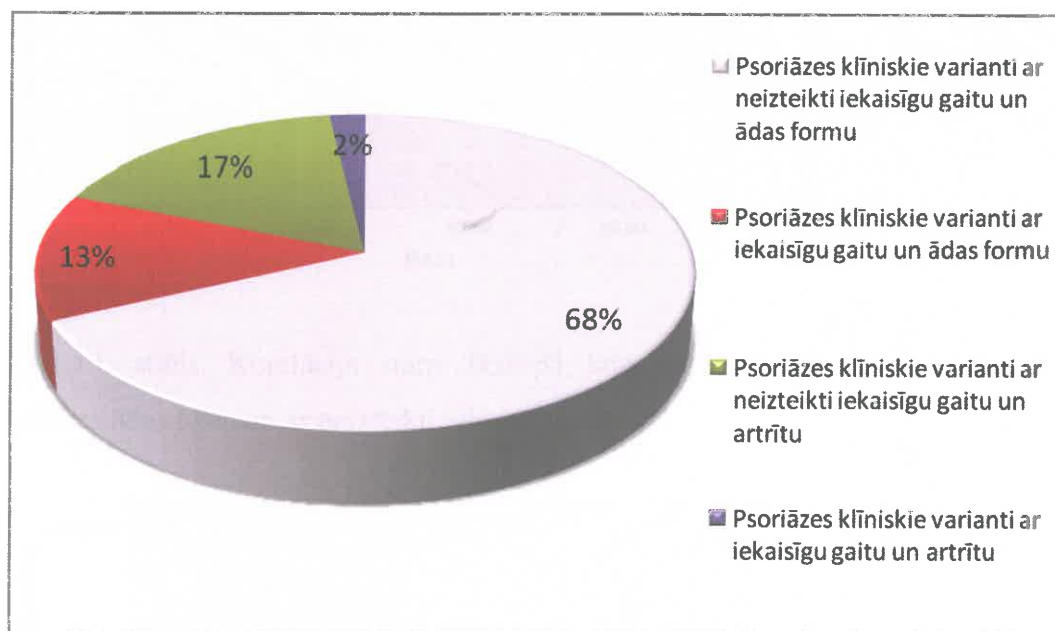
Ņemot vērā anamnēzes datus par psoriāzes iedzimtību ģimenē, vecumu, sākoties slimības pirmajiem simptomiem kā arī klīniski objektīvos izmeklējumus, 80 slimniekiem tika konstatēts 1. psoriāzes tips, pārējiem 20 - 2. tips.

Vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā - $23\ 613,4 \pm 1099,2$ pg/ml - slimniekiem ar 1. psoriāzes tipu bija skaitliski nedaudz mazāka par vidējo TGF-β1 seruma koncentrāciju - $26\ 935,0 \pm 2012,4$ pg/ml - 2. psoriāzes tipam. Statiski nozīmīga atšķirība TGF-β1 koncentrācijai serumā starp 1. un 2. psoriāzes tipu netika konstatēta ($U=647$; $p=0,187$) (*Manna - Vitnija tests neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Nebija arī statistiski ticamu atšķirību ($U=581,5$; $p=0,060$) starp abu grupu PASI (*Manna - Vitnija tests neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

PASI vidējā vērtība ($23,8 \pm 1,6$ balles) slimniekiem ar 1. psoriāzes tipu bija skaitliski lielāka nekā slimniekiem ar 2. psoriāzes tipu ($18,3 \pm 3,1$ balles).

Lai precīzāk vērtētu sakarību starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI, BSA, DLQI raksturlielumiem, visas TGF- β 1 seruma koncentrācijas psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas tika iedalītas 4 grupās. Adekvātu rezultātu ieguvei nedrīkstēja ignorēt iepriekš pētījumā iegūtos datus, kur bijā lielāka TGF- β 1 koncentrācija serumā pustulozai un eksudatīvai psoriāzei, bet mazāka artrītiem. Tādēļ visi klīniskie varianti tika grupēti pēc psoriātiskā artrīta un pēc artrīta uniekaisīgas/neizteikti iekaisīgas gaitas samības (skat. 10.3.1.11. att.).

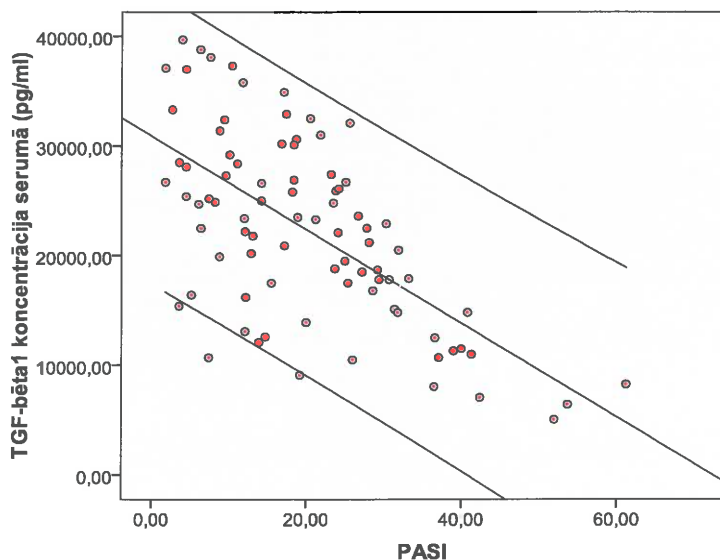
10.3.1.11. attēls. Psoriāzes klīnisko variantu grupējums pēc artrīta un iekaisīgas / neizteikti iekaisīgas gaitas samības



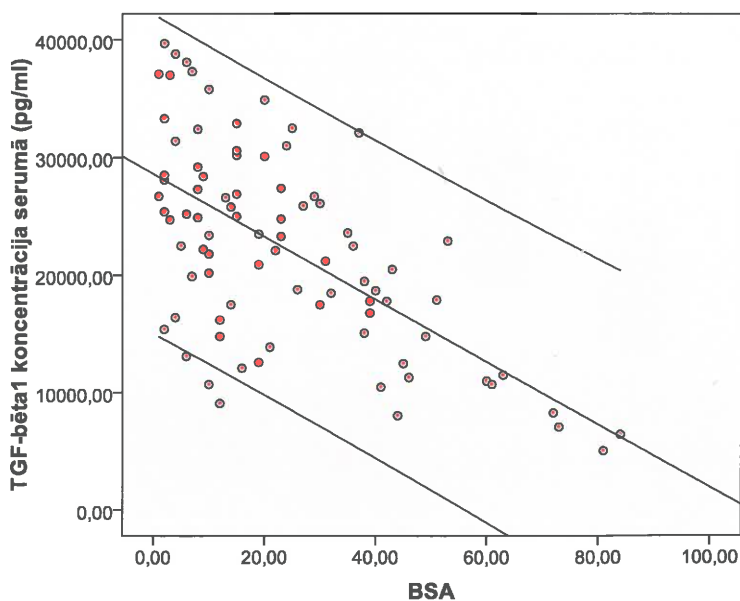
Vairumam slimnieku bija neizteikti iekaisīgas norises psoriāzes klīniskie varianti (vulgārā, pilienveida, un plaukstu pēdu psoriāze) ar tikai ādas bojājumu, 68% slimnieku. Vidējā TGF- β 1 koncentrācija asins serumā to grupā bija $23\ 553,9 \pm 1030,9$ pg/ml, statistiski būtiski mazāka nekā klīniski veseliem indivīdiem ($F=0,004$; $df=86$; $t=2,440$; $p=0,017$) (*T tests divām nesaistītām izlasēm.*). Psoriāzes klīnisko variantu grupā ar tikai ādas bojājumu un neizteiktu iekaisīgu gaitu TGF- β 1 koncentrācijai serumā bija statistiski ticama vidēji cieša apgriezta korelācija ar PASI ($p<0,001$; $r=-0,616$), BSA ($p<0,001$; $r=-0,610$) un DLQI ($p<0,001$; $r=-0,629$) skaitliskām vērtībām

(sk. 10.3.1.12., 10.3.1.13., 10.3.1.14. att.). Jāatzīmē, ka konstatētā korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju serumā un psoriāzes smaguma un aktivitātes raksturlielumiem neizteikti iekaisīgas gaitas psoriāzes ādas formu gadījumā bija ciešāka un statistiski ticamāka nekā kopējā analizējamā psoriāzes slimnieku paraugkopā.

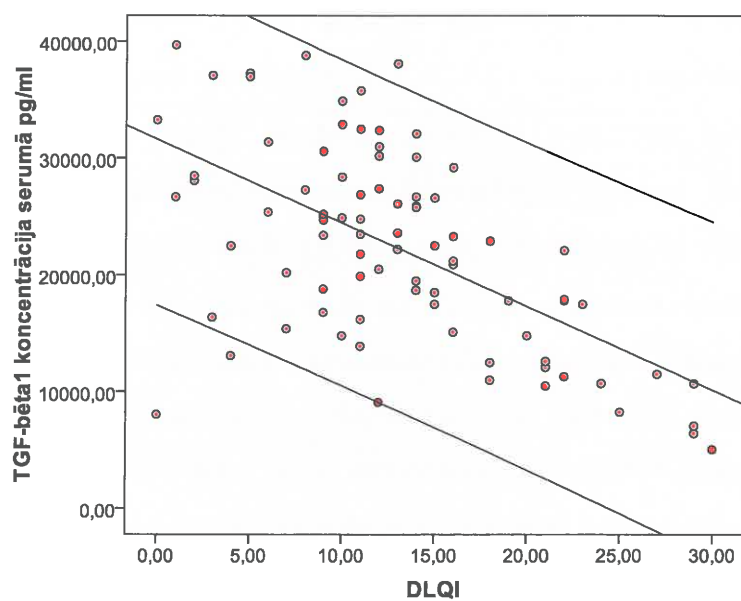
10.3.1.12. attēls. Korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju serumā un PASI psoriāzes ādas formām ar neizteikti iekaisīgu gaitu



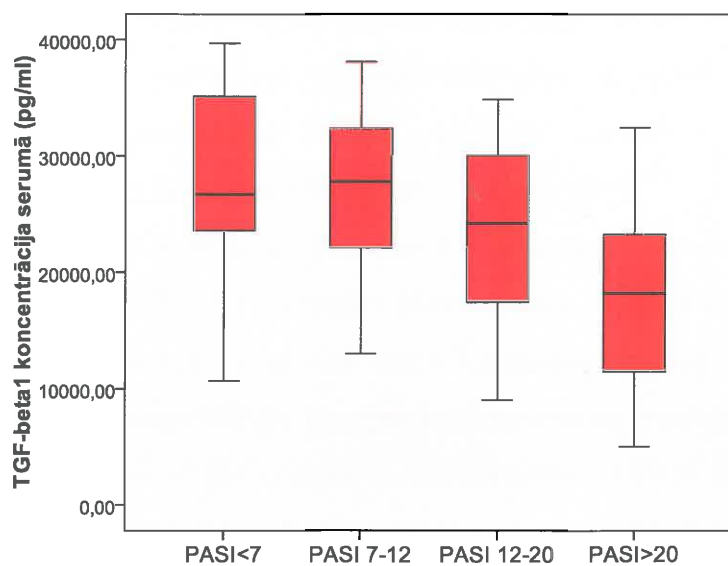
10.3.1.13. attēls. Korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju asins serumā un BSA psoriāzes ādas formām ar neizteikti iekaisīgu gaitu



10.3.1.14. attēls. Korelācija starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un DLQI psoriāzes ādas formām ar neizteikti iekaisīgu gaitu



10.3.1.15. attēls. TGF- β 1 koncentrācija serumā atkarībā no smaguma pakāpes neizteikti iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem (vulgārā, pieliņveida un plaukstu pēdu psoriāze).



Par smagāku psoriāzes gaitu liecina lielākas PASI, BSA un DLQI skaitliskās vērtības (sk. 10.3.1.15 att.). Tādējādi slimniekiem ar smagākām psoriāzes izpausmēm neizteikti iekaisīgas gaitas gadījumā bija zemāka TGF- β 1 koncentrācija serumā. 10.3.1.12., 10.3.1.13. un 10.3.1.14. grafiskajā attēlā redzams, ka mazāka PASI, BSA DLQI gadījumā vērojama lielāka TGF- β 1 seruma koncentrācijas vērtību izkliede, kas liecina ka, vieglāk noritošas psoriāzes gadījumos korelācijas ciešums vājinās. Pieaugot psoriāzes smagumam, korelācijas ciešums starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI, BSA, DLQI pieaug. Tās liecina, ka smagāk noritošai un izplatītai psoriāzei ir stiprāka ietekme uz TGF- β 1 seruma koncentrāciju. Tāpēc turpmākajā pētījuma gaitā radās nepieciešamība neizteikti iekaisīgi norisošiem psoriāzes variantiem konstatētās korelāciju sakarības pārbaudīt atkārtoti, nosakot tās atsevišķi izplatītai (BSA>10%) un un norobežotai (BSA \leq 10%) psoriāzei.

Iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskajiem variantiem ar tikai ādas bojājumu (13 slimnieki) TGF- β 1 koncentrācija serumā bija 18 500-48 600 pg/ml, vidēji 36 915,4 \pm 2242,3 pg/ml. Korelācija starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI (p=0,377; r=0,267), BSA(p=0,375;r=0,269), DLQI(p=0,387; r=0,262) skaitliskām vērtībām iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskajiem variantiem ar tikai ādas bojājumu netika konstatēta. Nebija arī korelācijas pazīmju TGF- β 1 koncentrācijai serumā ar vispārējā iekaisuma klīniski laboratoriskiem raksturlielumiem - CRP (p=0,595; r=0,163), RF (p=0,884; r=-0,450), EGĀ (p=0,325;r=0,297). Jāatzīmē, ka maksimālā TGF- β 1 seruma koncentrācijas - 48 600 pg/ml - vērtība bija ģeneralizētai pustulozai psoriāzei (1 slimnieks). Šis psoriāzes klīniskais variants populācijā sastopams reti, bet izpaužas ar ļoti smagu vispārēju iekaisumu un dzīvības apdraudējumu. Pārējiem diviem slimniekiem ar lokālās pustulozās psoriāzes formu TGF- β 1 koncentrācija serumā bija attiecīgi 27 600 pg/ml un 32 000 pg/ml.

Psoriāzes klīnisko variantu grupā ar neizteikti iekaisīgu gaitu un artrītu (17 slimnieki) TGF- β 1 seruma koncentrācija bija 18 500-30 600 pg/ml, vidēji 17 353,5 \pm 1700,1 pg/ml. Šai grupā konstatēta statistiski ticama apgriezta negatīva korelācija starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un iesaistīto locītavu skaitu (p=0,036; r=-0,511), kā arī jau iepriekš novērotā saistība ar PASI (p=0,007; r=-0,624) un BSA (p=0,001; r=-0,654). Jāņem vērā, ka ekstremitāšu sīko plaukstu un pēdu locītavu virsma ir krietni mazāka par lielajām locītavām. Lai precīzāk vērtētu sakarību TGF- β 1 koncentrāciju asins serumā un skarto locītavu apjomu, ekstremitāšu sīko locītavu

grupu, kam bija kopīgs anatomiskais nosaukums un lokalizācija, tika apvienota kopīgā vienībā. Rezultātā iegūti nedaudz ciešāki statistiskās ticamības un korelācijas dati ($p=0,010$; $r=-0,670$).

Korelatīva sakarība starp DLQI un TGF- β 1 koncentrāciju serumā slimniekiem ar artrītu un neiekaisīgu psoriāzes gaitu netika konstatēta ($p=0,192$; $r=-0,333$). Vienam slimniekam ar artrītu šajā grupā DLQI bija 0 balles. Jāatzīmē ka DLQI lielā mērā ietekmē paša pacienta subjektīvais stāvoklis, tādēļ slimniekiem ar vienādām slimības smaguma izpausmēm tas var būt krasi atšķirīgs. Lai precizētu vai pastāv korelācija starp DLQI un TGF- β 1 koncentrāciju serumā, tika izslēgta DLQI 0 ballēm atbilstošā TGF- β 1 seruma koncentrācijas vērtība. Kad no salīdzināmās grupas minētā TGF- β 1 seruma koncentrācijas vērtība bija izslēgta, korelācija arī tad netika konstatēta ($p=0,542$; $r=-0,187$).

Līdzīgi tikai psoriātiskā ādas bojājuma gadījumiem, neiztekti iekaisīgas gaitas ar psoriātisko artrītu noritošiem klīniskajiem variantiem TGF- β 1 koncentrācijai serumā netika konstatēta korelatīva sakarība ar vispārējā iekaisuma laboratoriskiem raksturlielumiem: CRP ($p=0,696$; $r=0,102$); RF ($p=-0,079$; $p=0,763$) un EGĀ ($p=0,795$; $r=-0,068$).

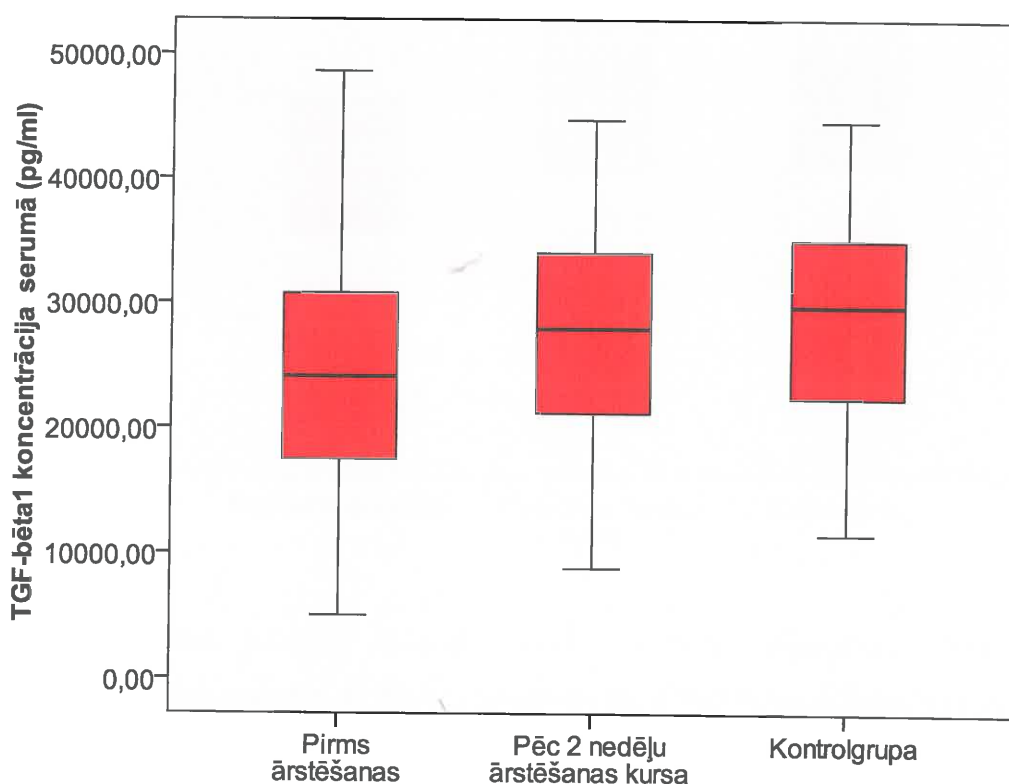
Iekaisīgi noritoši psoriāzes klīniskie varianti kombinācijā ar artrītu tika konstatēti diviem slimniekiem. TGF- β 1 koncentrācija minēto slimnieku serumā bija attiecīgi 22 800 pg/ml un 29 700 pg/ml. Slimnieku šajā grupā bija pārāk maz korelatīvu sakarību noteikšanai.

10.3.2. TGF- β 1 koncentrācijas pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā

Vērtējot TGF- β 1 koncentrācijas maiņu serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā pēc divu nedēļu ārstēšanas, tika konstatēts statistiski būtisks tās pieaugums ($t=-2,195$; $df=99$, $p=0,031$) (*T tests divām sapārotām izlasēm*). TGF- β 1 koncentrācija serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā pēc divu nedēļu terapijas kursa variēja šaurākā intervālā (8800-44 700 pg/ml) nekā pirms ārstēšanas (5050 pg/ml līdz 48 600 pg/ml), vidējo lielumu sasniedzot 27 089 \pm 836,1 pg/ml. Pēc divu nedēļu ārstēšanas vidējā vērtība TGF- β 1 koncentrācijai serumā, joprojām statistiski būtiski neatšķīrās no tās vidējās vērtības kontrolgrupā ($F=0,007$; $t=-0,863$; $df=118$; $p=0,390$) (*T tests divām neatkarīgām izlasēm*), lai gan tika konstatēts statistiski

būtisks tās pieaugums ($F=0,007$; $t=-5,243$; $df=99$; $p<0,001$) (*T tests divām sapārotām izlasēm*), vidēji par $2811,26\pm536,2$ pg/ml (sk. 10.3.2.1. att.). (Izlašu atbilstība normālsadalījumam iepriekš tika pārbaudīta ar Kolmogorova - Smirnova neparametrisko testu vienas izlases analīzei, kā arī ar procentīļu un kvartīļu P-P un Q-Q grafiskām līknēm.) Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa vidējā vērtība TGF- β 1 koncentrācijai serumā bija pietuvojusies TGF- β 1 vidējai vērtībai kontrolgrupā ($28882\pm1969,88$ pg/ml) vairāk nekā pirms ārstēšanas ($24\ 277,4\pm971,2$ pg/ml).

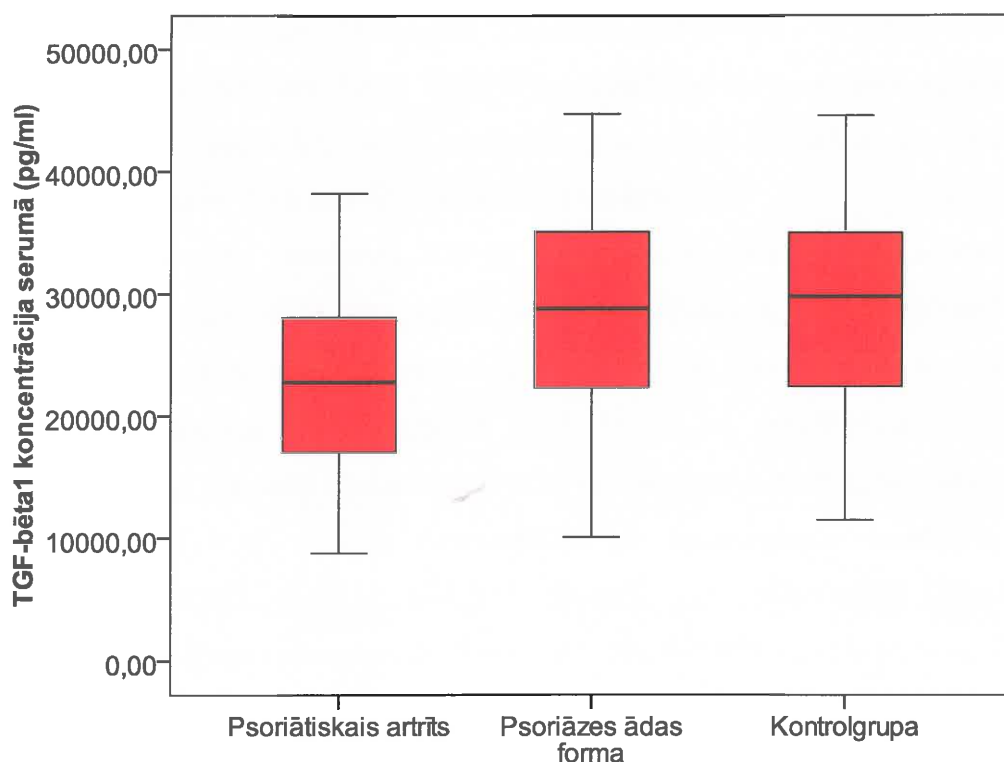
10.3.2.1. attēls. TGF- β 1 koncentrācijas pārmaiņas ārstēšanas gaitā kopējā psoriāzes slimnieku paraugkopā



Pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 vidējā koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriātisko artrītu pieauga līdz $22\ 252,63\pm1761,30$ pg/ml, bet slimniekiem, kam tika konstatēta tikai psoriāzes ādas forma – $28\ 223,46\pm905,36$ pg/ml. TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriātisko artrītu pēc divu nedēļu ārstēšanas saglabājās statistiski ticami zemāka ne kā slimniekiem ar ādas formu ($U=454$; $p=0,006$) un kontrolgrupā ($U=106$; $p=0,019$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām*

neatkarīgām izlasēm). Turpretim slimniekiem ar tikai ādas bojājumu un kontrolgrupai statistiski nozīmīga atšķirība TGF- β 1 koncentrācijai asins serumā pēc 2 nedēļu ārstēšanas vairs netika konstatēta ($U=822$; $p=0,811$). (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk. 10.3.2.2. att.).

10.3.2.2. attēls. TGF- β 1 seruma koncentrāciju salīdzinājums psoriātiskam artrītam un psoriāzes ādas formai pēc divu nedēļu ārstēšanas



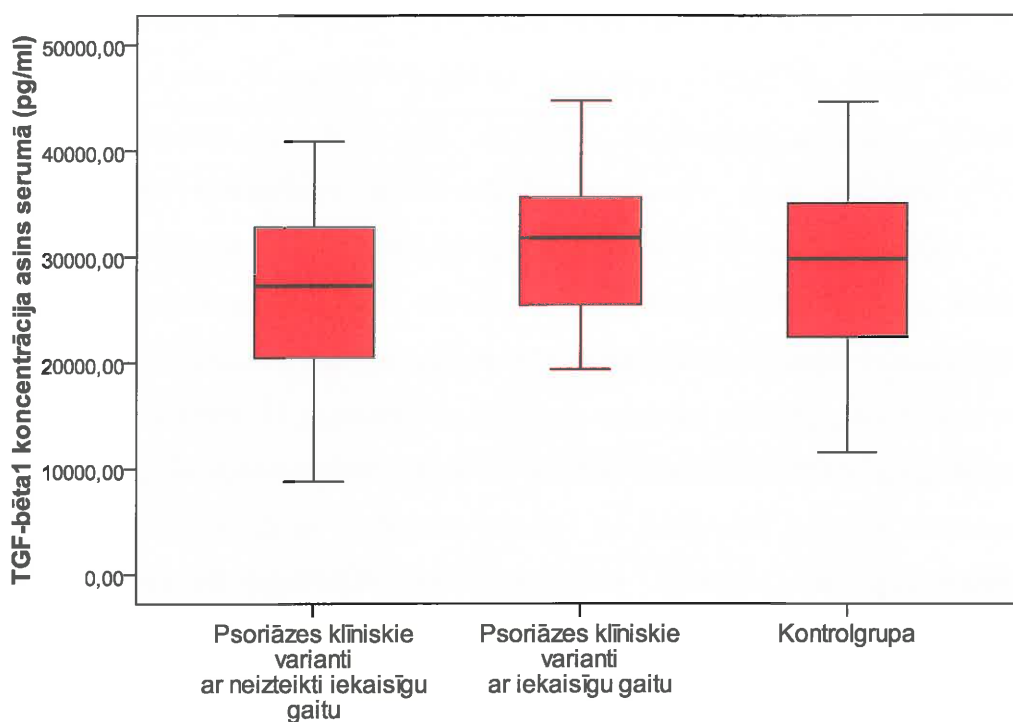
Nepieciešamā terapijas līdzekļa izvēli psoriāzes slimniekiem ietekmēja psoriāzes klīniskais variants, tā norises smagums un izplatība, un ārstniecības metožu lietojamību ierobežojošie blakus faktori. Tā, ka iepriekš tika konstatēta statistiski ticama saistība starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un psoriāzes smaguma pakāpi, TGF- β 1 patoģenētiskās ietekmes izpētei attiecībā uz atveseļošanās procesu būtiski bija izvēlēties tādus ārstniecības līdzekļus, kas iespaido TGF- β 1 izstrādi vai aktivāciju. Lai vērtētu šo līdzekļu ietekmi uz TGF- β 1 koncentrāciju serumā, salīdzināšanai tika izveidotas slimniekus grupas, kam tika pielietota atšķirīga, bet slimības smaguma pakāpei un klīniskajam variantam atbilstoša ārstēšana. Vienā grupā tika ordinēti ārstnieciskie līdzekļi, kuru patoģenētiskie darbības mehānismi saistīti ar

TGF- β 1 izstrādes vai aktivācijas veicināšanu, bet otrā grupā - līdzekļi, kam nav konstatēta tieša vai netieša ietekme uz TGF- β 1 daudzumu audos.

Iekaisīgu psoriāzes klīnisko variantu gadījumos nepieciešama kompleksa, katram pacientam individuāla ārstēšanas pieeja, kas nereti arī iekļauj secīgu dažādu terapijas metožu kombināciju. Tādēļ iekaisīgi noritošās psoriāzes gadījumā potenciāli analizējamās grupas, kas atšķirās pēc lietotā ārstēšana veida bija vairākas, bet TGF- β 1 seruma koncentrācijai atbilstošo vērtību skaits katrā no tām mazs, pārsvarā vieni vai divi pētāmie lielumi. Šī iemesla dēļ nebija iespējams salīdzināt TGF- β 1 seruma koncentrācijas pārmaiņas iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem, lietojot dažādas ārstēšanas metodes. Tādēļ TGF- β 1 koncentrācijas maiņa serumā slimniekiem ar iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem tika vērtēta un salīdzināta tikai visā grupā kopumā, nevis dažādu ārstēšanas metožu ietekmē.

Pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 koncentrācija serumā mainījās statistiski būtiski gan slimniekiem ar iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem ($t=-7,836$; $df=84$, $p<0,001$), kam sākumā bija paaugstināta TGF- β 1 koncentrācija serumā, gan arī neizteikti iekaisīgu formu gadījumā ($t=-5,418$; $df=14$, $p<0,001$), kam TGF- β 1 koncentrācija bija sākotnēji samazināta (*T tests divām sapārotām izlasēm*). Ārstēšanas gaitā panāktā TGF- β 1 seruma koncentrācija no kontrolgrupas neatšķīrās, gan iekaisīgiem ($F=0,002$; $p=0,232$; $t=-1,202$; $df=103$), gan arī neizteikti iekaisīgiem psoriāzes klīniskajiem variantiem ($F=0,666$; $p=0,386$; $t=0,879$; $df=33$) (*Lēvena T tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk. 4.3.2.3 att.). Šai gadījumā var runāt par TGF- β 1 koncentrācijas normalizēšanos serumā abiem minētiem psoriāzes klīnisko variantu veidiem. (Izlašu atbilstība normālsadalījumam iepriekš tika pārbaudīta ar Kolmogorova - Smirnova neparametrisko testu vienas izlases analīzei, kā arī ar procentīļu un kvartīļu P-P un Q-Q grafiskām līknēm.)

