



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Elga Sidhoma

PSORIĀZES SLIMNIEKU ĀDAS LOKĀLĀS AIZSARDZĪBAS SISTĒMAS MORFOLOĢISKS RAKSTUROJUMS

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – morfoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med., Dr. habil. med. profesore **Māra Pilmane**

Dr. med. asociētais profesors **Jānis Ķīsis**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



EIROPAS SAVIENĪBA

Promocijas darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009

Rīga, 2015

ANOTĀCIJA

Psoriāze ir hroniska iekaisīga ādas slimība, kas skar 1–3% Eiropas iedzīvotāju. Psoriāzei ir raksturīgas būtiskas bioķīmiskas, imunoloģiskas, ģenētiskas un vaskulāras izmaiņas. Ievērojamas pārmaiņas skar epidermālās augšanas un diferencēšanās procesus. Vienlaikus psoriāze tiek saistīta ar lielāku metabolā sindroma un cukura diabēta attīstības iespēju, kā arī paaugstinātu kardiovaskulāro risku. Psoriāzes pacientu ādā ir novērots palielināts mikroorganismu daudzums, taču šie pacienti ar sekundārām bakteriālām ādas infekcijām slimo reti, kas ir saistāms ar dabīgo antimikrobo peptīdu klātbūtni.

Pētījuma mērķis bija dažādas norises psoriāzes pacientu lokālās ādas aizsardzības sistēmas morfoloģiskā izpēte ontogēnētiskā aspektā.

Pētījumā tika iekļauti 40 *Psoriasis vulgaris* pacienti ar neārstētu ādas iekaisumu un 10 kontroles pacienti bez iekaisīgām ādas slimībām anamnēzē un esošām vizuālām izmaiņām uz ādas. No visiem pacientiem tika iegūti ādas audu paraugi.

Ar imūnhistoķīmijas metodi tika izpētīts un analizēts cilvēka beta defensīna-2 (*hBD-2*), proteīna gēna produkta 9,5 (*PGP 9.5*), kalcitonīngēna radniecīgā peptīda (*CGRP*), P vielas, tumora nekrozes faktora alfa (*TNF-α*), interleikīna-1 alfa (*IL-1α*), interleikīna-6 (*IL-6*), interleikīna-8 (*IL-8*), matricas metaloproteināzes-2 (*MMP-2*), matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitora (*TIMP-2*) un matricas metaloproteināzes-4 audu inhibitora (*TIMP-4*) imūnreaktīvo šūnu un nervšķiedru relatīvais daudzums. Ar *TUNEL* metodi tika noteikta apoptozes klātbūtne un apoptotisko šūnu sadalījums.

Statistiski nozīmīgu atšķirību starp psoriāzes pacientu un kontroles pacientu grupām konstatējām *hBD-2*, *PGP 9.5*, P vielas faktoriem un apoptotisko šūnu daudzumam epidermā un dermā, kā arī *CGRP*, *TIMP-2* un *TIMP-4* faktoriem epidermā.

Dažāda slimības ilguma un norises psoriāzes pacientu ādā būtiska ir ādas antimikrobo peptīdu, specifiskas neuropeptīdus saturošās inervācijas (sensorās), iekaisuma citokīnu, deģeneratīvo enzīmu un programmētas šūnu nāves aktivācija, kas norāda uz to iesaisti psoriāzes morfoloģiskajā patoģenēzē. Vienlaikus minēto faktoru atradne statistiski nozīmīgi nekorelē ar pacientu vecumu, dzimumu, slimības ilgumu un sezonu, izslēdzot šos parametrus no iesaistes slimības patoģenēzē. Psoriāzes pacienta diagnostiski prognostiskajā algoritmā ieslēdzama tādu molekulāro marķieru kā *hBD-2*, *CGRP*, *IL-6*, *IL-8*, *MMP-2* un *TIMP-4* noteikšana.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects 1–3% of the European population. Psoriasis is characterized by substantial biochemical, immunological, genetic and vascular changes. Significant alternations affect the epidermal growth and differentiation processes. At the same time, psoriasis is associated with higher metabolic syndrome and diabetes development possibilities, as well as increased cardiovascular risk. In skin of psoriasis patients increased amount of microorganisms has been observed, but these patients rarely develop secondary bacterial skin infections, which is linked to the presence of the natural antimicrobial peptides.

The aim of this research was a morphological study of local skin defense system in psoriasis patients with various progress of the disease in ontogenetic aspect.

The study included 40 patients with *Psoriasis vulgaris* with untreated skin inflammation and 10 control patients without any history of inflammatory skin diseases and existing visual changes on the skin. Skin tissue samples were obtained from all patients.

Immunoreactive cells and the relative quantity of nerve fibers containing human beta defensin-2 (hBD-2), protein gene product 9.5 (PGP 9.5), calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 alpha (IL-1 α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4) were examined and analyzed by the immunohistochemistry method. The presence of apoptosis and distribution of apoptotic cells was determined by the TUNEL method.

Statistically significant difference between patients with psoriasis and control patients we found for hBD-2, PGP 9.5, substance P factors and apoptotic cells in epidermis and dermis, and for CGRP, TIMP-2 and TIMP-4 factors in epidermis.

In the skin of psoriasis patients with different disease duration and progress activation of skin antimicrobial peptides, specific neuropeptides-containing innervation (sensory), inflammatory cytokines, degeneration enzymes and programmed cell death is essential, suggesting their involvement in the morphopathogenesis of psoriasis. At the same time findings of these factors statistically significantly do not correlate with patient age, sex, disease duration and season, excluding these parameters from involvement in the pathogenesis of the disease. In the prognostic diagnostic algorithm of psoriasis patient the detection of such molecular markers as hBD-2, CGRP, IL-6, IL-8, MMP-2 and TIMP-4 should be included.

SATURS

Anotācija	2
Darbā lietotie saīsinājumi	6
Ievads	7
Darba aktualitāte	7
Darba mērķis	7
Darba uzdevumi	8
Darba hipotēze	8
Darba novitāte	8
Mērķa populācija	8
Sadarbības partneri	9
Materiāli tehniskais nodrošinājums	9
Personīgais ieguldījums	9
1. Literatūras apskats	10
1.1. Psoriāzes raksturojums	10
1.1.1. Psoriāzes epidemioloģija	10
1.1.2. Psoriāzes klīniskā un patohistoloģiskā aina	11
1.1.2.1. Psoriāzes klīniskā aina	11
1.1.2.2. Psoriāzes skartas ādas histoloģiskās izmaiņas	12
1.1.3. Psoriāzes patoģenētiskie mehānismi	13
1.2. Ādas antimikrobās aizsardzības raksturojums	15
1.3. Ādas inervācijas raksturojums	17
1.3.1. Proteīna gēna produkts 9,5 (<i>PGP 9.5</i>)	17
1.3.2. Kalcitonīngēna radniecīgais peptīds (<i>CGRP</i>)	18
1.3.3. P viela	18
1.4. Ādas iekaisuma citokīnu raksturojums	19
1.4.1. Tumora nekrozes faktors alfa (<i>TNF-α</i>)	19
1.4.2. Interleikīns-1 alfa (<i>IL-1α</i>)	19
1.4.3. Interleikīns-6 (<i>IL-6</i>)	20
1.4.4. Interleikīns-8 (<i>IL-8</i>)	21
1.5. Audu degradācijas enzīmu un to inhibitoru raksturojums	21
1.5.1. Matrices metaloproteināze-2 (<i>MMP-2</i>)	22
1.5.2. Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (<i>TIMP-2</i>)	22
1.5.3. Matrices metaloproteināzes-4 audu inhibitors (<i>TIMP-4</i>)	23
1.6. Programmētā šūnu nāve – apoptoze	23
2. Materiāls un metodes	25
2.1. Morfoloģiski izmeklējamais materiāls	25
2.1.1. Psoriāzes pacientu atlase	25
2.1.2. Kontroles pacienti	27
2.2. Izmeklēšanas metodes	27
2.2.1. Ādas biopsijas veikšana	27
2.2.2. Rutīnās histoloģijas metode	27
2.2.3. Biotīna – streptavidīna imūnhistoķīmiskā metode un reaktīvi	29
2.2.4. <i>TUNEL</i> metode	32
2.2.5. Statistiskās metodes	33

3. Rezultāti	34
3.1. Morfoloģiskā atradne	34
3.1.1. Rutīnās histoloģijas atradne kontroles pacientiem	34
3.1.2. Rutīnās histoloģijas atradne psoriāzes pacientiem	34
3.2. Imūnhistoķīmisko pētījumu un apoptozes atradne	35
3.2.1. Kontroles pacientu atradne	35
3.2.2. Psoriāzes pacientu ādas pārmaiņas	39
3.3. Statistiski apstrādāto datu analīze	55
4. Diskusija	61
5. Secinājumi	71
6. Literatūras saraksts	73
Publikācijas un prezentācijas par pētījuma tēmu	82
Pateicības	85
Pielikumi	86
Pielikums I	87
Mikrofotogrāfijas	87
Pielikums II	121
RSU Ētikas komitejas lēmums	121
SIA „J. Ķīsis” vadības piekrišana pētījuma veikšanai	122
Informētas pacienta piekrišanas dalībai pētījumā veidlapa	123
Psoriāzes pacientu izvērtēšanas anketa	125
Psoriāzes smaguma pakāpes izvērtēšana PASI (Psoriāzes bojājuma plašuma un izteiktības indekss) punktu sistēmā veidlapa	126

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Abreviatūra	Nosaukums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
AAI	<i>Institute of Anatomy and Anthropology</i>	Anatomijas un antropoloģijas institūts
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>	Kalcitonīngēna radniecīgais peptīds
hBD-2	<i>Human beta defensin-2</i>	Cilvēka beta defensīns-2
IL-1 α	<i>Interleukin-1 alpha</i>	Interleikīns-1 alfa
IL-6	<i>Interleukin-6</i>	Interleikīns-6
IL-8	<i>Interleukin-8</i>	Interleikīns-8
μ l	<i>Microliter</i>	Mikrolitrs
μ m	<i>Micrometer</i>	Mikrometrs
MMPs	<i>Matrix metalloproteinases</i>	Matrices metaloproteināzes
MMP-2	<i>Matrix metalloproteinase-2</i>	Matrices metaloproteināze-2
P	<i>Patient</i>	Pacients
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>	Psoriāzes bojājuma plašuma un izteiktības indekss
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>	Fosfātu bufera šķīdums
PGP 9.5	<i>Protein gene product 9.5</i>	Proteīna gēna produkts 9,5
RSU	<i>Rīga Stradiņš University</i>	Rīgas Stradiņa universitāte
S	<i>Female</i>	Sieviete
Tc	<i>T cytotoxic lymphocytes</i>	T citotoksiskie limfocīti
Th	<i>T helper lymphocytes</i>	T helperu limfocīti
TIMP-2	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinase-2</i>	Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors
TIMP-4	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinase-4</i>	Matrices metaloproteināzes-4 audu inhibitors
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>	Tumora nekrozes faktors alfa
TUNEL	<i>Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling</i>	Deoksinukleotidiltransferāzes mediēta DNS terminālo 3' - galu marķēšana ar deoksiuridinfosfātu
V	<i>Male</i>	Vīrietis

IEVADS

Darba aktualitāte

Psoriāze ir hroniska un neizārstējama ādas slimība, kuras patogēnēzē ir nozīme mikrobu superantigēniem un kura ievērojami pazemina pacienta dzīves kvalitāti. Pēdējo gadu laikā iegūti jauni un vēl pilnībā neizpētīti dati par dabīgu antimikrobo peptīdu esamību ādā. Neskatoties uz palielināto mikroorganismu daudzumu psoriāzes pacienta ādā, šie slimnieki ar sekundārām bakteriālām ādas infekcijām slimo reti. Tādēļ dabīgo antimikrobo peptīdu klātbūtnei psoriāzes pacienta ādā ir būtiska nozīme.

Paaugstināta antimikrobo peptīdu produkcija psoriāzes gadījumā korelē ar zemu sekundārās infekcijas proporciju salīdzinājumā ar citām iekaisīgām dermatozēm, kuru gadījumā antimikrobo peptīdu produkcija netiek paaugstināta un pacienti ir ļoti uzņēmīgi pret bakteriālām un virusālām infekcijām. Atšķirības (samazināšanās) antimikrobo peptīdu ekspresijā dažādu citu dermatožu pacientiem un sekojošās (biežākas) ādas infekcijas parāda antimikrobo peptīdu imunoloģisko vērtību (*Braff et al.*, 2005; *Jongh et al.*, 2005; *Schauber and Gallo*, 2007).

Ādas neiroimunoendokrīno sistēmu veido ādas makrofāgi, neuropeptīdus saturošā inervācija un neiroendokrīnās šūnas (*Roosterman et al.*, 2006). Tādējādi aktuāli ir šīs sistēmas ietekmējošie faktori kontekstā ar antimikrobo peptīdu pārmaiņām un to savstarpēja mijiedarbība, kā deģenerācijas, apoptozes un šūnu nāves marķieri, neuropeptīdi un interleikīni, kas kopā nodrošina ādas lokālo aizsardzību. Kopumā, neskatoties uz atsevišķiem pētījumu virzieniem, paliek neatbildēta virkne jautājumu par antimikrobo peptīdu korelāciju ar vietējo ādas neiroimunoendokrīno sistēmu dažāda vecuma un dažādas saslimšanas gaitas psoriāzes pacientiem.

Darba mērķis

Dažādas norises psoriāzes pacientu lokālās ādas aizsardzības sistēmas morfoloģiskā izpēte ontogēnētiskā aspektā.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt psoriāzes norisi ietekmējošo faktoru: antimikrobo peptīdu, deģenerācijas, apoptozes un šūnu nāves marķieru, neuropeptīdu un interleikīnu sadalījumu un relatīvo daudzumu slimības skartā ādā.
2. Izpētīt antimikrobo peptīdu, deģenerācijas, apoptozes un šūnu nāves marķieru, neuropeptīdu un interleikīnu sadalījumu un relatīvo daudzumu intaktā, t. i., veselā ādā.
3. Savstarpēji korelēt iegūtos datus gan psoriāzes pacientiem, gan kontroles gadījumā, un savstarpēji.
4. Korelēt morfoloģiskos datus ar pacientu slimības klīnisko gaitu un ainu.
5. Izveidot morfoloģiskos diagnostiski prognostiskos psoriāzes kritērijus pacientiem ar psoriāzi slimības norises un terapijas gaitā.

Darba hipotēze

Psoriāzes morfopatogēnēzē nozīme ir dabīgo antimikrobo peptīdu un to sekrēciju ietekmējošo faktoru pārmaiņām, kas kopumā korelē ar ādas lokālo neiroimunoendokrīno sistēmu, un dažādi izpaužas dažādas slimības norises gaitā.

Darba novitāte

Šajā pētījumā pirmo reizi 40 *Psoriasis vulgaris* pacientiem ar imūnhistoķīmijas un *TUNEL* metodēm izpētīti ādas audi no neārstēta ādas iekaisuma rajona. Dokumentēts mikrofotogrāfiju attēlos un statistiski ticami pierādīts *hBD-2*, *PGP 9.5*, *CGRP*, *P* vielas, *TNF-α*, *IL-1α*, *IL-6*, *IL-8*, *MMP-2*, *TIMP-2* un *TIMP-4* imūnreaktīvo šūnu un nervšķiedru relatīvais daudzums, kā arī apoptozes klātbūtne psoriāzes iekaisuma skartā ādā. Līdz šim publicētajā literatūrā šādi **kompleksi** dati nav atrodami, jo visbiežāk tikai tiek pētīts kāds atsevišķs faktors vai noteikta faktoru grupa.

Mērķa populācija

Mērķa populācija ir *Psoriasis vulgaris* pacienti. Pacientu skaits: 40. Kontroles pacientu skaits: 10. Psoriāzes pacientu materiāls tika savākts laika posmā no 2009. līdz 2012. gadam. Kontroles pacientu materiāls tika savākts laika posmā

no 2009. līdz 2011. gadam, kā arī tika izmantots Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta arhīva materiāls, savākts laika posmā no 1998. līdz 2003. gadam.

Ētikas komitejas atļauja: RSU Ētikas komitejas lēmums 2009. gada 1. septembrī (skat. pielikumā).

Sadarbības partneri

Psoriāzes pacientu audu materiāla savākšana tika veikta SIA “J. Ķīsis” dermatoloģijas privātklīnikā un kontroles pacientu audu paraugi tika atlasīti Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūtā. Imūnhistoķīmiskie izmeklējumi tika veikti Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā.

Materiāli tehniskais nodrošinājums

SIA “J. Ķīsis” dermatoloģijas privātklīnika: dermatologa, venerologa prakses kabinets, pacientu anketas, aprīkojums ādas biopsijas veikšanai.

Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūts: stobriņi audu materiāla paņemšanai un fiksēšanai, morfoloģijas laboratorijas materiāli tehniskā bāze ādas biopsijas materiāla imūnhistoķīmiskai apstrādei un izmeklēšanai, *Leica* aparatūra iegūto rezultātu vizualizācijai un dokumentēšanai.

Personīgais ieguldījums

Šī darba autore ir piedalījusies visu pētījuma sadaļu izstrādē, veikusi imūnhistoķīmisko novērtēšanu un vizualizāciju, kā arī ir visu mikrofotogrāfiju autore.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Psoriāzes raksturojums

Psoriāze ir hroniska iekaisīga ādas slimība ar būtisku ģenētisko aspektu, raksturīgām kompleksām izmaiņām epidermālās augšanas un diferencēšanās procesos, multiplām bioķīmiskām, imunoloģiskām un vaskulārām patoloģijām un slikti izprastu saistību ar nervu sistēmas funkciju (*Gudjonsson and Elder, 2008*). Psoriāzes definīcija arvien tiek paplašināta un papildināta. Šobrīd psoriāzes iekaisuma skarta āda un tās patoģenētiskā definīcija funkcionāli jau tiek saistīta ar metabolo sindromu, cukura diabētu un kardiovaskulāro risku, un to izmainītiem seruma iekaisuma rādītājiem, liekot apsvērt saistību starp izmainītu gēnu transkripciju ādā un bieži psoriāzes pacientiem sastopamām pavadošām saslimšanām (*Suárez-Fariñas et al., 2012*). Tāpat arī aprakstīta daudz lielāka iespēja psoriāzes pacientam vienlaikus slimot ar vismaz vienu, bieži vien arī ar divām autoimūnām saslimšanām. Kā visbiežākā patoloģija konstatēts reimatoīdais artrīts (*Wu et al., 2012*).