10.3.2.3. attēls. TGF-β1 koncentrācija asins pēc 2 nedēļu ārstēšanas iekaisīgiem un neizteikti iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem



Slimniekiem, kam tika konstatēti iekaisīgi psoriāzes klīniskie varianti, TGF-β1 koncentrācija serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas bija 19 400 pg/ml-44 700 pg/ml, vidēji $31\,313,33 \pm 1832,35$ pg/ml. Ne visiem slimniekiem, kam bija iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskie varianti, TGF-β1 koncentrācija serumā mazinājās, lai gan pirms ārstēšanas vidējā tās vērtība bija palielināta salīdzinot ar kontrolgrupu. 2 no 15 TGF-β1 koncentrācija serumā ārstēšanas gaitā nedaudz pieauga. Zīmīgi, ka TGF-β1 koncentrācijas pieaugums iekaisīgu psoriāzes klīnisko variantu gadījumā tika konstatēts mazākām TGF-β1 seruma koncentrācijas vērtībām. Tomēr TGF-β1 seruma koncentrācijas pieaugums bija statistiski būtiski mazāks nekā kritums pārējiem slimniekiem ar iekaisīgiem psoriāzes klīniskajiem variantiem ($U=0$; $p=0,27$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Visiem slimniekiem, kam bija iekaisīgi psoriāzes klīniskie varianti, slimības gaita bija smaga (PASI 12-20) un ļoti smaga (PASI >20). PASI mazinājums divu nedēļu laikā iekaisīgai psoriāzei bija 22,-80,3%. Salīdzinot ar tāda paša smaguma neizteikti iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem, iekaisīgas norises klīniskie varianti uzrādīja skaitliski lēnāku vidējo PASI procentuālo uzlabojumu, bet ne

statistiski ticamu ($U=367,5$; $p=0,520$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Lai gan iepriekš visā psoriāzes slimnieku paraugkopā tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI procentuālo samazinājumu, palielināta sākotnējā TGF- β 1 koncentrācija serumā iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem neizraisīja ātrāku simptomu izzušanu, salīdzinot ar tāda paša smaguma iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem. To apstiprināja arī korelācijas neesamība starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI procentuālo samazinājumu ($p=0,988$; $r=0,003$).

Lai noskaidrotu, vai lokāli aplicējamā 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinācija ārstēšanas gaitā ietekmē TGF- β 1 koncentrāciju serumā, 15 slimniekiem, kam bija neizteikti iekaisīgi psoriāzes klīniskie varianti ar ādas bojājuma apjomu $BSA \leq 10\%$, tika ordinēts iepriekš minētais līdzeklis, bet vēl 15 slimniekiem ar analogiska apjoma un iekaisuma pakāpes izsitumiem - kortikosteroīdus un salicilskābi saturošas ziedes. Psoriāzei specifiska sistēmiskā ārstēšana abu grupu slimniekiem netika ordinēta. Pirmajā grupā ietilpa 7 slimnieki ar plaukstu pēdu psoriāzi un 8 slimnieki ar vulgāro psoriāzi, otrā grupā - 15 pacienti ar vulgāro psoriāzi. 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga lokālas aplikācijas plaukstu pēdu formām nav patoģenētiski pamatotas, tādēļ tika izveidotas grupas ar neviendabīgu psoriāzes klīnisko variantu sadalījumu.

Vidējā PASI vērtība neizteikti iekaisīgiem norobežotiem ($BSA \leq 10\%$) psoriāzes klīniskiem variantiem tika konstatēta $7,6 \pm 0,6$ balles, bet vidējā sākotnējā TGF- β 1 koncentrācija serumā - $27\ 163,67 \pm 1441,6$ pg/ml. Sākotnējā TGF- β 1 koncentrācija serumā neizteikti iekaisīgiem norobežotiem ($BSA \leq 10\%$) psoriāzes klīniskiem variantiem neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību ar TGF- β 1 koncentrāciju serumā kontrolgrupā, kur vidējā tās vērtība bija $28\ 882 \pm 1969,88$ pg/ml ($U=269,5$; $p=0,546$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Analizējot TGF- β 1 seruma koncentrācijas saistību ar psoriātiskā procesa norises smagumu neizteikti iekaisīgiem norobežotiem ($BSA \leq 10\%$) klīniskiem variantiem netika konstatēta, korelācija starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI ($p=0,230$; $r=-0,222$), BSA ($p=0,142$ $r=-0,274$) un DLQI ($p=0,130$; $r=-0,283$). Norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) gadījumā TGF- β 1 koncentrācija serumā saglabājas nemainīta un slimības smagumam nebija jebkādas ietekmes uz TGF- β 1 koncentrāciju serumā. Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa PASI mazinājums bija 51,5-92,6%. Lai gan iepriekš

visā psoriāzes slimnieku paraugkopā tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI procentuālo samazinājumu, sākotnējā TGF- β 1 koncentrācija serumā neizteikti iekaisīgiem psoriāzes norobežotiem klīniskiem variantiem ($BSA \leq 10\%$) PASI samazinājumu izteiktību ārstēšanas gaitā neiespaidoja ($p=0,501$; $r=0,128$).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 koncentrācija asins serumā neizteikti iekaisīgiem klīniskiem variantiem ar ādas bojājuma apjomu $BSA \leq 10\%$ bija 10 100 pg/ml- 39 100 pg/ml, vidējai vērtībai samazinoties līdz 26 800,0 \pm 1400,0 pg/ml. Ārstēšanas gaitā sasniegtā TGF- β 1 koncentrācija serumā joprojām statistiski būtiski neatšķīrās no koncentrācijas kontrolgrupā klīniski veselīgiem indivīdiem ($U=254,5$; $p=0,368$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Sākotnējā vidējā vērtība TGF- β 1 koncentrācijai serumā slimniekiem, kuri saņēma lokālā ārstēšanā 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un kortikosteroīda betametazona dipropionāta kombināciju, bija 28 587,0 \pm 2076,7 pg/ml, bet slimniekiem, kam tika ordinētas vidēji stipras darbības kortikosteroīdu un salicilskābes ziedes - 25 740,0 \pm 2001,9 pg/ml. Statistiski nozīmīga atšķirība sākotnējai TGF- β 1 koncentrācijai serumā abās grupās netika konstatēta ($U=282,4$; $p=0,421$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Ārstēšanas gaitā PASI divu nedēļu laikā mazinājās statistiski būtiski gan slimniekiem, kam lokāli tika ordinēti vidēji stipras darbības kortikosteroīdi un keratolītiskie līdzekļi ($Z=-3,410$; $p=0,001$), gan arī tiem, kam ārstēšanā tika ordinēta 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un kortikosteroīda betametazona dipropionāta kombinācija ($Z=-3,408$; $p=0,001$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). Slimniekiem, kam bija ordinēta 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un kortikosteroīda betametazona dipropionāta kombinācija, tika novērots statistiski ticami lielāks PASI procentuālais samazinājums ($Z=-3,067$; $p=0,002$), salīdzinot ar pārējiem, kam tika ordinētas keratolītiskos salicilskābes un vidēji stipras darbības kortikosteroīdu ziedes (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). PASI samazinājuma starpība abām grupām liecināja par lielāku 1,25-dihidroksi D3 vitamīna un kortikosteroīda betametazona propionāta kombinācijas efektivitāti psoriāzes ārstēšanā.

Vidējā TGF- β 1 koncentrācijas serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas slimniekiem, kam tika ordinēti lokālie kortikosteroīdu un salicilskābes līdzekļi, pieauga vidēji par

2013,3±732,4 pg/ml, sasniedzot vidējo vērtību 27 753,3±1912,5 pg/ml, bet slimniekiem, kam tika ordinēta 1,25-dihidroksi D3 vitamīna un kortikosteroīda betametazona propionāta kombinācija, mazinājās vidēji par 2740,7±521,1 pg/ml, sasniedzot vidējo vērtību 25 846,7±2082,9 pg/ml. Tika konstatēts diametrāli pretējs vidējās TGF-β1 seruma koncentrācijas pieaugums abās grupās pēc dažādu lokāli aplicējamu līdzekļu lietošanas. TGF-β1 koncentrācijas pārmaiņas serumā bija vērtējamas par statistiski ticamām, gan slimniekiem, kam lokālā ārstēšanā tika ordinēta kombinēts 1,25-dihidroksi D3 vitamīna un kortikosteroīda betametazona propionāta preparāts ($Z=-3,409$; $p<0,001$), gan arī slimniekiem, kam tika ordinētas salicilskābes un vidēji stipras darbības kortikosteroīdu ziedes ($Z=-2,444$; $p<0,001$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*), bet ne nozīmīgas, lai ietekmētu kopējo TGF-β1 koncentrāciju serumā. Par nenozīmīgām TGF-β1 seruma koncentrācijas pārmaiņām abās grupās liecina tas, ka ārstēšanas gaitā panāktā TGF-β1 koncentrācija serumā statistiski būtiski neatšķīrās no kontrolgrupas, ne slimniekiem, kam lokālā ārstēšana tika ordinēts 11,25-dihidroksi D3 vitamīna un kortikosteroīda betametazona propionāta preparāts, ($U=119,5$; $p=0,314$), ne arī tiem, kam tika ordinētas salicilskābes un vidēji stipras darbības kortikosteroīdu ziedes ($U=135,0$; $p=0,633$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*), un netika konstatēta arī statistiski nozīmīga atšķirība sasniegtai TGF-β1 koncentrācijai serumā starp abām grupām pēc divu nedēļu ilgas lokālo ārstniecības līdzekļu aplicēšanas ($Z=-0,738$; $p=0,460$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). Psoriāzes ārstēšanā lokāli lietojamiem līdzekļiem piemīt tikai vietēja iedarbība uz TGF-β1 daudzumu audos, kas turpmāk kopējo TGF-β1 koncentrācijas līmeni serumā ietekmē maznozīmīgi.

Lai noskaidrotu, vai fototerapijai un farmakoloģiskai sistēmiskai ārstēšanai ir atšķirīga ietekme uz TGF-β1 koncentrācijas pārmaiņām serumā, 37 slimniekiem, kam tika konstatēti neizteikti iekaisīgi noritoši psoriāzes klīniskie varianti ar ādas bojājuma apjomu $BSA<10\%$, tika ordinēta 311 nm šaura spektra UVB fototerapija, bet 18 slimniekiem - farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ar metotreksātu.

Šaura spektra 311 nm UVB fototerapija tika aizstāta ar farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu šādu iemeslu dēļ: psoriāzes vasaras forma, pastiprināta ādas jutība pret UV starojumu, aizdomīgi vai riska grupas pigmentveidojumi uz ādas, ilgstoša jaunu izsitumu erupcija, smagi norisošs vai aktīvs psoriātiskais artrīts,

slimnieka atteikšanās no UVB terapijas. Farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ietvēra metotreksātu perorāli vidēji 15 mg nedēļā. Vairākos pētījumos pierādīts, ka UVB starojuma ietekmē pieaug ādā izstrādātais TGF-β1 daudzums.

Vidējā PASI skaitliskā vērtība slimniekiem, kam tika konstatēti neizteikti iekaisīgi noritoši psoriāzes klīniskie varianti ar ādas bojājuma apjomu BSA>10%, bija 27,0±1,4, bet vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā - 19 668,44±1046,4 pg/ml. TGF-β1 koncentrācija šo pacientu serumā bija statistiski būtiski mazāka nekā kontrolgrupā (U=238,5; p<0,001) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) un statistiski ticami apgrieztā veidā korelēja ar PASI (r=-0,636; p<0,001) BSA (r=-0,613; p<0,001), un DLOI (r=-0,555; p<0,001). Korelācija starp koncentrāciju serumā un psoriāzes smaguma pakāpi neizteikti iekaisīgi noritošiem klīniskajiem variantiem pie izsitumu apjoma BSA>10%, salīdzinot ar kopējo psoriāzes slimnieku paraugkopu, bija ciešāka un statistiski ticamāka, jo no analizējamās populācijas tika izslēgtas vieglas psoriāzes formas, kuru gadījumā TGF-β1 koncentrācija serumā netiek ietekmēta, un iekaisīgas norises klīniskie varianti, kuru gadījumā TGF-β1 koncentrācija serumā bija paaugstināta.

PASI samazinājums neizteikti iekaisīgiem izplatītiem BSA>10% psoriāzes klīniskiem variantiem bija 18,0-91,3%. Neizteikti iekaisīgiem izplatītiem (BSA<10%) psoriāzes klīniskiem variantiem tika konstatēta arī statistiski ticama korelācija starp sākotnējo TGF-β1 koncentrāciju serumā un PASI procentuālo samazinājumu (r=0,507; p<0,001).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā sasniedza 26 094,54±1187,0 pg/ml un statistiski nozīmīgi neatšķīrās no kontrolgrupas (U=461; p=0,447), kur tā bija 28 882pg/ml± 1969,88 pg/ml.

Vidējā PASI skaitliskā vērtība slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, bija 27,2±1,7 balles, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu - 26,4±2,4 balles. Vidējā sākotnējā TGF-β1 koncentrācija serumā slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, bija 20 325,8±1257,7 pg/ml, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu - 18 317,2 ±1892,7 pg/ml. Nebija statistiski ticamas atšķirības starp abu grupu PASI skaitliskām vērtībām (U=321; p=0,830) un TGF-β1 koncentrāciju serumā (U=277; p=0,315) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm.*).

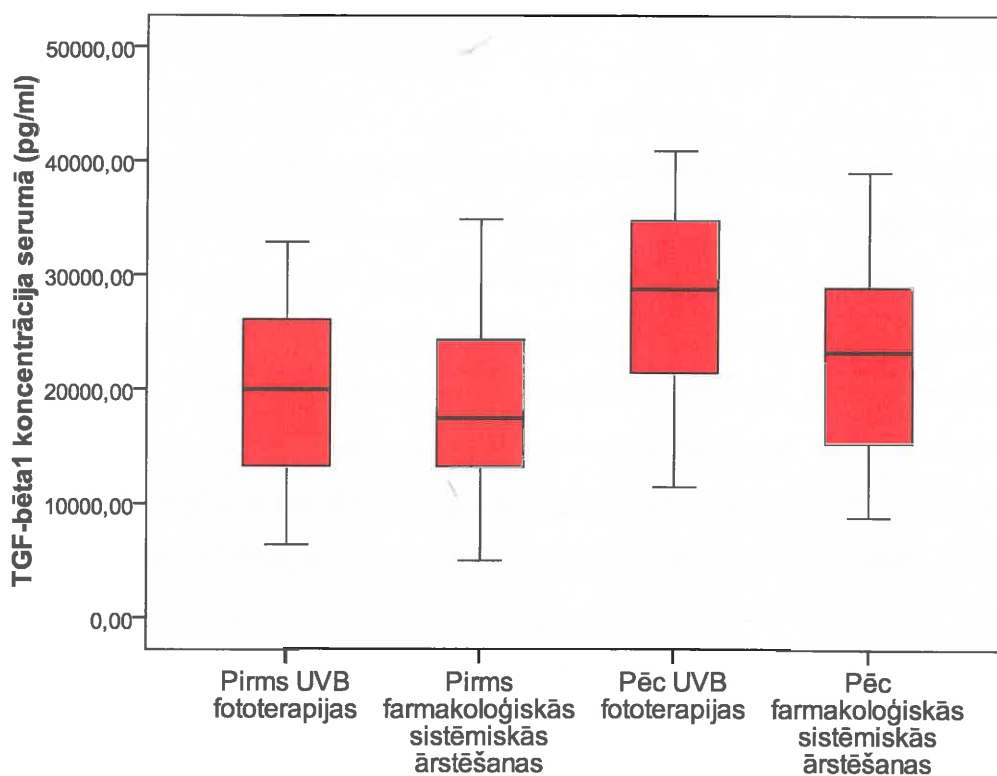
PASI divu nedēļu laikā statistiski būtiski mazinājās gan slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju ($Z=-5,303$; $p<0,001$), gan tiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ($Z=-3,724$; $p<0,001$). Statistiski būtiski mazinājās arī TGF- β 1 koncentrācija serumā gan slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju ($Z=-5,103$; $p<0,001$), gan tiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ($Z=-3,637$; $p<0,001$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). Pēc divu nedēļu ārstēšanas vidējais PASI samazinājums, slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju bija $65,3\pm 2,2\%$, bet tiem kam ordinēta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana, bija $56,5\pm 4,2\%$. Vidējā sasniegtā PASI skaitliskā vērtība pēc divu nedēļu ārstēšanas slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, bija $10,1\pm 1,3$ balles, bet tiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu - $11,4\pm 1,6$ balles. Statistiski ticami krasāks PASI procentuālais kritums tika konstatēts slimniekiem, kam ārstēšanā bija ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija ($U=217,5$; $p=0,038$) (*Manna - Vitnija neparametriskais divām neatkarīgām izlasēm*). Lai gan šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju saņēmumušai slimnieku grupai bija skaitliski mazāks PASI pēc divu nedēļu ārstēšanas, statistiski ticamas starpības starp abu grupu PASI lielumiem nebija ($U=276$; $p=0,311$) (*Manna - Vitnija neparametriskais divām neatkarīgām izlasēm*). Vērtējot PASI maiņu abās grupās, šaura spektra 311 nm UVB fototerapija bija efektīvāka psoriāzes ārstēšanā. Sasniegtā PASI lieluma ticamību ietekmēja fakts, ka sākotnējā PASI vērtība slimniekiem, kam tika ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, bija lielāka nekā tiem, kam tika ordinēta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana. Tā, ka spēcīgāks PASI mazinājums bija slimniekiem, kam tika ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa PASI vērtības izlīdzinājās.

Vidējā TGF- β 1 koncentrācija serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas, pacientiem kas saņēma šaura spektra UVB fototerapiju bija $27\ 778,4\pm 1408,5$ pg/ml, bet pacientiem kam tika ordinēta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana - $22\ 633,3\pm 1998,2$ pg/ml. Vidējais TGF- β 1 seruma koncentrācijas pieaugums pacientiem, kas saņēma šaura spektra UVB fototerapiju, bija $25,4\pm 1,6\%$, bet pacientiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu - $20,4\pm 2,7\%$. Vidējais absolūtais TGF- β 1 koncentrācijas pieaugums serumā bija attiecīgi $7452,6\pm 555,0$ pg/ml un $6426,1\pm 469,2$ pg/ml.

Pēc divu nedēļu ārstēšanas slimnieku grupā, kuriem tika ordinēta šaura spektra UVB fototerapija, tika novērota statistiski būtiski lielāks TGF-β1 koncentrācijas absolūtais ($U=165$; $p=0,003$) un procentuālais pieaugums ($U=217,5$; $p=0,038$) un lielāka sasniegtā TGF-β1 koncentrācija serumā ($U=222,5$; $p=0,044$), salīdzinot ar tiem slimniekiem, kam bija ordinēta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana (sk. 4.3.2.4. att.).

Slimniekiem, kam tika ordinēta šaura spektra p311 nm UVB fototerapija, sasniegtā TGF-β1 koncentrācija serumā ārstēšanas beigās statistiski būtiski neatšķīrās no koncentrācijas kontrolgrupā ($U=352$; $p=0,763$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Savukārt farmakoloģiskās sistēmiskās ārstēšanas ietekmē TGF-β1 koncentrācija serumā saglabājās statistiski ticami zemāka nekā kontrolgrupā ($U=109$; $p=0,038$) (*Manna - Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). (sk. 10.3.2.4.att.).

4.3.2.4. att. TGF-β1 koncentrācijas pārmaiņas serumā, ja BSA>10%



11. Pētījuma rezultātu apspriešana

Mainīta TGF- β 1 un EGF izstrāde izjauc normālos šūnu proliferācijas kontroles mehānismus, kas kļūst par patoģenētisko cēloni daudzām slimībām. Abiem minētiem augšanas faktoriem raksturīga sarežģīti sazaroti intracelulāro signālu pārvades mehānismi, kas var veidot dažādas variācijas atkarībā no tā, kuru gēnu nepieciešams ietekmēt. Nereti intracelulāro signālu pārvades vai gēnu aktivācijas laikā minētie augšanas faktori mijiedarbojas un nomāc viens otra efektus, būtiski ietekmējot slimības patoģenētisko iznākumu. Lai gan TGF- β 1 un EGF mijiedarbības mehānismi ir savstarpēji pretēji vērsti, ne vienmēr viena augšanas faktora palielinātam daudzumam seko otra augšanas faktora sintēzes nomākums (*Deanne L. et al. 2003; Semlali A. et al. 2008; Pasonen-Seppänen S. et al. 2003*).

11.1. EGF seruma koncentrācijas saistība ar psoriāzes aktivitāti, norises smagumu un rekonvalescenci.

EGF un tam radniecīgo ligandu - amfiregulīna, epiregulīna, betacelulīna, TGF- α , HB-EGF ekspresijas pieaugums ir viena no pazīmēm, kas raksturo labdabīgas vai ļaundabīgas izcelsmes epitēlija šūnu patoģisku proliferāciju. Šo ligandu klātie psoriāzes gadījumā nosaka epidermāli proliferatīvos procesus ādā. Tos apvieno kopīgs receptors EGFR. Vairāku ligandu atbilstība vienam un tam pašam receptoram nodrošina līdzīgas, bet vienlaikus dažādas atbildes reakcijas ar daudzveidīgām to komplektācijas iespējām, kas tiek pielāgotas nepieciešamai funkcijai epidermas šūnās konkrētā gadījumā (*Edwin F. et al. 2006; Poumay Y. et al. 2009, Tadaki D. et al. 1996*).

Saistībā ar psoriāzes patoģenēzi zinātniskajā literatūrā visbiežāk minēti amfiregulīns un TGF- α . Amfiregulīnam piemīt vairāk proliferatīva, bet TGF- α - migrāciju stimulējoša iedarbība attiecībā uz psoriātiskiem keratinocītiem (*Li Y. et al. 2006; Cook P. W. et al. 2004*). EGF nozīme, ietekmes intensitāte un iedarbība zinātniskajā literatūrā tiek analizēti ievērojami retāk, salīdzinot ar pārējiem EGF saimes pārstāvjiem - amfiregulīnu, epiregulīnu TGF- α un HB-EGF (*Piepkorn M.*

1998; Miller L. S. et al. 2005; Tomic-Canic M. et al. 1998; Piepkorn M. et al. 1998; Shirakata Y. et al. 2007).

EGF koncentrāciju serumā tika noteikta 100 psoriāzes slimniekiem 18-65 gadu vecumā. Pētījumā netika iekļauti psoriāzes slimnieki, kam bija kāda blakus slimība. To esamība varēja ietekmēt EGF koncentrāciju serumā. Svarīgi atzīmēt, ka EGF, iedarbojoties uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām, piedalās asinsspiediena regulācijā (Beltowski J. et al. 2009). Veicinot lipīdu izgulsnēšanos asinsvadu sienīņā, šis augšanas faktors iesaistās arteriālās hipertensijas un aterosklerozes patoģenēzē (Lundstam U. et al. 2007). Minētais apstāklis ierobežoja vecāka gadagājuma slimnieku iekļaušanu pētījumā.

Tā kā palielinātu EGF koncentrāciju serumā varēja izraisīt arī involutīvās pārmaiņas asinsvados, pētījumā iekļauto slimnieku vecuma augšējā robeža tika noteikta 65 gadi. Atkarībā no vecuma, kad sākas pirmās psoriāzes izpausmes, tiek izdalīts viens vai otrs psoriāzes tips, kam ir atšķirīga norise un ģenētiskā ietekme. 60-65 gadi ir visbiežākais vecums, kad sākas 2. psoriāzes tipa klīniskās izpausmes.

Mūsu pētījumā psoriāzes slimniekiem tika konstatēta daudz augstāka EGF koncentrācija serumā, salīdzinot ar klīniski veselu indivīdu paraugkopu ($p < 0,001$). Normālā ādas fizioloģijā EGF nodrošina epidermas atjaunošanos. Veselā epidermā EGF regulētie procesi ir līdzsvaroti, tāpēc tiek nodrošināts adekvāts epidermas slāņu biezums un saglabātas tās funkcijas. Ir pierādīts, ka pārmērīgi izstrādāts vai eksogēni ievadīts EGF izraisa psoriāzei raksturīgās pazīmes - hiperproliferāciju, akantozi, *rete ridges* elongāciju pat normālā epidermā, savukārt EGF receptoru bloķēšana izraisa psoriātisko pazīmju redukciju ādā (Kondo S. et al. 1990; Peus D. et al. 1997).

EGF ir stimulējoša iedarbība uz keratinocītu proliferāciju, kas tiek īstenota ar daudzveidīgu darbības mehānismu starpniecību. EGF pastiprina DNS sintēzi un veicina keratinocītu dalīšanās cikla progresiju no G1 fāzes uz S fāzi (Kobayashi T. et al. 1998). Ierosinot signālu pārvades inhibitoru molekulas SMAD-7 sintēzi keratinocītu šūnās, EGF ir antagonists vienam no spēcīgākajiem šūnu augšanas un proliferācijas inhibitoriem - TGF- β 1 (Pasonen-Seppänen S. et al. 2003). Bez tam EGF pastiprina cita spēcīga keratinocītu mitogēna - IGF - darbību (Zielinski R. et al. 2009). EGF ietekmē jūtami palielinās dalīšanās procesā iesaistīto keratinocītu skaits. *In vitro* pievienots 10 ng/ml keratinocītu kultūrām EGF veicina IL-1 izstrādi. Jāatzīmē, ka iekaisīgām hiperproliferatīvām ādas slimībām IL-1 un tā receptora IL-1R ekspresijas pieaugums ir tipisks. IL-1 veic lokālā iekaisuma mediatora funkciju audos. Tā

ietekmē pieaug imunocītu migrācijai nepieciešamo adhēzijas molekulu pārējo citokīnu TNF- α , IL-6, IL-8 ekspresija, kas izraisa psoriāzei raksturīgās iekaisuma reakcijas un pastiprina keratinocītu dalīšanos ādā. IL-1, IL-6 ir spēcīgi keratinocītu proliferācijas ierosinātāji (*Hashimoto K. 2000*).

Pieaugot proliferējošo keratinocītu skaitam psoriāzes gadījumā, vienlaikus tiek kavēta to diferenciācija, uz dalīšanās procesā iesaistīto šūnu rēķina. EGF arī tieši kavē keratinocītu diferenciāciju, jo inhibē to terminālās diferenciācijas marķieru - profilagrīna, transglutamināzes, keratīna-1 un keratīna-10 izstrādi. Eksogēna EGF ievade *in situ* rekonstruktīvas ādas modeļiem izraisa psoriāzei raksturīgos keratinocītu diferenciācijas traucējumus, kas izpaužas ar kodolu saglabāšanos epidermas augšējos slāņos un palielinātu keratīna-16 ekspresiju (*Chen C. S. et al. 1995*; *Peus D. et al. 1997*; *Wang Y. N. et al. 2003*).

Lai gan pārmērīga EGF ekspresija epidermā izraisa aktivētu, hiperproliferatīvu un nepilnīgi diferencētu psoriāzei raksturīgu keratinocītu fenotipu, 47 slimniekiem no 100 EGF koncentrācija serumā mūsu pētījumā neatšķīrās no klīniski veselām indivīdiem. Tās bija praktiski visas EGF seruma koncentrācijas vērtības, kas atbilda viegli noritošai psoriāzei (PASI ≤ 7), un vairums vērtību, kas atbilda vidēji smagai psoriāzei (PASI 7-12).

Salīdzinot EGF seruma koncentrācijas vērtības dažādām psoriāzes smaguma pakāpēm, slimniekiem ar viegli noritošu (PASI ≤ 7) psoriāzi EGF koncentrācija serumā nebija mainīta salīdzinot ar klīniski veselu indivīdu paraugkopu (U=107; p=0,613), bet slimniekiem ar vidēji smagu (PASI 7-12) psoriāzi tika konstatēts neliels tās pieaugums (U=50; p=0,053). Viss izteiktākais un arī straujākais pieaugums EGF koncentrācijai serumā tika novērots smagas (PASI 12-20) un izteikti smagas (PASI >20) psoriāzes gadījumā (U=67, p<0,001; U=76; p<0,001). Turklāt tas bija vienlīdzīgs (U=481,5; p=0,549) atšķirīgu PASI intervālu -12-20 un 20-72- gadījumā. Tas liecināja, ka EGF koncentrācijas pieaugums serumā nebija pakārtots psoriāzes norises smagumam.

Visā slimnieku paraugkopā sākotnēji izvērtējot EGF seruma koncentrācijas saistību ar psoriāzes norises smaguma raksturlielumiem - PASI, BSA, DLQI, tika iegūtas statistiski ticamas korelācijas pazīmes ([PASI p<0,01; r=0,444]; [BSA p<0,01; r=0,439]; [DLQI p<0,01; r=0,366]). Tas savukārt bija pretrunā ar iepriekš iegūtajiem datiem par vienādu EGF koncentrāciju serumā izteikti smagas (PASI 12-20) un smagas (PASI >20) psoriāzes gadījumā.

Vērtējot to pašu raksturlielumu - PASI, BSA, DLQI - sakarību ar EGF seruma koncentrāciju divās dažādās slimnieku grupas ar atšķirīgu psoriāzes izplatību un smaguma pakāpi (attiecīgi BSA $\leq 10\%$ un $>10\%$) atsevišķi, iepriekš iegūtie korelācijas dati bija mērāmi. Korelācijas šķietamību radīja nemainīta EGF seruma koncentrācija lielumi vieglas psoriāzes gadījumā un paaugstināta EGF koncentrācija serumā smagas psoriāzes gadījumā. Jo augstāka psoriāzes smaguma pakāpe, jo lielāks to vērtību skaits EGF koncentrācijai serumā, kas pārsniedza EGF seruma koncentrācijas maksimālo vērtību kontrolgrupā. Ļoti straujš vidējās EGF seruma koncentrācijas pieaugums un tās virsnormas vērtību skaita palielinājums tika novērots, sasniedzot smagu psoriāzes norisi (PASI 12-20). Tas liecina, ka EGF koncentrācija serumā pieaug tikai pietiekami smagas un izplatītas psoriāzes gadījumā. Izteikti smagas psoriāzes gadījumā (PASI >20) vēl lielāks EGF seruma koncentrācijas pieaugums netika novērots. Vieglas psoriāzes gadījumā (PASI ≤ 7) izsitumu apjoms nepārsniedz 3% no kopējās ķermeņa ādas virsmas. Šāda neliela ādas bojājuma gadījumā palielināta EGF ekspresija izsitumu apvidū neietekmēja tā koncentrāciju serumā. Mūsu pētījumā seruma EGF koncentrāciju pieaugums tika novērots, sākot ar vidēji smagu psoriāzes gaitu, kas atbilst 10% izsitumu apjoma.

Viens no EGF audu un attiecīgi arī seruma koncentrācijas regulējošiem faktoriem ir ADAM metaloproteināzes. Psoriātisko izsitumu apvidū hiperproliferatīvi aktivēti keratinocīti producē veselu virkni ar iekaisumu saistītu molekulu, kuru ietekmē ADAM metaloproteināžu daudzums pieaug. ADAM metaloproteināzes, izraisot EGF aktīvās formas atšķelšanu no šūnu virsmas, palielina tās koncentrāciju audos un attiecīgi arī asinīs (Shilo B. Z. 2005). Tikai samērā izplatīta ādas bojājuma gadījumā izdalīto ADAM metaloproteināžu daudzums ir pietiekams, lai tiktu ietekmēta EGF koncentrācija arī serumā. Tas savukārt pamato būtisku EGF koncentrācijas pieaugumu serumā tikai pietiekami smagas psoriāzes gadījumā mūsu pētījuma dalībniekiem.