1.1.1. Psoriāzes epidemioloģija

Psoriāze sastopama visā pasaulē, bet ar ļoti variablu prevalenci. Ar psoriāzi slimo vidēji 1–3% iedzīvotāju Eiropā un ASV, kamēr noteiktās etniskās grupās Japānā, Austrālijā un Dienvidamerikā tās prevalence ir zema. Vīriešiem un sievietēm tā atrodama vienlīdz bieži (*Langley et al., 2005; Parisi et al., 2013*). Psoriāzes sākums iespējams jebkurā vecumā, taču biežāk aprakstīti divi vecuma posmi. Pirmā pacientu grupa ir ar slimības sākumu līdz 40 gadu vecumam, kas kopā veido apmēram 75% no visiem psoriāzes pacientiem. Šiem pacientiem biežāk aprakstīta smagāka slimības gaita un psoriāze arī citiem ģimenes locekļiem. Otra pacientu grupa ir tie pacienti, kuriem psoriāzes pirmie izsitumi parādās pēc 40 gadu vecuma – bieži arī slimības norise tad būs vieglāka (*Henseler and Christophers, 1985; Langley et al., 2005*).

1.1.2. Psoriāzes klīniskā un patohistoloģiskā aina

1.1.2.1. Psoriāzes klīniskā aina

Klasiska psoriāze jeb *Psoriasis vulgaris* klīniski izpaužas ar labi norobežotiem, piepaceltiem jeb makulopapuloziem un eritematoziem iekaisuma plankumiem (1.1. attēls), kurus klāj sudraboti baltas zvīņas. Izsitumi izvietoti simetriski uz locītavu atloku virsmām, kā elkoņi, ceļgali, kā arī var būt difūzs ādas bojājums (1.2. attēls). Ja zvīņa tiek noņemta, veidojas hemorāģiskas kreveles, sāka, punktveidīga asiņošana. Bieži sastopams galvas matainās daļas ādas bojājums un nagu izmaiņas – bedrītes, „eļļas” plankumi. Iespējami arī retāki psoriāzes klīniskie varianti – pilienveida forma, pustulārs variants, inversa un eritrodermiska psoriāze (Wilkel, 2007).



1.1. attēls. *Psoriasis vulgaris* raksturīgais makulopapulozais iekaisuma plankums (Asoc. profesora Jāņa Ķīša personīgais foto, publicēts ar profesora laipnu atļauju un iegūts ar pacienta atļauju, 2010)

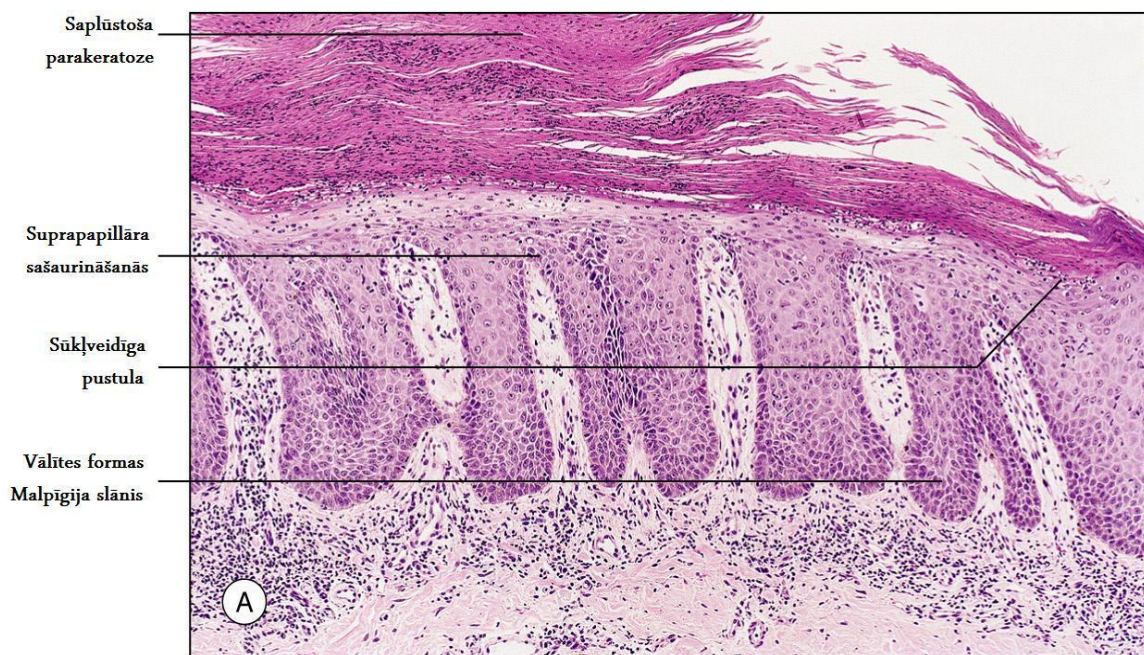


1.2. attēls. Difūzs ādas bojājums ar izteiktu eritrodermiju (Asoc. profesora Jāņa Ķīša personīgais foto, publicēts ar profesora laipnu atļauju un iegūts ar pacienta atļauju, 2010)

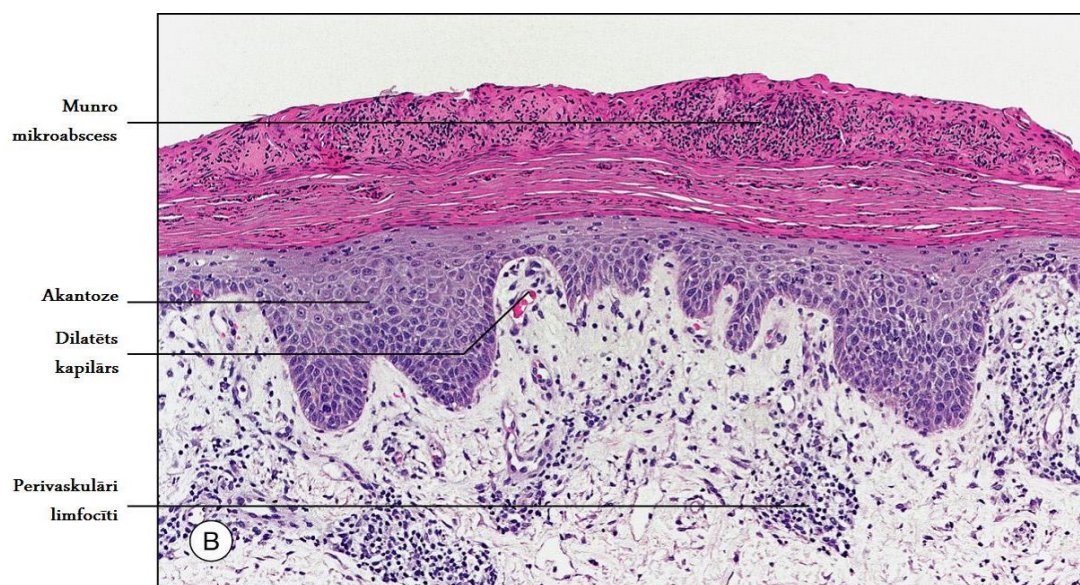
1.1.2.2. Psoriāzes skartas ādas histoloģiskās izmaiņas

Psoriāze pieder dermatozu grupai, ko histoloģiski raksturo viendabīga, regulāra epidermāla akantoze. Histoloģiskās klasiskas psoriāzes pazīmes (Wilkel, 2007) ietver:

- regulāru epidermālu akantozi,
- saplūstošu parakeratozi ar zemāk novietotā graudainā slāņa zudumu,
- Munro mikroabscesu – polimorfonukleāro leukocītu un parakeratozes sajaukumu,
- sūkļveidīgu pustulu (Kogoj) – polimorfonukleāro leukocītu sakopojumu virspusējos epidermas slāņos,
- plānas suprapapillārās epidermālās plātnītes,
- dilatētus un līkumotus kapilārus,
- vieglu limfocītisku iekaisumu (1.3. un 1.4. attēls).



1.3. attēls. *Psoriasis vulgaris* histoloģiskās pazīmes – saplūstoša parakeratoze, suprapapillāra sašaurināšanās, sūkļveidīga pustula, vāļītes formas Malpīģija slānis (adaptēts no Rapini, 2005)



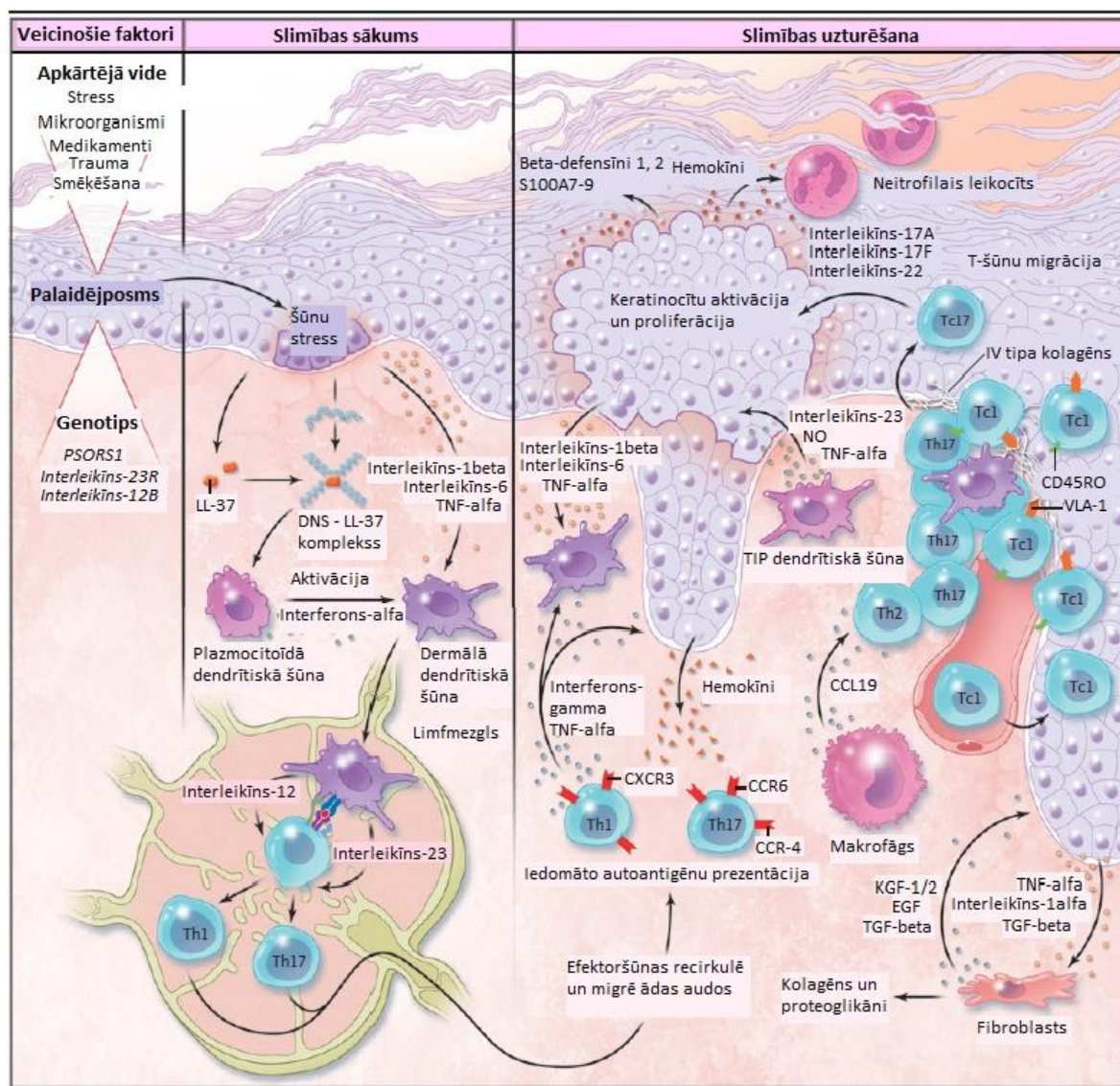
1.4. attēls. Klasiskās psoriāzes histoloģiskās pazīmes – Munro mikroabscess, akantoze, dilatēts kapilārs, perivaskulāri limfocīti (adaptēts no *Rapini, 2005*)

1.1.3. Psoriāzes patoģenētiskie mehānismi

1970-tajos gados pirmie pētījumi konstatēja liela skaita imūno šūnu klātbūtni psoriāzes pacientu ādā, tādējādi rosinot domāt par to lomu patoģenēzē. Kopš tā laika arvien jaunu zinātnisko datu parādīšanās norāda uz imūnās sistēmas disregulācijas funkcionālu nozīmi psoriāzes patoģenēzē. Tie ietver palielināta skaita imūno šūnu klātbūtni psoriāzes perēkļos (īpaši dendrītiskās šūnas un T šūnas), klonālu T šūnu parādīšanos laika gaitā, T šūnu un citokīnu funkcionālu lomu cilvēka psoriāzes modeļos, uz imūno sistēmu mērķētu medikamentu terapeitisko aktivitāti. Tāpat ir dati par to, ka psoriāze var tikt izārstēta pacientiem, kuriem veikta kaula smadzeņu transplantācija, un var tikt arī nodota ar transplantātu no donora recipientam. Tādējādi psoriātiskie ādas bojājumi, iespējams, rodas šūnu un imūnās sistēmas mediatoru mijiedarbības rezultātā (*Schön and Boehncke, 2005; Nestle et al., 2009*).

Savstarpēja apkārtējās vides un ģenētisko faktoru mijiedarbība rada priekšnosacījumus slimības attīstībai. Sākotnējie veicinošie faktori var būt fiziska trauma vai bakteriāli produkti, kas aizsāk iekaisīgo procesu kaskādi. Aktivētas mieloīdās dendrītiskās šūnas migrē uz limfmezgliem un inducē naivo T šūnu diferencēšanos par tādām efektoršūnām kā 17. tipa T helperu šūnas (*Th17*) vai 17. tipa T citotoksiskās šūnas (*Tc17*) un 1. tipa T helperu šūnas (*Th1*) vai 1. tipa T citotoksiskās šūnas (*Tc1*). Efektoršūnas recirkulē un palēnina savu kustību ādas kapilāros selektīna un integrīna receptoru – ligandu mijiedarbības klātbūtnē. Imūnās šūnas, kas ekspresē hemokīnu receptorus, izceļo ādas audos hemokīnu gradientu virzienā (*Schön and Boehncke, 2005; Nestle et al., 2009*).

Galvenie procesi, kas uztur slimību, ir iedomātu autoantigēnu prezentācija T šūnām, interleikīna-23 atbrīvošana (veic dermālās dendrītiskās šūnas), preiekaisuma mediatoru (*TNF- α* , tā izdalītā slāpekļa oksīda un inducējamo slāpekļa oksīda sintāzes-producējošo (*TIP*) dendrītisko šūnu) ražošana, interleikīna-17A, interleikīna-17F un interleikīna-22 izdale (veic *Th17* un *Tc17* šūnas), interferona-gamma un *TNF- α* izdale (veic *Th1* un *Tc1* šūnas). Šie mediatori iedarbojas uz keratinocītiem, veicinot to aktivāciju, proliferāciju un antimikrobo peptīdu, hemokīnu un *S100* proteīnu produkciju. Dendrītiskās šūnas un T šūnas veido perivaskulārus sakopojumus un limfoidveidīgas struktūras ap asinsvadiem makrofāgu producēto hemokīnu klātbūtnē. Pamatnozīme ir T šūnu migrācijai no dermas epidermā. Brīvās T šūnas, t. sk., naturālo killeru T šūnas, veicina slimības procesu. Pēc atgriezeniskās saites principa tiek iesaistīti keratinocīti, fibroblasti un endoteliālās šūnas – tiek veikta audu reorganizācija. Epidermā esošos neitrofilos leukocītus saista hemokīni. Psoriāzes procesam raksturīga hroniska persistējoša efektoro T šūnu atbilde (1.5. attēls) (*Nestle et al.*, 2009; *Bachelez et al.*, 2013).



1.5. attēls. Teorētiska klīniskā psoriāzes bojājuma attīstības shēma
(adaptēts no Nestle et al., 2009)

1.2. Ādas antimikrobās aizsardzības raksturojums

Ādu kā robežu un saskares vietu starp organisma iekšējo vidi un ārējo apkārtējo vidi raksturo pastāvīgs potenciālo mikrobo aģentu uzbrukums. Agrāk āda tika uzskatīta par neaktīvu fizikālu aizsargbarjeru, kas aizsargreakcijā piedalās, tikai mehāniski bloķējot mikrobo patogēnu ieeju. Šobrīd zināms, ka ādas galvenā loma ir aizsargāt organismu, ātri radot dabīgo imūno atbildi pret ievainojumu un mikrobu uzbrukumu. Gan pastāvīgi ādā esošās šūnas, gan iekaisuma šūnas sintezē un sekretē mazus peptīdus, kas parāda plaša spektra antimikrobo aktivitāti pret baktērijām, sēnītēm un vīrusiem. Antimikrobie peptīdi darbojas arī kā multifunkcionāli imūnie un iekaisuma mediatori, stimulējot citokīnu un hemokīnu produkciju un atbrīvošanos, angiogēnēzi, brūču dzīšanu, ietekmējot šūnu proliferāciju,

hemotaksi, imunitātes indukciju, proteāžu – antiproteāžu balansu (*Beisswenger and Bals, 2005; Braff and Gallo, 2006*).