Salīdzinot savstarpēji eksudatīvās, pilienvēda, plaukstu pēdu, pustulozās un vulgāras psoriāzes klīniskos variantus, tika konstatēts, ka konkrētam psoriāzes klīniskam variantam nav tiešas ietekmes uz EGF koncentrāciju serumā. No pārējām psoriāzes formām EGF koncentrācija serumā statistiski būtiski ($p < 0,05$) atšķīrās tikai plaukstu pēdu psoriāzes gadījumā. Bojājums izolētas plaukstu pēdu psoriāzes gadījumā atšķirībā no pārējiem klīniskiem variantiem vienmēr skar nelielus ādas laukumus, un tā PASI vērtība līdz ar to ir niecīga. Pārējo psoriāzes formu gadījumā ir

iespējamās izsitumu apjoma un izteiktības variācijas. Mūsu pētījumā tika konstatēts, ka EGF koncentrācija serumā nemainās vieglas psoriāzes gadījumā, tāpēc statistiski ticama mazāka EGF koncentrācija serumā plauktu pēdu psoriāzes gadījumā skaidrojama ar nelielo izsitumu izplatību un no tās izrietošām tikai lokālas nozīmes patoimūnām reakcijām ādā.

EGF koncentrāciju serumā neietekmēja arī psoriātiskā artrīta esamība ($U=673$; $p=0,396$). Vairākos pētījumos pierādīta saikne starp psoriātiskā artrīta biežumu un atsevišķu citokīnu VEGF, TNF- α gēnu polimorfismu. Noteiktu polimorfu alēļu esamība nosaka mainītu šo citokīnu producēšanu, kas izraisa psoriātiskam artrītam raksturīgās patoimūnās iekaisuma reakcijas. Zinātniskajā literatūrā līdz šim nav aprakstīti EGF polimorfisma varanti, kuru esamība būtu saistāma ar psoriātisko artrītu (*Butt C. et al. 2007*). Savukārt EGFR antivielu lietderīgums pierādīts, ārstējot reimatoīdo artrītu (*Sullivan T. et al. 2010*).

Nemainīta EGF koncentrācija serumā mūsu pētījumā psoriātiskā artrīta gadījumā, salīdzinot ar ādas formām, liecina par citu iekaisuma izraisīto faktoru lielāku nozīmi šīs slimības izraisīta locītavu bojājuma attīstībā. Tomēr nevar izslēgt psoriāzes ādās formai identiskus vai līdzīgus cēloņus, kuru ietekmes dēļ netika novērota korelācija EGF koncentrācijai serumā ar slimības smagumu. Nepieciešami turpmāki imūnhistoķīmiski pētījumi, nosakot EGF arī locītavu audos, lai pilnvērtīgi vērtētu tā nozīmi psoriātiskā artrīta patoģenēzē. Patomorfoloģiski psoriātiskais artrīts līdzinās pārmaiņām ādā psoriāzes gadījumā. Tam raksturīga sinovija klājošo šūnu un asinsvadu endotēlija proliferācija, ko pavada iekaisuma šūnu infiltrāts locītavu apvalkā un stromā. EGF un tā receptoru ekspresijas līmenis skrimšļaudos un sinovija šķīdumā samērā augsts ir arī klīniski veselās locītavās (*Lui K.E. et al. 2002*; *Sato K. et al. 2001*). Tomēr tā nozīmei hroniski iekaisīgu slimību attīstībā izzināta nepilnīgi. *In vitro* pētījumi liecina, ka EGF viens pats spēj izraisīt ciklooksigenāzes 2 un prostoglandīna E producēšanu, kas rezultējas erozīvu skrimšļa bojājumu (*Huh Y. H. et al. 2003*). Lai gan ļoti spēcīgi COX2 un PGE ierosinātāji psoriātiskā artrīta gadījumā ir arī TNF- α un IL-1 (*Bingham C.O. et al. 2002*).

Konstatēts, ka noteiktos hroniska artrīta attīstības posmos EGF klātene pastiprina citu iekaisuma mediatoru darbību. Lai tiktu iegūts nepieciešamais produkta daudzums attiecīgās patoloģijas gadījumā, nereti ir nepieciešama vairāku receptoru signālu pārvades mehānismu integrācija šūnas iekšienē, kas pilnvērtīgi nodrošinātu konkrēto tiecāmģenu ekspresijas regulāciju. Piemēram, vienlaicīga VEGF un EGF

darbība ir ļoti spēcīgs mitogēns stimuls endotēlija un sinovija epitēliju klājošām šūnām (*Butt C. et al. 2007*). Savukārt EGF un TNF- α klātienē skrimšļa hondrocīti pārveidojas mazāk diferencētās fibroblastiem līdzīgās šūnās. Tie zaudē spēju izstrādāt normālai skrimšļa struktūrai nepieciešamo hondroitīnu un kolagēnu II, bet tā vietā palielinās rētaudiem raksturīgā rupjšķiedrainā I tipa kolagēna daudzums (*Klooster A. R. et al. 2005*).

Psoriāzes 1. tipam raksturīga smagāka gaita nekā psoriāzes 2. tipam. To novērojām arī mūsu pētījumā. Psoriāzes norises smaguma rādītāji - PASI un BSA 1. psoriāzes tipa slimniekiem bija skaitliski lielāki nekā ar 2. tipa psoriāzes slimniekiem, bet ne statistiski ticami ($p=0,083$; $U=649$; $p=0,089$; $U=653,4$). Tomēr EGF koncentrācija serumā slimniekiem ar 1. un 2. psoriāzes tipu saglabājās vienlīdzīga ($U=805$; $p=0,657$), jo nepastāvēja korelācija starp EGF koncentrāciju serumā un psoriāzes smaguma raksturlielumu - PASI, BSA, DLQI skaitliskām vērtībām.

Līdzīgs pētījums, nosakot EGF koncentrāciju psoriāzes slimnieku serumā ir veikts iepriekš Ķīnā, kur iegūti rezultāti ir līdzīgi mūsējiem. Analogiski mūsu pētījumam psoriāzes slimniekiem tika konstatēta krietni palielināta EGF koncentrācija serumā, salīdzinot ar klīniski veselīgiem indivīdiem, korelācijas neesamība starp EGF koncentrāciju serumā un PASI, kā arī samērā augstas EGF koncentrācijas saglabāšanās, sasniedzot zināmu ārstniecisko rezultātu (*Ma L. .L. et al. 2008*). Jāatzīmē, ka viņu pētījumā EGF pārmaiņas serumā tika vērtētas netradicionālo ārstēšanas metožu ietekmē, kam ir mazāka efektivitāte nekā ierastiem psoriāzes ārstniecības līdzekļiem. Savukārt pētījumā iekļauto slimnieku bija nedaudz, tādēļ nebūtu iespējams salīdzināt EGF seruma koncentrācijas atšķirības dažādām ādas formām un artrīta gadījumā. Vienmēr ir būtiski vērtēt dažādu endogēnu faktoru ietekmi uz psoriāzes attīstību atšķirīgās populācijās. Piemēram, vairāku ar psoriāzes predispozīciju saistīti gēnu polimorfiskie varianti ir sastopami ļoti noslēgtā populācijā, kas ietver nelielas etniskās grupas vai pat atsevišķas radniecīgas ģimenes (*Bowcock A. M. et al. 2005*).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa vidējā EGF koncentrācija serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā mazinājās, bet saglabājās statistiski ticami augsta, salīdzinot ar klīniski veselīgiem indivīdiem ($U=110,5$ $p<0,001$).

Ilgstoša EGFR atbilstošo ligandu pārmērīga izstrāde psoriāzes gadījumā ir viens no faktoriem, kas veicina EGFR ekspresiju audos. Nepārtraukta un pārmērīga ligandu

iedarbība izraisa EGFR kināzes domēna noturīgu autokrīnu stimulāciju, kas rezultējas ar pastiprinātu receptora signālu aktivitāti un psoriāzes attīstībai labvēlīgu gēnu ekspresijas palielināšanos (King L. E. et al. 1990; Hansen L. A. et al. 2002). EGFR pārmērīgas stimulācijas dēļ nenotiek audzēju supresoro gēnu - p53 un Rb sintēze, bet tiek veicināta apoptozi kavējošo molekulu - Bcl-X_L un Bcl-2 ekspresija. Rezultāts ir pārmērīga keratinocītu proliferācija un nomākti to dalīšanās procesa regulējoši mehānismi (Elder L. T. et al. 1990; Kolch W. et al. 2002; Rodeck U. et al. 1997; Jost M. et al. 2001). Veselā ādā EGFR pārsvarā atrodas bazālā slānī, kur notiek keratinocītu dalīšanās. Psoriātiskā epidermā EGF receptori pastiprināti ekspresējas bazālā, kā arī suprabazālā kodolu saturošajā ādas slānī, atbilstoši keratinocītu patoloģiskas proliferācijas lokusiem. Jo spilgtākas ir akantozes un parakeratozes izpausmes, jo vairāk EGF receptoru ekspresējas. Turklāt psoriāzes skartos epidermas augšējos slāņos EGF un pārējo ligandu piesaiste receptoram ir jūtami palielināta, kas veicina epidermas sabiezēšanos keratinocītu proliferācijas dēļ un slimībai tipisko patomorfoloģisko pazīmju attīstību. Psoriātiskajam procesam ādā izzūdot, EGF receptoru daudzums normalizējas. Konstatēts, ka EGFR ekspresija notiek jau pirms psoriātiskā procesa klīnisko un patohistoloģisko pazīmju izveidošanās, kas liecina tieši par EGF receptoru nozīmi psoriāzei raksturīgā epidermas fenotipa izveidē (Higashiyama M. et al. 1994).

Psoriāzes gadījumā iekaisuma reakciju izraisošie mediatori keratinocītu virsmā izjauc normālu integrīnu molekulu izvietojumu un polaritāti, tālāk tiek traucēta informācijas apmaiņa starp keratinocītiem un ekstarcelulāro matrici. Jebkurš saskares zudums starp keratinocītiem un ārpusšūnu matrici ir spēcīgs apoptozes ierosinātājmehānisms, kas novērš šūnu migrāciju un nekontrolētu to proliferāciju ārpus izcelsmes vietas. *In vitro* pētījumi liecina, ka EGF un pārējo ligandu stimulēta EGFR receptoru aktivācija mazina apoptozei pakļauto keratinocītu skaitu. Normāli EGFR nosacīta apoptozes kavēšana pasargā epidermu no atrofijas izteikta bojājuma ievainojuma vai gadījumā, kad iekaisuma molekulu izstrādes dēļ ir mainīts integrīnu spektrs (Rodeck U. et al. 1997). Savukārt iekaisīgu ādas slimību gadījumā EGFR un to ligandu pārmērīga ekspresija rada hiperproliferatīvas epidermas veidošanos. Pastāv uzskats, ka psoriāzes gadījumā EGFR un to ligandu pieaugums sākumā ir kompensatoriska atbildes reakcija uz apoptozes regulācijas traucējumiem, nevis primārs psoriāzes patoģenētisko mehānismu ierosinātājs. Turpmāk traucētu EGFR un

tā ligandu ekspresijas kontroles mehānismu dēļ, EGFR protektīvā iedarbība kļūst proliferatīva (*Jost M. et al. 2001*).

Arī epiteliālas izcelsmes ļaundabīgu audzēju gadījumā EGFR pārmērīga aktivitāte izraisa audzēja šūnu proliferāciju un audzēja progresēšanu. Atšķirībā no iekaisīga rakstura dermatozēm receptora pārmērīgu aktivitāti izraisa mutācijas, kas izraisa signālu nepārtrauktu transdukciju bez liganda klātienes. Mutācijas EGFR konstatē 70% audzēju. Iekaisīgu ādas dermatozu gadījumās mutācijas EGFR nav konstatētas (*Dosaka N. et al. 1986*). Jāuzsver, ka izolēta nemutantu EGF receptoru pastiprināta ekspresija bez palielināta liganda daudzuma nav pietiekama slimības izraisīšanai. Tādējādi iekaisīgu ādas dermatozu patoģenēzē būtiska nozīme ir arī EGFR atbilstošiem ligandiem, kuru pastiprināta ekspresija izraisa receptora pārmērīgu aktivāciju un psoriāzes klīnisko un patomorfoloģisko pazīmju attīstību. (*Tomic-Canic M. et al. 1998*).

Normāls epidermocītu integrīnu spektrs un izvietojums tiek atgūts, kad iestājusies pilnīga ādas struktūras atjaunošanās. Remisijas fāzē, kad ādas morfoloģija nav pilnībā atjaunojusies, joprojām mainītais integrīnu spektrs savukārt izraisa turpmāku EGFR un to ligandu pastiprinātu ekspresiju. Tas izskaidro samērā augstu EGF koncentrācijas saglabāšanos mūsu pētījumā arī pēc divu nedēļu ārstēšanas.

Lai gan EGF veicina psoriāzei raksturīgo īpatnību attīstību epidermā, tā ekspresijas pieaugums ir kompensatoriska atbildes reakcija EGF receptora daudzuma palielinājumam un aktivācijai, ko ierosina pārējo ligandu TGF- α , amfiregulīna pārmērība. Psoriāzes patoģenēzē iesaistītie pārējie EGF saimes pārstāvji - amfiregulīns un TGF- α daudz spēcīgāki keratinocītu proliferācijas veicinātāji nekā EGF (*Piepkorn M. 1998; Miller L. S. et al. 2005; Tomic-Canic M. et al. 1998*). Jaunākie pētījumi liecina, ka EGF atšķirībā no TGF- α , un amfiregulīna, saistoties ar receptoru, izraisa tā endocitozi ar sekojošu lizosomālu degradāciju un izslēgšanu no aprites. Savukārt pēc sasaistes ar TGF- α vai amfiregulīnu EGFR tiek iekļauts šūnas iekšienē, bet lizosomāla degradācija nenotiek. Tās vietā noris vairākkārtējā receptora recirkulācija atpakaļ uz šūnas virsmu, kas gala rezultātā izraisa ilgstošu un noturīgu signālu pārvadi un tikai pastiprina EGFR nosacītos efektus, tajā skaitā keratinocītu proliferācijas intensificēšanos. Jūtams EGF ekspresijas pieaugums psoriāzes gadījumā kavē pārējo ligandu piekļuvi receptoriem, kā rezultātā tiek reducēts EGF receptoru skaits, un mazināta tā ligandu, galvenokārt TGF- α un amfiregulīna ietekme uz keratinocītiem (*Roepstorff K. et al. 2009; Dikic I. 2003; Aki Y. et al. 2008*).

Slimniekiem, kam psoriātisko izsitumu izplatība ādā nepārsniedza 10%, EGF koncentrācija serumā statistiski būtiski neatšķīrās no kontrolgrupas ($p=0,058$; $U=174$). Izsitumu apjoms līdz 10% ķermeņa virsmas bija samērā neliels, lai izraisītu būtisku EGF koncentrācijas pieaugumu asins serumā, tāpēc EGF koncentrācija minēto slimnieku serumā nebija mainīta. Ņemot vērā ieteikumus psoriāzes ārstēšanā, slimniekiem, kam psoriātisko izsitumu apjoms bija $\leq 10\%$ ķermeņa virsmas, tika ordinēta vienīgi lokālā terapija. Tā ietvēra lokāli aplicējamus stipras vai vidēji stipras darbības kortikosteroīdu preparātus kombinācijā ar salicilskābi saturošām ziedēm vai šķīdumiem. Solitārs lokālo ārstēšanas līdzekļu lietojums ir izvēles metode, ja izsitumi ādā ir norobežoti un aizņem nelielus laukumus, kuru kopējais apjoms nepārsniedz 10% ķermeņa virsmas. Lokālās ārstēšanas priekšrocība ir salīdzinoši zemas izmaksas, laba panesamība un retas sistēmiskas blaknes. Psoriāze ir samērā rezistenta pret lokālo glikokortikosteroīdu terapiju. Tādēļ pārsvarā tiek lietoti stipras darbības lokālie kortikosteroīdu līdzekļi. Kortikosteroīdu ziedēm ir pierādīta lielāka efektivitāte un labāka panesamība psoriāzes ārstēšanā salīdzinot ar pārējiem līdzekļiem - D vitamīna sintētiskiem analogiem, darvas preparātiem. Kortikosteroīdu kombinēšana ar keratolītiskiem līdzekļiem, ieskaitot salicilskābi, nodrošina labāku to absorbciju un efektīvāku iedarbību (Yohn J. J. et al. 1990; Giannotti B. et al. 1992).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa tikai ar lokāli aplicējamiem līdzekļiem EGF koncentrācija norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) pacientu serumā nedaudz mazinājās ($p < 0,001$; $Z = -2,383$). Tomēr EGF koncentrācijas seruma pārmaiņas bija vērtējamas par mazbūtiskām, jo saglabājās tās vienlīdzīgums ar kontrolgrupu ($p = 0,816$; $U = 249,5$).

EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) slimniekiem variēja no 36% pieaugumam līdz 5% samazinājumam. Ļoti niecīgs EGF koncentrācijas pieaugums (5,0-1,5%) serumā vai pat neliels samazinājums (1,5%) bija pacientiem ar mazāku sākotnēju PASI vērtību. Tas skaidrojams ar to, ka maza apjoma izsitumu gadījumos. EGF koncentrācija serumā netiek ietekmēta vispār. Niecīgās EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas svārstības vienā vai otrā virzienā divu nedēļu periodā maza PASI gadījumā bija saistāmas ar fizioloģiskām norisēm, nevis ar lietoto ārstniecības līdzekļu ietekmi. Lai gan norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) slimniekiem ar dažādiem sākotnējā PASI lielumiem EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas bija atšķirīgas, statistiski nozīmīga starpība sasniegtajai EGF seruma koncentrācijai pēc 2 nedēļu ārstēšanas netika iegūta. Tas noliedza jebkādu patoģenētisku saikni starp

atšķirīgajām EGF seruma koncentrācijas pārmaiņām norobežotas psoriāzes (BSA \leq 10%) slimniekiem.

Izplatītas psoriāzes slimniekiem (BSA $>$ 10%) sākotnējā EGF koncentrācija asins serumā statistiski būtiski pārsniedza tās līmeni kontrolgrupā (U=109,5; p $<$ 0,001). Ņemot vērā vadlīniju ieteikumus psoriāzes terapijā, izplatītas psoriāzes slimniekiem (BSA $>$ 10%) papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem tika ordinēta sistēmiska ārstēšana. Vienai daļai slimnieku tika ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, otrai – metotreksāts *per os*, vidēji 15-20 mg nedēļā. Šaura spektra 311 nm UVB fototerapija un metotreksāta lietošana *per os* atbilstošās devās ir biežākās sistēmiskas darbības metodes psoriāzes ārstēšanā. Lai gan nopietnu blakņu risks piemīt abām šīm ārstniecības metodēm, jāatzīmē, ka salīdzinoši ar pārējam sistēmiski lietojamām psoriāzes ārstēšanas iespējām, tām ir lielāks drošums un efektivitāte (Cueller M. et al. 1997).

Mūsu pētījumā šaura spektra 311 nm UVB fototerapija bija efektīvāka psoriāzes ārstēšanā nekā sistēmiski *per os* lietots farmakoloģiskais līdzeklis - metotreksāts. Vairāki klīniskie pētījumi pierādījuši, ka šaura spektra 311 nm UVB fototerapija nodrošina ātrāku slimības remisiju nekā psoriāzei atbilstošas metotreksāta devas lietošana. UVB starojums izraisa daudzveidīgus imūnmodulatoros efektus ādā. UVB starojums galvenokārt ietekmē epidermas keratinocītus un Langerhansa šūnas (Beissert S. et al. 1995). UVB terapijas imūnsupresīvā iedarbība tiek panākta, izmainot šķīstošo mediatoru sintēzi, modulējot šūnu virsmas receptoru ekspresiju, un ierosinot apoptozi patoģenētiski nozīmīgās šūnās, kam seko iekaisuma infiltrāta redukcija un epidermas normālas morfoloģijas atjaunošanās (Hruza .L .L. et al. 1993; Noris D. A. et al. 1999; Ozawa M. et al. 1999).

UV starojuma ietekmē EGF koncentrācija audos veseliem indivīdiem palielinās. UV starojumam ir inhibējoša ietekme uz EGF receptoru. UV starojums izraisa EGF receptoram piesaistīto MAPK fosforilizēšanu bez receptoram atbilstošo ligandu klātienēs. EGF receptors tiek aktivēts, bet tam atbilstošo ligandu - EGF, amfiregulīna, epiregulīna, HP-EGF, un TGF- α piesaiste tiek nobloķēta (Zheng Z. S. et al. 1993). *In vitro* UVB deva 20 mJ/cm² stipri samazina EGF piesaisti receptoram (Oksvold. M. P. et al. 2004). UVB starojuma ietekmē notiek arī EGF virsmas receptora ieslēgšana šūnas iekšienē un īslaicīga tā saplūšana ar endosomām, pilnībā izolējot receptoru no to ligandiem (Roepstorff K. et al. 2009). Šo ietekmju dēļ ar receptoru nesaistītā EGF koncentrācija audos pieaug. Pretēji teorētiski gaidāmajam rezultātam mūsu pētījumā

UVB šaura spektra 311 nm fototerapijai un farmakoloģiskai sistēmiskai ārstēšanai nebija atšķirīga ietekme attiecībā uz EGF koncentrācijas pārmaiņām serumā ($U=886$; $p=0,947$), kaut gan PASI procentuālais un absolūtais samazinājums abās grupās tika bija atšķirīgs ($U=376$, $p=0,030$). Metotreksāts sekmē ādā proliferējošu limfocītu apoptozi. Skarot 95% no ādā esošajiem limfocītiem, jūtami mazinās EGFR aktivējošo citokīnu TNF- α un IFN- γ izdala. Reducējoties aktivēto EGFR skaitam, EGF kompensatoriskā darbība nav vairs nepieciešama, un tā daudzums audos un serumā krītas. Arī UVB fototerapijas rezultātā mazinās proliferējošā ādā limfocītu skaits, kam seko EGFR un attiecīgi EGF daudzuma nomākums. EGF seruma koncentrācijas maiņas vienlīdzība šaura spektra 311 nm UVB fototerapijas un metotreksāta ietekmē skaidrojama drīzāk ar korelācijas neesamību starp EGF seruma koncentrāciju un psoriāzes smaguma raksturlielumiem, nevis ar šo ārstēšanas metožu vienlīdzīgo darbību uz šī citokīna daudzumu.

Izplatītas psoriāzes ($BSA>10\%$) slimniekiem EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā variēja no pieauguma par 2,6% līdz 32,4 % samazinājumam. 6 slimniekiem EGF seruma koncentrācijas procentuālās pārmaiņas bija atšķirīgas un vērtējamas kā izteikti minimālas, jo tās variēja tikai no 2,6% pieauguma līdz 3,1% samazinājumam. Šiem slimniekiem konstatējām lēnāku PASI mazināšanos ($U=91$; $p=0,008$) un lielāku EGF koncentrāciju serumā ($U=69,5$; $p=0,008$) pēc ārstēšanas, salīdzinot ar pārējiem slimniekiem, kam EGF seruma koncentrācijas procentuālais kritums variēja no 7,2-32,4%. Jāatzīmē, ka korelācija starp sākotnējo EGF koncentrāciju serumā un PASI iepriekš netika konstatēta.

EGF seruma koncentrācijas līmeņa nemainība terapijas gaitā un to pavadoša refraktaritāte uz ārstēšanu, kā arī augstāka sasniegtā EGF koncentrācija serumā pēc 2 nedēļām minētiem 6 slimniekiem varētu liecināt par EGF alēļu polimorfismu. Tomēr šai gadījumā jābūt arī augstākai sākotnējai EGF koncentrācijai serumā, salīdzinot ar pārējiem slimniekiem, kam EGF seruma koncentrācija mazinājās spīgtāk. Lai nepārprotami pierādītu vai arī noliegtu EGF polimorfisma varbūtību, nepieciešami turpmāki pētījumi, izmantojot sarežģītas gēnu līmeņa analīzes metodes noteiktu nukleotīdu secības identificēšanai. Noteiktu citokīnu polimorfisku alēļu ģenētiska pārmantotība ir viens no faktoriem, kas nosaka saslimstību ar psoriāzi starp radniekiem. Alēļu polimorfisms, kas ir atbildīgs psoriāzes pārmantotību ģimenē ir konstatēts citokīniem TNF- α , IFN- γ , VEGF, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-22 un IL-23 (*Baran W. et al.* 2008; *Craven N. M. et al.* 2001; *Kim Y. et al.*

2007; Barile S. et al. 2006; Duffin K. C. et al. 2009). Pēc zinātniskās literatūras datiem EGF ir konstatēti vairāki polimorfisma varianti dažādos tā gēna lokusos. Tomēr minēto polimorfisma variantu sastopamība psoriāzes slimniekiem un vispārējā populācijā ir vienlīdzīga (Butt C. et al. 2007).

Ņemot vērā EGF kompensatorisko ietekmi uz aktivētu EGF receptora skaita mazināšanu, ilgstoši augstas un nemainīga tā koncentrācijas saglabāšanās serumā lielā mērā saistāmā arī ar pastiprinātu, noturīgu, nepārtrauktu EGFR stimulāciju audos, ko izraisa pārējie EGFR ligandi un arī iekaisuma citokīni. Tieši šis moments ir uzskatāms par noteicošo nemainīgai EGF koncentrācijai serumā mūsu pētījuma slimniekiem. Konstatēts, ka EGF un īpaši tā receptora daudzums pieaug, palielinoties psoriāzes patoģenēzē iesaistīto citokīnu - TNF- α un IFN- γ daudzumam (Hamburger A. W. et al. 1991; Uribe J. M. et al. 2004; Schmiegel W. et al. 1993). Paaugstināta un noturīga EGF koncentrācija serumā, kas tika konstatēta mūsu pētījumā, varēja būt saistīta arī ar citu citokīnu noteiktu polimorfisko alēļu variantu klātesamību, kas izraisa EGFR aktivāciju un no tā izrietošu kompensatorisku EGF daudzuma pieaugumu.

Fakts, ka EGF serumā ir pakļauts EGFR aktivācijas procesiem un tam radniecīgo pārējo ligandu daudzumam, kā arī iekaisumu regulējošo citokīnu izstrādei, ir viens no cēloņiem, kas samazināja korelācijas iespējamību starp EGF koncentrāciju serumā un psoriāzes norises smagumu mūsu pētījumā.

Lai gan EGF darbība nosaka psoriāzei raksturīgās epidermas morfoloģiju, mērķtiecīga tā daudzuma mazināšana, izmantojot specifiskas antivielas minētā augšana faktora ietekmes mazināšanai, psoriāzes ārstēšanā nav vēlama. EGF bloķēšanas dēļ saglabājas tā receptora pieejamība pārējiem ligandiem ar spēcīgāku ietekmi keratinocītu proliferācijas traucējumu izraisīšanā. EGF labvēlīgo ietekmi attiecībā uz EGFR skaita redukciju un psoriāzes simptomu mazināšanos apstiprina pētījums, kurā psoriāzes slimniekiem ordinējot lokālas EGF aplikācijas, tika novērota slimības klīnisko un morfoloģisko pazīmju mazināšanās ādā samērā īsā laikā.

Ņemot vērā EGFR aktivitātes saistību ar epiteliāliem proliferatīviem procesiem, pēdējos gados tiek izmantotas EGFR antivielas (*cetuximab*) un dažādi mazmolekulāri EGFR inhibitori (*gefitinib*, *erlotinib*, *lapatinib*, *canertib*), ārstējot pret ķīmijterapiju rezistentus ļaundabīgus epiteliālas izcelsmes audzējus. Ārstnieciskais efekts tiek sasniegts, kavējot pārmērīgu EGFR aktivāciju un tam pakļauto intracelulāro molekulu iedarbību uz gēnu ekspresiju (Levitzki A. 2002; Takeuchi K. et al. 2010).

EGFR receptoru un inhibitoru sistēmiskās blaknes ir mazāk nelabvēlīgākas nekā patreiz psoriāzes ārstēšanā pielietojamiem jaunākajiem līdzekļiem, ieskaitot arī bioloģisko imūnkorektorus. Biežākās no blaknēm ir lokālas nozīmes iekaisīgi toksiskas parādības ādā papulozu vai aknes veidīgu pustulozu elementu erupcijas veidā, kas viegli pakļaujas ārstēšanai (Agero A. L. et al. 2006; Segaert S. et al. 2004). *In vitro* EGFR inhibitori apstādina psoriātisku keratinocītu dalīšanās ciklu pat mikromolekulārā koncentrācijā (Peus D. et al. 1997). Orgānu kultūrās ādas paraugiem, kas iegūti no psoriāzes skartiem apvidiem EGFR antagonistu pievienošana izraisa ātru un efektīvu normālas ādas struktūras atjaunošanos (Varani J. et al. 2005). EGFR inhibitoru efektivitāte pierādīta, ārstējot ļaundabīgus epiteliālas izcelsmes audzējus, bet jautājums par EGFR inhibitoru lietošanu iekaisuma reakciju izraisītas proliferācijas novēršanai epidermā ir samērā diskutabls. Novērots, ka *in vivo* EGF inhibitoru lietošana malignu slimību ārstēšanā var izraisīt psoriāzes paasinājumu ar šo kaiti predisponētiem vai jau slimojošiem indivīdiem, jo tiek stimulēta iekaisuma reakcija aktivējot noteiktus mediatorus (Zorzou M. P. et al. 2004). Veselā ādā EGFR kontrolē ne tikai šūnu dalīšanos epidermā, bet arī regulē limfocītu, neitrofilu, makrofāgu plūsmu ādā, jo kavē vairāku ar iekaisuma saistītu mediatoru RANTES/CCL-5, MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 izdali no keratinocītiem (Mascia F. et al. 2003). Tā ka EGFR antagonisti spēj nomākt keratinocītu proliferāciju, daži no zinātnisko rakstu autoriem tomēr piedāvā tos lietot psoriāzes ārstēšanā monoterapijas veidā vai arī kombinējot ar citiem keratinocītu diferenciāciju veicinošiem līdzekļiem, lai novērstu to nevēlamās blaknes (Ben-Bassat H. 2001; Ben-Bassat H. et al. 2000; Sutter T. R. et al. 2007). Jāatceras, ka EGFR aktivācija, saistās ar vairāku multiplu intracelulāro signālu pārvades ierosināšanu, kas var rezultēties ar vairāku vienlaicīgu gēnu aktivāciju. Stipri palielināta EGFR ekspresija ir lielisks mērķis EGFR inhibitoriem. Tomēr aktuāls vēl joprojām ir jautājums, cik selektīva ir šo inhibitoru spēja nomākt keratinocītu proliferāciju un cik lielā mērā tie izraisa iekaisuma reakcijas ādā psoriāzes gadījumā.

Lai gan tika pierādīta palielināta EGF koncentrācija psoriāzes slimniekiem, to neietekmēja nedz noteikts minētās slimības klīniskais variants, nedz pavadošs locītavu bojājums. Ņemot vērā EGF ietekmi uz EGFR skaita mazināšanos, tā kompensatoriskais ekspresijas pieaugums psoriāzes gadījumā var būt kā indikators EGFR aktivācijas izteiktībai un pārējo ligandu daudzuma palielinājumam. Savukārt ilgstoši nemainīgas EGF koncentrācijas saglabāšanās serumā, ko novērojām mūsu

pētījumā nelielam skaitam psoriāzes slimnieku, var liecināt par noturīgu EGFR stimulāciju, kam iemesls ir EGFR aktivējošo iekaisumu izraisošo citokīnu un augšanas faktoru pārmērīga producēšana. EGF seruma koncentrācijas izvērtēšana dinamikā ārstēšanas gaitā ļautu novērtēt EGFR aktivācijas izteiktību un tā nosacīto patoģenētisko procesu intensitāti. Tomēr, lai apstiprinātu šo hipotēzi, nepieciešami tālāki sarežģītāki imūnhistoķīmiski pētījumi EGFR kināžu identificēšanai ar vienlaicīgu EGF, un vēlams arī Th1 grupas citokīnu TNF- α , IFN- γ noteikšanu serumā un audos. Ja prospektīvi pētījumi apstiprinās EGFR bloķēšanas lietderību psoriāzes ārstēšanā, EGF koncentrācijas līmeņa noteikšana asinīs būtu pielietojama, lai prognozētu EGFR inhibitoru efektivitāti un vērtētu slimnieku atbilstību šim terapijas veidam.

11.2. TGF- β 1 seruma koncentrācijas saistība ar psoriāzes aktivitāti norises, smagumu un rekonvalescenci

TGF- β 1 normālā ādā ietekmē gan ādas imūnās sistēmas aktivāciju, gan kontrolē keratinocītu proliferāciju un diferenciāciju (*Dennler K. et al. 2002*). Tomēr par tā darbības patoģenētiskiem mehānismiem psoriāzes gadījumā zinātniskajā literatūrā joprojām ir visai pretrunīgi, bieži pat diametrāli pretēji fakti. Patohistoloģiskās un bioķīmiskās pārmaiņas psoriātiskā ādā, kā arī lielākā daļa noviržu imūnsistēmas darbībā līdzinās tiem patoģenētiskiem procesiem, ko novēro eksperimentālos transģēnu dzīvnieku modeļos un specializētās šūnu kultūrās TGF- β 1 deficīta gadījumā (*Glick A. B. et al. 2008; Sellheyer K. et al. 1993; Ten Dijke P. et al. 2002*).

TGF- β 1 koncentrācija serumā tika noteikta 100 slimniekiem ar dažādām psoriāzes formām un atšķirīgām šīs slimības smaguma pakāpēm, kā arī 20 klīniski veselīem indivīdiem vecumā no 22-61 gadam. TGF- β 1 ir saistīts ar novecošanos. Būdam galvenais fibroblastu migrācijas, proliferācijas un diferenciācijas ierosinātājs, TGF- β 1 izraisa kolagēnu un fibronektīnu saturošas ekstracelulārās matricē sintēzi (*Widom R. L. 2000*). Gadu gaitā ekstracelulārajai matricē uzkrājas ārpusšūnu telpā, tā ir ne tikai kā bojāto audu aizstājējs, bet arī izraisa veselās audu struktūras lēnu sagrāvi, kas beidzas ar fibrozes un skleroze attīstību. Fibroze un skleroze ir daudzu ar novecošanu saistītu slimību pamatā. Paātrinoties novecošanās procesiem, TGF- β 1 daudzums audos palielinās (*Ohsugi I. et al. 2000*).

Tādējādi analogiski, kā tas tika veikts nosakot EGF koncentrāciju serumā, pētījumā iekļauto slimnieku vecuma augšējā robežā tika izvēlēta līdz 65 gadiem, atbilstoši otrajam saslimstības maksimumam ar psoriāzi.

Vidējā TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriāzi skaitliski bija mazāka nekā kontrolgrupā. Tomēr statistiski ticama TGF- β 1 koncentrācijas atšķirība serumā psoriāzes slimniekiem un klīniski veselīem indivīdiem netika konstatēta ($p=0,474$; $t=1,9$; $df=118$).

Arī iepriekš veikts pētījums neuzrāda statistiski būtiskas atšķirības psoriāzes slimniekiem un kontrolgrupai, nosakot TGF- β 1 koncentrāciju serumā, lai gan skaitliskās vērtības TGF- β 1 koncentrācijai serumā psoriāzes slimniekiem un klīniski veselīem indivīdiem bija atšķirīgas. Jāatzīmē, ka viņu pētījumā TGF- β 1 koncentrācija serumā tika noteikta samērā nedaudziem psoriāzes slimniekiem, un netika veikta TGF- β 1 ekstrakcija citokīna latentas formas noteikšanai. Pētījumā nekas nebija minēts par TGF- β 1 ietekmi uz psoriāzes klīnisko variantu (*Zaher H. et al. 2009*).

Mūsu pētījumā kopējā psoriāzes slimnieku paraugkopā tika konstatētas visai savdabīgas TGF- β 1 koncentrācijas vērtību variācijas, salīdzinot ar klīniski veselīem indivīdiem. Proti, tās variēja plašākā amplitūdā nekā kontrolgrupā, turklāt abos virzienos. Ņemot vērā varbūtību sakarības, parasti abpusēji palielināta vērtību amplitūda vienā no salīdzināmām izlasēm saistāma ar krasi atšķirīgu iekļauto indivīdu skaitu vai arī ar kļūdainu pētāmās pazīmes vērtību atlasī (U. Teibe 2001). Tomēr analizējot TGF- β 1 koncentrāciju serumā detalizētāk, katram psoriāzes klīniskajiem variantam atsevišķi, tika konstatēta statistiski pārliecinoša ($p<0,05$) zemāka TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar vulgāro, plaukstu pēdu un pilienvēda psoriāzi salīdzinot ar kontrolgrupu. Savukārt slimniekiem ar pustulozo un eksudatīvo psoriāzi TGF- β 1 koncentrācija serumā bija statistiski ticami lielāka ($p<0,05$) nekā kontrolgrupā.

TGF- β 1 īpatnība ir ļoti daudzveidīga iedarbība uz vienu un to pašu šūnas tipu, kas bieži var būt pat diametrāli pretēji vērsta. Šūnas diferenciācijas stadija ir viens faktoriem, kas nosaka tā darbības virzienu. TGF- β 1 veicina naivu imunocītu diferenciāciju pilnvērtīgi funkcionējošās šūnās, bet nomāc jau aktivētu šūnu proliferāciju. (*De Jong A. et al. 1993; Mills K.H. et al. 2004*). Šis mehānisms nereti kļūst par cēloni atšķirīgiem TGF- β 1 efektiem dažāda rakstura iekaisuma gadījumos.

TGF- β 1 izraisa un veicina akūtu iekaisumu, bet hroniska iekaisuma gadījumā šim citokīnam ir inhibējoša nozīme (*Glick A. B. et al. 2008*).

Pustulozai un eksudatīvai psoriāzei ir kopīga izteikti iekaisīga gaita, kas izpaužas gan ar vispārējā stāvokļa traucējumiem, gan ar spilgtu ādas iekaisumu. Statistiski ticami biežāk nekā citām psoriāzes formām šiem klīniskiem variantiem konstatē palielinātus klīniski laboratoros vispārējā iekaisuma raksturlielumu - EGĀ un CRP augstāku līmeni asinīs. Statistiski ticama CRP ($U=186$; $p<0,001$) un EGĀ ($U=246$; $p<0,001$) atšķirība psoriāzes eksudatīvam un pustulozam variantam tika novērota arī mūsu pētījumā. Vulgārai, pilienveida un plaukstu pēdu psoriāzei izteiktas vispārējā iekaisuma izpausmes nav raksturīgas. Izpausmes ādā eksudatīvās un pustulozās psoriāzes gadījumā pēc visām pazīmēm atbilst akūtam iekaisumam. Patohistoloģiski tam raksturīga masīva visa veida imūno šūnu, īpaši neitrofilu hemotakse, eksudāta veidošanās ādā kapilāru dilatācijas un palielinātas caurlaidības dēļ, kā arī visai bieži difūza tūska dermā. Klīniski šis process izpaužas ar spilgtu izsitumu hiperēmiju, nereti iespējama ādas temperatūras paaugstināšanās. Subjektīvās sajūtas nereti ir dedzināšana vai pat sāpes skartos apvidos. Vulgārās un pilienveida psoriāzes gadījumos, ja nav ļoti smaga slimības gaita, iekaisums veidojas daudz gausāk, infiltrātā dominē limfocīti ar nelielu pārējo šūnu piemaisījumu (*Griffin T. D. et al. 1988*).

Konstatēts, ka TGF- β 1 koncentrācija serumā pieaug citu izteikti iekaisīgu procesu gadījumā – ja ir bakteriālas vai vīrusu dabas infekcija, septisks stāvoklis, kā arī autoimūnās kaites, kas norit ar spēcīgu iekaisumu, piemēram Krona slimība un reimatiskais drudzis (*Stadnicki A. et al. 2009*; *Pancewicz S. A. et al. 2008*; *Torre D. et al. 2000*, *Scarpa M. et al. 2009*; *Jingwu X. et al. 2000*; *Havliir D. V. et al. 2001* *Briassoulis G. et al. 2007*).

Lai gan slimniekiem ar izteikti iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem TGF- β 1 koncentrācija serumā bija paaugstināta, salīdzinot ar kontrolgrupu, tā nekorelēja ne ar PASI ($p=0,377$; $r=0,267$), BSA ($p=0,375$; $r=0,269$), DLQI ($p=0,387$; $r=0,262$), ne ar vispārējā iekaisuma klīniski laboratoriem raksturlielumiem - CRP ($p=0,595$; $r=0,163$), RF ($p=0,884$; $r=-0,450$), EGĀ ($p=0,325$; $r=0,297$). Tomēr visaugstākā TGF- β 1 koncentrācija serumā tika konstatēta ģeneralizētās pustulozās psoriāzes gadījumā. Šim slimniekam tika konstatēta arī vizizteiktākās lokālā un vispārējā iekaisuma reakcijas, kas klīniski izpaužas ar spilgtu tūskainu eritēmu, sāpīgu

ādas infiltrāciju, izteiktu CRP un EGĀ pieaugumu. Ģeneralizētā pustulozā forma ir viena no vissmagākajām psoriāzes izpausmēm, kas noris ar smagiem vispārējā stāvokļa traucējumiem un vitālo funkciju apdraudējumu (*Zelickson B. D. et al. 1991*). Palielināta TGF-β1 koncentrācija serumā mūsu pētījumā eksudatīvās un pustulozās psoriāzes pacientiem liecina par TGF-β1 nozīmi iekaisuma reakciju ierosināšanā arī šīs slimības gadījumā.

In vivo veiktos pētījumos subkutāni ievadīts TGF-β1 izraisa strauju leukocītu uzkrāšanos un granulācijas audu veidošanos injekcijas vietā klīniski veselām pelēm. TGF-β1 ir noteicošais citokīns, kas regulē iekaisuma norisi tā sākuma un beigu posmā. Tieši no visām TGF-β izoformām TGF-β1 ir visspēcīgāk izteiktas regulatoras īpašības (*Roberts A. B. et al. 1986*). Sākoties iekaisumam, TGF-β1 ierosina neitrofilu, tuklo šūnu, monocītu, makrofāgu, CD4+ un CD8+ T limfocītu hemotaksi, kuras dēļ notiek proinflatōro citokīnu atbrīvošanās (*Adams D. H. et al. 1991; Wahl S. M. et al. 1987*). Tieši pustulozai un eksudatīvai psoriāzei ir stipri izteikta visa veida leukocītu, īpaši polimorfnukleāro šūnu hemotakse un augsts proinflatōro citokīnu līmenis asinīs (*Griffin T. D. et al. 1988*).

TGF-β1 spēja gan aktivēt, gan arī inhibēt dažāda veida imūnās šūnas nepieciešama normālu imūno aizsargreakciju norisei. Kā spēcīgs iekaisuma reakcijas iniciators un regulators TGF-β1 normālos apstākļos nodrošina ātrāku patogēnu elimināciju no organisma, kā arī audu reģenerāciju. Tādēļ tā koncentrācija serumā pieaug infekcijas vai plaša audu bojājuma gadījumā (*Cui X. et al. 2003, Torre D. et al. 2000*). Interesanti, ka eksudatīvā psoriāze, kurai konstatēts paaugstināts TGF-β1 līmenis serumā, izpaužas ar 100 reižu augstāku bakteriālā LPS līmeni asinīs, salīdzinot ar neizteikti iekaisīgām psoriāzes formām (*Garaeva Z. S. et al. 2001*). Kad iekaisumu izraisošais cēlonis ir novērsts, TGF-β1 pārtrauc iedzimto un iegūto imūnaizsargreakciju mehānismus, nepieļaujot turpmāku audu bojājumu. (*Mills K. H. et al. 2004*).

Palielināts TGF-β1 daudzums izraisa strauju un smagu iekaisuma reakciju attīstību, bet nepietiekama TGF-β1 izstrāde vai traucēta tā regulatora funkcija nosaka ilgstošu patogēna persistenci organismā, saglabājot ieilgušu noturīgu iekaisuma reakciju, ko novēro vairāku autoimūnu slimību gadījumos (*Cerwenka A. et al. 1999*). Lielai daļai autoimūnu slimību, pie kurām pieder sarkanā vilkēde, multiplā skleroze, Kavasaki un Šēgrēna sindromi izpaužas ar samazinātu TGF-β1 koncentrāciju asins

serumā (Lu L.Y. et al. 2004; Mieliauskaite D. et al. 2009; Caserta T. M. et al. 2004; Hammad A. M. et al. 2006; Matsubara T. et al. 1997; Mahon B. D. et al. 2003). Viens no cēloņiem samazinātai TGF- β 1 koncentrācijai serumā autoimūnu slimību gadījumā ir nepietiekama tā sintēze šūnās (Ohtsuka K. et al. 1999). Dzīvniekiem, kam mākslīgi tika izraisīts autoimūns - alerģisks encefalomiēlīts vai kolagēna inducēts artrīts, tika atklāts, ka TGF- β 1 deficīts var veicināt Th1 limfocītu vadītu autoimūnu iekaisumu (Rubtsov Y. P. et al. 2007). Savukārt eksogēna TGF- β 1 ievadīšana gēnu terapijas veidā nodrošināja labvēlīgu ārstniecisko iznākumu vai aizkavēja slimības progresēšanu. Turklāt bez mākslīgas ietekmes konstitucionāli nosacīta palielināta TGF- β 1 producēšana korelē ar atveseļošanos no autoimūnām slimībām (Chen L. Z. et al. 1998).

Mūsu pētījumā statistiski ticama samazināta TGF- β 1 koncentrācija serumā tika konstatēta plauktu pēdu, vulgārās un plīnveida psoriāzes gadījumā. Autoimūna izcelsme psoriāzei nav pierādīta, tomēr līdzīgi autoimūnām slimībām psoriāze izpaužas ar palielinātu NK šūnu un Th17 limfocītu daudzumu asinīs, Th1 limfocītu dominanci iekaisuma reakcijās, kā arī nepietiekamu Treg šūnu funkciju. Mazināts TGF- β 1 daudzums ietekmē visus četrus iepriekš minētos T limfocītu tipus (Prud'homme G. J. et al. 2000; Cameron A. L. et al. 2003; Lowes M. A. et al. 2008).

In vivo un *in vitro* pētījumi liecina, ka TGF- β 1 nodrošina asinīs cirkulējošo T CD4⁺ CD25⁻ naivu šūnu konversiju pilnvērtīgi funkcionējošās Treg šūnās, jo tiek veicināta tām specifisko virsmas molekulu CD25 un Foxp3 ekspresija (Su H. et al. 2008). TGF- β 1 klātienē vairāk CD4⁺ CD25⁻ naivu T limfocītu diferencējas par Treg šūnām un iegūst spēcīgākas supresoras īpašības attiecībā uz psoriāzes patoimunoloģiskās reakcijās iesaistītiem Tc, Th1, Th17 limfocītiem un NK šūnām (Fantini M. C. et al. 2004).

Sadarbojoties ar IL-6, TGF- β 1 veicina Th17 limfocītu diferenciaciju. Pēdējo gadu pētījumi liecina, ka Th17 limfocītiem ir viena no vadošajām lomām psoriāzes patoģenēzē. Th17 limfocīti izraisa polimorf nukleāro leukocītu hemotaksi, un veicina proinflatōro citokīnu IL-1; IL-6, TNF- α izstrādi. IL-6 pārmērīga producēšana savukārt veicina vēl papildus Th17 limfocītu diferenciaciju un tiek veidots noslēgts cikls, kas saglabā ilgstošu psoriāzes patoimunoloģisko iekaisuma reakciju noturību. Turklāt IL-6 ietekmē notiek Th17 limfocītu populācijas papildinājums uz iekaisumu inhibējošo Treg šūnu rēķina (Bettelli E. et al. 2007). TGF- β 1 nomāc Treg šūnu pārveidi par Th17 limfocītiem. Nepietiekamas TGF- β 1 izstrādes gadījumā saglabājas

TGF- β 1 nosacīta Th17 limfocītu diferenciācija, bet netiek nomākta IL-6 izraisīta Treg šūnu konversija. Tādēļ palielinās proinflatōro citokīnu producējošo Th17 šūnu skaits, bet mazinās iekaisuma reakciju nomācošo Treg šūnu daudzums, radot labvēlīgus nosacījumus psoriāzei raksturīgo patoimūno reakciju uzturēšanai (*Oukka M. 2007*).

Pilienvēda psoriāzes klīniskā manifestācija vairumā gadījumu saistīta ar β hemolītisko streptokoku rīkles infekciju. Šai gadījumā rīkles fibroblasti pastiprināti producē TGF- β 1, kas veicina α 5 β 1 integrīna sintēzi. Pēdējais nodrošina β hemolītisko streptokoku nokļūšanu šūnās un to intracelulāro persistenci (*McFadden J. P. et al. 2009*). Bakteriāla infekcija ir būtisks stimuls pastiprinātai TGF- β 1 sintēzei, kas nodrošina patogēnā mikroorganisma ātrāku izvadi no organisma (*Torre D. et al. 2000*). Tomēr TGF- β 1 koncentrācijai serumā pilienvēda psoriāzei netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinot ar tādas paša smaguma neizteikti iekaisīgiem psoriāzes pārejiem klīniskajiem variantiem ($p=0,403$; $U=141,5$). Tas liecina par lokālas nozīmes TGF- β 1 ekspresijas pieaugumu, neietekmējot TGF- β 1 koncentrāciju serumā.

TGF- β 1 ir spēcīgs keratinocītu inhibitors un diferenciācijas regulators (*Sellheyer K. et al. 1993*). Tā ietekmē rodas atgriezeniska keratinocītu proliferācijas aizture, paīdzinoties vai apstājoties to dalīšanās ciklam G1 fāzē (*Ten Dijke P. et al. 2002*; *Van Ruissen F. et al. 1994*). Efekts tiek veikts ar daudzveidīgu TGF- β 1 nosacītu mehānismu starpniecību, no kuriem liela daļa nav izzināti. Minētais citokīns regulē vairāku šūnas ciklu regulējošu molekulu ekspresiju, pie kurām pieder CDK inhibitori - p15, p21, p27, CDK fosfatāze, protoonkogēni – Cmyc un Cjun. Normālā ādā TGF- β 1 nomācošā ietekme uz keratinocītu augšanas regulāciju pasargā epidermu no pārliedas sabiezēšanās. TGF- β 1 signāla trūkums ādā atbild par hiperproliferatīvu un nepilnīgi diferencētu keratinocītu fenotipu, kāds tieši konstatējams psoriātisko papulu apvidū (*Saltis J. 1996*; *Ravitz M. J. 1997*; *Mauviel A. 2009*; *Dahler A. L. et al. 2009*; *Pardali K. et al. 2000*).

Likumsakarība, ka reducēts TGF- β 1 daudzums saistīts ar psoriāzei raksturīgo pazīmju attīstību, tika novērota arī mūsu pētījumā, nosakot tā līmeni serumā un salīdzinot to dažādām slimības smaguma pakāpēm. Visā psoriāzes slimnieku paraugkopā sākotnēji tika konstatēta statistiski varbūtēja ($p<0,01$) apgriezta korelācija starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI, BSA, DQLI. Lai precizētu datus par iespējamo korelāciju, no analizējamās populācijas tika izslēgti slimnieki ar izteikti

iekaisīgu psoriāzes norisi (eksudatīvā un pustulozā psoriāze), jo iepriekš tiem tika konstatēta palielināta TGF-β1 koncentrācija serumā. Korelācijas kļuva ciešāka, bet iegūto datu ticamība palielinājās ($p < 0,001$). Jo smagāka psoriāzes gaita slimniekiem ar neizteikti iekaisīgiem klīniskiem variantiem, jo zemāka bija TGF-β1 koncentrācija serumā mūsu pētījumā. Jāatzīmē, ka slimniekiem ar viegli norisošu psoriāzi (PASI ≤ 7) TGF-β1 koncentrācija asins serumā statistiski būtiski neatšķīrās ($p > 0,05$) no kontrolgrupas. Šiem pacientiem netika konstatēta arī statistiski ticama ($p > 0,05$) TGF-β1 seruma koncentrācijas saistība ar psoriāzes aktivitātes un izplatības raksturlielumiem. Tas liecināja, ka TGF-β1 koncentrācija serumā būtiski mainās tikai pietiekami izplatīta un smaga psoriātiskā ādas bojājuma gadījumā.

Pēc zinātniskās literatūras datiem TGF-β1 psoriāzes slimniekiem iepriekš tika noteikts asins plazmā. Autori apraksta samazinātu statistiski ticamu pozitīvu korelāciju TGF-β1 koncentrācijai plazmā ar psoriāzes aktivitātes raksturlielumu vērtībām un EGĀ. Smagākas psoriāzes formas viņu pētījumā izpaudās ar mazāku TGF-β1 daudzumu zvīņās, bet ne plazmā. Jāpiebilst ka, vulgārās, pilienveida un plaukstu pēdu psoriāzes gadījumos, ja vien nav noteiktu blakus slimību, EGĀ netiek ietekmēts. Izņēmums ir galēji smagi vai ar aktīvu artrītu norisoši psoriāzes klīniskie varianti. Jādomā, ka autori pētāmajā populācijā iekļāvuši lielu daļu slimnieku ar eksudatīvo psoriāzi. Tām raksturīga smagāka gaita, salīdzinot ar pārējām psoriāzes formām un arī lielāka TGF-β1 koncentrācija serumā. Minētajiem autoriem TGF-β1 koncentrācija serumā analizēta plazmā, nelietojot latentā TGF-β1 noteikšanai paredzēto ekstrakcijas šķīdumu. (Flisiak I. et al. 2008) TGF-β1 koncentrācija asins plazmā atspoguļo nesaistītā, tanī brīdī izmantojamā TGF-β1 daudzumu (Khalil N. 1999). TGF-β1 nesaistītā forma no asinīm tiek izvadīta ļoti īsā laikā, tādēļ palielināts tā daudzums plazmā liecina, ka minētais citokīns tiek intensīvi aktivēts un vērsts pret psoriāzi izraisošajiem patoimūnajiem mehānismiem.

Ir konstatēts, ka psoriāzes skartos ādas apvidos kopējais TGF-β1 daudzums ir nepietiekams, lai tiktu nomākta keratinocītu proliferācija. Viens no iemesliem ir reducēta TGF-β1 izstrāde dermas fibroblastos. Normālā ādā dermas fibroblastu secernētais TGF-β1 parakrīnā veidā novērš keratinocītus pārmērīgu dališanos (Oyama N. et al. 2000). Pēc vairāku autoru datiem TGF-β1 ekspresija ir mazināta arī psoriātiskā epidermā, ne tikai dermas fibroblastos (Doi H. et al. 2003; Flisiak I. et al. 2002) To pavada reducēts TGF-βR daudzums un ierobežota intracelulāro signālu pārvade (Yu H. et al. 2009). Mazinātu TGF-β1 aktivitāti psoriāzes skartā ādā izraisa

arī palielināta III tipa receptora - endoglīna sintēze. Endoglīna uzdevums veselā ādā ir mazināt TGF- β 1 inhibitoro ietekmi uz bazālo šūnu proliferāciju, nodrošinot ādas atjaunošanos un pasargājot to no atrofijas un erozīvi čūlainu defektu veidošanās. Psoriāzes gadījumā imūnhistoķīmiski konstatēta tieša korelācija starp endoglīna daudzumu dermā un parakeratozes izteiktību (*Van de Kerkhof P. C. et al. 1998*). Bez tam psoriāzes gadījumā ādā esošais iekaisuma šūnu infiltrāts secernē IFN- γ un TNF- α , kas izraisa inhibitorā SMAD -7 daudzuma pieaugumu. Rezultātā tiek kavēta TGF- β 1 signāla pārvade šūnā (*Takahara M. et al. 2005*).

Tomēr daži pētnieki apgalvo, ka keratinocītu hiperproliferāciju un infiltrāta veidošanos izraisa TGF- β 1 ekspresijas pārmaiņas noteiktos epidermas slāņos. Svarīgi ir, kurā epidermas slānī TGF- β 1 daudzums ir mainīts. Konstatēts, ka aktīvajai TGF- β 1 formai ir inhibējoša ietekme uz bazālā slānī esošajam keratinocītiem, bet ietekme uz dzeloņainā un graudainā slāņa uz keratinocītiem - proliferāciju izraisoša (*Kane C. J. et al. 1991*). *Li A. G. et al.* uzskata, ka psoriāzei raksturīgo epidermas proliferāciju izraisa tieši pārmērīga TGF- β 1 aktīvās un latentās formas uzkrāšanās dzeloņainā slāņa keratinocītos, nevis mazināts tā daudzums ādas fibroblastos. Psoriāzes gadījumā visvairāk tiek skarti dzeloņainā un graudainā slāņa keratinocīti. TGF- β 1 ietekme uz šo šūnu proliferāciju vērtējama par netiešu. Šai gadījumā TGF- β 1 izstrādes vieta atrodas tuvu dermālam apvidum. TGF- β 1 hemoatraktīvās īpašības izraisa imūnocītu infiltrāciju dermā un epidermā. To ietekmē keratinocīti tiek aktivēti un izdala proliferāciju izraisošus citokīnus - IL-1 un IL-6 (*Li A. G. et al. 2004*). Pārmērīgs TGF- β 1 daudzums izraisa pārmaiņas arī integrīnu subvienību sastāvā, kas izraisa keratinocītu saskarsmes zudumu un proliferāciju (*Massagué J. et al. 1990*).

Lai gan keratīna-5 vektora nosacīta selektīva TGF- β 1 palielināta ekspresija dzeloņainā un graudainā slāņa keratinocītos transgēnai pelei atbildīga par psoriāzei līdzīgu un pat specifisku klīnisko (zvīņojoša eritēma un Kebnera fenomens) un patohistoloģisko (epidermas un endotēlija hiperproliferācija, masīva T šūnu infiltrācija, subkorneāli mikroabscesi) pazīmju attīstību, imunoloģiski to raksturo dominējošas Th2 reakcijas, bet psoriāzei tipiskā Th1 imunofenotipa aktivitāte bija neizteikta. TGF- β 1 veicina Th2 nosacītos imūnos mehānismus, tāpēc palielinātas TGF- β 1 ekspresijas saistību ar psoriātisko pazīmju attīstību šāds *in vivo* modelis viennozīmīgi neapstiprina (*Li A. G. et al. 2004; Fitch E. L. et al. 2009; Han G. et al. 2010*).

Pārmērīgai šūnu proliferācijai audzēja gadījumā nereti cēlonis ir mutācijas TGFR β II vai SMAD-4 intracelulārās signālmolekulās, reducēta TGFR β I ekspresija (DeCoteau J. F. et al. 1996). Vienlaikus tiek ieslēgts kompensatorais mehānisms, tāpēc TGF- β 1 koncentrācija audzēja audos un vairumā gadījumu arī asinīs pieaug (Han G. et al. 2005; Schiemann W. P. et al. 1999). Pētījumos ar dzīvniekiem dažādu mutantu TGFR β II variantu transgēna ievade ādā, izraisa ļoti spilgtus keratinocītu proliferācijas un diferenciacijas traucējumus, kas beidzas ar ādas vēzi vai dzīvnieka agrīnu nāvi perinatālā periodā izteikti sabiezētas epidermas dēļ (Wang X.-J. et al. 1997; Go C. et al. 1999). *In vitro* pētījumi neapstiprina TGFR β receptoru mutācijas psoriāzes gadījumā. Pievienojot TGF- β 1 1ng/40 pM/ml *in vitro* šūnu kultūrās, psoriātiski un normāli keratinocīti bija vienlīdz jutīgi šā citokīna inhibitorai ietekmei (Elder J. T. et al. 1990). Tādējādi psoriātisku keratinocītu pastiprināta proliferācija saistāms ar mainītu TGF- β 1 izstrādi vai aktivitāti.

Zinātniskajā literatūrā dati par TGF- β 1 nozīmi psoriātiskā epidermā ir visai pretrunīgi. Izsekot, vai samazinātu TGF- β 1 koncentrāciju serumā izraisa nepietiekama šā citokīna izstrāde ādā, ir visai problemātiski. No otras puses mazināta TGF- β 1 koncentrācija serumā varētu būt saistīta ar šā citokīna pārmērīgu patēriņu ādā. Ņemot vērā šā citokīna daudzējādo darbību uz viena veida šūnas tipu, aktuāls paliek jautājums, cik lielā mērā un kurā slimības fāzē TGF- β 1 nosacītie mehānismi veicina psoriāzes attīstību ādas epidermā un cik lielā mērā novērš. Mūsu pētījumā lielāka TGF- β 1 koncentrācija asinīs neizteikti iekaisīgiem klīniskiem variantiem saistīta ar vieglāku psoriāzes norisi. Tomēr tas nav nepārprotams pierādījums šī citokīna kavējošai ietekmei uz psoriātisko procesu norisēm. Tik pat labi TGF- β 1 rezerves no asinīm var tik izmantotas psoriāzi veicinošu patoģenētisko mehānismu vajadzībām.

TGF- β 1 koncentrācija serumā psoriātiskā artrīta gadījumā bija statistiski ticami zemāka, salīdzinot ar pārējiem slimniekiem (U=425; p=0,002). Turklāt TGF- β 1 koncentrācijai serumā tika konstatēta statistiski ticama apgriezta korelācija ar iesaistīto locītavu skaitu (p=0,036; r=-0,511) un apjomu (p=0,010; r=-0,670). Vērtējot seruma TGF- β 1 koncentrācijas sastību ar psoriāzes izplatības un aktivitātes objektīvajiem raksturlielumiem psoriātiskā artrīta slimniekiem, korelācija tika novērota tikai PASI (p=0,007; r=-0,624) un BSA (p=0,001; r=-0,654), bet ne DLQI (p=0,192; r=-0,333). Ar PASI un BSA tiek vērtēti tikai ādas bojājuma izteiktība un apjoms. DLOI ir paša slimnieka subjektīvs vērtējums, ko psoriātiskā artrīta gadījumā

ietekmē izsitumu apjoms, locītavu bojājuma pakāpe, pacienta noskaņojums un attieksme pret slimību. Turklāt viena veida locītavas bojājums dažādiem slimniekiem DLOI vērtību skalā minētās sadzīves sfēras var ietekmēt atšķirīgi.