Āda aktīvi veicina saimniekimunitāti, radot dabisko imūno atbildi, tai skaitā, antimikrobo peptīdu produkciju. Ir atklāti neskaitāmi dabīgi peptīdi ar antimikrobu aktivitāti, kas spēj nomākt mikrobo patogēnu augšanu. Šie antimikrobie peptīdi piedalās dabīgā imūnā atbildē, nodrošinot ātru, plaša spektra pirmās rindas aizsardzību pret infekciju. Antimikrobie peptīdi pārsvarā ir mazi, katjoniski polipeptīdi, kas tiek klasificēti kopā, balstoties uz to spēju nomākt mikrobu augšanu. Divas nozīmīgākās antimikrobo peptīdu ģimenes ādā ir katelīdīni un defensīni. Zināms arī dermcidīns – anjonisks antimikroba peptīds, ko producē un sekretē cilvēka ekrīnie sviedru dziedzeri. Šie peptīdi gan darbojas kā dabīgas antibiotikas, gan arī kā signālmolekulas, kas aktivē saimniekšūnu procesus, veicinot imūno aizsardzību un audu reģenerāciju. Kā dabīgās imunitātes efektori antimikrobie peptīdi tiešā ceļā nogalina plaša spektra baktērijas, sēnītes un vīrusus. Tāpat arī šie peptīdi modificē lokālo iekaisuma atbildi un aktivē šūnu un adaptīvās imunitātes mehānismus. Arī proteināzes inhibitori, hemokīni un neuropeptīdi nodrošina antimikrobu aktivitāti ādā un kopā šie multifunkcionālie antimikrobie peptīdi ir nozīmīgi ādas imūnajā aizsardzībā un slimību patoģenēzē. Izmaiņas antimikrobo peptīdu ekspresijā saistāmas ar patoloģisko procesu daudzveidību (*Bardan et al., 2004; Barak et al., 2005; Braff et al., 2005*).

Psoriātisko zvīņu ekstrakts satur plašu antimikrobo proteīnu spektru. Keratinocītos ir atrasts cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*), kas darbojas pret Gram negatīvām baktērijām un rauga sēnīti. Keratinocītos sastopams arī cilvēka beta defensīns-3 ar plaša spektra antimikrobo aktivitāti pret dažādām Gram negatīvām un Gram pozitīvām baktērijām, sēnītēm, zeltainā stafilokoka infekciju, vankomicīna rezistentu *Enterococcus faecium*. Neitrofilie leukocīti producē alfa defensīnus un lizocīmu (*Harder and Schröder, 2005*).

Antimikrobo peptīdu plašais antimikrobās aktivitātes spektrs, zemā bakteriālā rezistence un to imūnmodulatorā funkcija ir saistoši faktori, lai pētītu to iespējas klīniskā lietošanā. Pārlika antimikrobo peptīdu klātbūtne ādā un palielināta ādas aizsardzība pret infekcijām vērojama pacientiem ar psoriāzi un *Rosacea*, arī *Acne vulgaris* pacientiem iekaisušajos vai inficētajos ādas rajonos. Tādējādi, iespējams, antimikrobiem peptīdiem ir terapeitisks potenciāls ar vietēju darbību atsevišķu ādas slimību gadījumā (*Schitteck et al., 2008*).

Vienlaikus pastāv uzskats, ka beta defensīnu gēni varētu būt kandidātģēni psoriāzes uzņēmībai. *hBD-2* tiek inducēts kā daļa no iekaisuma atbildes ādā, kas psoriāzes gadījumā ir daļa no reģeneratīvās nobriešanas procesa, iesaistot hiperproliferāciju un marķieru gēnu indukciju. Papildus to antimikrobai aktivitātei, *hBD-2* un citiem ādas beta defensīniem

ir citokīniem līdzīgas īpašības, tādēļ to pastāvīgs vai inducēts augsts līmenis pēc nenožīmīga ādas ievainojuma, infekcijas vai cita ārējās vides kairinājuma var sniegt neatbilstošu atbildes reakciju, izraisot psoriāzei tipiskus klīniskos simptomus (*Hollox et al.*, 2008).

1.3. Ādas inervācijas raksturojums

Āda kā plašs un sarežģīts orgāns ir arī labi inervēta. Ādas dermas slānis kalpo kā unikāls “logs” autonomās nervu sistēmas struktūras izvērtēšanai. Perifēras adrenerģiskās un holīnerģiskās nervu šķiedras inervē virkni ādas struktūru. Iespējams, rutīna ādas biopsija var sniegt iespēju izvērtēt autonomo inervāciju iegūtu, iedzimtu, neirodeģeneratīvu un autoimūnu slimību gadījumā (*Wang and Gibbons*, 2013).

1.3.1. Proteīna gēna produkts 9,5 (*PGP 9.5*)

Proteīna gēna produkts 9,5 (*PGP 9.5*), pazīstams arī kā ubikvitīna C-terminālā hidroksilāze 1, ir proteīns, kas atklāts ar augstas izšķirtspējas divdimensionālu elektroforēzi un raksturojas ar monomēru molekulārsvaru apmēram 27,000. Īpaši augsta tā koncentrācija sākotnēji vispirms konstatēta lielo pusložu garozas neironos (*Jackson and Thompson*, 1981; *Doran et al.*, 1983). Ir pētīta *PGP 9.5*-saturušu intraepidermālu nervšķiedru klātbūtne veselā ādā dažādās etniskās izcelsmes un vecuma cilvēkiem dažādās lokalizācijās un konstatēts palielināts *PGP 9.5*-saturušu intraepidermālu nervšķiedru daudzums augšdelmā un augšstilbā, salīdzinot ar apakšdelmu un apakšstilbu. Iespējams, tādējādi ādas biopsija var būt nozīmīga jušanas neiropātiju diagnostikā (*Liu et al.*, 2014). Šāda intraepidermālu un arī dermālu nervšķiedru izvērtēšana veikta pacientiem ar ilgstošu cukura diabētu, kura gaitā pievienojas perifērās nervu sistēmas bojājums. Tāpat arī dažāda rakstura maza izmēra nervu šķiedru neiropātiju ar saglabātu normālu nervu impulsu pārvadi gadījumā *PGP 9.5* varētu kalpot kā diagnostisks marķieris (*Mellgren et al.*, 2013; *Jelicic Kadic et al.*, 2014). *PGP 9.5*-saturušu nervšķiedru palielināta klātbūtne epidermā un dermā konstatēta atopiskā dermatīta pacientiem (*Emtestam et al.*, 2012). Izmainīta *PGP 9.5*-saturušu nervšķiedru klātbūtne konstatēta arī *Hidradenitits suppurativa* pacientu ādā (*Sartorius et al.*, 2010).

Šobrīd zināmie dati par psoriāzes skartu ādu ir pretrunīgi. Ir aprakstīts *PGP 9.5*-reaktīvu nervšķiedru pieaugums psoriāzes pacienta ādas iekaisuma rajonos epidermas – dermas savienojuma vietā, dermas papillārajā slānī un ap ekrīniem sviedru dziedzeriem, bet ne psoriāzes pacienta bojājuma neskartā ādā (*Al'Abadie et al.*, 1995). Tomēr vienlaikus aprakstīts arī *PGP 9.5*-imūnreaktīvu nervšķiedru samazinājums psoriāzes

pacienta ādā, īpaši epidermas slānī iekaisuma perēklī paasinājuma laikā, salīdzinot ar bojātu ādu remisijas periodā un bojājuma neskartu ādu psoriāzes paasinājuma laikā, kur *PGP 9.5*-imūnreaktīvas nervšķiedras bijušas vairāk vai tikpat daudz kā veselā ādā (Johansson *et al.*, 1991; El-Nour *et al.*, 2009).

1.3.2. Kalcitonīngēna radniecīgais peptīds (*CGRP*)

Kalcitonīngēna radniecīgais peptīds (*CGRP*) ir 37 aminoskābes liels vazodilatīvs peptīds, kas pirmo reizi plaši atrasts centrālajā un perifērajā nervu sistēmā (Amara *et al.*, 1982). *CGRP*-saturošas nervšķiedras tiek saistītas ar epidermas Langerhansa šūnām un, iespējams, modulē šūnu proliferāciju, citokīnu produkciju vai antigēnu prezentāciju (Luger and Lotti, 1998; Scholzen *et al.*, 1998). *CGRP* ir ļoti spēcīgs vazodilatators un piedalās neirogēnajā iekaisumā. Iespējams, *CGRP* darbojas kā mediators tādu iekaisīgu ādas slimību neirogēnajā iekaisumā kā ekzēma, psoriāze un *Rosacea* (Dias *et al.*, 2011). Ievērojami paaugstināta *CGRP* koncentrācija konstatēta psoriāzes pacientu asins plazmā gan pirms, gan pēc saņemtas ārstēšanas (Reich *et al.*, 2007). Vienlaikus ievērojami palielināta *CGRP* klātbūtne novērota arī *Psoriasis vulgaris* pacientu ādā iekaisuma perēkļos – dermas kapilāru endotēlija šūnās un epidermas dendrītiskajās šūnās (He *et al.*, 2000).

1.3.3. P viela

P viela ir neuropeptīds, kas veidots kā 11 aminoskābju atlieku ķēde un pieder tahikinīnu neuropeptīdu ģimenei. Tā vienlaikus sākotnēji aprakstīta gan kā neurotransmiters, gan arī kā neiromodulators (Euler and Gaddum, 1931). Ādā gan pastāvīgi esošie keratinocīti un tuklās šūnas, gan iekaisuma infiltrātu limfocīti un eozinofīlie leukocīti mijiedarbojas ar neironālas izcelsmes šūnām caur neuropeptīdu izdalīti un tādējādi piedalās niezes patoģenēzē. Viens no šādiem neuropeptīdiem ir P viela (Raap *et al.*, 2011). Bieži psoriāzes paasinājumi saistāmi ar stresa epizodēm, kaut arī precīzs mehānisms tam nav zināms. Pastāv uzskats, ka dermā esošie nervgaļi, izdalot no tiem neuropeptīdus ar vazodilatīvām īpašībām, piedalās psoriāzes patoģenēzē. Iespējams, ka šie neuropeptīdi tiek ne tikai izdalīti no nervgaļiem, bet arī, ka tos ražo pastāvīgi ādā esošās šūnas, kā arī paši neuropeptīdi ietekmē apkārtesošās šūnas. P viela ir viens no neuropeptīdiem, kura klātbūtnei ir nozīme psoriāzes patoģenēzē – tā, iespējams, aktivē citas iekaisuma šūnas un piedalās kopējā iekaisuma uzturēšanā (Reich and Szepietowski, 2008).

1.4. Ādas iekaisuma citokīnu raksturojums

1.4.1. Tumora nekrozes faktors alfa (*TNF-α*)

Tumora nekrozes faktors alfa (*TNF-α*), zināms arī kā kaheksīns vai kahektīns, pieder citokīnu grupai, kas iesaistās sistēmiskā iekaisumā, īpaši akūtās fāzes reakcijā. Pirmo reizi *TNF-α* 1968. gadā viena mēneša ietvaros apraksta divi pētnieki no dažādām universitātēm. Tiek publicēti dati, par to, ka *TNF-α*, galvenokārt, producē makrofāgi un tas, savukārt, primāri regulē iekaisuma šūnas (*Granger and Williams, 1968; Ruddle and Waksman, 1968*). *TNF-α* ir parādījis spēju veicināt iekaisumu caur citu citokīnu (interleikīns-1, -6 un -8) aktivāciju un indukciju, kā arī uz endotēlija šūnām esošo adhēzijas molekulu regulāciju, kas noved pie pastiprinātas leikocītu ekstravazācijas. Šo procesu blokādei iekaisuma kaskādē ir plašs potenciāls (*Mazza et al., 2010*). Šobrīd zināms, ka *TNF-α* ir kompleksa nozīme tādu ādas slimību kā *Vitiligo* (*Camara-Lemarroy and Salas-Alanis, 2013*), toksiskās epidermālās nekrolīzes (*Schwartz et al., 2013*), *Pemphigus vulgaris* patoģenēzē (*Zakka et al., 2012*), kā arī ādas novecošanās procesos (*Borg et al., 2013*). Arī Bečeta slimības, *Hidradenitis suppurativa* un *Pyoderma gangrenosum* pacientiem konstatētas izmaiņas *TNF-α* ekspresijā (*Gisondi and Girolomoni, 2013*). Īpaša loma *TNF-α* darbības spektram ir tieši psoriāzes iekaisuma procesos, kas visplašāk arī pētīts. Pašlaik ievērojamu nozīmi smagas psoriāzes gaitas ārstēšanas iespēju klāstā ieguvusi terapija ar *TNF-α* antagonistiem jeb monoklonālām antivielām: etanercepts (oriģinālais preparāts *Enbrel*), infliksimabs (oriģinālais preparāts *Remicade*), adalimumabs (oriģinālais preparāts *Humira*), golimumabs (oriģinālais preparāts *Simponi*), kas iesaistās *TNF-α* receptoru bloķēšanā (*Pastore et al., 2008; Menter, 2009; www.psoriasis.org*).

1.4.2. Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*) ir interleikīna-1 ģimenei piederošs proteīns un citokīns. Sākotnējie pirmie pētījumi liecina, ka *IL-1α* producē iekaisuma šūnas – aktivēti makrofāgi un neitrofilie leikocīti, gan arī epitēlija un endotēlija šūnas (*Gery and Waksman, 1972; Dinarello, 1994*). *IL-1α* tiek pastiprināti ekspresēts no epidermas keratinocītiem ultravioletā starojuma radīta bojājuma rezultātā un piedalās fotoboājuma patoģenēzē (*Nasti and Timares, 2012*). Atopiskā dermatīta pacientiem *IL-1α* konstatēts ekrīno sviedru dziedzeru sekrētā. Šiem pacientiem ir bojāta ādas aizsargbarjera un sviedros esošais citokīns nonāk tiešā saskarē ar epidermas keratinocītiem, rezultātā tos aktivējot. Tādējādi jāņem vērā

arī sviedru dziedzeri kā potenciāls iekaisuma citokīnu avots (*Dai et al.*, 2013). Interesanti, ka *IL-1* nozīme aprakstīta *Rosacea* pacientiem ar acu bojājumu, tādējādi parādot šī faktora plašo iesaisti iekaisuma procesos (*Awais et al.*, 2014). *IL-1α* nozīme psoriāzes pacientiem pētīta saistībā ar psoriātisko artrītu un psoriāzes simptomu pirmo parādīšanos. Psoriātiskā artrīta pacientiem konstatēta ievērojama *IL-1α* klātbūtnes palielināšanās (*Ravindran et al.*, 2004). *IL-1* klātbūtne kompleksa pētījuma ietvaros psoriāzes pacientiem vērtēta arī kaula smadzeņu mezenhimālajās cilmes šūnās, kur izmaiņas netika konstatētas ne *IL-1*, ne *TNF-α* ekspresijā, bet *IL-6* un *IL-8* daudzums salīdzinot ar kontroles pacientu grupu samazinājās (*Liu et al.*, 2013). Savukārt, *IL-1α* līmeņa pieaugums psoriātiskā epidermā pēc bakteriāla stimula vienlaikus ar *IL-6* līmeņa pieaugumu konstatēts īpaši epidermas zemākajā daļā, kamēr antimikrobo peptīdu ekspresija palielinājās suprabazālajos keratinocītos (*Percoco et al.*, 2013).

1.4.3. Interleikīns-6 (*IL-6*)

Interleikīns-6 (*IL-6*) ir makrofāgu un T limfocītu sekretēts pro-iekaisuma citokīns. *IL-6* ir svarīga nozīme iekaisuma akūtā fāzē. Pirmie pētījumi liecina, ka visu tipu ādas iekaisuma attīstībā milzīga nozīme ir arī endotēlija šūnām – tās spēj sintezēt un sekretēt virkni pro-iekaisuma citokīnu, tai skaitā, arī *IL-6* (*Teofoli and Lotti*, 1995). Samazināta *IL-6* ekspresija pie nelielas iekaisuma reakcijas novērota dzīšanas procesiem bez rētošanās (*Mofikoya et al.*, 2012). Interesanti dati iegūti pētījumā ar sistēmiskās sklerozes eksperimenta peles modeli. Agrīnā sistēmiskās sklerozes stadijā tika konstatēta ievērojami palielināta *IL-6* ekspresija serumā un ādā, taču pēc pasīvas un īpaši aktīvas imunizācijas ar no *IL-6* iegūtu peptīdu tā samazinājās. Tātad, iespējams, pret *IL-6* vērstai aktīvai imunizācijai ir terapeitisks potenciāls (*Desallais et al.*, 2014). Izmainīts ar *IL-6* saistīts genotips konstatēts atopiskā dermatīta pacientiem (*Gharagozlou et al.*, 2013). *IL-6*, *IL-1α* un *TNF-α* vienlaicīga sekrēcijas palielināšanās tiek saistīta ar adipocītu zudumu sejas hipodermas slānī pēc apstarošanas ar ultravioleto starojumu (*Li et al.*, 2013). Psoriāzes pacienta ādā *IL-6* novērots ievērojami paaugstināts un to īpaši ekspresē endotēlija šūnas un dermas slāņa dendrītiskās šūnas iekaisuma rajonos (*Goodman*, 2009). Vienlaikus, iespējams, atsevišķas *IL-6* gēnu variācijas saistāmas ar samazinātu psoriāzes attīstības risku (*Boca et al.*, 2013). Tiek arī vērtēta iespēja *IL-6* izmantot kā slimības biomarķieri pacientiem ar psoriātisko artrītu (*Fiocco et al.*, 2012).