Mazāka TGF- β 1 koncentrācija serumā psoriātiskā artrīta slimniekiem noteica plašāku locītavu bojājumu un smagāku psoriāzes gaitu. Tādējādi TGF- β 1 imūnsupresīvās un šūnu proliferāciju nomācošās īpašības psoriātiskā artrīta gadījumā nav pietiekamas, lai novērstu sinovicitu pārmērīgu dalīšanos un iekaisuma šūnu infiltrāciju. Zinātniskā literatūrā TGF- β 1 ietekme uz psoriātiskā artrīta attīstību aprakstīta kā veicinoša, kas savukārt šķietami ir pretrunā mūsu pētījumā konstatētiem faktiem par mazinātu tā koncentrāciju serumā. Veicinot citu augšanas faktoru un mediatoru izstrādi, TGF- β 1 netieši pastiprina skrimšļa audu destrukciju un čūlaini erozīvi bojājumu attīstību. TGF- β 1 izraisa VEGF daudzuma palielināšanos locītavu sinovijā un šķidrumā, kas ir būtisks posms psoriātiskā artrīta patoģenēzē. VEGF izraisa endotēlija šūnu dalīšanos un jaunu asinsvadu veidošanos. Palielinoties asinsvadu caurlaidībai VEGF ietekmē, ekstravazālā telpā nokļūst V, VII, X, XII asins reces faktori un protrombīns, kas veido fibrīna recekli un tiek aktivētas matricsa metaloproteināzes. Pēdējās savukārt izraisa skrimšļa saistaudu destrukciju, attīstot psoriātiskam artrītam raksturīgo skrimšļa bojājumus (*Fearon U. et al. 2003*).

Dažu autoimūnu slimību - reimatoīdā artrīta, sarkanās vilkēdes izraisīta locītavu bojājumu gadījumā gadījumos konstatēta palielināta TGF- β 1 ekspresija audos, pastāvot samazinātai tā koncentrācijai serumā (*Chu C. Q. et al. 1991*). Tas liecina, ka TGF- β 1 līmeņa pārmaiņas serumā ne vienmēr norit paralēli tā izstrādei audos.

Vērtējot TGF- β 1 nozīmi psoriātiskā artrīta patoģenētisko mehānismu attīstībā, un tā seruma koncentrācijas apgriezto korelāciju ar locītavu bojājuma apjomu, jāsecina, ka mazināta TGF- β 1 koncentrācija serumā saistāma ar pārmērīgu šā citokīna patēriņu. To apstiprina fakts, ka pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 koncentrācija serumā saglabājās statistiski pārlicinoši zemāka nekā slimniekiem ar psoriāzes ādas formu ($p=0,006$; $U=454$) un kontrolgrupā ($p=0,018$; $U=106,5$).

Pierimstot iekaisuma fāzei psoriātiskā artrīta gadījumā, sākas bojāto audu dzīšana, kas var ilgt vairākus mēnešus. Šai periodā, ja nesākas jauns iekaisums, locītavu skrimšļu bojājuma perēkļi tiek aizstāti ar patoloģiskiem saistaudiem, kas rezultējas ar locītavu normālas struktūras un funkciju zudumu. TGF- β 1 ir svarīga nozīmīga loma kaulaudu atjaunošanās procesā to bojājuma gadījumos. *In vivo*

pētījumos, ievadīts dzīvniekiem augšstilba kaulplēvē TGF- β 1, izraisa lokālu skrimšļa audu veidošanos, kuri strauji pārkaulojas. TGF- β 1 ir galvenais regulators ekstracelulārās matricēs sintēzē. Izraisot fibroblastu proliferāciju un migrāciju, kā arī kolagēna, fibronektīna, proteoglikānu un hialuronskābes depoziāciju ārpussūnu telpā, tiek nodrošināta audu reģenerācija (Joyce M. E. et al. 1990). Zīmīgi, ka mūsu pētījumā pēc divu nedēļu terapijas mazinātu TGF- β 1 koncentrāciju serumā novērojām tikai psoriātiskā artrīta gadījumā, bet ne slimniekiem, kam bija tikai ādas bojājums ($p=0,811$; $U=782$).

Slimniekiem ar 1. psoriāzes tipu, kas ir smagākas norises nekā 2. tips, konstatējam skaitliski lielāku PASI, bet ne statistiski ticamu ($U=581,5$; $p=0,060$). Arī TGF- β 1 koncentrācijā serumā slimniekiem ar 1. psoriāzes tipu bija skaitliski lielāka nekā 2. tipam, bet ne statistiski būtiski ($U=647$; $p=0,187$), lai gan iepriekš tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un psoriāzes aktivitāti un izplatību.

Pēc divu nedēļu ārstēšanas vidējā TGF- β 1 koncentrācijai serumā neatšķīrās no kontrolgrupas. Pie tam TGF- β 1 seruma koncentrācija normalizējās gan slimniekiem, kam tika konstatēti neizteikti iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskie varianti, gan arī tiem, kam bija iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskie varianti. Pēdējiem TGF- β 1 koncentrācija asins serumā skaitliski bija nedaudz lielāka salīdzinot ar kontrolgrupu, bet ne statistiski nozīmīgi ($F=0,002$; $p=0,232$). Interesanti, ka TGF- β 1 seruma koncentrācija normalizējas samērā īsā periodā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā, kaut gan PASI vērtība pētāmajā populācijā saglabājās no 0,2 līdz 58,5 ballēm, vidējo vērtību sasniedzot samērā augstu - 11,3 balles. Šāda samērā strauja TGF- β 1 seruma koncentrācijas normalizācija liecina drīzāk par šī citokīna regulatoro nozīmi psoriāzes patoģenēzē, nevis par tā nozīmi slimības izraisīšanā. Psoriāzi izraisošiem patoģenētiskiem mehānismiem pierimstot, TGF- β 1 regulatorā nozīme vairs nav nepieciešama. TGF- β 1 regulatoro nozīmi arī apliecina statistiski ticama saistība ($p<0,001$; $r=0,444$) starp tā sākotnējo koncentrāciju serumā un klīnisko izpausmju redukcijas izteiktību vulgārās un plīsieneida un plaukstu pēdu psoriāzei. Augstāka TGF- β 1 koncentrācija serumā bija saistīta ar straujāku remisijas iestāšanos, bet ne izteikti iekaisīgi norisošiem psoriāzes klīniskiem variantiem ($p=0,988$; $r=0,003$). Sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā var ietekmēt apstākļi, cik intensīvi šis citokīns tiek iekļauts psoriāzes patoģenēzes procesos. Jo smagāka psoriāzes gaita, jo

spēcīgākas ir patoģenētiskās novirzes ādā, kam seko intensīvāka TGF-β1 iekļaušana psoriāzes imunopatoģenētisko mehānismu regulācijā. Tas savukārt pamato mazāku sākotnējo TGF-β1 koncentrāciju serumā smagi noritošas psoriāzes gadījumā, un augstāku koncentrāciju vieglākas norises gadījumā. Tādējādi slimības uzliesmojuma periodā sākotnējais TGF-β1 līmenis serumā netieši atspoguļo psoriāzi izraisošo imūnpatoģenētisko mehānismu intensitāti, kas nosaka šī citokīna patēriņu un mobilizēšanu no asins trombocītos uzkrātajām rezervēm. Tas izskaidro faktu, kādēļ eksudatīvo un pustulozo formu gadījumā, kam tika konstatēta statistiski ticama augstāka TGF-β1 koncentrācija serumā, netika novērota vieglāka slimības gaita un ātrāka remisijas iestāšanās.

Lai gan korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju serumā un klīniskā uzlabojuma intensitāti vērtējama kā vidēji cieša, slimniekiem ar vulgāro un plīnveida psoriāzi gadījumos, kad ārstēšanā nepieciešams lietot pēc iespējas saudzīgākus līdzekļus, bet vienlaikus tiem jābūt patoģenētiski atbilstošiem slimības norises smagumam, TGF-β1 koncentrācijas noteikšana serumā pirms ārstēšanas uzsākšanas, atvieglotu ārstnieciskā līdzekļa izvēli. Maksimāli precīza ārstēšanas metodes izvēle ievērojami saīsinātu ārstēšanās laiku, palielinātu ārstniecisko efektu, samazinātu blakņu risku un ārstēšanās izmaksas. Plaukstu pēdu psoriāzei un vieglām slimības formām TGF-β1 noteikšana serumā pirms ārstēšanas nebūtu lietderīga, jo šajos gadījumos TGF-β1 koncentrācija serumā nav mainīta un tiek izmantoti tikai lokālie ārstniecības līdzekļi. Diemžēl šī metode nebūtu piemērojama, kad konstatētas blakus slimības, jo to ietekmē var būt mainīta TGF-β1 koncentrācija serumā.

Ņemot vērā vadlīniju ieteikumus psoriāzes ārstēšanā, slimniekiem ar norobežotu psoriāzi ($BSA \leq 10\%$) tika ordinēti tikai lokāli aplicējami līdzekļi: 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analogs un betametazona dipropionāta kombinācija 1.grupai un kortikosteroīdu un salicilskābes ziedes - 2.grupai (Menter A. et al. 2008). Netika konstatēta statistiski nozīmīga starpība TGF-β1 koncentrācijai serumā ne pirms terapijas, ne pēc divu nedēļu ārstēšanas, salīdzinot ar kontrolgrupu. Tas liecināja, ka izsitumu apjoms iekļautajiem slimniekiem nebija pietiekami izplatīts, lai būtiski ietekmētu TGF-β1 koncentrāciju serumā. To apliecināja arī korelācijas neesamība starp PASI ($p=0,230$; $r=-0,222$), BSA ($p=0,142$ $r=-0,274$), DLQI ($p=0,130$; $r=-0,283$) un TGF-β1 seruma koncentrāciju

PASI divu nedēļu laikā mazinājās statistiski būtiski abās slimnieku grupās, tomēr lielāks tā kritums tika novērots tiem slimniekiem, kas ārstēšanā saņēma 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombināciju ($Z=-3,067$; $p=0,002$). Kortikosteroīdiem piemīt antinflatatora, antiproliferatīva un imūnsupresīva darbība. Lokāli aplicējamu kortikosteroīdu ietekmē mazinās ar iekaisumu saistīto molekulu ekspresija ādā un tiek bloķēti keratinocītu proliferāciju ierosinošie citokīni. Viens no būtiskākajiem ir to izraisītais vazokonstriktors efekts, kas ne tikai ietekmē psoriāzes imūnpatoloģiskos mehānismus molekulārā un audu līmenī, bet rada iļoti strauju klīnisko simptomu un subjektīvo sajūtu uzlabošanu. (Saklatvala J. 2002). 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskam analogam piemīt imūnmodulatora darbība, kas izpaužas ar antigēna piedāves šūnu redukciju ādā un tam sekojošu T limfocītu aktivācijas bloķēšanu. Tā ietekmē ādā mazinās Th šūnu un inflamatoro citokīnu skaits, bet palielinās T supresoro limfocītu daudzums, kas veicina ātrāku atveseļošanu (Van de Kerkhof 1995; Van de Kerkhof 1996; Hartmane I. et al. 2002). Tomēr 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analogam piemīt salīdzinoši mazāka ārstnieciskā efektivitāte nekā vidēji stipras darbības kortikosteroīdiem, tādēļ visbiežāk tiek lietota abu šo līdzekļu kombinācija, kas ne tikai palielina ārstniecisko iedarbīgumu, bet savstarpēji tiek mazinātas lokālās blaknes kuras nereti novēro, lietojot katru no komponentiem atsevišķi. Aplicējot lokāli 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinētu preparātu, ir pierādīta, ka polimorf nukleāro leukocītu uzkrāšanās ādā tiek ietekmēta jau 1. nedēļā, bet 2. nedēļā mazinās dalīšanās procesā iesaistīto keratinocītu skaits un ierosināta to diferenciacija (Austad J. et al. 1998; Guenther L. et al. 2002).

Lai gan TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar norobežotu psoriāzi (BSA $\leq 10\%$) nebija statistiski būtiski mainīta, salīdzinot ar kontrolgrupu, tomēr ārstēšanas gaitā tika novērotas statistiski būtiskas tās pārmaiņas ($p=0,015$; $p<0,001$), vērtējot katra lokālā ārstniecības līdzekļa iedarbību atsevišķi, kas apliecina to nelielu nozīmību TGF- β 1 koncentrācijas ietekmēšanā serumā. Slimniekiem, kam tika ordinētas kortikosteroīdu un salicilskābes ziedes, TGF- β 1 koncentrācija serumā pieauga ($Z=-2,444$; $p=0,015$), bet slimniekiem, kam tika ordinēta 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinācija - samazinājās ($Z=-3,409$; $p<0,001$). *In vitro* pētījumos ar keratinocītu kultūrām ir konstatēts, ka D vitamīns un tā sintētiskie analogi paaugstina tieši aktīvā TGF- β 1 koncentrāciju, bet tā

sintēzi ietekmē minimāli. Savukārt fibroblastos D vitamīns spēj veicināt tā transkripciju (Oyama N. et al. 2000; Koli K. et al. 1993; Ivdra I. et al. 2006). Epidermā ekspresētā aktīvā TGF-β1 daudzums un tā spējā inhibēt keratinocītu proliferāciju ir tieši proporcionāli pievienotā D vitamīna koncentrācijai un ekspozīcijas laikam. *In vivo* normālā epidermā, izmantojot imūnhistoķīmiskās noteikšanas metodes, maksimālā TGF-β1 koncentrācija un ar to korelējošais D vitamīna daudzums konstatējami vidējos epidermas slāņos, tieši tur, kur notiek masīva šūnu diferenciācija, t. i. dzeloņainā un graudainā slānī, bet ne raga kārtā, kur diferenciācija tiek pabeigta (Milde P. et al. 1991). Pētījumi liecina, ka psoriāzes gadījumā D vitamīns pārsvarā ietekmē dzeloņaino un graudaino sūnu slāni. Tieši šajā slānī novēro palielinātu neaktīvās TGF-β1 formas uzkrāšanos, kas izraisa keratinocītu hiperproliferāciju un imunocītu piesaisti (Koli K. et al. 1993).

Vērtējot 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinācijas ietekmi uz TGF-β1 daudzumu serumā, tas uzrādīja statistiski pārliecinošu ($Z=-3,408$; $p<0,001$) lielāku iedarbīgumu, nekā kortikosteroīdu un salicilskābes ziedes. Fakts, ka TGF-β1 koncentrācija serumā 1,25-pēc dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinācijas aplikācijas pretēji gadāmajiem rezultātiem nevis palielinājās, bet mazinājās vēl vairāk, skaidrojams ar to, ka D vitamīns un tā analogi izraisa pārsvarā TGF-β1 aktivāciju un mobilizāciju audos, bet neietekmē tā sintēzi. Pārmaiņas vērtējamas par minimālām, jo TGF-β1 koncentrācijai serumā ne ārstēšanas sākumā, ne beigās nebija statistiski ticamas atšķirības ($p>0,50$), salīdzinot ar kontrolgrupu, tomēr tās atspoguļo D vitamīna un tā analoga iedarbības veidu, panākot psoriāzes klīnisko simptomu regresu.

Epidermā uzkrātā latentā TGF-β1 forma var tikt aktivēta pārāk liela patēriņa vai nepietiekamas sintēzes gadījumā. Atveseļošanās gaitā TGF-β1 var tikt intensīvi iesaistīts organisma homeostāzes uzturēšanā un tā daudzums serumā var mazināties. Tādējādi TGF-β1 koncentrācijas mazināšanās serumā, kaut arī neliela, var radīt nepareizu priekšstatu par šā citokīna daudzuma mazināšanos arī audos.

Slimniekiem ar izplatītu psoriāzi (BSA>10%) tika konstatēta statistiski ticama samazināta sākotnējā TGF-β1 koncentrācija asins serumā, salīdzinot ar kontrolgrupu ($U=238,5$; $p=0,001$). Ordinējot sistēmisku ārstēšanu papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem, šaura spektra 311 nm UVB fototerapija bija statistiski pārliecinoši

efektīvāka par *per os* lietotu psoriāzei atbilstošas devas (15-20 mg nedēļā) metotreksātu. Šaura spektra 311 nm UVB fototerapijai tika konstatēts arī statistiski ticams lielāks absolūtais ($U=165$; $p=0,003$) un procentuālais ($U=217,5$; $p=0,038$) TGF- β 1 koncentrācijas pieaugums serumā, salīdzinot ar pārējiem slimniekiem, kam sistēmiskajā ārstēšanā tika ordinēts metotreksāts *per os*. *In vitro* UVB ar apstarošanas devu 300 J/cm² izraisa ievērojamu TGF- β 1 koncentrācijas pieaugumu keratinocītu kultūrās pēc 4-8 stundām, bet fibroblastu kultūrās - 48 stundu laikā. (Taihao Q. et al. 2002; Han K. H. et al. 2005). Turklāt UVB starojuma ietekmē tiek mazināts inhibitorās molekulas SMAD7 daudzums, kam seko ievērojams TGF- β R intracelulārā signāla aktivitātes pastiprināšanās (Quan T. et al. 2002; Wang H. et al. 2005). UV starojuma izraisīts TGF- β 1 pieaugums normālā ādā ir dabīgs aizsargmehānisms, kas var rezultēties ar iekaisuma attīstību pilnvērtīga reģenerācijas procesa nodrošināšanai, gadījumos, kad pārmērīga UV radiācija var izraisīt audu bojājumu (Lee H. S. et al. 1997). UV starojums ādā penetrē līdz epidermai un dermas pašam virsējam robežslānim, kur ietekmē galvenokārt keratinocītus un epidermas Langerhansa šūnas, neskarot dziļākos ādas slāņus un zem tiem esošās struktūras (Gamblicher T. et al. 2005). Tādēļ TGF- β 1 koncentrācijas pieaugums serumā slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, lielā mērā saistāms ar UV staru stimulētu TGF- β 1 izstrādes pastiprināšanos ādā, nevis ar to primāru pieaugumu asinīs. Sākotnējs TGF- β 1 pieaugums ādā izraisa tālāku tā koncentrācijas palielināšanos asinīs, kur tiek veidots minētā citokīna rezervuārs. Izteiktāka PASI uzlabojuma saistība ar lielāku TGF- β 1 koncentrācijas pieaugumu serumā, liecina, ka UVB stimulēta TGF- β 1 izstrāde ādā ir viens no patogēnētiskiem mehānismiem, caur kuru UVB fototerapija veicina remisiju psoriāzes slimniekiem.

TGF- β 1 iekaisuma reakcijas var gan aktivēt, gan arī nomākt, stimulējot vai kavējot dažādu imūno šūnu darbību. Tieši vienas vai otras ietekmes pārsvars nosaka slimības klīnisko simptomu attīstību un izteiktību psoriāzes gadījumā. TGF- β 1 darbības rezultāts ir stingri pakļauts citu iekaisumu mediatoru darbībai un to izstrādājam daudzumam (Letterio J. J. et al. 1998). Tādējādi mainīts citokīnu balanss var izraisīt atšķirīgus TGF- β 1 regulētos darbības mehānismus. TGF- β 1 sintēzi un aktivitāti mazina Th1 izdalītie citokīni (Ulloa L. et al. 1999; Bitzer M. et al. 2000). To ietekmē TGF- β 1 daudzums var būt mainīts ne tikai ādā, bet arī asinīs. Daudzu Th1 grupas citokīnu izstrāde korelē ar psoriāzes smagumu (Arican O. et al. 2005). Tas

savukārt var būt viens no iemesliem, kāpēc smagāka psoriāzes gaita izpaužas ar mazāku TGF- β 1 koncentrāciju serumā mūsu pētījumā.

TGF- β 1 trūkums ādā un asinīs ir atbildīgs par daudzu psoriāzei raksturīgo imūnpatoģenētisko reakciju attīstību. Kavējot iekaisumu, TGF- β 1 piemīt daudzpusīga supresīva iedarbība uz psoriāzes patoģenēzē iesaistītiem T un B limfocītiem, makrofāgiem un neitrofiliem un NK šūnām. (Horwitz D. A. et al. 1999; De Jong R. et al. 1993; Laouar Y. et al. 2005; Shen L. et al. 2007; Gray J. D. et al. 1994).

TGF- β 1 darbības dēļ mazinās inflamatoro citokīnu skaits, bet pieaug regulatoro citokīnu daudzums. Aktivējot I κ B, TGF- β 1 nomāc galvenā transkripcijas faktora NF- κ B aktivitāti, tādēļ tiek pārtraukta vairāku ar iekaisumu saistītu molekulu sintēze, pie kurām pieder Th1 un Th17 izdalītie citokīni un vazodilatatori (Arsura M. et al. 1996). Iedarbojoties uz zvanveida receptoriem, TGF- β 1 nobloķē neitrofilo leukocītu degranulāciju, tādēļ netiek izdalīti hemokīni citu iekaisumu veicinošo šūnu piesaistei. Pelēm, kam iedzimts TGF- β deficīts, konstatē vispārēju kaheksiju un agrīnu nāvi 3-4 dzīves nedēļā, kas saistāms ar pārmērīgu CD4+ limfocītu aktivāciju un to infiltrāciju iekšējos orgānos (Shull M. M. et al. 1992). Pētījumos ar jūras cūciņas mieloīdās izcelsmes šūnām un cilvēku monocītiem ir konstatēts, ka TGF- β 1 nomāc makrofāgu vadītu iekaisuma reakciju. Kavējot γ subvienības ekspresiju makrofāgos, TGF- β 1 atvairā IgG molekulas piesaisti makrofāgu un monocītu virsmas FC γ RI un FC γ RIII receptoriem un novērš to aktivāciju. FC γ RI un FC γ RIII receptoru aktivācijas nozīmīgākais efekts ir MCP-1 proteīna izdāle, kas izraisa spēcīgu leukocītu migrāciju un iekaisuma citokīnu izdalī (Tridandapani S. et al. 2003). TGF- β spēcīgs imūnsupresīvais efekts tiek panākts, kavējot arī IL-12 izstrādi antigēnu piedāves šūnās. Nepietiekama IL-12 producēšana nespēj nodrošināt Th1 limfocītu diferenciāciju par aktivētām CD4+CD45RO+atmiņas šūnām, tādēļ tiek nomāktas limfocītu proliferācijas reakcijas (Letterio J. J. et al. 1998).

Normālā ādā TGF- β 1 kavē T limfocītu migrāciju, jo mazina Th1 citokīnu - TNF- α , IFN- γ un IL-1 stimulētu E selektīnu ekspresiju uz dermas mikrokapilāru endotēlija šūnām. E selektīns ir tas, ka veicina T limfocītu piesaisti, bremsē to plūsmu un veicina izkļūšanu ekstravazālajā telpā (Cai J. P. et al. 1996). *In vitro* sasaldētu audu paraugos TGF- β 1 nomāc limfocītu piesaisti endotēlijam proporcionāli tā koncentrācijai. Tiek uzskatīts, ka TGF- β 1 inhibēšanas traucējumi attiecībā T limfocītu piestiprināšanos ādas dermālajiem asinsvadiem ir viens no mehānismiem, kas izraisa

limfocītu infiltrāciju ādā, psoriāzes kā arī citu hronisku iekaisīgu ādas slimību gadījumā (*Cai J. P. et al. 1992*). Mazināta TGF-β1 aktivitāte un daudzums psoriāzes gadījumā neietekmē šā citokīna nosacītu integrīna αEβ7 (CD103) ekspresiju T limfocītiem. Integrīns ir komplementārs E kadherīnam –specifiskai molekulai uz keratinocītu virsmas, kas izraisa limfocītu plūsmu epidermā. Psoriāzes gadījumā, kad traucēta TGF-β1 kavējošā ietekme uz T limfocītu piesaisti endotēlijam, tā ekstravazāciju veicinošā darbība saglabājas. Tādēļ epidermā notiek izteikta T limfocītu infiltrācija, kas raksturīga psoriātiskam procesam (*Teraki Y. et al. 2002*).

Lai gan psoriātiskā ādā TGF-β1 netiek izstrādāts pietiekamā daudzumā, tas saglabā spēju nodrošināt Langerhansa šūnu attīstību un diferenciaciju. Langerhansa šūnas psoriāzes skatā ādā ir daudz vairāk, nekā normāla epidermā. Šīs šūnas ir būtisks posms psoriāzes patoģenēzē, kas nodrošina saikni starp keratinocītiem un T limfocītiem (*Nickoloff B. J. et al. 1990*). Vairāki pētījumi pierādījuši, ka Langerhansa šūnas rodas tikai vidē, kur tiek izstrādāts citokīns TGF-β1, piemēram, epidermā, kur to lielā daudzumā producē keratinocīti. TGF-β1 ir vienīgais zināmais citokīnis, kas nosaka Langerhansa šūnām tipisko Birbeka granulu veidošanos (*Borkowski T. A. et al. 1992*). Tomēr psoriāzes skartā ādā citokīna TGF-β1 daudzums nav pietiekams, lai aizkavētu Langerhansa šūnu aktivāciju, transformēšanos nobriedušās dendrītiskās šūnās un tām sekojošu T limfocītu proliferāciju. Ādā notiek nepārtraukta Langerhansa šūnu saskarsme ar visdažādākiem antigēniem, kam piemīt spēja izraisīt Langerhansa šūnu nobriešanu, citokīnu izdales veicināšanu un sekojošu limfocītu aktivēšanos. Normālā ādā TGF-β1 daudzums ir pietiekams, lai kavētu bakteriālo antigēnu LPS, citokīnu IL-1, TNF-alfa izraisītu Langerhansa šūnu aktivāciju un inhibētu to migrāciju ārpus epidermas un limfocītu aktivējošo molekulu sintēzi. Tādēļ tiek novērsta pārmērīga nekontrolēta Th1 limfocītu stimulācija un āda tiek pasargāta no iekaisuma radīta bojājuma, reizēm pat autoimūna (*Tada Y. et al. 2004*).

Vērtējot pētījumā TGF-β1 koncentrāciju serumā dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem un smaguma pakāpēm, konstatēts, ka TGF-β1 nepieder pie tiem citokīniem, kuru mainīta izstrāde ir pamats psoriāzes imūnpatoģenētisko mehānismu attīstībai. Psoriāzes ādas formu gadījumā TGF-β1 ietekme vērtējama drīzāk par regulatoru. Par to liecina nevienlīdzīga TGF-β1 koncentrācija serumā atšķirīgiem psoriāzes klīniskajiem variantiem pie vienādām slimības smaguma pakāpēm, ātra tās

normalizēšanās atveseļošanās gaitā pie daļējas klīnisko simptomu saglabāšanās un, visbeidzot, TGF-β1 sākotnējā līmeņa serumā saistība ar atveseļošanās intensitāti.

TGF-β1 iedarbības rezultātu lielā mērā ietekmē apstākļi, kurā vietā - asinīs vai ādas audos - ir pārmainīta TGF-β1 sintēze. Intravaskulārā telpa un āda ir dažādas vides ar atšķirīgu šūnu sastāvu un imūnos procesus regulējošu molekulu komplektāciju. Būtiska nozīme ir arī aktīvās un saistītās TGF-β1 formas daudzuma attiecībai. Mazsvarīga nav arī šā citokīna aktivācijas un izmantošanas vieta, kā arī patērētais apjoms. TGF-β1 aktivācija un apmaiņa starp audiem un asinīm ir citu ar iekaisumu saistītu mediatoru regulēts process, kas būtiski ietekmē tā kopējo bilanci.

Palielināta TGF-β1 koncentrācija serumā ne vienmēr liecina par tās palielinātu daudzumu arī audos. Izpaušmes, ko rada palielināta TGF-β1 izstrāde serumā var uzslāņoties pamata simptomātikai un mainīt klīnisko ainu, ko novērojām izteikti iekaisīgu psoriāzes klīnisko variantu gadījumā.

Lai gan iepriekš mūsu pētījumā tika konstatēta pozitīva korelācija starp sākotnējo TGF-β1 koncentrāciju serumā un atveseļošanās intensitāti vulgārās un pilienvēda psoriāzes formām, palielināts minētā citokīna līmenis serumā iekaisīgi noritošiem psoriāzes klīniskiem variantiem neizraisīja statistiski ticamu ātrāku remisiju ($U=367,5$; $p=0,520$). Tas liecina par atšķirīgu šā citokīna ietekmi, funkciju un šūnu mijiedarbības regulāciju dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem. TGF-β1 iedarbības rezultāts uz katru no norisēm organismā var būt ļoti daudzveidīgs, bieži pat pretēji vērsts. TGF-β1 darbības veidu un virzienu nosaka virzienu dažādas audu iekšējās vides faktoru un ārējo apstākļu mijiedarbības kombinācijas, tādēļ šī citokīna panāktais gala rezultāts var būt stipri atšķirīgs (*Massague J. et al. 1990*). Mūsu pētījumā krasi atšķirīga TGF-β1 koncentrācija asins serumā dažādām psoriāzes formām ir vēl viens apliecinājums šai daudzpusīgai citokīna iedarbībai atšķirīgu apstākļu ietekmē. Liela daļa TGF-β1 darbības mehānismu psoriāzes patoģenēzē nav izzināti. Nepieciešami turpmāki pētījumi, kas ietvertu jaunus visai komplicētus šūnu kultūru un transgēnu dzīvnieku modeļus precīzākai TGF-β1 darbības mehānismu atspoguļošanai psoriāzes patoģenēzē. Aktuāls ir jautājums, vai cēlonis samazinātam TGF-β1 daudzumam asins serumā psoriāzes slimniekiem ir nepietiekama šī augšanas faktora sintēze vai tas vērtējams tikai un vienīgi kā pārmērīga patēriņa rezultāts, antagonizējot psoriāzes radītajam iekaisumam. Ja TGF-β1 izstrāde psoriāzes

gadījumā ir mazināta, aktuāli ir apzināt vietas, kur lokalizējas TGF- β 1 izstrādes defekts - vai tikai ādā vai arī asinīs.

Tā ka TGF- β 1 loma psoriāzes gadījumā ir ļoti mainīga un dažāda, pakļauta citu ārēju un iekšēju faktoru iespaidam, šis citokīns nav piemērota tiecamolekula sistēmiski pielietojamu bioloģisko imūnkorektoru vai rekombinantu preparātu izstrādei, ārstējot psoriāzes slimniekus.

12. Secinājumi

1. Psoriāzes slimniekiem vidējā EGF koncentrācija serumā ir statistiski ticami $p < 0,001$ paaugstināta, salīdzinot ar klīniski veseliem indivīdiem. Vidējai TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā statistiski ticama ($p = 0,474$) novirze netika konstatēta, bet tai raksturīga lielāka vērtību variāciju amplitūda.
2. EGF koncentrācija serumā nav atkarīga no psoriāzes klīniskā paveida. Savukārt TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā izteikti iekaisīgas psoriāzes norises klīniskajiem variantiem ir statistiski ticami ($p < 0,05$) augstāka, bet neizteikti iekaisīgas norises psoriāzes klīniskajiem variantiem - statistiski ticami ($p < 0,05$) zemāka, salīdzinot ar kontrolgrupu.
3. TGF- $\beta 1$ un EGF koncentrācija serumā tiek būtiski ietekmēta tikai izplatītas psoriāzes (PASI > 12 ; BSA $> 10\%$) gadījumā.
4. Palielinātai EGF seruma koncentrācijai visā psoriāzes slimnieku paraugkopā un TGF- $\beta 1$ koncentrācijai izteikti iekaisīgi noritošiem klīniskajiem variantiem nav konstatējama jebkāda korelatīva sakarība ar slimības norises smagumu, rekonvalescences ātrumu, vai klīniski laboratoriem rādītājiem. Neizteikti iekaisīgas psoriāzes norises klīniskajiem variantiem TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā statistiski ticami ($p < 0,001$) apgriezti korelē ar slimības aktivitāti un bojājumu apjomu, bet tieši - ar atveseļošanās intensitāti.
5. Psoriāzi ar locītavu bojājumu raksturo statistiski ticami ($p = 0,002$) zemāka TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā nekā gadījumos, kad psoriātiskais bojājums skar tikai ādu.
6. Norobežotas psoriāzes gadījumā (BSA $\leq 10\%$) lokālā ārstēšanā lietojamiem līdzekļiem piemīt tikai vietēja iedarbība uz TGF- $\beta 1$ un EGF daudzumu audos, izraisot nenozīmīgas šo citokīnu līmeņa pārmaiņas serumā.
7. Lokāli aplicētā 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un beta-metazona dipropionāta ārstnieciskais efekts tiek sasniegts, izraisot TGF- $\beta 1$ aktivāciju un mobilizāciju ādā, uz ko norāda neliels TGF- $\beta 1$ koncentrācijas samazinājums tā ietekmē, pretēji pieaugumam, lietojot kortikosteroīdu un salicilskābes preparātus.