1.4.4. Interleikīns-8 (*IL-8*)

Interleikīns-8 (*IL-8*), pazīstams arī kā neitrofilu hemotaktiskais faktors, ir makrofāgu, epitēlija un endotēlija šūnu producēts hemokīns. *IL-8* inducē mērķa šūnu hemotaksi un fagocitozi. *IL-8* sākotnēji daudz pētīts un pirmie dati iegūti saistībā ar bronhiālās astmas norisi (*Lee and Kay*, 1982). *IL-8* izteiktā saistība ar keratinocītu šūnu receptoriem brūču dzīšanas visos posmos pierādīta pacientiem ar apdegumiem. Īpaši izteikta *IL-8* klātbūtne konstatēta plašu ādas apdegumu laukumos un tādējādi, ādas keratinocīti, iespējams, paši ir gan iekaisuma citokīnu avots, gan mērķa šūnas (*Gragnani et al.*, 2014). Saistībā ar brūču dzīšanu vienlaicīga *IL-8* un *TNF-α* klātbūtne pētīta dzīvnieku (truša) eksperimenta modeļos, kas līdzinās ādas un gļotādu bojājumam. Konstatēts, ka ievērojami lielāka šo faktoru ekspresija ir ādas keratinocītos un līdz ar to vidē ar zemāku mitruma līmeni. Tādējādi arī epidermas mitruma līmenis tieši ietekmē iekaisuma citokīnu klātbūtni (*Xu et al.*, 2014). Bagātīga *IL-8* ekspresija aprakstīta divu autoimūnu ādas slimību – *Pyoderma gangrenosum* un Svīta (*Sweet*) sindroma jeb akūtas febrilas neitrofilas dermatozes gadījumā (*Marzano et al.*, 2014). Paaugstināta *IL-8* gēnu ekspresija un proteīnu izdale konstatēta melanomas un skvamozo šūnu karcinomas šūnās saistībā ar palielinātu tuklo šūnu klātbūtni un to aktīvu *TNF-α* producēšanu (*Artuc et al.*, 2011). Ir dati par *IL-8* iespējamu pastiprinātu klātbūtni arī psoriāzes pacienta ādā vienlaikus ar neizmainītu *IL-6* līmeni, kas norāda uz psoriāzes iekšējās reaktivitātes izmaiņām un komplekso citokīnu sadarbības modeli (*Sjögren et al.*, 2012). Vienlaikus atšķirīga *IL-8* ekspresija ir arī novērota, salīdzinot veselu ādu ar psoriāzes skartu ādu, veselu ādu ar psoriāzes pacienta iekaisuma neskartu ādu un psoriāzes skartu ādu ar psoriāzes pacienta iekaisuma neskartu ādu. Tādējādi *IL-8*, iespējams, ir potenciāls diagnostisks marķieris un vienlaikus arī mērķis psoriāzes terapijai (*Xie et al.*, 2014).

1.5. Audu degradācijas enzīmu un to inhibitoru raksturojums

Dažādas endogēnas un eksogēnas proteāzes, kā katepsīni, kaspāzes, kalikreīni, var ietekmēt cilvēka ādas aizsardzības funkciju. Tajā pašā laikā to inhibitori uztur ādas vienoto struktūru un nodrošina aizsargbarjeras funkciju. Tādējādi kā sekas nelīdzsvarotai sadarbībai starp audu degradācijas enzīmiem un to inhibitoriem var veidoties iekaisums (*Meyer-Hoffert*, 2009).

1.5.1. Matrices metaloproteināze-2 (MMP-2)

Matrices metaloproteināzes (MMPs) ir cinka-atkarīgu endopeptidāžu ģimene, to darbības izmaiņas konstatētas artrīta, arteriālās hipertensijas, onkoloģisku saslimšanu pacientiem (*Chen et al.*, 2013). Matrices metaloproteināze-2 (MMP-2) ir pazīstama arī kā želatināze A, 72kDa želatināze un 72kDa IV tipa kolagēna želatināze, kas piedalās ekstracelulārās matricē remodelācijas procesos. MMP-2 nozīme ir pierādīta brūču dzīšanā, angiogēnēzē, morfoģenēzē, metastazēšanās un audzēja invāzijas procesos. MMP-2 ir unikāla struktūra, pirmo pētījumu dati apliecina, ka tās aktīvā forma var saistīties ar želatīnu (*Huhtala et al.*, 1990; *Giannelli et al.*, 1997; *Morgunova et al.*, 1999). MMP-2 ekspresijas izmaiņas novērotas eksperimenta žurkas modelī diabētisko pēdu čūlu dzīšanas izpētei. Šīs izmaiņas tika cieši saistītas ar kaula smadzeņu mezenhimālo cilmes šūnu terapeitisko ietekmi (*Kato et al.*, 2014). Ir pētīta un pierādīta MMP-2 loma ādas melanomas attīstībā, metastazēšanās procesos un līdz ar to arī tālākajā prognozē (*Braeuer et al.*, 2011). MMP-2, iespējams, varētu būt mērķis pret ādas fotokarcinomām vērstā terapijā (*Gupta et al.*, 2014). Arī hemangiomas ģenēzē, attīstībā un deģenerācijā MMP-2 un tās audu blokatoram ir nozīmīga loma. MMP-2 ekspresija ievērojami palielinās hemangiomas proliferācijas fāzē, kamēr tās audu blokators prevalē hemangiomas deģenerācijas fāzē (*Zhong et al.*, 2009). MMP-2 līdzdalība konstatēta ar neitrofīliem leukocītiem saistītu dermatozu iekaisuma infiltrātos (*Marzano et al.*, 2011). MMP-2 un tās audu inhibitora klātbūtne konstatēta ievērojami paaugstināta psoriāzes pacientu ādas epidermas suprabazālajos slāņos, iegūtos gan no iekaisuma rajoniem, gan vizuāli neskartas ādas (*Fleischmajer et al.*, 2000).

1.5.2. Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (TIMP-2)

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (TIMP-2) ir parādījis spēju inducēt gēnu ekspresiju, ietekmēt šūnas reprodukcijas ciklu un nomākt šūnu migrāciju. Tā darbība ir multifunkcionāla – gan tieši caur šūnas virsmas receptoriem, gan caur proteāžu aktivitātes modulēšanu (*Stetler-Stevenson*, 2008). Hronisku slimību gaitā un audzēja mikrovides veidošanā ekstracelulārās matricē proteolītiskai remodelācijai ir būtiska nozīme. Tieši ekstracelulārās matricē degradējošo enzīmu un to endogēno inhibitoru balanss nosaka audu remodelācijas plašumu. Papildus ir novērota TIMP-2 spēja regulēt šūnu atbildes reakciju pret dažādiem augšanas faktoriem, tai skaitā, kapilāru endotēlija šūnu atbildi. Tādējādi TIMP-2 darbojas kā inhibitors angiogēnei (*Stetler-Stevenson and Seo*, 2005;

Stetler-Stevenson, 2008). Izteikta *TIMP-2* klātbūtne konstatēta *Acne vulgaris* pacientiem. Iespējams, tieši *TIMP-2*, izjaucot ekstracelulārās matricas degradējošo enzīmu un to inhibitoru līdzsvaru, nosaka tendenci slimības attīstībai (Yaykasli et al., 2013). Ir dati arī par ar *TIMP-2* saistītu izmainītu angioģenēzi kā svarīgu mehānismu psoriāzes iekaisuma patoģenēzē. Pastiprināta *MMP-2* klātbūtne psoriāzes pacientu ādā novērota ar vienlaicīgu izteiktu *TIMP-2* samazinājumu. Tika novērots *TIMP-2* samazinājums psoriāzes pacienta ādā arī salīdzinājumā ar iekaisuma neskartu ādu pacientiem bez psoriāzes (Simonetti et al., 2006).

1.5.3. Matricas metaloproteināzes-4 audu inhibitors (*TIMP-4*)

Datu par matricas metaloproteināzes-4 audu inhibitoru (*TIMP-4*) pieejamajā literatūrā ir krietni mazāk. *TIMP-4* nozīme primāri aprakstīta saistībā ar kardiovaskulārām struktūrām un saslimšanām, kā arī palielinātu to iespējamības risku. *TIMP-4* kardiovaskulāros audos konstatēts lokalizācijās ar bagātīgu makrofāgu, limfocītu un tuklo šūnu klātbūtni. *TIMP-4* tiek saistīts ar aterosklerozes attīstību un sirds allotransplantātu hronisku atgrūšanu (Koskivirta et al., 2006). *TIMP-4* koncentrācijas izmaiņas tiek atgriezeniski saistītas ar smēķēšanu un sistolisko asinsspiedienu (Oikonen et al., 2012). Paaugstināta *TIMP-4* koncentrācija plazmā novērota arī pacientiem ar sepsi (Yazdan-Ashoori et al., 2011). Ir pieejami dati, ka, iespējams, *TIMP-4* varētu kalpot kā seruma biomarkieris ar augstu specifiskumu un augstu jutīgumu olnīcu vēža gadījumā (Jiang et al., 2013). Izteikta *TIMP-4* ekspresija konstatēta barības vada vēža gadījumā – iespējams, *TIMP-4* varētu tikt tālāk pētīts šīs patoloģijas jaunu terapijas līdzekļu izstrādē (Maurer et al., 2014). Ādā līdz šim pētīta *TIMP-4* nozīme un novērota tā paaugstināšanās pacientiem ar neurofibromatozes 1. tipu un labdabīgu neurofibromu veidošanos, kā arī iespējamu vēlāku perifēro nervu apvalku ļaundabīgu audzēju attīstību (Levy et al., 2004). Neliela *TIMP-4* ekspresija kopā ar zemu *TIMP-2* ekspresijas līmeni novērota iekaisušas ādas paraugos, kas iegūti no atopiskā dermatīta pacientiem (Harper et al., 2010).

1.6. Programmētā šūnu nāve – apoptoze

Programmēta šūnu nāve jeb apoptoze tiek uzskatīta par nozīmīgu daudzšūnu organismu attīstības un homeostāzes regulatoru. Ir izveidotas dažādas diagnostikas metodes, lai apoptozi nodalītu no nekrozes. Vienkāršākā metodika izstrādāta, lai pētītu hematopoētiskās šūnas. Sarežģītākas metodes ar plūsmas citometrijas vai kvantitatīvas apoptotisko šūnu

skaitīšanas palīdzību ļauj izvērtēt programmētu šūnu nāvi arī citos audos (*Muppidi et al.*, 2004). Pirmo reizi atsevišķi apoptotiskas un traumatiski bojāgājušas šūnas tiek izdalītas 1965. gadā. Apoptotiska šūna raksturojas ar tūsku un izmēru sarukšanu, hromatīna kondensāciju, kodola un hromosomu fragmentāciju, veidojas apoptotiskie ķermenīši, kas ātri var tikt fagocitēti (*Kerr*, 1965). Savukārt, 1972. gadā tiek definēts pats termins apoptoze (*Kerr et al.*, 1972). Apoptoze ir ļoti stingri programmēta šūnu nāve ar bioķīmiskiem un ģenētiskiem nosacījumiem un spēlē kritisku lomu normālā audu attīstībā un homeostāzē (*Hassan et al.*, 2014). Ir zināms, ka epidermas slānī ādā nepārtraukti noris ļoti unikāla terminālas determinācijas forma – keratinizācija. Koordinētu viļņu veidā dažādu gēnu ekspresija nodrošina strukturālos un regulatoros keratinizācijas komponentus. Keratinizācija vienlaikus ir arī pamats matu un nagu struktūrai. Arī nepārtrauktā ādas zvīņu nolibīšanās ir ieprogrammēts process, kura laikā izzūd keratinocītu savstarpējā ciešā saistība, kamēr šāda šūnu kontaktu izzušana matu un nagu struktūrā nav raksturīga. Pamats šiem procesiem nav pilnībā izprasts, taču ir vērojama antiapoptotiska un antinekrotiska regulācija (*Eckhart et al.*, 2013). Psoriāze kā iekaisīga ādas slimība ar epidermālo keratinocītu nepilnīgu diferenciāciju un hiperproliferāciju vienlaikus raksturojas arī ar samazinātu keratinocītu apoptozi. Iespējams, psoriāzes pacienta ādas keratinocītiem ir paaugstināta spēja pretoties apoptozei, kas varētu būt svarīgs slimības patoģenēzes posms. Vienlaikus paaugstinātā keratinocītu hiperproliferācija varētu būt arī kā sekas apoptotiskā procesa defektam – nespējai likvidēt ar sevi reaģējošos T limfocītus. Apoptotiskie keratinocīti, savukārt, var veicināt izteiktu iekaisuma atbildi traumas vietā un persistējošu iekaisumu (*Kastelan et al.*, 2006; *Kastelan et al.*, 2009).

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Morfoloģiski izmeklējamais materiāls

2.1.1. Psoriāzes pacientu atlase

Pacientu iekļaušanai pētījumā tika izveidoti atlases kritēriji (2.1. tabula). Pacientu atlases kritēriji tika sadalīti divās daļās kā iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji. Šie kritēriji veidoti tā, lai būtu iespējami mazāk blakus faktoru, kas varētu ietekmēt pētījuma rezultātus.

2.1. tabula

Psoriāzes pacientu atlases kritēriji

Iekļaušanas kritēriji	Izslēgšanas kritēriji
1. Pacients vecāks par 18 gadiem.	1. Pacients jaunāks par 18 gadiem.
2. Vērojami psoriāzei raksturīgie izsitumi tipiskajās atrašanās vietās.	2. Grūtniecība, barošana ar krūti.
3. Pacients slimo ar psoriāzi vismaz 4 nedēļas, saslimšana pirmreizēja un agrāk nav diagnosticēta vai anamnēzē nesekmīga medikamentozā ārstēšana.	3. Pēdējā mēneša laikā saņemta psoriāzes terapija, lietoti kortikosteroīdus saturoši lokāli medikamenti, saņemta antibiotiku terapija.
4. Pacients nav saņēmis nekādu psoriāzes terapiju pēdējā mēneša laikā, nav lietojis kortikosteroīdus saturošus lokālus medikamentus bojātajos ādas rajonos (izņemot mitrinošus ādas kopšanas līdzekļus).	4. Izteikti nosauļota āda, biežs solāriju apmeklējums.
5. Āda nav stipri nosauļota.	5. Ir citas ādas slimības – dažādas izcelsmes nātrene, ekzēma, atopiskais dermatīts, folikulīts.
6. Nav citu ādas slimību vai citu saslimšanu.	6. Ir citas papildus saslimšanas – iekaisīgas zarnu slimības, autoimūnas slimības, cukura diabēts, smaga kardiovaskulāra slimība, onkoloģiskas saslimšanas, aknu saslimšanas.

Visiem pacientiem vizītes laikā tika ievākta slimības anamnēze, ietverot datus par slimības ilgumu, norisi, lietotajiem medikamentiem, ģimenes anamnēzi (skat. pielikumā). Tāpat tika noteikts *PASI* (psoriāzes bojājuma plašuma un izteiktības indekss) (skat. pielikumā). Šis rādītājs sniedz priekšstatu par psoriāzes norises smagumu un kombinētās pazīmes – eritēmu, indurāciju un deskvamāciju (0 līdz 3 punkti par katru pazīmi) ar skartās virsmas laukumu procentuāli. Tiek izdalītas četras zonas – galva, ķermenis, rokas un kājas, un katrai zonai minētās pazīmes un bojājuma laukums tiek vērtēts atsevišķi, pēc tam to summējot. *PASI* iespējams robežās no 0 līdz 72 punktiem (Ashcroft et al., 1999). Kopumā pētījumā iekļauti 40 *Psoriasis vulgaris* pacienti, no tiem deviņas sievietes un 31 vīrietis, ar slimības anamnēzi no 4 nedēļām līdz 44 gadiem un *PASI* robežās no 1,2 līdz 60,0. Biežākā izsitumu lokalizācija bija skalps, elkoņi, ceļgali un arī izkaisīti uz ķermeņa (skat. 2.2. tabulu).