8. Salīdzinot ar *per os* lietotu metotreksātu, šaura spektra 311 nm UVB fototerapija izraisa izteiktāku TGF-β1 līmeņa pieaugumu serumā, bet tai nav atšķirīgas ietekmes uz EGF koncentrāciju serumā. TGF-β1 izstrādes stimulācija, izmantojot UVB starojumu izplatītas psoriāzes gadījumā (BSA>10%), veicina ārstniecisko efektivitāti.
9. 8% izplatītas psoriāzes (BSA>10%) slimnieku EGF koncentrācijas līmenis asins serumā saglabājās nemainīgs kurācijas perioda gaitā, ko pavada lēnāks klīnisko simptomu regress.
10. Asinīs uzkrātam TGF-β1 uz keratinocītu un iekaisuma šūnu aktivācijas un proliferācijas norisēm psoriāzes gadījumā ir regulējoša nozīme. Par to liecina nevienlīdzīga TGF-β1 koncentrācija serumā atšķirīgas norises psoriāzes klīniskiem variantiem, ātra tās normalizēšanās atveseļošanās gaitā, kā arī tās sākotnējā līmeņa saistība serumā ar atveseļošanās intensitāti. Tādējādi TGF-β1 nav piemērots mērķis augsti selektīvu sistēmiski ievadāmu preparātu izstrādei, ārstējot psoriāzi.

13. Praktiskie ieteikumi

Slimniekiem ar smagi noritošu izplatītu psoriāzi, kuru ārstēšanā nepieciešams lietot patoģenētiski atbilstošākus līdzekļus, lai panāktu drošu un efektīvu ārstēšanu, rekomendējama TGF- β 1 koncentrācijas noteikšana serumā pirms ārstēšanas uzsākšanas un jānovērtē arī EGF koncentrācijas pārmaiņu dinamika. Šāda veida abu minēto citokīnu analīzes sniedz precīzu psoriātiskā procesa aktivitātes vērtējumu un prognozē gaidāmo atveseļošanās norises izteiktību, kas savukārt jūtami atvieglo lietojamo terapijas metožu plānošanu, kā arī novērš to nelietderīgu empīrisku vairākkārtēju nomaiņu. Maksimāli precīza ārstēšanas metodes izvēle ievērojami jūtami uzlabos ārstniecisko efektu, saīsinās ārstēšanās laiku, samazinās blakņu risku un ārstēšanās izmaksas.

14. Literatūras saraksts

1. Adams D. H., Hathaway M., Shaw J., Burnett D., Elias E., Strain A. J. Transforming growth factor-beta induces human T lymphocyte migration in vitro// *The Journal of Immunology* 1991; 147(2):609-612.
2. Adams J. C., Watt. F. M. Expression of beta 1, beta 3, beta 4, and beta 5 integrins by human epidermal keratinocytes and non-differentiating keratinocytes.// *J Cell Biol.* 1991; 115(3):829-841.
3. Agero A. L., Dusza S. W., Benvenuto-Andrade C., Busam K. J., Myskowski P., Halpern A. C. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors.// *Acad Dermatol.* 2006; 55(4):657-670.
4. Ahmad Fadzil M. H., Ihtatho D., Affandi A. M., Hussein S. H. Objective assessment of psoriasis erythema for PASI scoring.// *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008:4070-4073.
5. Aki Y., Hiroyuki K., Daisuke W. E., Toshihide A., Takashi S. The role of heparin-binding EGF-like growth factor and amphiregulin in the epidermal proliferation of psoriasis in cooperation with TNF α .// *Archives of Dermatological Research* 2008; 300(1):37-45
6. Albanesi C., Cavani A., Girolomoni G. Interferon-gamma-stimulated human keratinocytes express the genes necessary for the production of peptide-loaded MHC class II molecules.// *J Invest Dermatol.* 1998; 110(2):138-142.
7. Albanesi C., De Pità O., Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes.// *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):581-588.
8. Albanesi C., Pastore S. Pathobiology of chronic inflammatory skin diseases: interplay between keratinocytes and immune cells as a target for anti-inflammatory drugs.// *Curr Drug Metab.* 2010; 11(3):210-227.
9. Albanesi C., Scarponi C., Giustizieri M. L., Girolomoni G. Keratinocytes in inflammatory skin diseases.// *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4(3):329-334.

10. Albanesi C., Scarponi C., Sebastiani S., Cavani A., Federici M., Sozzani S., Girolomoni G. A cytokine-to-chemokine axis between T lymphocytes and keratinocytes can favor Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases. // *J Leukoc Biol.* 2001; 70(4):617-623.
11. Ali M. A., Koura B. A., El-Mashad N., Zaghloul M. H. The Bcl-2 and TGF-beta1 levels in patients with chronic hepatitis C, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. // *Egypt J Immunol.* 2004; 11(1):83-90.
12. Arican O., Aral M., Sasmaz S., Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. // *Mediators Inflamm.* 2005; 5:273-2799.
13. Arsura M., Wu M., Sonenshein G. E. TGF beta 1 inhibits NF-kappa B/Rel activity inducing apoptosis of B cells: transcriptional // *Immunity* 1996; 5:31-40.
14. Attisano L., Wrana J. L., López-Casillas F., Massagué J. TGF-beta receptors and actions. // *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1222(1):71-80.
15. Aubock J., Romani N., Grubauer G., Fritsch P. HLA-DR expression on keratinocytes is a common feature of diseased skin. // *Br J Dermatol.* 1986; 114(4):465-472.
16. Austad J., Bjerke J. R., Gjertsen B. T. Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis. // *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11:19-24.
17. Baran W., Szepietowski J. C., Mazur G., Baran E. IFN- γ promoter gene polymorphism in psoriasis vulgaris. // *Biomarkers* 2008; 13(1):52-58.
18. Baran W., Szepietowski J. C., Szybejko-Machaj G. Expression of p53 protein in psoriasis. // *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2005; 14(3):79-83.
19. Barile S., Medda E., Nisticò L., Bordignon V., Cordiali-Fei P., Carducci M., Rainaldi A., Marinelli R., Bonifati C. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. // *Exp Dermatol.* 2006; 15(5):368-376.
20. Barrett K. E., Yen A., Bigby T. D., Montisano D., Gigli I. Inhibition of human peripheral blood lymphocyte function by protoporphyrin and longwave ultraviolet light. // *J Immunol.* 1994; 153(7):3286-3294.
21. Bata-Csorgo Z., Cooper K. D., Ting K. M., Voorhees J. J., Hammerberg C. Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism

- for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis.// *Clin Invest.* 1998; 101(7):1509–1518.
22. Batinac T., Zamolo G., Hadzisejdić I., Zauhar G., Brumini G., Ruzić A., Persić V. Expression of Bcl-2 family proteins in psoriasis. *Croat Med J.* 2007; 48(3):319-326.
 23. Batinac T., Zamolo G., Jonjić N., Gruber F., Petrovecki M. P53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases.// *Tumori.* 2004; 90(1):120-127.
 24. Batzer A. G., Rotin D., Urena J. M. Hierarchy of binding sites for Grb2 and Shc on the epidermal growth factor receptor.// *Molecular and Cellular Biology* 1994; 14:5192–5201
 25. Beauchesne P. R., Chung N. S., Wasan K. M. Cyclosporine A: a review of current oral and intravenous delivery systems.// *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33(3):211-220.
 26. Beissert S., Hosoi J., Grabbe S., Asahina A., Granstein R. D. IL-10 inhibits tumor antigen presentation by epidermal antigen-presenting cells.// *J Immunol* 1995; 154:1280–1286
 27. Bełtowski J., Lowicka E. EGF receptor as a drug target in arterial hypertension.// *Mini Rev Med Chem.* 2009; 9(5):526-538.
 28. Ben-Bassat H., Klein B. Y. Inhibitors of tyrosine kinases in the treatment of psoriasis.// *Curr Pharm Des.* 2000; 6(9):933-942.
 29. Ben-Bassat H. Biological activity of tyrosine kinase inhibitors: novel agents for psoriasis therapy.// *Curr Opin Investig Drugs.* 2001; 2(11):1539-1545.
 30. Benjamin M., McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies.// *Adv Exp Med Biol.* 2009; 649:57-70.
 31. Bettelli E., Korn T., Kuchroo V. K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy.// *Curr Opin Immunol.* 2007; 19(6):652-657
 32. Bingham C. O. .The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation.// *J Rheumatol Suppl.* 2002; 65:3-9.
 33. Bissonnette R., Ho V., Langley R. G. Safety of conventional systemic agents and biologic agents in the treatment of psoriasis.// *J Cutan Med Surg.* 2009; 13(2):S67-76.

34. Bitzer M., von Gersdorff G., Liang D., Dominguez-Rosales A., Beg A. A., Rojkind M., Böttinger E. P. A mechanism of suppression of TGF-beta/SMAD signaling by NF-kappa B/RelA.// *Genes Dev.* 2000; 14(2):187-197.
35. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis.// *J Invest Dermatol.* 2008; 128(5):1064-1067.
36. Bonish B., Jullien D., Dutronc Y., Huang B. B., Modlin R., Spada F. M., Porcelli S. A., Nickoloff B. J. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells.// *J Immunol.* 2000; 165(7):4076-4085.
37. Boonstra J., Rijken P., Humbel B., Cremers F., Verkleij A., van Bergen en Henegouwen P. The epidermal growth factor.// *Cell Biol Int.* 1995; 19(5):413-430.
38. Boulougouris P., Elder J. Epidermal growth factor receptor structure, regulation, mitogenic signalling and effects of activation.// *Anticancer Research.* 2001; 21:2769-2775
39. Bovenschen H. J., van Vlijmen-Willems I. M., van de Kerkhof P. C., van Erp P. E. Identification of lesional CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in Psoriasis.// *Dermatology.* 2006; 213(2):1111-1117.
40. Bowcock A. M., Krueger J. G. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis.// *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(9):699-711.
41. Boyman O., Hefti H. P., Conrad C., Nickoloff B. J., Suter M., Nestle F. O. 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; 199(5):731-736
42. Briassoulis G., Papassotiriou I., Mavrikiou M., Lazaropoulou C. Margeli A. Longitudinal course and clinical significance of TGF-β1, L- and E-Selectins and ICAM-1 levels during severe acute stress in children.// *Clinical Biochemistry* 2007; 40:299-304
43. Butt A. J., Caldon C. E., McNeil C. M., Swarbrick A., Musgrove E. A., Sutherland R. L. Cell cycle machinery: links with genesis and treatment of breast cancer.// *Adv Exp Med Biol.* 2008; 630:189-205.

44. Butt C., Lim S., Greenwood P., Rahman C. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis.// *MC Musculoskelet Disord.* 2007; 8:1-13
45. Cai J. P., Falanga V., Taylor J. R., Chin Y. H. Transforming growth factor-beta differentially regulates the adhesiveness of normal and psoriatic dermal microvascular endothelial cells for peripheral blood mononuclear cells.// *J. Invest Dermatol.* 1992; 98(4):405-409.
46. Cai J. P., Falanga V., Taylor J. R., Chin Y. H. Transforming growth factor-beta receptor binding and function are decreased in psoriatic dermal endothelium.// *J Invest Dermatol.* 1996; 106(2):225-231.
47. Cameron A. L., Kirby B., Fei W., Griffiths C. E. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis.// *Arch Dermatol Res.* 2002; 294(8):363-369.
48. Cameron A. L., Kirby B., Griffiths C. E. Circulating natural killer cells in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003; 149(1):160-164.
49. Carlin C. S., Feldman S. R., Krueger J. G. 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis.// *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:859-866.
50. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor.// *J Biol Chem.* 1990; 265(14):77009-77012.
51. Caserta T. M., Knisley A. A., Tan F. K., Arnett F. C., Brown T. L.// Genotypic analysis of the TGF beta-509 allele in patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Ann Genet.* 2004; 47(4):359-363.
52. Cassia F. F., Carneiro S. C., Marques M. T., Pontes L. F., Filgueira A. L., Porto L. C. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens.// *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(3):303-10.
53. Cerwenka A., Swain S. L. TGF-beta1: immunosuppressant and viability factor for T lymphocytes.// *Microbes Infect.* 1999; 1(15):1291-1296.
54. Chandran V. Epidemiology of psoriatic arthritis.// *J Rheumatol.* 2009; 36(2):213-215.
55. Chen C. S., Lavker R. M., Rodeck U., Risse B., Jensen P. J. Use of a serum-free epidermal culture model to show deleterious effects of epidermal growth factor on morphogenesis and differentiation.// *J Invest Dermatol.* 1995; 104(1):107-112.

56. Chen L. Z., Hochwald G. M., Huang C., Dakin G., Tao H., Cheng C. Gene therapy in allergic encephalomyelitis using myelin basic protein-specific T cells engineered to express latent transforming growth factor-beta1.// *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:12516-12521.
57. Chin Y. H., Falanga V., Cai J. P. Lymphocyte adhesion to psoriatic dermal endothelium: mechanism and modulation.// *J Invest Dermatol.* 1990; 95(5):29S-31S.
58. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum.// *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26(4):314-320.
59. Chu C. Q., Field M., Abney E., Zheng R. Q., Allard. S., Feldmann M., Maini R. N. Transforming growth factor-beta 1 in rheumatoid synovial membrane and cartilage pannus junction.// *Clin Exp Immunol.* 1991; 86(3):380-386.
60. Cook P. W., Brown J. R., Cornell K. A., Pittelkow M. R. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis.// *Exp Dermatol.* 2004; 13(6):347-356.
61. Costello P. J., Winchester R. J., Curran S. A., Peterson K. S., Kane D. J., Bresnihan B., FitzGerald O. M. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven.// *J Immunol.* 2001; 166(4):2878-2886.
62. Cotter T. G. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field.// *Nat Rev Cancer.* 2009; 9(7):501-507.
63. Perrey C., Pravica V., Hutchinson K. Cytokine gene polymorphisms in psoriasis.// *Br J Dermatol.* 2001; 144(4):849-853.
64. Cueller M. L., Espinoza L. R. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis.// *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:797-809.
65. Cui X., Zeni F., Vodovitz Y., Correa-de-Araujo R., Quezado M., Roberts A., Wahl S., Danner R. L., Banks S. M., Gerstenberger E., Fitz Y., Natanson C., Eichacker P. Q. TGF- β 1 increases microbial clearance but worsens lung injury during *Escherichia coli* pneumonia in rats.// *Cytokine* 2003; 24(4):115-127.
66. Dahler A. L., Cavanagh L. L., Saunders N. A. Suppression of keratinocyte growth and differentiation by transforming growth factor beta1 involves multiple signaling pathways.// *Invest Dermatol.* 2001; 116(2):266-274.

67. Daniel P., Wagrowska-Danilewicz M., Danilewicz M., Stasikowska O., Malecka-Panas E. Transforming growth factor beta 1 and metalloproteinase-9 overexpression in colorectal cancer (CC) and adenoma.// *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22(10):1165-1172.
68. Das S., Loyd J. J., Farr P. M. Similar dose-response and persistence of erythema with broad-band and narrow-band ultraviolet B lamps.// *J Invest Dermatol* 2001; 117(5):1318-1321.
69. David M., Wong L., Flavell R., Thompson S. A., Wells A., Lerner A. C., Johnson G. R. STAT activation by epidermal growth factor (EGF) and amphiregulin. Requirement for the EGF receptor kinase but not for tyrosine phosphorylation sites or JAK1. // *J Biol Chem.* 1996; 271(16):9185-9188.
70. Davis R. J. Transcriptional regulation by MAP kinases.// *Mol Reprod Dev.* 1995; 42(4):459-467.
71. de Boer O. J., van de Loos C. M., Hamerlinck F., Bos J. D., Das P. K. Reappraisal of in situ immunophenotypic analysis of psoriasis skin: interaction of activated HLA-DR+ immunocompetent cells and endothelial cells is a major feature of psoriatic lesions.// *Arch Dermatol Res.* 1994; 286(2):87-96.
72. De Jong R. R., van Lier A. W., Ruscetti F. W., Schmitt C., Debre P., Mossalayi M. D. Differential effect of transforming growth factor- β 1 on the activation of human naive and memory CD4+ T lymphocytes.// *Int. Immunol.* 1993; 6:631-638.
73. De Luca M., Pellegrini G., Zambruno G., Marchisio P. C. Role of integrins in cell adhesion and polarity in normal keratinocytes and human skin pathologies.// *J Dermatol.* 1994; 21(11):821-828.
74. Deanne L., William M. Inhibition of the antiproliferative effect of TGF β by EGF in primary human ovarian cancer cells.// *Oncogene.* 2003; 22(30):4745-4751
75. DeCoteau J. F., Perlman R., Yankelev H., Hille M., Kadin M. E. Lodish H. F. A dominant inhibitory mutant of the type II transforming growth factor beta receptor in the malignant progression of a cutaneous T-cell lymphoma.// *Mol. Cell. Biol.* 1996; 16(7):3480-3489
76. Dennler S., Goumans M. J., Dijke P. Transforming growth factor β signal transduction.// *Journal of Leukocyte Biology* 2002; 71:731-740.

77. Dennler S., Itoh S., Vivien D., ten Dijke P., Huet S., Gauthier J. M. Direct binding of Smad3 and Smad4 to critical TGF beta-inducible elements in the promoter of human plasminogen activator inhibitor-type 1 gene.// *EMBO J.* 1998; 17(11):3091-3100
78. Dikic I. Mechanisms controlling EGF receptor endocytosis and degradation.// *Biochem Soc Trans.* 2003; 31(6):1178-1181.
79. Diluvio L., Vollmer S., Besgen P., Ellwart J. W., Chimenti S., Prinz J. C. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris.// *J Immunol.* 2006; 176(11):7104-7111.
80. Doger F. K., Dikicioglu E., Ergin F., Unal E., Sendur N., Uslu M. Nature of cell kinetics in psoriatic epidermis.// *J Cutan Pathol.* 2007; 34(3):257-263.
81. Doi H., Shibata M., Kiyokane K., Otsuki Y. Downregulation of TGF- β . isoforms and their receptors contributes to keratinocyte hyperproliferation in psoriasis vulgaris.// *J Dermatol Sci* 2003; 33(1):7-16.
82. Dong C., Flavell R. A. Th1 and Th2 cells.// *Curr Opin Hematol* 2001; 8:47-51.
83. Dosaka N., Fujita M., Tanaka T., Miyachi Y., Imamura S. Analysis of epidermal growth factor receptor gene in psoriasis.// *Dermatol.* 1989; 16(3):184-186.
84. Duffin K. C, Krueger G. G. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association.// *J Invest Dermatol.* 2009; 29(4):827-833.
85. Dustin M. L. Role of adhesion molecules in activation signaling in T lymphocytes.// *J Clin Immunol.* 2001; 21(4):258-263.
86. Edwin F., Wiepz G. J., Singh R., Peet C. R., Chaturvedi D., Bertics P. J., Patel T. B. A historical perspective of the EGF receptor and related systems.// *Methods Mol Biol.* 2006; 327:1-24.
87. Ejaz A., Iftikhar A., Iftikhar N. Patterns of psoriatic arthritis.// *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009; 19(9):553-566.
88. Elder J. T. PSORS1: linking genetics and immunology.// *J Invest Dermatol.* 2006; 126(6):1205-1206.

89. Elder J. T., Ellingsworth L. R., Fisher G. J., Voorhees J. J. Transforming growth factor-beta in psoriasis. Pathogenesis and therapy.// *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 593:218-230.
90. Elder L. T., Klein S. B., Tavakkol A., Fisher G. J., Nickoloff B. J., Voorhees J. J. Growth factor and proto-oncogene expression in psoriasis.// *J Invest Dermatol.* 1990; 95:7S-9S.
91. Eyerich S., Eyerich K., Pennino D., Carbone T., Nasorri F., Pallotta S., Cianfarani F., Odorisio T., Traidl-Hoffmann C., Behrendt H., Durham S. R., Schmidt-Weber C. B., Cavani A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling.// *J Clin Invest.* 2009; 119(12): 3573–3585.
92. Falaschi A., Abdurashidova G., Biamonti G. DNA replication, development and cancer: a homeotic connection?// *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010; 45(1):14-22.
93. Fantini M. C., Becker C., Monteleone G., Pallone F., Galle P. R., Neurath M. F. Cutting edge: TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4+CD25- T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7.// *J Immunol.* 2004; 172(9):5149-5153.
94. Farr P. M., Diffey B. L. Action spectrum for healing of psoriasis.// *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22(1):52
95. Fearon U., Griosios K., Fraser A., Reece R., Emery P., Jones P. F., Veale D. J. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis.// *J Rheumatol.* 2003; 30(2):260-268.
96. Feldman S. R., Gelfand J. M., Stein Gold L., Jones S. D. The role of topical therapy for patients with extensive psoriasis.// *Cutis.* 2007; 79(2):18-31.
97. Finch P. W., Murphy F., Cardinale I. Krueger J. G. Altered expression of keratinocyte growth factor and its receptor in psoriasis.// *Journal of Pathology* 1997; 151:1619-1628,
98. Finlay A. Y. Skin disease disability: measuring its magnitude.// *Keio J Med.* 1998; 47(3):131-134.
99. Fitch E. L., Rizzo H. L., Kurtz S. E., Wegmann K. W., Gao W., Benson J. M., Hinrichs D. J., Blauvelt A. Inflammatory skin disease in K5.hTGF-beta1 transgenic mice is not dependent on the IL-23/Th17 inflammatory pathway.// *J Invest Dermatol.* 2009; 129(10):2443-2450.

100. Flisiak I., Chodynicka B., Porebski P., Flisiak R. Association between psoriasis severity and transforming growth factor beta(1) and beta (2) in plasma and scales from psoriatic lesions.// *Cytokine*. 2002; 19(3):121-125.
101. Flisiak I., Zaniewski P., Chodynicka B. Plasma TGF-beta1, TIMP-1, MMP-1 and IL-18 as a combined biomarker of psoriasis activity.//*Biomarkers*. 2008; 13(5):549-556.
102. Fouser L. A., Wright J. F., Dunussi-Joannopoulos K., Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity.// *Immunol Rev*. 2008; 226:87-102.
103. Freedberg I. M., Tomic-Canic M., Komine M., Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle.// *J Invest Dermatol*. 2001; 116(5):633-640.
104. Friedrich M., Krammig S., Henze M., Döcke W. D., Sterry W., Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory effector type 1 immunophenotype.// *Arch Dermatol Res*. 2000; 292(10):519-521.
105. Fuhlbrigge R. C., Kieffer J. D., Armerding D., Kupper T. S. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells.// *Nature*. 1997; 389(6654):978-981.
106. Gamblicher T., Breuckmann F., Boms S., Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis.// *Journal of American Academy of Dermatologists* 2005; 53:1099-1000
107. Garaeva Z. S., Savina N. A., Kuklin V. T. Particular qualities of humoral antibacterial immunity in psoriatics.//*Kazan Medical Journal* 2001; 5:359-361.
108. Gardembas-Pain M., Ifrah N., Foussard C., Boasson M., Saint Andre J. P., Verret J. L. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation.// *Arch Dermatol*. 1990; 126(11):1523-1529.
109. Garduno J., Bhosle M. J., Balkrishnan R., Feldman S. R. Measures used in specifying psoriasis lesions, global disease and quality of life: a systematic review.// *J Dermatolog Treat*. 2007; 18(4):223-242.
110. Garioch J. J., Mackie R. M., Campbell I., Forsyth A. Keratinocyte expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) correlated with infiltration of lymphocyte function associated antigen 1 (LFA-1) positive cells in evolving allergic contact dermatitis reactions.// *Histopathology*. 1991; 19(4):351-354.

111. Giancotti F. G., Ruoslahti E. Integrin signaling.// *Science*. 1999; 285(5430):1028-1032.
112. Giannotti B., Pimpinelli N. Topical corticoids: Which drug and when?// *Drugs* 1992; 44:65-71.
113. Gilhar A., Ullmann Y., Kerner H., Assy B., Shalaginov R., Serafimovich S., Kalish R. S. Psoriasis is mediated by a cutaneous defect triggered by activated immunocytes: induction of psoriasis by cells with natural killer receptors.// *J Invest Dermatol*. 2002; 119(2):384-391.
114. Gilhar A., Yaniv R., Assy B., Serafimovich S., Ullmann Y., Kalish R. S. Fas pulls the trigger on psoriasis.// *Am J Pathol*. 2006; 168(1):170-175.
115. Gillitzer R., Wolff K., Tong D., Müller C., Yoshimura T., Hartmann A. A., Stingl G., Berger R. MCP-1 mRNA expression in basal keratinocytes of psoriatic lesions.// *J Invest Dermatol*. 1993; 101(2):127-131.
116. Giustizieri M. L., Mascia F., Frezzolini A., De Pità O., Chinni L. M., Giannetti A., Girolomoni G., Pastore S. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines.// *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(5):871-877.
117. Glick A. B., Perez-Lorenzo R., Mohammed J. Context-dependent regulation of cutaneous immunological responses by TGF β 1 and its role in skin carcinogenesis.// *Carcinogenesis* 2008; 29(1):9-14
118. Go C., Li P. X.-J. Wang Blocking Transforming Growth Factor β Signaling in Transgenic Epidermis Accelerates Chemical Carcinogenesis. A Mechanism Associated with Increased Angiogenesis// *Cancer Research* 1999; 59:2861-2868
119. Godfrey D. I., MacDonald H. R., Kronenberg M., Smyth M. J., Van Kaer L. NKT cells: what's in a name?// *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(3):231-237.
120. Gong L. B., Yang X., Zhang W. W., Li S. L., Sun S. Y. Study on the content of serum epidermal growth factor, gastric acid secretion and serum gastrin in duodenitis.// *China Nati J New Gastroenterol* 1996; 2(4):228-222
121. Goumenos D. S., Kalliakmani P., Tsakas S., Papachristou E., Vlachojannis J. G. Growth factors and apoptosis-related protein expression in human crescentic nephritis.// *Med Sci Monit*. 2008; 14(11): 43-48.
122. Gray J. D., Hirokawa M., Ohtsuka K., Horwitz. D. A. Generation of an inhibitory circuit involving CD8+ T cells, IL-2, and NK cell-derived TGF- β :

- contrasting effects of anti-CD2 and anti-CD3.// *J. Immunol.* 1998; 160:2248-2253
123. Griffin T. D., van Lattanand A., Scott E. J. Clinical and histological heterogeneity of psoriatic plaques.// *Archives of Dermatology* 1988; 124:216-220.
124. Groves R. W., Allen M. H., Barker J. N., Haskard D. O., MacDonald D. M. Endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in cutaneous inflammation.// *Br J Dermatol.* 1991; 124(2):117-123.
125. Groves, R. W., Allen M. H., Barker J. N. Vascular cell adhesion molecule-1: Expression in normal and diseased skin and regulation in vivo by interferon gamma.// *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29(1):67-77
126. Gudjonsson J. E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis.// *Clin Exp Immunol.* 2004; 135(1):1-8.
127. Guenther L., van de Kerkhof P. C., Snellman E. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial.// *Br J Dermatol* 2002; 147:316-323.
128. Hamburger A. W.; Pinnamaneni G. D. Increased epidermal growth factor receptor gene expression by gamma-interferon in a human breast carcinoma cell line.// *British journal of cancer* 1991; 64(1):64-68.
129. Hammad A. M., Youssef H. M., El-Arman M. M. Transforming growth factor beta 1 in children with systemic lupus erythematosus: a possible relation with clinical presentation of lupus nephritis.// *Lupus.* 2006; 15(9):608-612.
130. Han G., Lu S. L., Li A. G., He W., Corless C. L., Kulesz M. M., Wang X. J. Distinct mechanisms of TGF- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis during skin carcinogenesis.// *J. Clin. Invest* 2005; 115(7):1714-1723.
131. Han G., Williams C. A., Salter K., Garl J. P., Li A. G., Wang X. J. A Role for TGF β Signaling in the Pathogenesis of Psoriasis.// *Journal of Investigative Dermatology* 2010; 130:371-377.
132. Hansen L. A., Woodson R. L., Holbus S., Strain K., Lo S. Y., Yuspa H. C. The Epidermal Growth Factor Receptor Is Required to Maintain the Proliferative

- Population in the Basal Compartment of Epidermal Tumors.// *Cancer Research* 2000; 60:3328-3332.
133. Hartmane I. Psoriāze// *Rīga* 2004:95 lpp.
134. Hartmane I., Mikažāns I., Dērvēniece A., Mikažāne H. Ivdra I. Kalcipotriola lietošanas pieredze dermatoloģijas praksē Latvijā.// *RSU Zinātnisko rakstu krājums* 2002:108-111.
135. Hashimoto K. Regulation of keratinocyte function by growth factors.// *J Dermatol Sci.* 2000; 24(1):46-50.
136. Havlir D. V., Torriani F. J., Schrier R. D., Huang J. Y., Lederman M. M., Chervenak K. A., Boom W. H. Serum interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor (TNF) alpha, soluble type II TNF receptor, and transforming growth factor beta levels in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals with Mycobacterium avium complex disease.// *J Clin Microbiol.* 2001; 39(1):298-303.
137. Helander S. D., Peters M. S., Pittelkow M. R. Expression of p53 protein in benign and malignant epidermal pathologic conditions.// *J Am Acad Dermatol.* 1993; (5 Pt 1):741-748.
138. Henseler T., Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis.// *Int J Dermatol.* 2008; 47(10):1019-10123.
139. Hermans I. F., Silk J. D., Gileadi U., Salio M., Mathew B., Ritter G., Schmidt R., Harris A. L., Old L., Cerundolo V. NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells.// *J Immunol.* 2003; 171(10):5140-5147.
140. Higashiyama M., Hashimoto K., Matsumoto K., Yoshikawa K. Differential expression of transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) and EGF receptor in transitional area of psoriatic epidermis.// *Dermatol Sci.* 1994; 7(1):45-53.
141. Hofer A., Fink-Puches R., Kerl H., Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.*// 1998; 138:96-100.
142. Hofer F., Berdeaux R., Martin G. S. Ras-independent activation of Ral by a Ca(2+)-dependent pathway.// *Curr. Biol.* 1998; 8:839-842.