Pētījumā iekļautie *Psoriasis vulgaris* pacienti

Pacienta kārta numurs	Dzimums	Vecums	Slimības ilgums	PASI	Izsitumu lokalizācija
1.	V	18	16 gadi	8,8	Kājas
2.	S	19	6 mēneši	5,4	Skalps, paduses, cirkšņi
3.	V	19	6 gadi	7,2	Apakšstilbi
4.	V	19	10 gadi	10,8	Skalps, ķermenis
5.	V	25	6 mēneši	3,6	Skalps, sēklinieku maisiņš
6.	S	27	6 mēneši	2,7	Skalps
7.	V	28	14 gadi	17,1	Elkoņi, apakšstilbi, sēklinieku maisiņš
8.	V	29	6 nedēļas	16,2	Ķermenis, cirkšņi, kājas
9.	V	30	8 mēneši	3,6	Ceļgali
10.	V	30	1 gads	10,8	Elkoņi, ceļgali, potītes
11.	S	34	5 gadi	18,0	Skalps, ķermenis, rokas, kājas
12.	S	36	4 nedēļas	14,4	Kājas
13.	V	36	4 gadi	5,4	Paduses, elkoņi
14.	V	36	20 gadi	18,9	Skalps, elkoņi, delnas, apakšstilbi
15.	V	37	2 gadi	26,4	Lielperēkļu psoriāze – elkoņi, kājas
16.	V	37	5 gadi	7,2	Cirkšņi
17.	V	38	6 mēneši	60,0	Plašs ķermeņa bojājums
18.	S	40	3 gadi	6,8	Plašs bojājums uz kreisās kājas, elkoņi
19.	V	40	1 gads	10,8	Elkoņi, ceļgali
20.	V	42	20 gadi	26,7	Seja, ķermenis, rokas, kājas
21.	V	43	6 nedēļas	1,2	Paduse
22.	V	43	18 gadi	32,4	Lielperēkļu psoriāze – 30 % ķermeņa virsmas bojājums, rokas, kājas
23.	V	43	40 gadi	60,0	Lielperēkļu psoriāze – 80 % ķermeņa virsmas bojājums
24.	V	44	15 gadi	10,2	Skalps, elkoņi un apakšstilbi
25.	V	45	4 nedēļas	11,7	Kakls, paduses, cirkšņi
26.	S	45	1 gads	10,8	Elkoņi, delnas, pēdas
27.	S	45	20 gadi	10,8	Elkoņi, ceļgali
28.	V	47	5 gadi	5,6	Difūzs delnu bojājums, paceles
29.	S	48	15 gadi	9,6	Lielperēkļu psoriāze – skalps, ausis, elkoņi, nabas rajons
30.	V	50	20 gadi	48,0	Lielperēkļu psoriāze
31.	V	51	28 gadi	21,6	Galva, ķermenis, elkoņi, ceļgali
32.	V	53	5 gadi	8,1	Ķermenis
33.	S	64	40 gadi	60,0	Lielperēkļu psoriāze – 80 % ķermeņa virsmas bojājums
34.	V	65	6 mēneši	4,2	Elkoņi, astes kaula rajons
35.	V	65	1 gads	9,6	Elkoņi, cirkšņi
36.	V	66	40 gadi	3,6	Pēdas
37.	V	67	6 mēneši	15	Ķermenis
38.	V	68	44 gadi	12,8	Rokas, kājas
39.	V	69	3 gadi	60,0	Plašs ķermeņa bojājums
40.	V	70	5 gadi	5,4	Delnas, pēdas

PASI – psoriāzes bojājuma plašuma un izteiktības indekss; S – sieviete; V – vīrietis

2.1.2. Kontroles pacienti

Pētījumā tika iekļauti 10 pacienti. Izvēlēta pacientu grupa ietvēra 4 pieaugušos un 6 bērnus bez iekaisīgām ādas slimībām anamnēzē un esošām vizuālām izmaiņām uz ādas. Pieaugušo kontroles ādas audu materiāls tika iegūts labdabīgu nēvusu ekscīzijas operācijās no operācijas brūces robežām. Bērnu kontroles ādas audu materiāls tika iegūts no RSU AAI arhīva materiāla. Mūsu kontroles grupā iekļautie bērni bija 7 līdz 12 gadus veci – bērnu āda savā attīstībā pieaugušo ādai līdzinās septiņu gadu vecumā (*Pilmane, 2010*) (2.3. tabula).

2.3. tabula

Kontroles grupas pacientu raksturojums

Pacienta kārtas numurs	Pacienta dati
1.	Sieviete, 31 gadi
2.	Sieviete, 33 gads
3.	Sieviete, 33 gadi
4.	Vīrietis, 54 gadi
5.–10.	RSU AAI arhīva materiāls, iegūts 1998.–2003., 7–12 gadus veci bērni ar miopātijām

2.2. Izmeklēšanas metodes

2.2.1. Ādas biopsijas veikšana

Ādas biopsija tika veikta, izmantojot *Punch* (perforatora) tehniku. Tika izvēlēta ādas biopsijas vieta – jauns, neārstēts psoriāzes iekaisuma laukums, veikta ādas dezinfekcija ar spirtu saturošu ādas dezinfekcijas aerosolu un pielietota lokāla 2% lidokaīna anestēzija. Biopsijas veikšanai izmantots 3 mm perforatora skalpelis (*Miltex, ASV*). Pēc ādas audu parauga iegūšanas veikta hemostāze, apstrāde ar 2% fucidīnskābes ziedi un pārsiešana (*Zuber, 2002; Pickett, 2011*).

2.2.2. Rutīnās histoloģijas metode

Iegūtais ādas audu materiāls tika fiksēts Stefanini šķīdumā (*Stefanini et al., 1967*). Stefanini šķīduma pagatavošanā izmantots 20 g paraformaldehīda, 150 ml pikrīnskābes, 425 ml Sorensena fosfātu bufera (pH 7,2) (*Dawson et al., 1969*) un 425 ml destilēta ūdens. Paraformaldehīds tika izšķīdināts destilētajā ūdenī, tālāk iegūtais maisījums tika ievietots buferī un tam pievienota filtrēta pikrīnskābe, uzglabāšana veikta ledusskapī.

Fiksētais audu materiāls tika sagatavots ieliešanai parafīna blokos. Materiāla atūdeņošanai un attaukošanai izmantots spirts. Spirta tīrības pakāpe pārbaudīta, to sajaucot ar ūdeni. Kā starpposms starp spirtu un parafīnu lietotas divas ksilola maiņas. Sekojoši maisījums homogenizēts un audi infiltrēti, ielejot divas parafīna maiņas. Ieliešanai paredzētais parafīns uzglabāts termostatā 56°C. Parafīna bloki iegūti ar parafīna dozatora palīdzību. No aparāta parafīns ieliets speciālās kasetēs.

Izmantota sekojoša materiāla apstrādes shēma:

1. Spirts 70° I – 30 minūtes.
2. Spirts 80° II – 1–2 stundas.
3. Spirts 96° III – 3–4 stundas.
4. Spirts 96° IV – 24 stundas.
5. Ksilols I – 30 minūtes.
6. Ksilols II – 30 minūtes.
7. Parafīns I – 1 stunda.
8. Parafīns II – 2 stundas.

Sekojoši izgatavoti griezumi ar pusautomātiskā rotācijas mikrotoma (*Leica RM2245, Leica Biosystems Richmond Inc., ASV*) palīdzību. Žilete novietota mikrotomā 15° leņķī. Veikti 3–4 µm (mikrometri) plāni griezumi. Materiāla griezums no mikrotoma žiletas pārnests uz 48–50°C ūdeni un pēc tam uz tīra un attaukota priekšmetstikliņa. Izmantoti *HistoBond^{®+}* (*Paul Marienfeld GmbH & Co. KG, Vācija*) priekšmetstikliņi. Pēc tam histoloģiskie griezumi žāvēti termostatā 56°C 20–60 minūtes.

Tālāk sekoja audu krāsošana. Vispirms tika veikta deparafinizācija ar ksilolu, pēc tam dehidratācija ar 96° spirtu. Audu griezumi krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu (*Mayer, 1896; Lillie, 1965; Fischer et al., 2008*). Krāsošanai sekoja atūdeņošana ar 70°–96° spirtu, dzidrināšana ar karboksilolu un ksilolu, segstikliņu (kods D102450, *Deltalab, Spānija*) pielikšana un pielīmēšana. Segstikliņu pielīmēšanai izmantota speciālā *Pertex* līme (Lot 1710013, *Histolab Products AB, Zviedrija*).

Krāsošana veikta pēc sekojošas shēmas:

1. Pēc parafīna ksilols I – 5 minūtes.
2. Ksilols II – 5 minūtes.
3. Spirts I 96° – 3 minūtes.
4. Spirts II 96° – 3 minūtes.
5. Spirts III 70° – 3 minūtes.
6. Hematoksilīns (kods 05-M06002, *Mayer's Hematoxylin, Bio Optica Milano S.p.A., Itālija*) – 5 minūtes.

7. Skalošana ar tekošu ūdeni līdz zilai krāsai.
8. Eozīns (kods 05-B10003, *Eosin Y alcoholic solution*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, Itālija) – 1–3 minūtes.
9. Skalošana ar tekošu ūdeni.
10. Spirts I 70° – 2–3 minūtes.
11. Spirts II 96° – 3 minūtes.
12. Spirts III 96° – 3 minūtes.
13. Karboksilols.
14. Ksilols.
15. Segstikliņu pielikšana un pielīmēšana.

Rezultātā iegūti pārskata griezumī, kur šūnu bazofilās struktūras krāsojas zili violetas, bet acidofilās – sārtas. Preparāti tika izskatīti *Leica* gaismas mikroskopā.

2.2.3. Biotīna – streptavidīna imūnhistoķīmiskā metode un reaktīvi

Ādas audu paraugi tika fiksēti Stefanini šķīdumā, kam sekoja audu materiāla atūdeņošana, attaukošana un ieliešana parafīna blokos pēc iepriekš aprakstītās shēmas. No iegūtajiem parafīna blokiem ar mikrotoma palīdzību tika veikti 3–4 µm plāni griezumī, kas pārnesti uz priekšmetstikliņa. Sekojoši veikta audu deparafinizācija ar ksilolu, pēc tam griezumī nomazgāti ar 96° spirtu:

1. Pēc parafīna ksilols I – 5 minūtes.
2. Ksilols II – 5 minūtes.
3. Spirts I 96° – 3 minūtes.
4. Spirts II 96° – 3 minūtes.
5. Spirts III 70° – 3 minūtes.

Audu griezumī krāsoti pēc biotīna – streptavidīna imūnhistoķīmiskās metodes (*Hsu et al.*, 1981), lai audu paraugos noteiktu cilvēka beta defensīnu-2 (*hBD-2*), proteīna gēna produktu 9,5 (*PGP 9.5*), kalcitonīngēna radniecīgo peptīdu (*CGRP*), P vielu, tumora nekrozes faktoru alfa (*TNF-α*), interleikīnu-1 alfa (*IL-1α*), interleikīnu-6 (*IL-6*), interleikīnu-8 (*IL-8*), matricas metaloproteināzi-2 (*MMP-2*), matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitoru (*TIMP-2*) un matricas metaloproteināzes-4 audu inhibitoru (*TIMP-4*).

Preparātu sagatavošanai izmantots sekojošs protokols:

1. Deparafinizētie paraugi ievietoti turētājā.
2. Seko skalošana ar *TRIS* (Lot 0713513, *Diapath S.p.A.*, Itālija) buferi – 2 reizes 5 minūtes.

3. Audu paraugi ievietoti vārīšanas buferī *EDTA* (Lot 0713311, *Diapath S.p.A.*, Itālija).

4. Kontainers ievietots mikroviļņu krāsnī uz laiku līdz 20 minūtēm ar jaudu ne mazāku kā 750 W.

5. Ievēro bufera vārīšanās sākumu un vāra 10 (līdz 15) minūtes.

6. Sekojoši kontainers tiek izņemts un atdzesēts ar paraugiem buferī līdz 20 minūtēm, kamēr sasniedz 65°C.

7. Turētājs ar paraugiem tiek ievietots *TRIS* mazgāšanas buferī.

8. Tiek veikta bloķēšana ar peroksidāzes bloku 10 minūtes (kods K400611, *DakoCytomation*, Dānija).

9. Seko skalošana – 2 reizes 5 minūtes.

10. Skalošana *TRIS* mazgāšanas buferī – 5 minūtes.

Antivielām, kas iegūtas no **kazas**, izmantota **LSAB krāsošanas sistēma** (kods sc-2053, *Santa Cruz Biotechnology, Inc.*, ASV) pēc sekojoša protokola:

1. Inkubācija ar primāro antivielu (skat. 2.4. tabulā) – 2 stundas.

2. Mazgāšana *TRIS* mazgāšanas buferī – 5 minūtes.

3. Inkubācija 30 minūtes ar biotīnu (sekundāro antivielu).

4. Mazgāšana *TRIS* mazgāšanas buferī – 5 minūtes.

5. Inkubācija 30 minūtes ar HRP-streptavidīna kompleksu.

6. Mazgāšana *TRIS* mazgāšanas buferī – 5 minūtes.

7. Audu pārklāšana ar šķidro *DAB+* substrāta hromogēno sistēmu un inkubēšana istabas temperatūrā, iegūstot pozitīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā – līdz 10 minūtēm;

8. Mazgāšana destilētā ūdenī – 5 minūtes.

9. Kontrastkrāsošana ar hematoksilīnu (kods 05-M06002, *Mayer's Hematoxylin*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, Itālija) – 2 minūtes.

Antivielām, kas iegūtas no **peles vai truša**, izmantota **EnVision krāsošanas sistēma** (kods K400611, *DakoCytomation*, Dānija) pēc sekojoša protokola:

1. Inkubācija ar primāro antivielu (skat. 2.4. tabulā) – 2 stundas.

2. Mazgāšana *TRIS* mazgāšanas buferī – 2 reizes 5 minūtes.

3. *EnVision+*/saistošais posms – 30 minūtes.

4. Mazgāšana *TRIS* mazgāšanas buferī – 2 reizes 5 minūtes.

5. Audu pārklāšana ar šķidro *DAB+* substrāta hromogēno sistēmu un inkubēšana istabas temperatūrā, iegūstot pozitīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā – no 1 līdz 10 minūtēm.

6. Mazgāšana destilētā ūdenī – 5 minūtes.

7. Kontrastkrāsošana ar hematoksilīnu (kods 05-M06002, *Mayer's Hematoxylin*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, Itālija) – 2 minūtes.

TIMP-2 un TIMP-4 antivielām izmantota **HiDef DetectionTM HRP Polymer** sistēma (kods 954D-30, *Cell Marque Corporation*, ASV) pēc sekojoša protokola:

1. Inkubācija ar primāro antivielu (skat. 2.4. tabulā) – 2 stundas.
2. Mazgāšana *TRIS* mazgāšanas buferī – 3 reizes.
3. Reaģenta *Link* vai *Amplifier* pievienošana un inkubēšana istabas temperatūrā – 10 minūtes.
4. Skalošana *TRIS* mazgāšanas buferī – 3 reizes.
5. Reaģenta *Label* vai *Polymer Detector* pievienošana un inkubēšana istabas temperatūrā – 10 minūtes.
6. Skalošana *TRIS* mazgāšanas buferī – 3 reizes.
7. Audu pārklāšana ar šķīdros *DAB+* substrāta hromogēno sistēmu un inkubēšana istabas temperatūrā, iegūstot pozitīvu struktūru krāsojumu brūnā krāsā – 3 līdz 5 minūtes – līdz iegūts nepieciešamais krāsas tonis.
8. Noskalošana un kontrastkrāsošana ar hematoksilīnu (kods 05-M06002, *Mayer's Hematoxylin*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, Itālija) – 2 minūtes.

Neatkarīgi no izmantotās krāsošanas sistēmas, visi iegūtie preparāti nobeigumā tika atūdeņoti ar 70°–96° spirtu un dzidrināti ar karboksilolu un ksilolu, kā arī ar *Pertex* līmi (Lot 1710013, *Histolab Products AB*, Zviedrija) pielīmēti segstikliņi. Preparāti tika izskatīti *Leica* gaismas mikroskopā.

2.4. tabula

Imūnhistoķīmijā izmantotās antivielas

N. p. k.	Antiviela	Kods	No kā iegūts	Darba atšķaidījums	Ražotājs
1.	<i>hBD-2</i>	AF2758	Kazas	1:100	<i>R&D Systems</i> , Vācija
2.	<i>PGP 9.5</i>	Z5116	Truša	1:600	<i>DakoCytomation</i> , Dānija
3.	<i>CGRP</i>	281328	Truša	1:30	<i>Quartett</i> , Vācija
4.	<i>P viela</i>	ab14184	Peles	1:1000	<i>Abcam</i> , Lielbritānija
5.	<i>TNF-α</i>	ab6671	Truša	1:100	<i>Abcam</i> , Lielbritānija
6.	<i>IL-1α</i>	sc-9983	Peles	1:50	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc.</i> , ASV
7.	<i>IL-6</i>	sc-73319	Peles	1:50	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc.</i> , ASV
8.	<i>IL-8</i>	sc-1269	Kazas	1:50	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc.</i> , ASV
9.	<i>MMP-2</i>	AF902	Kazas	1:100	<i>R&D Systems</i> , Vācija
10.	<i>TIMP-2</i>	sc-21735	Peles	1:50	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc.</i> , ASV
11.	<i>TIMP-4</i>	orb106543	Truša	1:50	<i>Biorbyt Limited</i> , Lielbritānija

hBD-2 – cilvēka beta defensīns-2; *PGP 9.5* – proteīna gēna produkts 9,5; *CGRP* – kalcitonīngēna radniecīgais peptīds; *TNF-α* – tumora nekrozes faktors alfa; *IL-1α* – interleikīns-1 alfa; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-8* – interleikīns-8; *MMP-2* – matricas metaloproteināze-2; *TIMP-2* – matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *TIMP-4* – matricas metaloproteināzes-4 audu inhibitors

2.2.4. TUNEL metode

Programmēta šūnu nāve jeb apoptoze iegūtajos audu paraugos tika izvērtēta, izmantojot TUNEL (*Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling*, Gavrieli et al., 1992; Negoescu et al., 1996) metodi. Tika lietots *In situ Cell Death Detection* apoptozes komplekts (POD kataloga nr. 1 684 817, Roche Diagnostics, Šveice).

3–4 µm plānie griezumumi tika deparafinizēti ar ksilolu 2 reizes 4 minūtes, 99° spirtu 2 reizes 2 minūtes, 95° spirtu 2 reizes 2 minūtes un 70° spirtu 2 reizes 2 minūtes. Sekojoši griezumumi tika mazgāti 7–10 minūtes destilētā ūdenī un 10 minūtes PBS (fosfātu bufera šķīdums, saturēja 0,25% Triton X-100, pH 7,55). Kā nākamais solis tika veikta endogēnās peroksidāzes aktivitātes bloķēšana, griezumus ievietojot 50 ml PBS un 500 µl (mikrolitri) 30% ūdeņraža peroksīda 30 minūtes uz vibratora. Sekojoši griezumus mazgāja PBS 3 reizes 5 minūtes un ievietoja citrāta buferī (pH 6,0). Tālāk griezumumi tika ievietoti mikroviļņu krāsnī uz 10 minūtēm ar jaudu 700 W – pēc 5 minūšu vārīšanas papildus pievienoja destilētu ūdeni, lai neļautu griezumiem izžūt, un turpināja vārīšanu 5 minūtes. Pēc vārīšanas griezumumi tika atdzesēti destilētā ūdenī un mazgāti ar PBS. Pozitīvas kontroles iegūšanai viens griezums tika krāsots ar DNase I 1 mg/ml 10 minūtes un mazgāts ar PBS. Visi audu griezumumi 10 minūtes tika bloķēti 0,1% govs seruma albumīna fosfātu bufera šķīdumā (uzglabāts saldētavā). Pēc tam griezumus inkubēja ar TUNEL maisījumu 1 stundu 37°C tvertnē ar mitrinātu gaisu. Negatīvas kontroles iegūšanai vienu griezumu ievietoja tikai PBS. Sekojoši griezumus mazgāja PBS, inkubēja POD atbilstoši apoptozes komplekta instrukcijām 30 minūtes 37°C un atkal mazgāja PBS. Audu griezumus pārklāja ar DAB (diaminobenzidīns) substrāta šķīdumu (kataloga nr. SK-4100, Vector Laboratories, Inc., ASV) 7 minūtes, skaloja destilētā ūdenī 5 minūtes un veica kontrastkrāsošanu ar hematoksilīnu (kods 05-M06002, Mayer's Hematoxylin, Bio Optica Milano S.p.A., Itālija). Apoptotisko šūnu kodoli krāsojās brūnā krāsā. Preparāti tika izskatīti Leica gaismas mikroskopā.

Preparātu mikrofotogrāfiju iegūšanai tika izmantoti Leica DC300F mikroskops ar Leica DFC420 digitālo kameru (Leica Microsystems GmbH, Vācija) un Leica DM6000 B mikroskops ar Leica DFC450 C digitālo kameru (Leica Microsystems GmbH, Vācija), kā arī attēlu vizualizācijas programma Image-Pro Plus (Media Cybernetics, Inc., ASV) un Leica attēlu vizualizācijas programma (Leica Microsystems GmbH, Vācija).

2.2.5. Statistiskās metodes

Imūnhistoķīmiski noteiktās struktūras analizētas, izmantojot puskvantitatīvo skaitīšanas metodi (*Pilmane et al.*, 1995). Pozitīvo struktūru relatīvais biežums tika izvērtēts trīs nejauši izvēlētos redzes laukos katram sagatavotajam griezumam (2.5. tabula).

2.5. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto struktūru vērtēšanas kritēriji (*Pilmane et al.*, 1995)

Lietotais apzīmējums	Paskaidrojums
–	Redzeslaukā nav konstatēta neviena pozitīvā struktūra
–/+	Redzeslaukā atsevišķas pozitīvās struktūras
+	Redzeslaukā maz pozitīvo struktūru
+/++	Redzeslaukā maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru
++	Redzeslaukā vidēji daudz pozitīvo struktūru
++/+++	Redzeslaukā vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru
+++	Redzeslaukā daudz pozitīvo struktūru
+++/++++	Redzeslaukā daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru
++++	Redzeslaukā ļoti daudz pozitīvo struktūru

TUNEL metodes un apoptozes atradnes izvērtēšanai tika aprēķināts arī apoptotiskais indekss (*Potten*, 1996) – katrā griezumā tika izvērtēti trīs nejauši izvēlēti redzes lauki un skaitītas 100 šūnas, no kurām atsevišķi vērtētas apoptotiskās šūnas, noteikts vidējais šūnu skaits no trīs redzes laukiem un rezultāts dalīts ar 100.

Tā kā izveidotā pētījuma izlase neatbilda normālajam sadalījumam, datu izvērtēšanai tika izvēlēta neparametriskā statistika. Lai izvērtētu, vai psoriāzes un kontroles pacientu grupu rādītāju atšķirības ir statistiski nozīmīgas, tika izmantots Manna – Vitneja U tests (*Mann and Whitney*, 1947). Divu mainīgu lielumu savstarpējās atbilstības ciešuma izvērtēšanai izmantots Spīrmena rangu korelācijas koeficients (*Spearman*, 1904). Iegūtie dati interpretēti sekojoši:

- 0,00–0,19 – ļoti vāja korelācija
- 0,20–0,39 – vāja korelācija
- 0,40–0,59 – vidēji cieša korelācija
- 0,60–0,79 – cieša korelācija
- 0,80–1,0 – ļoti cieša korelācija

Korelācija tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu tikai, ja iegūtā p-vērtība bija mazāka par 0,05 jeb 5% ticamības līmeni.

Statistiskā analīze veikta ar *SPSS* (*Statistical Package for the Social Sciences*) 20.0 versiju (*IBM Corporations*, ASV).

3. REZULTĀTI

3.1. Morfoloģiskā atradne

3.1.1. Rutīnās histoloģijas atradne kontroles pacientiem

Visu 10 kontroles pacientu ādas audu pārskata paraugos konstatējām praktiski neizmainītas ādas histoloģisko ainu. Epiderma bija vienmērīga biezuma ar pilnībā saglabātiem visiem 5 slāņiem (3.1. attēls pielikumā). Dermā bija skaidri izdalāms kārpīņu un tīklainais slānis bez novērojamām iekaisīgām izmaiņām, kā arī konstatējama ekrīno sviedru dziedzeru, mata folikulu un tauku dziedzeru klātbūtne (3.2. attēls pielikumā). Atsevišķos griezumos bija vērojama arī hipoderma un lielāka kalibra asinsvadi – bez vizuāli redzamām iekaisīgām izmaiņām.

3.1.2. Rutīnās histoloģijas atradne psoriāzes pacientiem

Visu pētījumā iekļauto psoriāzes pacientu ādas audu pārskata griezumos patoloģiskas izmaiņas tika konstatētas gan epidermā, gan dermā. Epidermā novērojām tās nevienmērīgu sabiezēšanu, bazālā un dzeloņainā slāņa izteiktu proliferāciju un pirkstveidīgu dilatāciju jeb vālītes formas Malpīģija slāni (3.3. un 3.4. attēls pielikumā), bieži graudainā slāņa izzušanu ar parakeratozi. Tāpat atsevišķu psoriāzes pacientu ādā konstatējām psoriāzes histoloģiskajai ainai raksturīgo Munro mikroabscesu un Kogoj sūkļveidīgu pustulu klātbūtni (3.5. attēls pielikumā). Dermā – izteiktāk kārpīņu slānī bija vērojami plaši limfocītus, polimorfonukleāros leukocītus un makrofāģus saturoši iekaisuma infiltrāti. Tāpat novērojām arī epiteloīdo šūnu klātbūtni. Daļai pacientu iekaisuma šūnas saturošie infiltrāti novietojās lentveidīgi, caurvijot visu dermu, daļai pacientu bija vērojams perēkļveidīgs iekaisums (3.6. un 3.7. attēls pielikumā). Bieži iekaisuma šūnas novietojās ap arteriolām ar sabiezētu, sklerotizētu sienīgu (3.8. attēls pielikumā). Atsevišķas iekaisuma šūnas bija konstatējamās arī ap mata folikuliem un tauku dziedzeriem. Psoriāzes pacientu ādas audu griezumos, kas ietvēra ekrīnos sviedru dziedzerus, novērojām tos veidojošo glandulocītu vakuolizāciju (3.9. attēls pielikumā).

3.2. Imūnhistokīmisko pētījumu un apoptozes atradne

3.2.1. Kontroles pacientu atradne

Cilvēka beta defensīna-2 (*hBD-2*) klātbūtne kontroles grupas pacientiem tika konstatēta gan epidermas keratinocītos, gan dermas saistaudu šūnās (3.1. tabula, 3.10. attēls pielikumā). Epidermā *hBD-2*-saturējo keratinocītu skaits variēja no atsevišķām (–/+) pozitīvām šūnām līdz daudz (+++) pozitīvām šūnām redzeslaukā viena pacienta ādas paraugā, bet kopumā *hBD-2*-saturējo keratinocītu bija maz līdz vidēji daudz (+/+), vairāk tieši bazālajā slānī. Dermas saistaudos *hBD-2*-saturējo šūnu redzeslaukā vidēji bija maz (+), viena pacienta audu griezumā *hBD-2* klātbūtne saistaudos netika konstatēta. Astoņu kontroles pacientu audu paraugos konstatējām vidēji daudz (++) *hBD-2* glandulocītu klātbūtni ekrīnajos sviedru dziedzeros. Četriem kontroles pacientiem tika konstatēts mata folikula ārējā epiteliālajā makstī maz līdz vidēji daudz (+/++) *hBD-2* struktūru veidojošo šūnu, bet trīs kontroles pacientu ādā vidēji daudz (++) tauku dziedzeru glandulocīti saturēja *hBD-2*.

Proteīna gēna produkta 9,5 (*PGP 9.5*) klātbūtne tika novērota visu kontroles pacientu epidermā un dermā (3.1. tabula). Gan epidermā, gan dermā novērojām daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *PGP 9.5*-saturējo pozitīvu struktūru redzes laukā (3.11. attēls pielikumā). Tāpat ap ekrīno sviedru dziedzeru glandulocītiem bija vērojama daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *PGP 9.5*-saturējo nervšķiedru inervācija (3.12. attēls pielikumā). Ap septiņu pacientu matu folikuliem un četru pacientu tauku dziedzeru glandulocītiem bija vērojama vidēji daudz (++) *PGP 9.5*-saturējo nervšķiedru klātbūtne. Jāatzīmē bagātīga smalku *PGP 9.5*-saturējo nervšķiedru klātbūtne ap asinsvadiem.

Kalcitonīnģēna radniecīgā peptīda (*CGRP*) atradne kontroles pacientu ādā bija pārliecinoša (3.1. tabula, 3.13. attēls pielikumā). Epidermā ap keratinocītiem bija atrodamas daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *CGRP* pozitīvas struktūras redzes laukā, kamēr dermas saistaudos *CGRP*-saturējo struktūru daudzums bija mazāks – vidēji daudz līdz daudz (++/++) *CGRP* pozitīvas struktūras redzes laukā. Tāpat konstatējām arī daudz (+++) *CGRP*-saturējo nervšķiedras ap ekrīno sviedru dziedzeru glandulocītiem un vidēji daudz (++) *CGRP*-saturējo nervšķiedras ap tauku dziedzeru glandulocītiem. Atsevišķu pacientu ādā ap mata folikuliem un asinsvadu sienām bija vērojama *CGRP*-saturējo nervšķiedru inervācija.

P viela tika konstatēta visu kontroles pacientu epidermā un dermā (3.1. tabula). Epidermā vidēji konstatējām daudz (++) P vielu saturējo struktūras, kamēr dermas saistaudos vidēji daudz līdz daudz (++/++) struktūras saturēja P vielu. P vielas klātbūtne tika konstatēta arī atsevišķu pacientu sviedru un tauku dziedzeru glandulocītos (3.14. attēls pielikumā).

Antimikrobo peptīdu un neuropeptīdu relatīvais daudzums kontroles pacientu ādā apkopots 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Antimikrobo peptīdu un neuropeptīdu relatīvais daudzums kontroles pacientu ādā

N. p. k.	<i>hBD-2</i> epidermā	<i>hBD-2</i> dermā	<i>PGP 9.5</i> epidermā	<i>PGP 9.5</i> dermā	<i>CGRP</i> epidermā	<i>CGRP</i> dermā	P viela epidermā	P viela dermā
1.	+/++	+	+++	+++	+++	+/++	+++	++
2.	++	++	++/+++	++/+++	+++	+/++	+/++	+
3.	+	-/+	++++	++++	++/+++	++/+++	++/+++	+++
4.	-/+	-	++++	+++	++	+/++	+	-/+
5.	++	-/+	++	+++	+++/++++	++++	+++	++++
6.	-/+	-/+	++++	++++	++++	+++	++++	+++/>++
7.	++	+	++++	++++	++++	+++	+++/>++++	+++/>++
8.	+	-/+	++++	+++/>+++	++++	+++	++++	+++
9.	+++	+/++	++++	+++	++++	++	++++	+++
10.	+	-/+	++++	++/+++	++++	+/++	++++	+++
Vi-dēji	+/++	+	+++/>++++	+++/>+++	+++/>++++	++/+++	+++	++/+++

hBD-2 – cilvēka beta defensīns-2; *PGP 9.5* – proteīna gēna produkts 9,5; *CGRP* – kalcitonīngēna radniecīgais peptīds; – Redzeslaukā nav konstatēta neviens pozitīvs struktūra; -/+ Redzeslaukā atsevišķas pozitīvās struktūras; + Redzeslaukā maz pozitīvo struktūru; +/+ Redzeslaukā maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru; ++ Redzeslaukā vidēji daudz pozitīvo struktūru; +++ Redzeslaukā vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā daudz pozitīvo struktūru; +++/>++++ Redzeslaukā daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā ļoti daudz pozitīvo struktūru

Tumora nekrozes faktoru alfa (*TNF-α*) saturošu šūnu klātbūtne kontroles pacientu ādā bija konstatējama (3.2. tabula). Epidermā bija maz līdz vidēji daudz (+/++) *TNF-α*-saturoši keratinocīti redzes laukā, pie tam tie dominēja tieši bazālajā slānī (3.15. attēls pielikumā). Dermas saistaudos *TNF-α*-saturošas saistaudu šūnas variēja no atsevišķām (-/+) pozitīvām šūnām līdz vidēji daudz (++) . Vienlaikus daudz (+++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti saturēja *TNF-α*. Atsevišķu pacientu ādas audu paraugos konstatējām *TNF-α* klātbūtni arī mata folikula ārējā makstī un tauku dziedzeru glandulocītos.

Interleikīna-1 alfa (*IL-1α*) klātbūtne tika konstatēta visu kontroles pacientu ādas paraugu epidermas slānī un daļai pacientu arī dermā (3.2. tabula). Epidermā *IL-1α*-saturoši keratinocīti variēja no atsevišķām (-/+) pozitīvām šūnām četriem pacientiem līdz daudz (+++) pozitīvām šūnām redzes laukā vienam pacientam, vidēji bija maz (+) *IL-1α* pozitīvi keratinocīti redzeslaukā. Dermā *IL-1α*-saturošas saistaudu šūnas tika konstatētas sešiem pacientiem robežās no atsevišķām (-/+) pozitīvām šūnām līdz vidēji daudz (++) pozitīvām šūnām redzes laukā vienam pacientam no šiem pacientiem. Četriem pacientiem dermā *IL-1α*

netika novērots. Atsevišķu pacientu ādas paraugos konstatējām *IL-1α* klātbūtni sviedru dziedzeru vidēji daudz (++) glandulocītos (3.16. attēls pielikumā).

Interleikīna-6 (*IL-6*) atradne kontroles pacientu ādā bija pārliecinoša. Ļoti daudz (+++++) epidermas keratinocīti un daudz (+++)
dermas saistaudu šūnas saturēja *IL-6* (3.2. tabula, 3.17. attēls pielikumā). Epidermas keratinocīti difūzi izdalīja *IL-6* visos ādas paraugos. Dermas saistaudos *IL-6*-saturošas šūnas variēja no maz (+) pozitīvām šūnām vienam pacientam līdz ļoti daudz (+++++) pozitīvām šūnām redzes laukā sešiem pacientiem. *IL-6* bagātīga klātbūtne konstatēta arī sviedru un tauku dziedzeros, mata folikula un asinsvadu sienīņā.

Interleikīna-8 (*IL-8*) klātbūtne tika konstatēta visu kontroles pacientu ādā (3.2. tabula). Konstatējām daudz (+++) *IL-8*-saturošus keratinocītus epidermā, kopumā atradne variēja no atsevišķām (-/+) pozitīvām šūnām vienam pacientam līdz ļoti daudz (+++++) pozitīvām šūnām trīs pacientiem. Dermā saistaudu šūnas *IL-8* saturēja mazāk – vidēji daudz līdz daudz (++) pozitīvas šūnas redzes laukā. Septiņu kontroles pacientu ādas audu paraugos konstatējām izteiktu *IL-8* klātbūtni ekrīnajos sviedru dziedzeros – ļoti daudz (+++++) pozitīvo glandulocītu redzes laukā (3.18. attēls pielikumā). Atsevišķu kontroles pacientu ādas griezumos daudz (++) *IL-8*-saturošas šūnas konstatējām mata folikula sienīņā un ļoti daudz (+++++) *IL-8*-saturošus glandulocītus konstatējām tauku dziedzeros.

Visu kontroles pacientu ādā pēlto iekaisuma citokīnu relatīvais daudzums apkopots 3.2. tabulā.