143. Höhler T., Grossmann S., Stradmann-Bellinghausen B., Kaluza W., Reuss E., de Vlam K., Veys E. Differential association of polymorphisms in the TNFalpha region with psoriatic arthritis but not psoriasis.// *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(3):213-218.
144. Holman D. M., Kalaaji A. N. Cytokines in dermatology.//*J Drugs Dermatol* 2006; 5:520–524.
145. Homey B., Alenius H., Müller A., Soto H., Bowman E. P., Yuan W., McEvoy L., Lauerma A. I., Assmann T., Bünemann E., Lehto M., Wolff H., Yen D., Marxhausen H., To W., Sedgwick J., Ruzicka T., Lehmann P., Zlotnik A. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation.// *Nat Med.* 2002; 8(2):157-165.
146. Homey B., Dieu-Nosjean M. C., Wiesenborn A., Massacrier C., Pin J. J., Oldham E., Catron D., Buchanan M. E., Müller A., deWaal M. R., Deng G., Orozco R., Ruzicka T., Lehmann P., Lebecque S., Caux C., Zlotnik A. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis.// *J Immunol.* 2000; 164(12):6621-6632.
147. Horwitz D. A., Gray D. K. Ohtsuka A. Role of NK cells and TGF- β in the regulation of T-cell-dependent antibody production in health and autoimmune disease.// *Microbes and Infection* 1999; 1(5):1305-1311.
148. Houle M. G., Bourgoin S., Regulation of phospholipase D by phosphorylation-dependent mechanisms.//*Biochim. Biophys. Acta* 1999; 1439:135–149.
149. Hruza L. L., Pentland A. P. Mechanisms of UV-induced inflammation.// *J Invest Dermatol* 1993; 100:35–41.
150. Huerta C., Rivero E., Rodríguez L. A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007; 143(12):1559-1565.
151. Huh Y. H., Kim S. H., Kim S. J., Chun J. S. Differentiation status-dependent regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production by epidermal growth factor via mitogen-activated protein kinase in articular chondrocytes.// *J Biol Chem.* 2003; 278(11):9691-9697.
152. Ikaheimo I., Silvennoinen-Kassinen S., Karvonen J., Jarvinen T., Tiilikainen A. Immunogenetic profile of psoriasis vulgaris: association with haplotypes A2,B13,Cw6,DR7,DQA1*0201 and A1,B17,Cw6,DR7,DQA1*0201.// *Arch Dermatol Res.* 1996; 288(2):63-67.

153. Itoh S., Itoh F., Goumans M. J., Ten Dijke P. Signaling of transforming growth factor-beta family members through Smad proteins.// *Eur J Biochem.* 2000; 267(24):6954-6967.
154. Itóh S., Landström M., Hermansson A., Itoh F., Heldin .C. H., Heldin N. E., ten Dijke P. Transforming growth factor beta1 induces nuclear export of inhibitory Smad7// *J Biol Chem.* 1998; 273(44):29195-29201.
155. Ivdra I., Hartmane I., Mikažāns I., Kolontaja I., Mikāžāne H., Dērvēniece A., Kapteine L. TGFβ-1 koncentrācijas pārmaiņas serumā, psoriāzes ārstēšanā, izmantojot kombinētu kalcipotriola un betametazona preparātu.// *RSU Zinātnisko rakstu krājums*; 2006:15-20
156. Ivdra I., Mikažāns I., Kolontaja I., Mikāžāne H., Dērvēniece A., Kapteine L. Cītokīna TGF-β1 ietekme uz proliferācijas un iekaisuma procesiem psoriāzes gadījumā.// *RSU Zinātnisko rakstu krājums*; 2004: 134-138
157. Jacobson C. C., Kimball A. B. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased.// *Br J Dermatol.* 2004; 151(2):381-387.
158. Jensen J. M., Proksch E. The skin's barrier.// *G Ital Dermatol Venereol.* 2009; 144(6):689-700.
159. Jingwu X., Ahmad A., Jones J. F., Dolcetti R., Vaccher E., Prasad U., Menezes J. Elevated Serum Transforming Growth Factor-β1 Levels in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases and Their Correlation with Virus-Specific Immunoglobulin A (IgA) and IgM. // *Journal of Virology* 2000; 74(5):2443-2446.
160. Joerger A. C., Fersht A. R. Structural biology of the tumor suppressor p53.// *Annu Rev Biochem.* 2008; 77:557-582.
161. Johnson G. L., Vaillancourt R. R., Sequential protein kinase reactionscontrolling cell growth and differentiation.// *Currently. Opinion. In Cell. Biology* 1994; 6:230-238.
162. Jost M., Huggett T. M., Kari C., Boise L. H., Rodeck U. Epidermal growth factor receptor-dependent control of keratinocyte survival and Bcl-xL expression through a MEK-dependent pathway.// *J Biol Chem.* 2001; 276(9):6320-6326.

163. Jost M., Huggett T. M., Kari C., Rodeck U. Matrix-independent survival of human keratinocytes through an EGF receptor/MAPK-kinase-dependent pathway.// *Mol Biol Cell*. 2001; 2(5):1519-1527.
164. Jost M., Kari C., Rodeck U. The EGF receptor - an essential regulator of multiple epidermal functions.// *European Journal of Dermatology* 2000; 10:505-510.
165. Joyce M. E., Jingushi S., Bolander M. E. Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair.// *Orthop Clin North Am*. 1990; 21(1):199-209.
166. Kamer, A. R., Sacks, P. G., Vladutiu A., Liebow C. EGF mediates multiple signals: dependence on the conditions.// *Int. J. Mol. Med*. 2004; 13:143-147.
167. Kane C. J., Hebda P. A., Mansbridge J. N., Hanawalt P. C. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing.// *J Cell Physiol*. 1991; 148(1):157-173.
168. Kane C. J., Knapp A. M., Mansbridge J. N., Hanawalt P. C. Transforming growth factor-beta 1 localization in normal and psoriatic epidermal keratinocytes in situ.// *J Cell Physiol*. 1990; 144(1):144-150.
169. Katugampola R. P., Lewis V. J., Finlay A. Y. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis.// *Br J Dermatol*. 2007; 156(5):945-950.
170. Kawashima K., Doi H., Ito Y., Shibata M. A., Yoshinaka R., Otsuki Y. Evaluation of cell death and proliferation in psoriatic epidermis.// *J Dermatol Sci*. 2004; 35(3):207-214.
171. Khalil N. TGF-beta: from latent to active.// *Microbes Infect*. 1999; 1(15):1255-1263.
172. Kim Y. K., Lee B. C., Ham B. J., Yang B. H., Roh S., Choi J., Kang T. C., Chai Y. G., Choi I. G. Increased transforming growth factor-beta1 in alcohol dependence.// *J Korean Med Sci*. 2009; 24(5):941-944. (abstrakts)
173. Kim Y. K., Pyo C, Choi H., Kim S., Kim T., Kim T. Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with psoriasis in the Korean population.// *Journal of Dermatological Science* 2007; 48(2):133-139.
174. King L. E., Gates R. E, Stoscheck C. M., Nanney L. B. Epidermal growth factor/transforming growth factor alpha receptors and psoriasis.// *J Invest Dermatol*. 1990; 95:10-12.

175. Klooster A. R., Bernier S. M. Tumor necrosis factor alpha and epidermal growth factor act additively to inhibit matrix gene expression by chondrocyte.// *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(1):127-138.
176. Kobayashi T., Hashimoto K., Okumura H., Asada H., Yoshikawa K. (G FAZE) Endogenous EGF-Family Growth Factors are Necessary for the Progression from the G1 to S Phase in Human Keratinocytes.// *Journal of Investigative Dermatology* 1998; 111:616-620.
177. Koçak M., Bozdoğan O., Erkek E., Atasoy P., Birol A. Examination of Bcl-2, Bcl-X and bax protein expression in psoriasis.// *Int J Dermatol.* 2003; 42(10):789-793.
178. Kolch W., Kotwaliwale A., Vass K. Janosch P. The role of Raf kinases in malignant transformation.// *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2002; 4(8):1-18.
179. Koli K.; Keski-Oja J. Vitamin D3 and Calcipotriol Enhance the Secretion of Transforming Growth Factor- β 1 and - β 2 in Cultured Murine Keratinocytes.// *Growth Factors* 1993; 8(2):153-163.
180. Kondo S., Hozumi Y., Aso K. Long-term organ culture of rabbit skin: effect of EGF on epidermal structure in vitro.// *J Invest Dermatol.*1990; 95(4):397-402.
181. Körver J. E., van Duijnhoven M. W., Pasch M. C., van Erp P. E. van de Kerkhof P. C. Assessment of epidermal subpopulations and proliferation in healthy skin, symptomless and lesional skin of spreading psoriasis.// *Br J Dermatol.* 2006; 155(4):688-94.
182. Krueger G. G. Clinical features of psoriatic arthritis.// *Am J Manag Care.* 2002; 8(6):S160-170.
183. Kulidjian A. A., Issekutz A. C., and Issekutz T. B. Differential role of E-selectin and P-selectin in T lymphocyte migration to cutaneous inflammatory reactions induced by cytokines.// *Int. Immunol* 2002; 14 (7): 751-756.
184. Kung A. W., Hui W. M., Ng E. S. Serum and plasma epidermal growth factor in thyroid disorders.// *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 127(1):52-57.
185. Langley R. G., Ellis C. N. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment.// *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(4):563-569.

186. Laouar Y., F. Sutterwala S., Gorelik L., Flavell R. A. Transforming growth factor- β controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon- γ .//*Nature Immunology* 2005; 6:600-607.
187. Larsen R., Ryder L. P., Svejgaard A., Gniadecki R. Changes in circulating lymphocyte subpopulations following administration of the leucocyte function-associated antigen-3 (LFA-3)/IgG1 fusion protein alefacept.// *Clin Exp Immunol.* 2007; 149(1):23-30.
188. Lee H. S., Kooshesh F., Sauder D. N., Kondo S. Modulation of TGF-beta 1 production from human keratinocytes by UVB.// *Exp Dermatol.* 1997; 6(2):105-110.
189. Leigh I. M., Navsaria H., Purkis P. E., McKay I. A., Bowden P. E., Riddle P. N. Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis in vivo and in vitro.// *Br J Dermatol.* 1995; 133(4):501-511.
190. Leonard W. J., Role of Jak kinases and STATs in cytokine signaltransduction.// *Int. J. Hematol.* 2001; 73:271-277.
191. Leong T. T., Fearon U., Veale D. J. Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: clues to disease pathogenesis.// *Curr Rheumatol Rep.* 2005; 7(4):325-329.
192. Letterio J. J., Roberts A. B. Regulation of immune responses by TGF- β .// *Annual Review of Immunology* 1998; 16:137-161.
193. Leung Y. Y., Tam L. S., Kun E. W., Li E. K. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity.// *J Postgrad Med.* 2007; 53(1):63-71.
194. Levitzki A. EGF receptor as a therapeutic target.// *Lung Cancer* 2003; 41:9-14.
195. Li A. G., Wang D., Feng X. H., Wang X. J. Latent TGF- β 1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder.// *The EMBO Journal* 2004; 23:1770 - 1781.
196. Li Y., Fan J., Chen M., Li W., Woodley D. T. Transforming growth factor-alpha: a major human serum factor that promotes human keratinocyte migration.// *J Invest Dermatol.* 2006; 126(9):2096-2105.
197. Long C. C., Finlay A. Y., Averill R. W. The rule of hand: 4 hand areas=2 FTU=1 g.// *Arch Dermatol* 1992; 128:1129-1130.
198. Lowes M. A., Bowcock A. M., Krueger J. G: Pathogenesis and therapy of psoriasis.// *Nature* 2007; 445:866-873.

199. Lowes M. A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L. C., Haider A. S., Bowman E. P., Krueger J. G. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells.// *J Invest Dermatol.* 2008; 128(5):1207-1121.
200. Lu L. Y., Cheng H H., Sung P. K., Yeh J. J., Shiue Y. L., Chen A. Single-nucleotide polymorphisms of transforming growth factor- β 1 gene in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus.// *The Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2004; 370(3): 135-142.
201. Luba K. M., Stulberg D. L. Chronic plaque psoriasis.// *Am Fam Physician.* 2006; 73(4):636-644.
202. Lui K. E., Panchal. A. S., Santhanagopal. A., Dixon S. J., Bernier S. M. Epidermal growth factor stimulates proton efflux from chondrocytic cells.// *J Cell Physiol.* 2002; 192(1):102-112.
203. Lundstam U, Hagg U., Bergmann Y., Sverrisdottir H., Svensson L. T., Gan L. Epidermal growth factor levels are related to diastolic blood pressure and carotid artery stiffness.// *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2007; 41(5):308-312.
204. Ma L. L., Chen P. F., Luo F. Impact of serum epidermal growth factor on progressive psoriasis vulgaris and regulation of Chinese herbal medicine for cleaving heat, cooling blood, and detoxicating on it.// *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2008; 28(8):733-735. (Abstrakts)
205. Ma S., Rao L., Freedberg I. M., Blumenberg M. Transcriptional control of K5, K6, K14, and K17 keratin genes by AP-1 and NF-kappaB family members.// *Gene Expr.* 1997; 6(6):361-370.
206. Mahon B. D., Gordon S. A., Cruz J., Cosman F. Cantorna M. T. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation.// *Journal of Neuroimmunology* 2003; 134:128-132
207. Mallon E., Bunker C. B. HIV-associated psoriasis.// *AIDS Patient Care STDS.* 2000; 14(5):239-246.
208. Mann A., Breuhahn K., Schirmacher P., Blessing M. Keratinocyte-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerates wound healing: Stimulation of keratinocyte proliferation, granulation tissue formation, and vascularization. // *J Invest Dermatol.* 2001; 117(6):1382-1390.

209. Manuyakorn W., Kamchaisatian W., Atamasirikul K., Sasisakulporn C., Direkwattanachai C., Benjaponpitak S. Serum TGF-beta1 in atopic asthma.// *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008; 26(4):185-189.
210. Marchisio P. C., Bondanza S., Cremona O., Cancedda R., De Luca M. Polarized expression of integrin receptors (alpha 6 beta 4, alpha 2 beta 1, alpha 3 beta 1, and alpha v beta 5) and their relationship with the cytoskeleton and basement membrane matrix in cultured human keratinocytes.// *J Cell Biol.* 1991; 112(4):761-773.
211. Mascia F., Mariani V., Pastore G., Pastore S. Blockade of the EGF Receptor Induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation.// *American Journal of Pathology.* 2003; 163:303-312.
212. Massagué J. How cells read TGF-beta signals.// *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000; 1(3):169-178.
213. Massagué J. TGF-beta signal transduction.// *Annu Rev Biochem.* 1998; 67:753-791
214. Massagué J. The transforming growth factor-beta family.// *Annu Rev Cell Biol.* 1990; 6:597-641.
215. Massagué J., Cheifetz S., Laiho M., Ralph D. A., Weis F. M., Zentella A. Transforming growth factor-beta.// *Cancer Surv.* 1992; 12:81-103.
216. Massagué J., Chen Y. G. Controlling TGF-beta signaling.// *Genes Dev.* 2000; 14(6):627-644.
217. Matsubara T., Umezawa Y., Tsuru S., Motohashi T., Yabuta K., Furukawa S. Decrease in the concentrations of transforming growth factor-beta 1 in the sera of patients with Kawasaki disease.// *Scand J Rheumatol.* 1997; 26(4):314-317.
218. Mauviel A. Transforming growth factor-beta signaling in skin: stromal to epithelial cross-talk.// *J Invest Dermatol.* 2009; 129(1):7-9.
219. McFadden J. P.; Baker B. S.; Powles A. V.; Fry L. Psoriasis and Streptococci: the Natural Selection of Psoriasis Revisited.// *The British Journal of Dermatology* 2009; 160(5):929-937.
220. Mehic D., Bakiri L., Ghannadan M., Wagner E. F., Tschachler E. Fos and jun proteins are specifically expressed during differentiation of human keratinocytes.// *J Invest Dermatol.* 2005; 124(1):212-220.
221. Meier M., Sheth P. B. Clinical spectrum and severity of psoriasis.// *Curr Probl Dermatol.* 2009; 38:1-20.

222. Menter A., Gottlieb A., Feldman S. R., Van Voorhees A. S., Leonardi C. L., Gordon K. B., Lebwohl M., Koo J. Y., Elmets C. A., Korman N. J., Beutner K. R., Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics.// *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(5):826-50.
223. Mieliauskaite D.; Venalis P., Dumalakiene I., Venalis A., Distler J. Relationship between serum levels of TGF- β 1 and clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis.// *Autoimmunity* 2009; 42(4):356-358.
224. Milde P., Hauser <http://www.nature.com/jid/journal/v97/n2/abs/5612409a.html> - aff1 U., Simon, Mall G., Ernst V., Haussler M. R., Frosch P., Rauterberg T. Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in normal and psoriatic skin.// *Journal of Investigative Dermatology* 1991; 97:230-239.
225. Miller L. S., Sørensen O. E., Liu P. T., Jalian H. R., Eshtiaghpour D., Behmanesh B. E., Chung W., Starner T. D., Kim J., Sieling P. A., Ganz T., Modlin R. L. TGF- α regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes.// *J Immunol.* 2005; 174(10):6137-6143.
226. Mills K. H. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection?// *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(11):841-855.
227. Molès J. P., Theillet C., Basset-Sèguin N., Guilhou J. J. Mutation of the tumor suppressor gene TP53 is not detected in psoriatic skin.// *J Invest Dermatol.* 1993; 101(1):100-102.
228. Monaco C., Andreakos E., Kiriakidis S., Feldmann M., Paleolog E. Cell-mediated signalling in immune, inflammatory and angiogenic processes: the cascade of events leading to inflammatory diseases.// *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004; 3(1):35-42.
229. Moustakas A., Souchelnytskyi S., Heldin C. H. Smad regulation in TGF- β signal transduction. *J Cell Sci.* 2001; 114(24):4359-4369.
230. Nakao A., Imamura T., Souchelnytskyi S., Kawabata M., Ishisaki A., Oeda E., Tamaki K., Hanai J., Heldin C. H., Miyazono K., ten Dijke P. TGF- β receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4.// *EMBO J.* 1997; 16(17):5353-5362.

231. Neirinckx R. D. Treatment of psoriasis through down-regulation of the EGF-receptor with topically-applied EGF 2006
<http://www.freepatentsonline.com/7015199.html>
232. Nickoloff B. J. Keratinocytes regain momentum as instigators of cutaneous inflammation.// *Trends Mol Med.* 2006; 12(3):102-106.
233. Nickoloff B. J., Bonish B., Huang B. B., Porcelli S. A. Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system.// *J Dermatol Sci.* 2000; 24(3):212-225.
234. Nickoloff B. J., Turka L. A. Keratinocytes and the Danger Model.// *Science.* 1996; 273(5281):1479b-1480b.
235. Nickoloff B. J., Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis.// *Am J Pathol.* 1999; 155(1):145-158.
236. Nickoloff B. J., Griffiths C. E. Lymphocyte trafficking in psoriasis: a new perspective emphasizing the dermal dendrocyte with active dermal recruitment mediated via endothelial cells followed by intra-epidermal T-cell activation// *Journal of Investigative Dermatology* 1990; 95:35-37.
237. Norris D. A., Lyons B., Middleton M. H., Yohn J. Y., Kashihara-Sawami M. Ultraviolet radiation can either suppress or induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on the surface of cultured human keratinocytes.// *J Invest Dermatol* 1999; 95:132-138.
238. Nuñez G., Clarke M. F. The Bcl-2 family of proteins: regulators of cell death and survival.// *Trends Cell Biol.* 1994; 4(11):399-403.
239. Ogiso H., Ishitani R., Nureki O., Fukai S., Yamanaka M., Kim J. H., Saito K., Sakamoto A., Inoue M., Shirouzu M., Yokoyama S. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. // *Cell.* 2002; 110(6):775-787.
240. Ohsugi I., Imamura O., Satoh M., Sugawara M., Goto M., Sugimoto M.; Furuichi Y. Overexpression of mRNAs of TGF β -1 and related genes in fibroblasts of Werner syndrome patients.// *Mechanisms of Ageing and Development* 2000; 115(3):189-198.
241. Ohtsuka K.; Gray J. D.; Stimmler M. M. The relationship between defects in lymphocyte production of transforming growth factor- β 1 in systemic lupus erythematosus and disease activity or severity.// *Lupus* 1999; 8:90-94.

242. Oksvold M. P., Huitfeldt H. S., Østvold A. C., Skarpen E. UV induces tyrosine kinase-independent internalisation and endosome arrest of the EGF receptor.// *Journal of Cell Science* 2002; 115:793-803.
243. Orkowski T. A., Letterio J. J., Mackall C. L., Saitoh A., Wang X. J., Roop D. R., Gress E. R., Udey M. C. A role for TGFbeta1 in langerhans cell biology. Further characterization of the epidermal Langerhans cell defect in TGFbeta1 null mice.// *J Clin Invest.* 1997; 100(3):575-581.
244. Oukka M. Interplay between pathogenic Th17 and regulatory T cells.// *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(3):87-90.
245. Oyama N., Iwatsuki K., Satoh M., Akiba H., Kaneko F. Demal fibroblasts are one of the therapeutic targets for topical application of 1 α , 25 -dihydroxyvitamin D3, the possible involvement of transforming growth factor - β induction.// *British Journal of Dermatology* 2000; 143:1140-1148.
246. Ozawa M., Ferenci K., Kikuchi T., Cardinale I., Austin L. M., Coven T. R., Burack L. H., Krueger J. G. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions.// *J Exp Med* 1999; 189:711-718
247. Ozawa M., Terui T., Tagami H. Localization of IL-8 and complement components in lesional skin of psoriasis vulgaris and pustulosis palmaris et plantaris.// *Dermatology.* 2005; 211(3):249-255.
248. Pancewicz S. A., Izycka A., Klibingat M., Zajkowska J. M., Swierzbńska-Pijanowska R., Kondrusik M., Grygorczuk S. S., Izycki T., Hermanowska-Szpakowicz T. Transforming growth factor beta, metalloproteinase 2 and its tissue inhibitor 2 in the serum from patients with early and late boreliosis.// *Pol Merkur Lekarski.* 2008; 25(150):495-499.
249. Pardali K., Kurisaki A., Morén A., ten Dijke P., Kardassis D., Moustakas A. Role of Smad proteins and transcription factor Sp1 in p21(Waf1/Cip1) regulation by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem.* 2000; 275(38):29244-29256.
250. Pasonen-Seppänen S., Karvinen S., Törrönen K., Hyttinen J. M., Jokela T., Lammi M. J., Tammi M. I., Tammi R. EGF upregulates, whereas TGF-beta downregulates, the hyaluronan synthases Has2 and Has3 in organotypic keratinocyte cultures: correlations with epidermal proliferation and differentiation.// *J Invest Dermatol.* 2003; 120(6):1038-1044.

251. Pastore S., Cavani A., Girolomoni G. Epidermal cytokine and neuronal peptide modulation of contact hypersensitivity reactions.// *Immunopharmacology*. 1996; 31(2-3):117-130.
252. Paukkonen K., Naukkarinen A., Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8 + T cells and CD11c + macrophages into the epidermis.// *Arch Dermatol Res*. 1992; 284(7):375-379.
253. Pauls K., Schön M., Kubitza R. C., Homey B., Wiesenborn A., Lehmann P., Ruzicka T. Parker C. M., Schön M. P. Role of integrin alphaE(CD103)beta7 for tissue-specific epidermal localization of CD8+ T lymphocytes.// *J Invest Dermatol*. 2001; 117(3):569-575.
254. Pellegrini G., De Luca M., Orecchia G., Balzac F., Cremona O., Savoia P., Cancedda R., Marchisio P. C. Expression, topography, and function of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin.// *J Clin Invest*. 1992; 89(6):1783-1795.
255. Pène J., Chevalier S., Preisser L., Vénéreau E., Guilleux M. H., Ghannam S., Molès J. P., Danger Y., Ravon E., Lesaux S., Yssel H., Gascan H. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes.// *J Immunol*. 2008; 180(11):7423-7430.
256. Petzelbauer P., Pober J. S., Keh A., Braverman I. M. Inducibility and expression of microvascular endothelial adhesion molecules in lesional, perilesional, and uninvolved skin of psoriatic patients.// *Invest Dermatol*. 1994; 103(3):300-305.
257. Peus D., Hamacher L., Pittelkow M. R. EGF-receptor tyrosine kinase inhibition induces keratinocyte growth arrest and terminal differentiation.// *J Invest Dermatol*. 1997; 109(6):751-756.
258. Piepkorn M., Pittelkow M. R., Cook P. W. Autocrine regulation of keratinocytes: the emerging role of heparin-binding, epidermal growth factor-related growth factors.// *J Invest Dermatol*. 1998; 111(5):715-721
259. Piepkorn M. Overexpression of amphiregulin, a major autocrine growth factor for cultured human keratinocytes, in hyperproliferative skin diseases. *Am J Dermatopathol*. 1996; 18(2):165-171.

260. Pietrzak A., Zalewska A., Chodorowska G., Nockowski P., Michalak-Stoma A., Osemlak P., Krasowska D. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis.// *Folia Histochem Cytobiol.* 2008; 46(1):11-21.
261. Poumay Y., Mitev V. Members of the EGF receptor family in normal and pathological epidermis. *Folia Med (Plovdiv)*// 2009; 51(3):5-17.
262. Pouyssegur J., Volmat V., Lenormand P. Fidelity and spatiotemporal control in MAP kinase (ERKs) signalling, *Biochem.Pharmacol.*// 2002; 64:755-763.
263. Prud'homme G. J., Piccirillo C. A. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF-beta1) in autoimmune diseases.// *J Autoimmun.* 2000; 14(1):23-42.
264. Quan T., He T., Kang S., Voorhees, J. J., Fishe G. J. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin.// *J. Invest Dermatol* 2002; 119:499-506
265. Raghunath M., Unsöld C., Kubitscheck U., Bruckner-Tuderman L., Peters R., Meuli M. The cutaneous microfibrillar apparatus contains latent transforming growth factor-beta binding protein-1 (LTBP-1) and is a repository for latent TGF-beta1.// *J. Invest Dermatol.* 1998; 111(4):559-564.
266. Rahman P., Elder J. T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis.// *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(2):37-39.
267. Ravitz M. J. Cyclin-dependent kinase regulation during G1 phase and cell cycle regulation // *Adv Cancer Res* 1997; 71:165-207
268. Reuter J. A., Ortiz-Urda S., Kretz M., Garcia J., Scholl F. A., Pasmooij A. M., Cassarino D., Chang H. Y., Khavari P. A. Modeling inducible human tissue neoplasia identifies an extracellular matrix interaction network involved in cancer progression.// *Cancer Cell.* 2009; 15(6):477-488.
269. Roberts A .B., Sporn M. B., Assoian R. K., Smith J. M., Roche N. S., Wakefield L. M., Heine U. I., Liotta L. A., Falanga V., Kehrl J. H. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83(12):4167-4171.
270. Rodeck U., Jost M., Kari C., Shih D. T., Lavker R. M., Ewert D. L., Jensen P. J. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival// *Journal of Cell Science* 1997; 110(2):113-121.

271. Rodeck U., Jost M., DuHadaway J., Kari C., Jensen P. J., Risse B., Ewert D. L. Regulation of Bcl-xL expression in human keratinocytes by cell-substratum adhesion and the epidermal growth factor receptor.// *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(10):5067-5072.
272. Roepstorff K., Grandal M. V., Henriksen L., Louise S., Knudsen J., Lerdrup M., Grøvdal L., Willumsen B. M., van Deurs B. Differential effects of EGFR ligands on endocytic sorting of the receptor.// *Traffic*. 2009; 10(8):1115–1127.
273. Romagnani S. T. Cell subsets (Th1 versus Th2).// *AnnAllergy Asthma Immunol* 2000; 85:9–18;
274. Rubtsov Y. P., Rudensky A. Y. TGF beta signalling in control of T-cell-mediated self-reactivity.// *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(6):443-453.
275. Ruoslahti E. Integrins.// *J Clin Invest*. 1991; 87(1):1-5.
276. Saklatvala J. Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res*. 2002; 4(3):146–150.
277. Salomon, D. S., Brandt R., Ciardiello F., Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies.// *Crit.Rev. Oncol. Hematol*. 1995; 19:183–232.
278. Saltis J. TGF-beta: receptors and cell cycle arrest.// *Mol Cell Endocrinol*. 1996; 116(2):227-232.
279. Sánchez-Vizcaíno E., Vehí C., Campreciós G., Morcillo C., Soley M., Ramírez I. Heparin-binding EGF-like growth factor in human serum. Association with high blood cholesterol and heart hypertrophy// *Growth Factors*. 2010; 28(2):98-103.
280. Santamaria-Babí L. F. CLA(+) T cells in cutaneous diseases.// *Eur J Dermatol*. 2004; 14(1):13-18.
281. Satoh K., Kikuchi S., Sekimata M., Kabuyama Y., Homma M. K., Homma Y. Involvement of ErbB-2 in rheumatoid synovial cell growth.// *Arthritis Rheum*. 2001; 44(2):260-265.
282. Scarpa M., Bortolami M., Morgan S., Kotsafti A., Ferraro S., Ruffolo C. TGF- β 1 and IGF-1 production and recurrence of Crohn's disease after ileo-colonic resection // *Journal of Surgical Research* 2009; 152(1):26-34.
283. Schiemann W. P., Pfeifer W. M., Levi E., Kadin M. E., Lodish H. F. A deletion in the gene for transforming growth factor type I receptor abolishes growth

- regulation by transforming growth factor in a cutaneous T-cell lymphoma.// *Blood* 1999; 94(8):2854-2861.
284. Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor.// *Cell* 2002; 110:669–672.
285. Schmiegel W., Roeder C., Schmielau J., Rodeck U., Kalthoff H. Tumor necrosis factor alpha induces the expression of transforming growth factor alpha and the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer cells.// *PNAS* 1993;. 90(3):863-867.
286. Schmitt J., Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis.// *Dermatology*. 2005; 210(3):194-199.
287. Schön M. P., Zollner T. M., Boehncke W. H. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders.// *J Invest Dermatol*. 2003; 121(5):951-962.
288. Sebok B., Bonnekoh B., Vetter R., Schneider I., Gollnick H., Mahrle G. The antipsoriatic dimethyl-fumarate suppresses interferon-gamma -induced ICAM-1 and HLA-DR expression on hyperproliferative keratinocytes. Quantification by a culture plate-directed APAAP-ELISA technique.// *Eur J Dermatol*. 1998; 8(1):29-32.
289. Segaeert S., Tabernerero J., Chosidow O., Dirschka T., Elsner J., Mancini L., Maughan T., Morere J. F., Santoro A., Sobrero A., Van Cutsem E., Layton A. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies.// *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005; 3(8):599-606.
290. Segre J. A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders.// *J. Clin Invest*. 2006; 116(5):1150-1588.
291. Sellheyer K., Bickenbach J. R., Rothnagel J. A. Inhibition of skin development by overexpression of transforming growth factor β 1 in the epidermis of transgenic mice.// *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:5237–5241.
292. Semlali A., Jacques E., Plante S., Biardel S., Milot J., Laviolette M., Boulet L. P., Chakir J. TGF-beta suppresses EGF-induced MAPK signaling and proliferation in asthmatic epithelial cells.// *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008; 38(2):202-208.