3.2. tabula

Iekaisuma citokīnu relatīvais daudzums kontroles pacientu ādā

N. p. k.	<i>TNF-α</i> epidermā	<i>TNF-α</i> dermā	<i>IL-α</i> epidermā	<i>IL-α</i> dermā	<i>IL-6</i> epidermā	<i>IL-6</i> dermā	<i>IL-8</i> epidermā	<i>IL-8</i> dermā
1.	++/+++	++	+ / ++	+	+++	+ / ++	++/+++	++
2.	++	++	+	- / +	+++++	++	+++	+++
3.	+	+	- / +	- / +	++++/+++++	+++	++++/+++++	+++
4.	- / +	- / +	- / +	- / +	++++/+++++	+	++++/+++++	++
5.	+	+ / ++	- / +	—	+++++	+++++	- / +	- / +
6.	++/+++	++	+ / ++	- / +	+++++	+++++	+++++	+++++
7.	+	+	+++	++	+++++	+++++	++++/+++++	++
8.	++	+ / ++	- / +	—	+++++	+++++	+++++	+++++
9.	+	- / +	+	—	+++++	+++++	+++	++ / +++
10.	++	- / +	+	—	+++++	+++++	+++++	++
Vidēji	+ / ++	+ / ++	+	- / +	+++++	+++	+++	++ / +++

TNF-α – tumora nekrozes faktors alfa; *IL-1α* – interleikīns-1 alfa; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-8* – interleikīns-8; – Redzeslaukā nav konstatēta neviena pozitīvā struktūra; -/+ Redzeslaukā atsevišķas pozitīvās struktūras; + Redzeslaukā maz pozitīvo struktūru; +/+ Redzeslaukā maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru; ++ Redzeslaukā vidēji daudz pozitīvo struktūru; +++ Redzeslaukā vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā daudz pozitīvo struktūru; ++++/++++ Redzeslaukā daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru; +++++ Redzeslaukā ļoti daudz pozitīvo struktūru

Matrices metaloproteināzes-2 (MMP-2) atradne bija variabla. *MMP-2* klātbūtne tika konstatēta gan epidermā, gan dermā (3.3. tabula, 3.19. attēls pielikumā). Kontroles pacientu epidermā *MMP-2*-saturēši keratinocīti variēja no atsevišķām (-/+) pozitīvām šūnām vienam pacientam līdz daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) pozitīvām šūnām vienam pacientam, vidēji kopumā konstatējām maz līdz vidēji daudz (+/++) *MMP-2*-saturēšus keratinocītus. Kopumā *MMP-2* pozitīvas saistaudu šūnas bija vidēji daudz līdz daudz (++/+++), variējot no maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvām šūnām līdz daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *MMP-2*-saturēšām šūnām redzes laukā. Septiņu pacientu audu paraugos konstatējām *MMP-2* klātbūtni ekrīno sviedru dziedzeru vidēji daudz līdz daudz (++/+++) glandulocītos. Atsevišķiem pacientiem *MMP-2* iezīmējās arī asinsvadu sienīņu šūnās.

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitora (TIMP-2) klātbūtne tika konstatēta visu kontroles pacientu epidermā – vidēji kopumā daudz (+++) keratinocīti saturēja *TIMP-2* (3.3. tabula, 3.20. attēls pielikumā), variējot no atsevišķām (-/+) pozitīvām šūnām vienam pacientam līdz ļoti daudz (+++++) pozitīvām šūnām pieciem pacientiem. Vidēji daudz (++) dermas saistaudu šūnas saturēja *TIMP-2*. Kā izņēmums jāmin, ka viena kontroles pacienta ādā *TIMP-2* klātbūtne saistaudu šūnās netika novērota. Tāpat arī daudz (++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti saturēja *TIMP-2*.

Matrices metaloproteināzes-4 audu inhibitora (TIMP-4) atradne kontroles pacientu ādā bija variabla (3.3. tabula). *TIMP-4*-saturēši keratinocīti epidermā variēja no maz (+) pozitīvām šūnām vienam pacientam līdz ļoti daudz (+++++) pozitīvām šūnām redzes laukā vienam pacientam, vidēji atradām daudz (+++) *TIMP-4*-saturēšus keratinocītus. Arī dermas saistaudu šūnās atradne bija līdzīga ar plašu variāciju no atsevišķām (-/+) pozitīvām šūnām līdz ļoti daudz (+++++) pozitīvām šūnām, kopumā vidēji daudz līdz daudz (++/+++) dermas saistaudu šūnas saturēja *TIMP-4* (3.21. attēls pielikumā). *TIMP-4* klātbūtne bija vērojama arī daudz līdz ļoti daudz (+++/+++++) ekrīno sviedru dziedzeru un tauku dziedzeru glandulocītos, kā arī atsevišķu kontroles pacientu ādas griezumos mata folikula un asinsvadu sienīņās.

Apoptoze tika konstatēta visu kontroles pacientu ādas audu griezumos (3.3. tabula). Kopumā daudz līdz ļoti daudz (+++/+++++) epidermas keratinocītos novērojām apoptozes klātbūtni (3.22. attēls pielikumā), kamēr dermas saistaudos un ekrīnajos sviedru dziedzeros apoptotisku šūnu bija daudz (+++). Atsevišķu pacientu ādā daudz (++) apoptotiskas šūnas tika konstatētas arī mata folikula sienīņā un tauku dziedzeros (3.23. attēls pielikumā).

Audu degradācijas enzīmu un to inhibitoru, kā arī apoptozes atradne kontroles pacientu ādas audu griezumos apkopota 3.3. tabulā.

**Audu degradācijas enzīmu, to inhibitoru un apoptozes relatīvais daudzums
kontroles pacientu ādā**

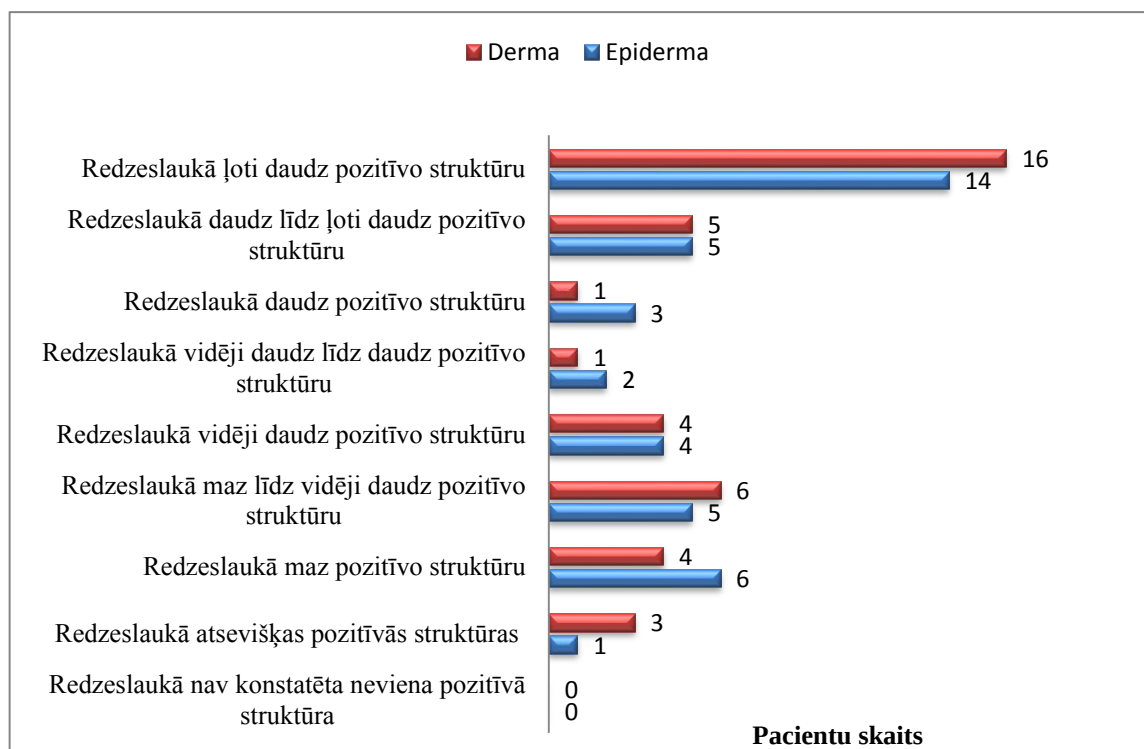
N. p. k.	<i>MMP-2</i> epidermā	<i>MMP-2</i> dermā	<i>TIMP-2</i> epidermā	<i>TIMP-2</i> dermā	<i>TIMP-4</i> epidermā	<i>TIMP-4</i> dermā	<i>TUNEL</i> epidermā	<i>TUNEL</i> dermā
1.	+	++	+++	++	++++	++++	++++	+++
2.	+	+/++	+/++	—	+	-/+	++	+
3.	+	+++	+	+	+++	+++	++++	++++
4.	-/+	+/++	-/+	-/+	+++	+++	+++	++
5.	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+++	+++
6.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7.	+/++	++	++++	+++	+++	+++	+++	+++
8.	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+++	+++
9.	+	++	++++	+++	+++	++	++++	++++
10.	++	++	++++	+++	++	++	++++	++++
Vi- dēji	+/++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++

MMP-2 – matricē metaloproteināze-2; *TIMP-2* – matricē metaloproteināzes-2 audu inhibitori; *TIMP-4* – matricē metaloproteināzes-4 audu inhibitori; — Redzeslaukā nav konstatēta neviena pozitīvā struktūra; -/+ Redzeslaukā atsevišķas pozitīvās struktūras; + Redzeslaukā maz pozitīvo struktūru; +/+ Redzeslaukā maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru; ++ Redzeslaukā vidēji daudz pozitīvo struktūru; +++ Redzeslaukā vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā ļoti daudz pozitīvo struktūru

3.2.2. Psoriāzes pacientu ādas pārmaiņas

Cilvēka beta defensīns-2 (*hBD-2*) psoriāzes pacientu ādas audu griezumos tika analizēti atsevišķi epidermā, dermā un ādas piedēkļu struktūrās (3.4. tabula). Gan epidermā, gan dermā *hBD-2* tika konstatēti visiem psoriāzes pacientiem. Epidermas keratinocītos *hBD-2* klātbūtne variēja no atsevišķām (-/+) pozitīvām struktūrām līdz ļoti daudz (+++++) pozitīvām struktūrām redzes laukā. **Kopumā** tika konstatēti vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *hBD-2*-saturīgi keratinocīti. Daļai pacientu *hBD-2*-saturīgo keratinocītu novietojums epidermā bija difūzs, daļai pacientu izteikti iezīmējās tieši bazālā, dzeloņainā un daļēji izzudušā graudainā slāņa keratinocītu antimikrobā atbilde (3.24. un 3.25. attēli pielikumā). Dermā *hBD-2* klātbūtne tika novērota vienlaikus fibroblastos un iekaisuma infiltrātos esošajās iekaisuma šūnās – galvenokārt, limfocītos un makrofāgos (3.26. attēls pielikumā). Arī dermā **kopumā** tika konstatētas vidēji daudz līdz daudz (++/+++) *hBD-2*-saturīgas šūnas.

Vienlaikus jāatzīmē, ka ļoti daudz pozitīvo struktūru (+++++) tika konstatēts visvairāk gadījumu – 14 psoriāzes pacientiem epidermā un 16 psoriāzes pacientiem dermā. Epidermā un dermā konstatēto *hBD-2* pozitīvo šūnu sadalījums attēlots 3.1. grafikā.



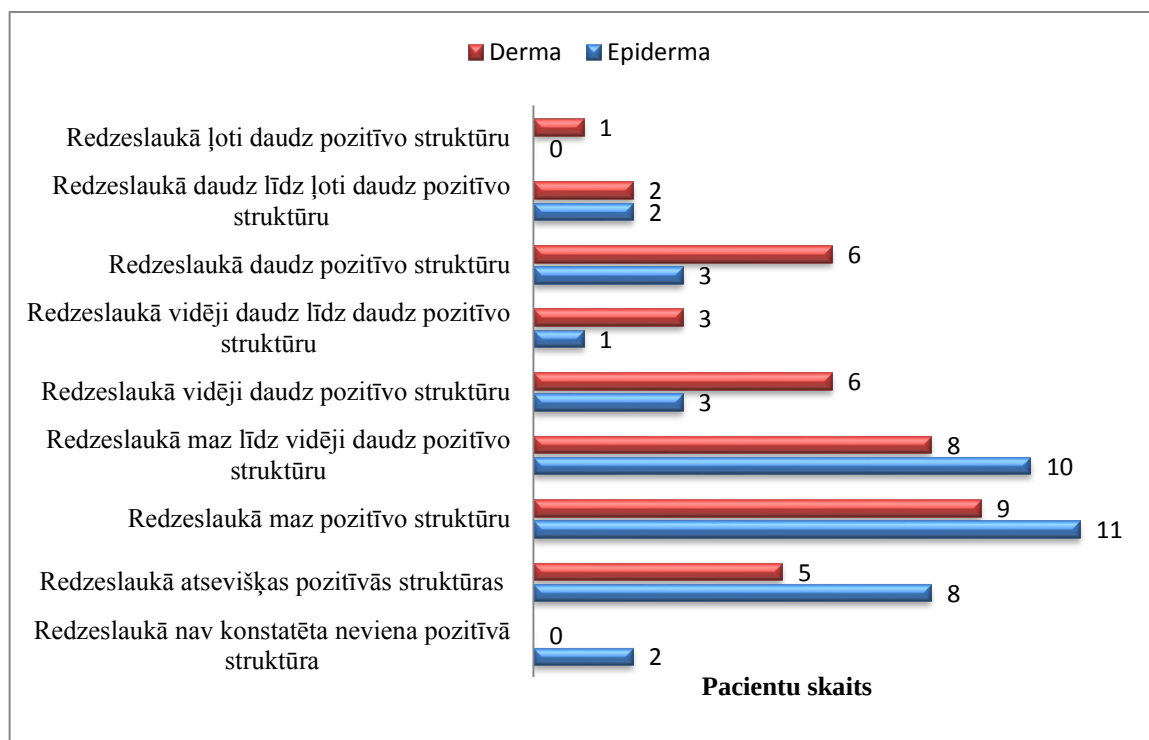
hBD-2 – cilvēka beta defensīns-2

3.1. grafiks. *hBD-2*-saturēju šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā

Vidēji daudz līdz daudz (++)/++++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti (3.27. attēls pielikumā) un mata folikula sienīgas šūnas saturēja *hBD-2*. Piecu psoriāzes pacientu ādas paraugos konstatējām *hBD-2* arī tauku dziedzeru glandulocītos.

Proteīna gēna produkta 9,5 (*PGP 9.5*) klātbūtne psoriāzes iekaisuma skartā ādā tika konstatēta gan epidermā, gan dermā, gan ādas piedēkļu struktūrās (3.4. tabula). No 40 psoriāzes pacientiem *PGP 9.5* epidermā tika konstatēts 38 pacientiem robežās no atsevišķām (–/+) pozitīvām struktūrām līdz daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) pozitīvām struktūrām redzes laukā, **kopumā** bija maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvu struktūru redzes laukā. Visvairāk bija pacientu ar maz (+) pozitīvām struktūrām redzes laukā – 11 un maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvām struktūrām redzes laukā – 10. Bija vērojamas smalkas nervšķiedras, kas vijas cauri epidermai starp keratinocītiem vai tos aptverot, īpaši bazālajā un dzeloņainajā slānī (3.28. un 3.29. attēli pielikumā). Atsevišķu pacientu ādā *PGP 9.5* nervšķiedrām bija perēkļveidīgs novietojums. Dermā *PGP 9.5*-saturējošas nervšķiedras konstatējām visiem psoriāzes pacientiem robežās no atsevišķām (–/+) pozitīvām

struktūrām līdz ļoti daudz (+++++) pozitīvām struktūrām redzes laukā, **kopumā** bija vidēji daudz (++) pozitīvas struktūras redzes laukā. Visvairāk bija pacientu ar maz (+) pozitīvām struktūrām redzes laukā – 9 un maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvām struktūrām redzes laukā – 8. Pārsvārā smalkas *PGP 9.5*-saturošas nervšķiedras bija vērojamas dermas kārpīņu slānī, starp iekaisuma šūnām iekaisuma infiltrātos un stiepjoties gar epidermas un dermas robežu (3.30. attēls pielikumā). Epidermā un dermā konstatēto *PGP 9.5*-saturšo nervšķiedru sadalījums attēlots 3.2. grafikā.



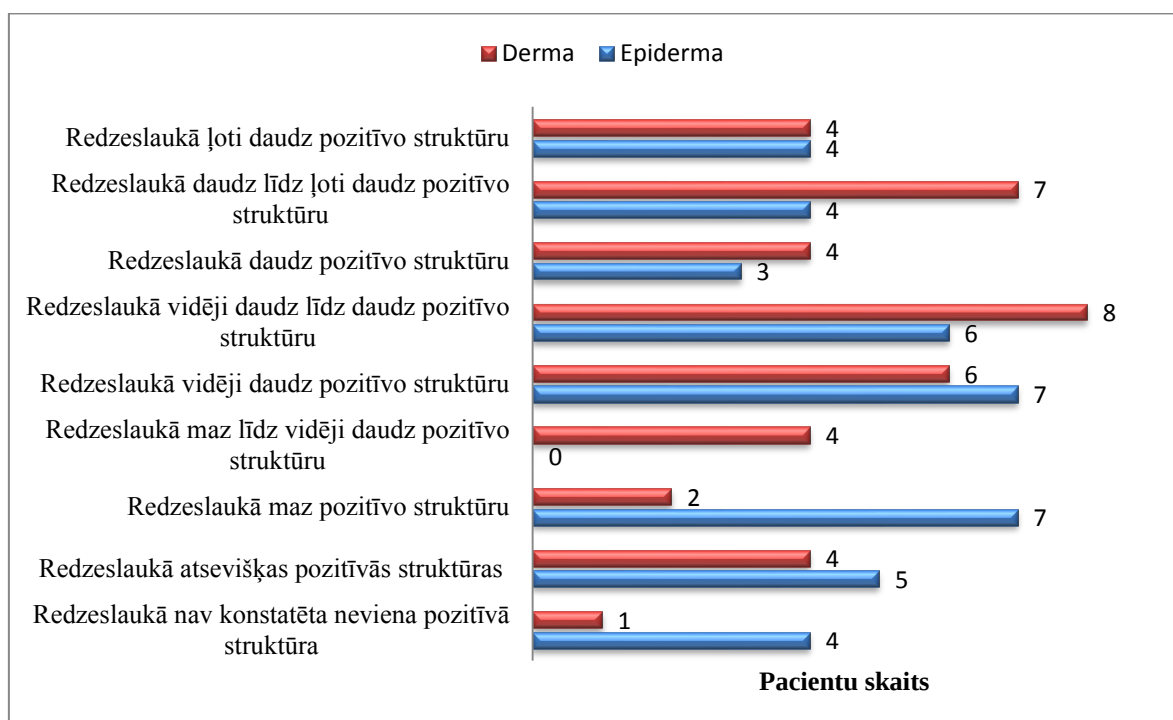
PGP 9.5 – proteīna gēna produkts 9,5

3.2. grafiks. *PGP 9.5*-saturšo nervšķiedru sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā

Vienlaikus maz līdz vidēji daudz (+/++) *PGP 9.5*-saturošas nervšķiedras konstatējām ap sviedru dziedzeriem, matu folikuliem un asinsvadiem, atsevišķu pacientu ādā vērojot izteiktāku inervāciju (3.31. un 3.32. attēli pielikumā). 16 psoriāzes pacientu ādā konstatējām arī skaidri diferencējamus *PGP 9.5*-saturošus nervšķiedru kūlīšus.