293. Shaulian E., Karin M. AP-1 in cell proliferation and survival.// *Oncogene* 2001; 20(19):2390-2400.
294. Shen L., Smith J. M., Shen Z., Eriksson M., Sentman C., Wira C. R. Inhibition of human neutrophil degranulation by transforming growth factor-beta1.// *Clin Exp Immunol.* 2007; 149(1):155-161.
295. Shi Y., Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus.// *Cell.* 2003; 113(6):685-700.
296. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., Kulski J. K. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease.// *J Hum Genet.* 2009; 54(1):15-39.
297. Shilo B. Z. Regulating the dynamics of EGF receptor signaling in space and time.// *Development* 2005; 132:4017-4027.
298. Shirakata Y., Kishimoto J., Tokumaru S., Yamasaki K., Hanakawa Y., Tohyama M., Sayama K., Hashimoto K. Epiregulin, a member of the EGF family, is over-expressed in psoriatic epidermis.// *Journal of Dermatological Science* 2007; 45:69-72.
299. Shull M. M., Ormsby I., Kier A. B., Pawlowski S., Diebold R. J., Yin M., Allen R., Sidman C., Proetzel G., Calvin D. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease.// *Nature.* 1992; 359(6397):693-699.
300. Stadnicki A., Machnik G., Klimacka-Nawrot E., Wolanska-Karut A., Labuzek K. Transforming growth factor-beta1 and its receptors in patients with ulcerative colitis.// *Int Immunopharmacol.* [javascript:AL_get\(this, 'jour', 'Int Immunopharmacol.'\);](#)2009; 9(6):7661-7666.
301. Stamos J. J., Sliwkowski M. X., Eigenbrot C. Structure of the Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Domain Alone and in Complex with a 4-Anilinoquinazoline Inhibitor.// *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277:46265-46272.
302. Stoll M. L., Nigrovic .P A. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature. *Clin Dev Immunol.* 2006; 13(2-4):377-380.
303. Su H., Ye D. Q., Wang B. L, Fang X. H., Chen J., Wang Q., Li W. X., Zhang N. Transforming growth factor-beta1-induced CD4+CD25+ regulatory T cells in vitro reverse and prevent a murine lupus-like syndrome of chronic graft-versus-host disease.// *Br J Dermatol.* 2008; 158(6):1197-1209

304. Suda A., Saito N., Seshimo A., Kameoka S., Kobayashi M. Examination of transforming growth factor beta1 expression in the serum and tumor tissue of gastric cancer.// *Int Surg.*2002; 94(2):182-188.
305. Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E., Garaczi E., Shimada S., Stevens S. R., McCormick T. S., Cooper K. D. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation.// *J Immunol.* 2005; 174(1):164-173.
306. Sullivan T, Benjamin C.G, Kempf P. W, Deeken J F. Cetuximab in the treatment of rheumatoid arthritis.// *Journal of Clinical Rheumatology* 2010; 16(1): 32-33
307. Sun L., Carpenter G., Epidermal growth factor activation of NFkappaBis mediated through IkappaBalpha degradation and intracellular free calcium.// *Oncogene*; 1998; 16:2095–2102
308. Sutter T. R., Sutter C.H.; Combined use of egf pathway inhibitors and differentiation promoting compounds 2007
<http://www.faqs.org/patents/app/20080269339.html>
309. Szabo G., Verma B. K., Fogarasi M., Catalano D. E. Induction of transforming growth factor-beta and prostaglandin E2 production by ethanol in human monocytes.// *J Leukoc Biol.* 1992; 52(6):602-610.
310. Tada Y., Asahina A., Fujita H., Mitsui H., Torii H., Watanabe T., Tamaki K. Differential effects of LPS and TGF- β on the production of IL-6 and IL-12 by Langerhans cells, splenic dendritic cells, and macrophages.// *Cytokine* 2004; 25(4):155-161
311. Tadaki D., Niyogi K. Epidermal growth factor: Cellular and molecular function.// *Growth Factors and Cytokines in Health and Disease* 1996; 1(1):85-121
312. Taihao Q., Tianyuan H., Sewon K., Voorhees J. J., Fisher G. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor β /Smad pathway in human skin in vivo.// *Journal of investigative dermatology* 2002;119:499-506
313. Takahara M., Kishibe K., Nozawa H., Harabuchi Y. Increase of activated T-cells and up-regulation of Smad7 without elevation of TGF-beta expression in tonsils from patients with pustulosis palmaris et plantaris.// *Clinical Immunology* 2005; 115(2): 192-199

314. Takeuchi K., Ito F. EGF receptor in relation to tumor development: molecular basis of responsiveness of cancer cells to EGFR-targeting tyrosine kinase inhibitors.// *FEBS J.* 2010; 277(2):316-326
315. Tassioulas I., Duncan S. R., Centola M., Theofilopoulos A. N., Boumpas D. T. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis.// *Hum Immunol.* 1999; 60(6):479-491.
316. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study.// *Arthritis Rheum.* 2006; 54(8):2665-2673.
317. Ten Dijke P., Goumans M. J., Itoh F., Itoh S. Regulation of cell proliferation by Smad proteins.// *J Cell Physiol* 2002; 191:1-16
318. Teraki Y., Shiohara T. Preferential expression of $\alpha E\beta 7$ integrin (CD103) on CD8+ T cells in the psoriatic epidermis: regulation by interleukins 4 and 12 and transforming growth factor- β .// *British Journal of Dermatology* 2002; 147:1118-1126
319. Terui T., Aiba S., Kato T., Tanaka T., Tagami H. HLA-DR antigen expression on keratinocytes in highly inflamed parts of psoriatic lesions.// *Br J Dermatol.* 1987; 116(1):87-93
320. Todorovic V., Jurukovski V., Chen Y., Fontana L., Dabovic B., Rifkin D. B. Latent TGF- β binding proteins // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37:38-41
321. Tomic-Canic M., Komine M., Freedberg I. M., Blumenberg M. Epidermal signal transduction and transcription factor activation in activated keratinocytes.// *J Dermatol Sci.* 1998; 17(3):167-181
322. Tonel G. Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells--recent insights into psoriasis pathogenesis.// *Int J Biochem Cell Biol.* 2009; 41(5):963-968.
323. Torre D., Tambini R., Aristodemo S., Gavazzeni G., Goglio A., Cantamessa C., Pugliese A., Biondi G. Anti-inflammatory response of IL-4, IL-10 and TGF-beta in patients with systemic inflammatory response syndrome.// *Mediators Inflamm.* 2000; 9(3-4): 193-195
324. Travers J. B., Hamid Q. A., Norris D. A., Kuhn C., Giorno R. C., Schlievert P. M., Farmer E. R., Leung D. Y. Epidermal HLA-DR and the enhancement of

- cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis.// *J Clin Invest.* 1999; 104(9):1181-1189.
325. Trefzer U., Hofmann M., Sterry W, Asadullah K. Cytokine and anticytokine therapy in dermatology.//*Expert Opin Biol Ther* 2003; 3:733-743.
326. Tridandapani S., Wardrop R., Baran C. P., Wang Y., Opalek J. M., Caligiuri M. A., Marsh C. B. TGF-beta 1 suppresses [correction of supresses] myeloid Fc gamma receptor function by regulating the expression and function of the common gamma-subunit. *J Immunol.* 2003;170(9):4572-4577.
327. Teibe U.; Berķis U. Varbūtību teorija un statistika//*Izdev. Rīga RSU* 2001:3-9 lpp.
328. Ulloa L., Doody J., Massague J. Inhibition of transforming growth factor- β /SMAD signalling by the interferon- γ /STAT pathway.// *Nature* 1999; 397: 710-713
329. Uribe J. M, McCole D. F, Barrett K. E. Interferon-gamma activates EGF receptor and increases TGF-alpha in T84 cells: implications for chloride secretion.// *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 283(4):923-931.
330. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis.// *Clin Dermatol.* 2007;25(6):563-567.
331. Van de Kerkhof P. C. Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms.// *Br J Dermatol.* 1995; 132(5):675-682.
332. Van de Kerkhof P. C., Rulo H. F., van Pelt J. P., van Vlijmen-Willems I. M., De Jong E. M. Expression of endoglin in the transition between psoriatic uninvolved and involved skin.// *Acta Derm Venereol.* 1998; 78(1):19-21.
333. Van de Kerkhof P. C., Van Erp P. E. The role of epidermal proliferation in the pathogenesis of psoriasis.// *Skin Pharmacol.* 1996; 9(6):343-354.
334. Van de Kerkhof P. C.Reduction of epidermal abnormalities and inflammatory changes in psoriatic plaques during treatment with vitamin D3 analogs.// *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996; 1(1):78-81.
335. Van Erp P. E., Boezeman J. B., Brons P. P. Cell cycle kinetics in normal human skin by in vivo administration of iododeoxyuridine and application of a differentiation marker--implications for cell cycle kinetics in psoriatic skin.// *Anal Cell Pathol.* 1996; 11(1):43-54.

336. Van Erp P. E., De Mare S., Rijzewijk J. J., Van de Kerkhof P. C., Bauer F. W. A. Sequential double immunoenzymic staining procedure to obtain cell kinetic information in normal and hyperproliferative epidermis.// *Histochem J.* 1989;21(6):343-347.
337. Van Ruissen F., van Erp P. E., de Jongh G. J., Boezeman J. B., van de Kerkhof P. C., Schalkwijk J. Cell kinetic characterization of growth arrest in cultured human keratinocytes // *Journal of Cell Science* 1994; 107(8):2219-2228
338. Varani J, Lateef H., Fay K., Elder J. T. Antagonism of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase ameliorates the psoriatic phenotype in organ-cultured skin.// *Skin Pharmacol Physiol.* 2005; 18(3):123-131.
339. Veal C. D., Capon F., Allen M. H., Heath E. K., Evans J. C., Jones A., Patel S., Burden D., Tillman D., Barker J. N., Trembath R. C. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus.// *Am J Hum Genet.* 2002; 71(3):554-564.
340. Vissers W. H., Arndtz C. H., Muys L., Van Erp P. E., de Jong E. M., van de Kerkhof P. C. Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late.// *Br J Dermatol.* 2004; 150(5):852-859.
341. Vollmer S., Menssen A., Prinz J. C. Dominant lesional T cell receptor rearrangements persist in relapsing psoriasis but are absent from nonlesional skin: evidence for a stable antigen-specific pathogenic T cell response in psoriasis vulgaris.// *J Invest Dermatol.* 2001; 117(5):1296-12301
342. Wahl S. M., Hunt D. A., Wakefield L. M., McCartney-Francis N., Wahl L. M., Roberts A. B., Sporn M. B. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production.// *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84(16): 5788.-5792.
343. Wang D., Feng X. H., Wang X. J. Latent TGFbeta1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder.// *EMBO J;* 2004; 23(8):1770-1781
344. Wang H., Kochevar I. E. Involvement of UVB-induced reactive oxygen species in TGF-beta biosynthesis and activation in keratinocytes.// *Free Radic Biol Med.* 2005; 38(7):890-897.

345. Wang X.-J., Greenhalgh D. A., Bickenbach J. R., Jiang A., Bundman D. S., Krieg T., Derynck R., Roop D. R. Expression of a dominant-negative type II transforming growth factor b (TGF- β) receptor in the epidermis of transgenic mice blocks TGF- β -mediated growth inhibition.// *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa* 1997; 94:2386-2391
346. Wang Y. N, Chang W. C. Induction of disease-associated keratin 16 gene expression by epidermal growth factor is regulated through cooperation of transcription factors Sp1 and c-Jun. *Biol Chem.* 2003; 278(46):45848-4857
347. Weinstein G. D., White G. M. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 454-459.
348. Widom R. L. Regulation of matrix biosynthesis and degradation in systemic sclerosis.// *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12(6):534-539.
349. Wilson S. B., Delovitch T. L. Janus-like role of regulatory iNKT cells in autoimmune disease and tumour immunity.// *Nat Rev Immunol.* 2003 ; 3(3):211-222.
350. Wolf R., Ruocco V. Triggered psoriasis.// *Adv Exp Med Biol* 1999; 455(23):221-225.
351. Woods A. C., Mant M. J. Amelioration of severe psoriasis with psoriatic arthritis for 20 years after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.// *Ann Rheum Dis.* 2006 May;65(5):697.
352. Wrone-Smith T., Johnson T., Nelson B., Boise L.H., Thompson C. B., Núñez G., Nickoloff B. J. Discordant expression of Bcl-x and Bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo.// *Am J Pathol.* 1995; 146(5):1079-1088.
353. Wrone-Smith T., Nickoloff B. J. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis.// *J Clin Invest.* 1996; 98(8):1878-1887.
354. Xiao H., Lei H., Qin S., Ma K., Wang X. TGF-beta1 expression and atrial myocardium fibrosis increase in atrial fibrillation secondary to rheumatic heart disease. // *Clin Cardiol.* 2010; 33(3):149-56.
355. Yamada A., Saito N., Kameoka S., Kobayashi M. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF) expression in gastric cancer. // *Hepatogastroenterology.* 2007;54(76):1049-52.

356. Yamamoto T., Nishioka K. Alteration of the expression of Bcl-2, Bcl-x, Bax, Fas, and Fas ligand in the involved skin of psoriasis vulgaris following topical anthralin therapy.// *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003; 16(1):50-58.
357. Yano S., Banno T., Walsh R., Blumenberg M. Transcriptional responses of human epidermal keratinocytes to cytokine interleukin-1.// *J Cell Physiol.* 2008 ;214(1):1-13.
358. Yener S., Comlekci A., Akinci B., Akan P., Demir T., Bayraktar F., Yesil S. Serum transforming growth factor-beta 1 levels in normoalbuminuric and normotensive patients with type 2 diabetes. Effect of metformin and rosiglitazone. // *Hormones (Athens).* 2008; 7(1):70-76.
359. Yohn J. J, Weston W. L. Topical glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol* 1990; 2:31-63.
360. Yokosuka T., Saito T. The immunological synapse, TCR microclusters, and T cell activation.// *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010; 340:81-107.
361. Yu H., Mrowietz U., Seifert O. Downregulation of SMAD2, 4 and 6 mRNA and TGFbeta receptor I mRNA in lesional and non-lesional psoriatic skin.// *Acta Derm Venereol.* 2009; 89(4):351-356.
362. Zaher H., Shaker O. G., El-Komy M. H., Tawdi A. E., Fawzi M., Kadry D. Serum and tissue expression of transforming growth factor beta 1 in psoriasis.// *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(4):406-409.
363. Zelickson, B. D., Muller, S. A. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases.// *Arch Dermatol.* 1991; 127(9):1339-1345.
364. Zhang K., Li X., Yin G., Liu Y., Niu X., Hou R. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with a family history of the disorder.// *Br J Dermatol.* 2008; 158(2):298-305.
365. Zheng Z. S., Rong Z. C., Prystowsky J. H. UVB radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor, decreases EGF binding and blocks EGF induction of ornithine decarboxylase gene expression in SV40-transformed human keratinocytes.// *Experimental Dermatology* 1993; 2(6):257-265.
366. Zhu H. J., Iaria J., Sizeland A. M. Smad7 differentially regulates transforming growth factor beta-mediated signaling pathways.// *J Biol Chem.* 1999; 274(45):32258-32264.

367. Zielinski R., Przytycki P. F, Zheng J. The crosstalk between EGF, IGF, and Insulin cell signaling pathways - computational and experimental analysis.// BMC Systems Biology 2009; 3:88-97.
368. Zorzou M. P., Stratigos A., Efstathiou E., Bamias A. Exacerbation of Psoriasis after Treatment with an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor.// Acta Dermato-Venereologica 2004; 84(4):308-309.

15. Pielikums

15.1. Publikācijas par pētījuma tēmu:

1. I. Hartmane, I. Mikažāns, A. Dērveniece, E. Strode, I. Ivdra. Keratinization disorders in psoriasis and treatment possibility with 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogue calcipotriol.// Proceedings of the Latvian Academy of Sciences.2001,4(55):137-143.
2. I. Ivdra, A. Dērveniece, I. Mikažāns, E. Strode, K. Rozniece. Zināmie psoriāzes imunopatoloģiskie procesi un to mijiedarbība.// Latvijas Ārstu Žurnāls. 2001,10:21-24
3. I. Ivdra, I. Mikažāns, A. Dērveniece, E. Strode, K.Rozniece. TGFβ citokīnu loma dažādu ādas slimību patoģenēzē, to aktivitātes korekcijas iespējas.// Latvijas Ārstu Žurnāls. 2001,11:44-46.
4. I. Hartmane, I. Mikažāns, A. Dērveniece, H. Mikažāne, I. Ivdra. Kalcipotriola lietošanas pieredze dermatoloģijas praksē Latvijā.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2002:108-111
5. I. Ivdra, I. Hartmane, I. Mikažāns, H. Mikažāne, A. Dērveniece. Citokīna TGF-β1 ietekme uz proliferācijas un iekaisuma procesiem psoriāzes gadījumā.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2003:134-138
6. I. Mikažāns, I. Ivdra, I. Hartmane, A. Dērveniece. Citokīna TGF-β1 loma sklerodermijas patoģenēzē.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2003:139-143
7. I. Ivdra, I. Mikažāns, I. Kolontaja, H. Mikāžāne, A. Dērveniece, L. Kapteine. TGFβ-1 koncentrācijas pārmaiņas serumā psoriāzes ārstēšanā. izmantojot kombinētu kalcipotriola un betametazona preparātu.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2005:15-20
8. I. Hartmane, I. Mikažāns, I. Ivdra, A. Dērveniece. Alterations in immune system influencing proliferative and inflammatory processes in psoriatic skin.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2006:12-15
9. I. Ivdra, I. Hartmane, I. Mikažāns. EGF un tam atbilstošā receptora ietekme uz keratinocītu proliferāciju un diferenciāciju psoriāzes gadījumā.// Latvijas

Universitātes zinātnisko rakstu krājums „Medicīna” 2010 (Pieņemts publicēšanai).

10. I. Ivdra, I. Mikažāns, I. Hartmane. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā slimniekiem ar smagi noritošām psoriāzes formām atšķirīgas patoģenētiskās iedarbības ārstēšanas metožu ietekmē.// RSU Zinātnisko rakstu krājums (Iesniegts publicēšanai).

15.2. Ziņojumi kongresos un konferencēs par pētījuma tēmu

1. I. Hartmane, I. Mikažāns, A. Dērvēniece, H. Mikažāne, I. Ivdra. Kalcipotriola lietošanas pieredze dermatoloģijas praksē Latvijā. Tēzes, AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2002.g. februāris.
2. I. Ivdra, I. Mikažāns, I. Hartmane, H. Mikažāne, A. Dērvēniece. Citokīna TGFβ-1 loma psoriāzes patoģenēzē. Tēzes, AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2003.g. marts.
3. I. Mikažāns, I. Ivdra, I. Hartmane, A. Dērvēniece. Citokīna TGFβ-1 loma sklerodermijas patoģenēzē. Tēzes, AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2003.g. marts.
4. I. Ivdra, I. Mikažāns, I. Hartmane, H. Mikažāne, A. Dērvēniece. Citokīna TGFβ-1 koncentrācijas pārmaiņas serumā, izmantojot psoriāzes ārstēšanā lokāli aplicējumu līdzekli – daivobet. Tēzes. AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2004. g. marts
5. I. Hartmane, I. Kusina, I. Ivdra, A. Dērvēniece. Narrow band UVB 311 nm in the treatment of psoriasis in Latvia. Thesis, BADV 6th congress Riga, 2006
6. I. Ivdra, I. Mikazans, A. Dērvēniece, A. Falka, B. Kreicberga, I. Hartmane. Decreased development of cytokine TGF-β-1 in psoriatic epidermis and its influence on Langerhans cells. Thesis, BADV 6th congress Riga, 2006
7. I. Hartmane, I. Ivdra, I. Mikazans, I. Kusina, M. Perestribova, I. Kokaja, A. Dērvēniece. Narrow band UVB 311 nm treatment of chronic inflammatory dermatosis in Latvia. Thesis, 17th EADV congress, Paris, 2008
8. I. Ivdra, I. Mikazans, I. Hartmane. Psoriāzes aktivitātes un izplatības kritēriju ietekme uz EGF koncentrāciju serumā Tēzes, RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2010.gada marts

9. I. Ivdra, I. Hartmane Changes of EGF serum concentration during in psoriasis disease course. Thesis, Congres –Psoriasis 2010 Paris 1-4.07.2010.
10. I. Ivdra, I. Hartmane, I. Mikazans. Concentration of TGF- β 1 in blood serum of patients by different forms and severity of psoriasis. Thesis, 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology Gothenburg, Sweden 6-10. 10.2010.

15.3. Pētījuma dalībnieka datu karte

PĒTĪJUMA DALĪBNIKĀ DATU KARTE

1.VIZĪTE

VIZĪTES DATUMS

DALĪBNIKĀ NUMURS. INICIĀĻI

Iekļaušanas kritērijiem atbilst neatbilst

Izslēgšanas kritērijiem atbilst neatbilst

1. Demogrāfiskie dati:

Dzimšanas datums Patreizējais vecums

Dzimums Vīrietis Sieviete

2. PSORIĀZE IR NAV

3. Anamnēzes dati:

Slimošanas ilgums:

Vecums sākoties pirmajām psoriāzes klīniskajām izpausmēm:

Izsitumu sākotnējā lokalizācija:

Paasinājumu biežums:

Sezonalitāte:

Provocējošie faktori

Slimības progresa izteiktības novērtējums:

Paasinājumu biežums mainījies jā nē

Izsitumu apjoms ar katru reizi palielinās jā nē

Iepriekš saņemtā ārstēšana, laika periods, efektivitāte, panesamība:

Pēdējais paasinājums (datums)

Psoriātiskais artrīts ir nav
Rīta stīvums ir nav
Sāpes locītavās nav mērenas stipras neciešamas

Psoriāzes iedzimtība ģimenē jā nē nav zināms
Tēvs jā nē nav zināms
Māte jā nē nav zināms
Brālis vai māsa jā nē nav zināms
Cits radnieks jā nē nav zināms

Alkohola lietošana

- nelieto
- reti
- regulāri

Smēķēšana

- nesmēķē
- reizēm
- regulāri

4. Objektīvie rādītāji.

Sirdsdarbība xmin ritmiska aritmiska

Asinsspiediens mm/Hg Temperatūra °C

Citas objektīvās atradnes

--

5. Psoriāzes klīniskais variants.

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Vulgārā psoriāze | <input type="checkbox"/> Eksudatīvā psoriāze |
| <input type="checkbox"/> Pilienveida psoriāze | <input type="checkbox"/> Lokālā pustulozā psoriāze |
| <input type="checkbox"/> Plaukstu pēdu psoriāze | <input type="checkbox"/> Ģeneralizētā pustulozā psoriāze. |

6. PASI pirms ārstēšanas uzsākšanas

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
1.Eritēma				
2.Indurācija				
3.Zvīņošanās				
4.=1+2+3				

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
5. Izsitumu apvidus				

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
6.=4×5				
7.	×0,1	×0,3	×0,2	×0,4
8.=6×7				

Eritēma Indurācija Zvīņošanās
0=nav 1=viegla 2=mērena 3=smaga 4=ļoti smaga
Ķermeņa virsmas %
0=0% 1=0-9% 2=10-29% 3=30-49% 4=50-69% 5=70-89% 6=90-100%

Kopējais

=

7. BSA pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Galva un kakla priekšējā daļa	%
Skalps	%
Ķermeņa priekšpuses augšdaļa	%
Ķermeņa priekšpuses apakšdaļa	%
Ķermeņa aizmugures augšdaļa	%
Ķermeņa aizmugures apakšdaļa	%
Ģenitālijas	%
Labā roka	%
Labās plaukstas palmārā virsma	%
Labās plaukstas dorsālā virsma	%
Kreisās roka	%
Kreisās plaukstas palmārā virsma	%
Kreisās plaukstas dorsālā virsma	%
Labā kāja	%
Labās pēdas plantārā virsma	%
Labās pēdas dorsālā virsma	%
Labā kāja	%
Kreisās pēdas plantārā virsma	%
Kreisās pēdas dorsālā virsma	%
Kopējais izsitumu apjoms %	%

8. DLQI pirms ārstēšanas uzsākšanas. (sīkāk sk. LQI izvērtējuma tabulu 192. lpp.)

9. Psoriātiskais artrīts:

ir

nav

Iesaistīto locītavu skaits

Iesaistīto anatomisko vienību skaits

Psoriātiskā artrīta aktivitāte

neizteikta

mērena

izteikta

10. Psoriāzes tips:

I tipa psoriāze

II tipa psoriāze

11. Asins ainas un bioķīmisko analīžu rezultāti.

Asins aina: Klīniski nozīmīgu pārmaiņu nav Klīniski nozīmīgas pārmaiņas

EGĀ mm//h nav veikts

CRP mg/l/l nav veikts

RF IU/ml nav veikts

Glikoze mmol/l nav veikts

ASAT IU/ml nav veikts

ALAT IU/ml nav veikts

12. NOSAKĀMĀ CITOKĪNA KONCENTRĀCIJA ASINS SERUMĀ PIRMS ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS.

Citokīns _____ pg/ml

13. Nozīmētā ārstēšana:

Nepieciešami:

- tikai lokāli aplicējami līdzekļi:
- sistēmiski pielietojami līdzekļi papildus lokālai ārstēšanai

Nozīmētie specifiskie līdzekļi psoriāzes ārstēšanai, to devas, lietošanas ilgums:

- Kombinēts kalcipotriola un betametazona dipropionāta preparāts.

- Lokālie kortikosteroīdi kombinācijā ar keratolītiskiem līdzekļiem.

- Farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ar perorāli nozīmētu metotreksātu.

- Šaura spektra 311 nm UVB fototerapija.

Citi psoriāzes ārstēšanā pielietotie nespecifiski līdzekļi , to devas un lietošanas ilgums.

1)
2)
3)
4)
5)

14. SLIMNIEKS JOPROJĀM JĀ NĒ
ATBILST PĒTĪJUMAM:

PAPILDUS VIZĪTE ĀRSTĒŠANAS DROŠUMA KONTROLEI

VIZĪTES DATUMS

1. Objektīvie rādītāji.

Sirdsdarbība xmin ritmiska aritmiska

Asinsspiediens mm/Hg Temperatūra °C

Citas objektīvās atradnes

--

2. Asins ainas un bioķīmisko analīžu rezultāti. (Veic nepieciešamības gadījumā)

Asins aina: Klīniski nozīmīgu pārmaiņu nav Klīniski nozīmīgas pārmaiņas

EGĀ mm/h nav veikts

ASAT IU/ml nav veikts

ALAT IU/ml nav veikts

3. PASI

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
1. Eritēma				
2. Indurācija				
3. Zvīņošana				
4. =1+2+3				

**Eritēma
Indurācija
Zvīņošana**

0=nav
1=viegla
2=mērena
3=smaga
4=ļoti smaga

	Gava	Rumpis	Rokas	Kājas
5. Izsitumu apvidus				

**Ķermeņa
virsmas %**

0=0%
1=0-9%
2=10-29%
3=30-49%
4=50-69%
5=70-89%
6=90-100%

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
6. =4×5				
7.	×0,1	×0,3	×0,2	×0,4
8. =6×7				

=

Kopējais

4. PASI samazinājums %

(sākotnējais PASI – PASI kontroles) vizītē/ PASI sākotnējais × 100 = ΔPASI%

(_____ - _____) / _____ × 100 =

15. SLIMNIEKS JOPROJĀM JĀ

NĒ

ATBILST PĒTĪJUMAM:

2. VIZĪTE

SLIMNIEKS JOPROJĀM
PIEDALĀS PĒTĪJUMĀ:

JĀ

NĒ

VIZĪTES DATUMS

1. Objektīvie rādītāji

Sirdsdarbība

xmin

ritmiska

aritmiska

Asins spiediens

mm/Hg

Temperatūra

°C

Citas objektīvās atradnes

2. Asins ainas un bioķīmisko analīžu rezultāti. (Veic nepieciešamības gadījumā)

Asins aina: Klīniski nozīmīgu pārmaiņu nav

Klīniski nozīmīgas pārmaiņas

EGĀ

mm/h

nav veikts

ASAT

IU/ml

nav veikts

ALAT

IU/ml

nav veikts

PASI pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa.

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
1.Eritēma				
2.Indurācija				
3.Zvīņošanās				
4.=1+2+3				

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
5. Izsitumu apvidus				

	Galva	Rumpis	Rokas	Kājas
6.=4×5				
7.	×0,1	×0,3	×0,2	×0,4
8.=6×7				

Eritēma Indurācija Zvīņošanās
0=nav 1=viegla 2=mērena 3=smaga 4=ļoti smaga
Ķermeņa virsmas %
0=0% 1=0-9% 2=10-29% 3=30-49% 4=50-69% 5=70-89% 6=90-100%

Kopējais

=

4.PASI samazinājums

(sākotnējais PASI – PASI 2. vizītē/ PASI sākotnējais×100 = ΔPASI%

(_____ - _____) / _____ ×100 = Δ %

**5. NOSAKĀMĀ CITOKĪNA KONCENTRĀCIJA ASINS SERUMĀ PĒC 2
NEDĒĻU ĀRSTĒŠANAS KURSA**

Citokīns _____ pg/ml

DLQI IZVĒRTĒJUMS

(aizpilda slimnieks 1-2 minūšu laikā)

1. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā Jums ir traucējušas niezošas, sūrstošas, sāpīgas vai dedzinošas sajūtas ādā?	Ļoti izteikti <input type="checkbox"/> Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	
2. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā esat izjutis apmulsumu un neērtības ādas stāvokļa dēļ?	Ļoti izteikti <input type="checkbox"/> Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	
3. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā stāvoklis ādā ir ietekmējis ikdienas aktivitātes - iepirkšanos, mājas vai dārza darbus?	Ļoti izteikti <input type="checkbox"/> Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>
4. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā stāvoklis ādā ir ietekmējis Jūsu apģērba izvēli?	Ļoti izteikti <input type="checkbox"/> Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>
5. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā stāvoklis ādā ir ietekmējis Jūsu sociālās aktivitātes un brīvā laika pavadīšanas iespējas?	Ļoti izteikti <input type="checkbox"/> Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>
6. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā stāvoklis ādā ir ietekmējis nodarbošanos ar sportu?	Ļoti izteikti <input type="checkbox"/> Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>
7. Vai pēdējās nedēļas laikā ādas stāvokļa dēļ ir bijuši darba vai mācību iestādes kavējumi?	Jā <input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>
Ja atbilde ir „Nē”, lūdzu atzīmēt, cik lielā mērā stāvoklis ādā ir traucējis darbā vai mācībās.	Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	
8. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā stāvoklis ādā ir radījis neērtas situācijas, kontaktējoties ar partneri vai ar kādu no tuviem draugiem?	Ļoti izteikti <input type="checkbox"/> Izteikti <input type="checkbox"/> Nedaudz <input type="checkbox"/> Nepavisam <input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>

9. Cik lielā mērā pēdējās nedēļas laikā stāvoklis ādā ir radījis neērtas situācijas intīmajā dzīvē?	Ļoti izteikti	<input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>
	Izteikti	<input type="checkbox"/>	
	Nedaudz	<input type="checkbox"/>	
	Nepavisam	<input type="checkbox"/>	
10. Cik daudz laika no jūsu ikdienas mājas darbiem vai atpūtas brīžiem ir paņēmis ādas ārstēšanas process?	Ļoti daudz	<input type="checkbox"/>	Neattiecas <input type="checkbox"/>
	Daudz	<input type="checkbox"/>	
	Nedaudz	<input type="checkbox"/>	
	Nepavisam	<input type="checkbox"/>	

DLQI

(aizpilda ārsts)

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.

Kopējais

--