Kalcitonīngēna radniecīgā peptīda (CGRP) atradne psoriāzes pacientu ādā dominēja tieši dermā un ādas piedēkļu struktūrās (3.4. tabula). *CGRP*-saturošas struktūras epidermā tika atrastas 36 pacientiem, kamēr dermā *CGRP*-saturošas struktūras tika konstatētas 39 no 40 psoriāzes pacientiem. Epidermā **kopumā** konstatējām vidēji daudz (++) *CGRP*-saturošas nervšķiedras ap keratinocītiem, lai gan vienlaikus bija gan pacienti (pieci) ar atsevišķām (–/+) *CGRP*-saturošām nervšķiedrām, gan arī pacienti (četri)

ar ļoti daudz (++++) *CGRP*-saturošām nervšķiedrām. Daļai psoriāzes pacientu *CGRP*-saturšu nervšķiedru novietojums epidermā bija difūzs (3.33. attēls pielikumā), kamēr bija arī pacienti ar perēkļveidīgu *CGRP*-saturšu nervšķiedru izvietojumu. Biežāk vērojām peptīda dominēšanu bazālā un dzeloņainā slāņa šūnās (3.34. attēls pielikumā). Dermā bagātīga *CGRP* atradne bija perivaskulāri un iekaisuma šūnās (galvenokārt, makrofāgos un limfocītos) tieši kārpīņu slānī (3.35. un 3.36. attēli pielikumā). **Kopumā** konstatējām vidēji daudz līdz daudz (++) pozitīvās struktūras redzes laukā un tādu pacientu arī bija visvairāk – astoņi. Epidermā un dermā konstatēto *CGRP*-saturšu struktūru sadalījums attēlots 3.3. grafikā.



CGRP – kalcitonīngēna radniecīgais peptīds

3.3. grafiks. *CGRP*-saturšu struktūru sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā

Vienlaikus maz līdz vidēji daudz (+/++) *CGRP*-saturšas nervšķiedras atradām ap ekrīnajiem sviedru dziedzeriem, vidēji daudz (++) *CGRP*-saturšas nervšķiedras atradām ap mata folikuliem un maz (+) *CGRP*-saturšas nervšķiedras atradām ap asinsvadiem. Piecu psoriāzes pacientu ādas audu griezumos bija *CGRP*-saturši nervu šķiedru kūlīši.

P vielas klātbūtne tika konstatēta 24 psoriāzes pacientu epidermā un visu 40 psoriāzes pacientu dermā – gan nervšķiedrās, gan saistaudu šūnās (3.4. tabula). Epidermā visvairāk bija atsevišķas (-/+) P vielu saturošas struktūras – 12 pacientiem, bet deviņiem pacientiem epidermā tika konstatētas maz (+) pozitīvas struktūras redzeslaukā. Saistaudos arī dominēja atsevišķas (-/+) P vielu saturošas struktūras – šāda atradne bija 15 pacientiem,

kamēr deviņiem pacientiem bija maz (+) pozitīvas struktūras, septiņiem pacientiem bija maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvas struktūras un sešiem pacientiem bija vidēji daudz (++) pozitīvas struktūras redzeslaukā. Epidermā P viela tika konstatēta izteiktāk bazālajā slānī, bet dermā novērojām tās parādīšanos izteikta iekaisuma rajonos un perivaskulāri (3.37. attēls pielikumā).

Antimikrobo peptīdu un neuropeptīdu relatīvais daudzums visu psoriāzes pacientu ādā apkopots 3.4. tabulā.

3.4. tabula

Antimikrobo peptīdu un neuropeptīdu relatīvais daudzums psoriāzes pacientu ādā

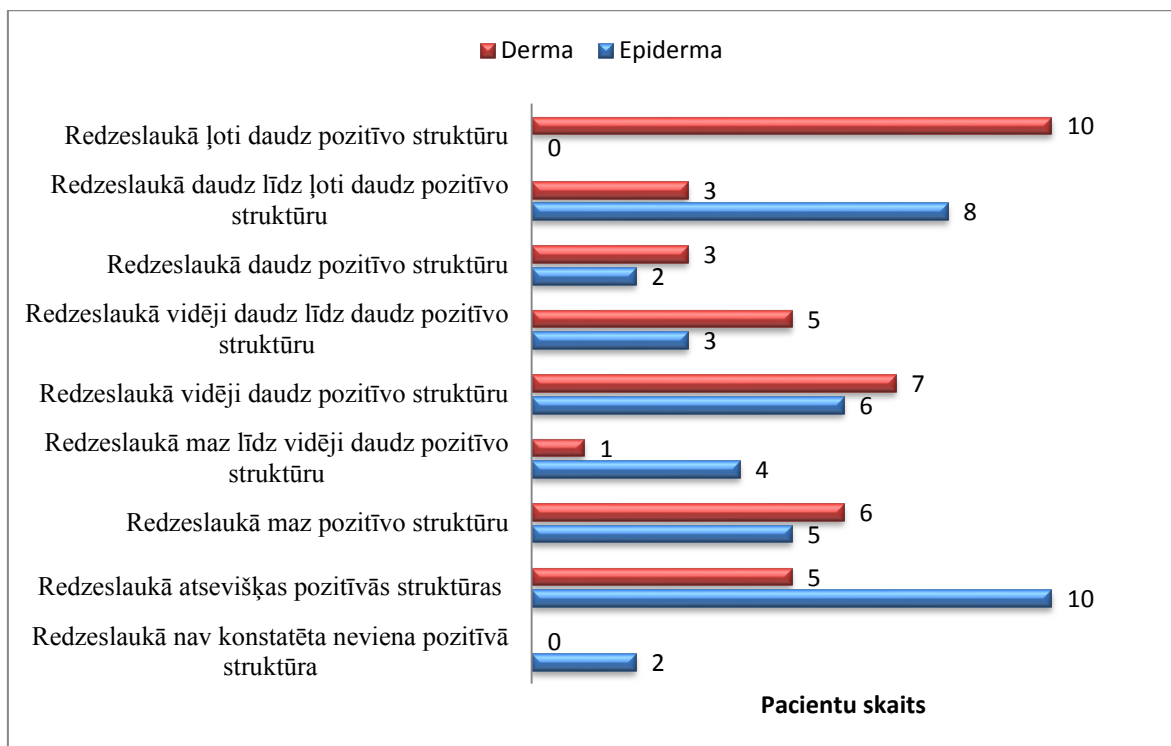
Pac. k.n.	<i>hBD-2</i> epidermā	<i>hBD-2</i> dermā	<i>PGP 9.5</i> epidermā	<i>PGP 9.5</i> dermā	<i>CGRP</i> epidermā	<i>CGRP</i> dermā	P viela epidermā	P viela dermā
1.	+++	+++ ++	+++	+	+++	+++	—	-/+
2.	+	++	+++ +	+++ ++	++	++++	—	+++
3.	++	++	++	+++	+++	+++	+	-/+
4.	++++	++++	+++	+++	+++	++	-/+	+++
5.	++	+++ ++	-/+	++	+++	+++	+++	++
6.	+++	+++	++	+++	+	+++	+	+++
7.	++	+++	-/+	-/+	—	+++	-/+	++
8.	+	+	-/+	+	-/+	+++	-/+	+++
9.	+	-/+	+++	+++	++++	+++	—	-/+
10.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-/+	-/+
11.	+++ +	+++ ++	+	+++ ++	+++ +	++++	-/+	++
12.	++++	++++	+	-/+	+	-/+	—	-/+
13.	++++	++++	+	+++	++	+++ ++	+	+++
14.	++++	++++	+++	+++	+	+++	-/+	+
15.	++++	++++	+	+++	—	-/+	—	-/+
16.	+++	++	-/+	+	++	++	+	+++
17.	++++	++++	+++	++	-/+	+++	-/+	+++
18.	+++ +	+++	+++	+++	++++	+++ ++	-/+	+
19.	++++	++++	+	+++	++	+++	-/+	+
20.	-/+	-/+	+++	++	+++	+++ ++	+++	+++
21.	+++	++++	-/+	+++	+++	++++	+	+
22.	++++	++++	+	-/+	-/+	+	—	-/+

Pac. k.n.	<i>hBD-2</i> epidermā	<i>hBD-2</i> dermā	<i>PGP 9.5</i> epidermā	<i>PGP 9.5</i> dermā	<i>CGRP</i> epidermā	<i>CGRP</i> dermā	P viela epidermā	P viela dermā
23.	++++	++++	+ / ++	++	+	++ / +++	- / +	++
24.	+++	++	+	+ / ++	+++ / +++ +	+++ / ++ ++	+	+ / ++
25.	+++ / +++ +	+++ / ++ ++	+++ / +++ +	++++	+++ / +++ +	+++ / ++ ++	+	+++ / + +++
26.	+	- / +	+++ / +++	++	- / +	- / +	- / +	+
27.	++	+ / ++	-	- / +	-	-	-	- / +
28.	+++ / +++ +	+++ / +++	+ / ++	+ / ++	+++ / +++	+++ / +++	-	+
29.	++++	++++	- / +	+	+	++	-	- / +
30.	++++	++++	+ / ++	+	++	+++ / +++	-	- / +
31.	++++	++++	++	+++	-	++	-	++
32.	+	+	+	+	+	- / +	-	+
33.	++++	++++	-	- / +	+	+	-	- / +
34.	+++	+++ / ++ ++	- / +	++	+++	+++	-	- / +
35.	+ / ++	+ / ++	+ / ++	+++	+++ / +++ +	++++	- / +	++
36.	+ / ++	+	+	+	++	+++ / +++	+ / ++	- / +
37.	+	+	+	+	++	++	+	- / +
38.	+++ / +++ +	++++	- / +	+++ / +++	++++	+++ / ++ ++	-	+
39.	++++	++++	+	+	- / +	++	-	+
40.	+ / ++	+ / ++	+++	+++	++++	+++ / ++ ++	+	- / +
Vi- dēji	+++ / +++	+++ / +++	+ / ++	++	++	+++ / +++	- / +	+

hBD-2 – cilvēka beta defensīns-2; *PGP 9.5* – proteīna gēna produkts 9,5; *CGRP* – kalcitonīngēna radniecīgais peptīds; – Redzeslaukā nav konstatēta neviena pozitīvā struktūra; -/+ Redzeslaukā atsevišķas pozitīvās struktūras; + Redzeslaukā maz pozitīvo struktūru; +/+ Redzeslaukā maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru; ++ Redzeslaukā vidēji daudz pozitīvo struktūru; +++ Redzeslaukā vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā daudz pozitīvo struktūru; ++++/+++ Redzeslaukā daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā ļoti daudz pozitīvo struktūru

Tumora nekrozes faktora alfa (*TNF-α*) klātbūtne tika konstatēta 38 psoriāzes pacientu epidermā un visu 40 psoriāzes pacientu dermā (3.5. tabula). Epidermā **kopumā** maz līdz vidēji daudz (+/++) keratinocīti saturēja *TNF-α*. Visvairāk bija pacientu ar atsevišķiem (-/+) *TNF-α*-saturošiem keratinocītiem – 10, kamēr ievērojamam pacientu skaitam (astoņiem) atradām arī daudz līdz ļoti daudz (+++ / +++) *TNF-α*-saturošus keratinocītus (3.38. un 3.39. attēli pielikumā). Vienlaikus dermas saistaudos **kopumā** vidēji daudz līdz daudz (+++ / +++) fibroblasti, makrofāgi, limfocīti, kā arī polimorfonukleārie leukocīti saturēja *TNF-α*. Īpaši jāmin, ka 10 pacientu dermā *TNF-α* atradne sasniedza ļoti daudz (+++++) pozitīvās struktūras redzeslaukā (3.40. un 3.41. attēli pielikumā).

Epidermā un dermā konstatēto *TNF-α*-saturšo šūnu sadalījums attēlots 3.4. grafikā.



TNF-α – tumora nekrozes faktors alfa

3.4. grafiks. *TNF-α*-saturību šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā

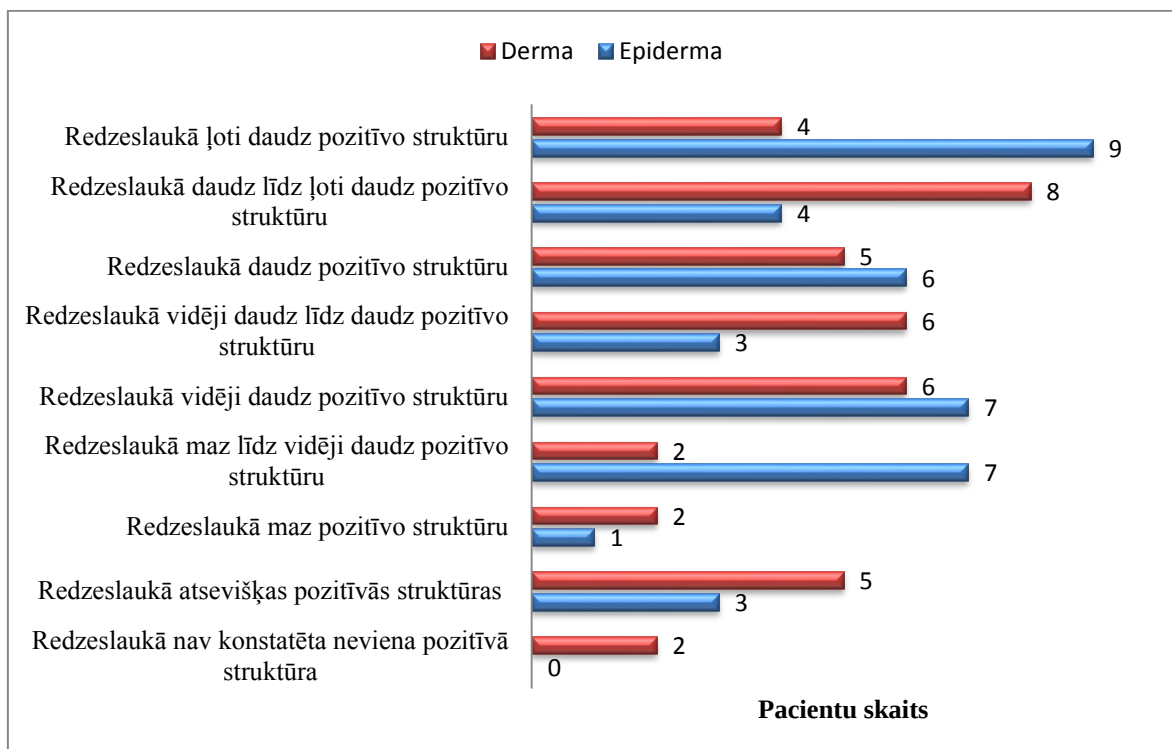
Vidēji daudz (++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocītos un maz līdz vidēji daudz (+/++) mata folikulu ārējās epitēlija maksts šūnās atradām *TNF-α*. Atsevišķos sviedru dziedzeros glandulocīti bagātīgi saturēja *TNF-α* (3.42. attēls pielikumā). Trīs pacientu ādas audu paraugos konstatējām arī *TNF-α*-saturībus tauku dziedzeru glandulocītus un piecu psoriāzes pacientu ādā *TNF-α* bija atrodams asinsvadu sienīņā.

Interleikīna-1 alfa (*IL-1α*) klātbūtne tika konstatēta 33 psoriāzes pacientu epidermā un 35 psoriāzes pacientu dermā (3.5. tabula). **Kopumā** un arī visvairāk jeb 17 pacientiem konstatējām atsevišķus (-/+) *IL-1α*-saturīgus keratinocītus epidermā, kamēr 12 pacientiem *IL-1α*-saturīgi keratinocīti bija maz (+). **Kopumā** dermā maz (+) fibroblastu, bet vidēji daudz (++) iekaisuma šūnu saturēja *IL-1α* (3.43. attēls pielikumā). Dermas saistaudos 17 pacientiem konstatējām atsevišķas (-/+) *IL-1α*-saturīgas šūnas, 10 pacientiem konstatējām maz (+) *IL-1α*-saturīgas saistaudu un iekaisuma šūnas, bet 4 pacientiem to bija maz līdz vidēji daudz (+/++).

Interleikīna-6 (*IL-6*) klātbūtne bija vērojama visu 40 psoriāzes pacientu epidermā un 38 psoriāzes pacientu dermā (3.5. tabula). Epidermā **kopumā** vidēji daudz līdz daudz (+++/++) keratinocīti saturēja *IL-6*, taču jāprecizē arī, ka deviņu psoriāzes pacientu epidermā atradām ļoti daudz (+++++) *IL-6*-saturīgus keratinocītus (3.44. attēls pielikumā). Īpaši jāizceļ tas, ka *IL-6*-saturīgie keratinocīti biežāk bija atrodami tieši bazālajā un dzeloņainajā slānī

(3.45. attēls pielikumā). Arī dermā **kopumā** konstatējām vidēji daudz līdz daudz (++) IL-6-saturošas šūnas. Pamatā tās bija iekaisuma šūnas, kā limfocīti, polimorfonukleārie leukocīti, makrofāgi, un vienlaikus arī fibroblasti (3.46. attēls pielikumā). Visvairāk jeb astoņiem pacientiem dermā IL-6-saturošas šūnas bija daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) redzeslaukā.

Epidermā un dermā konstatēto IL-6-saturošo šūnu sadalījums attēlots 3.5. grafikā.



IL-6 – interleikīns-6

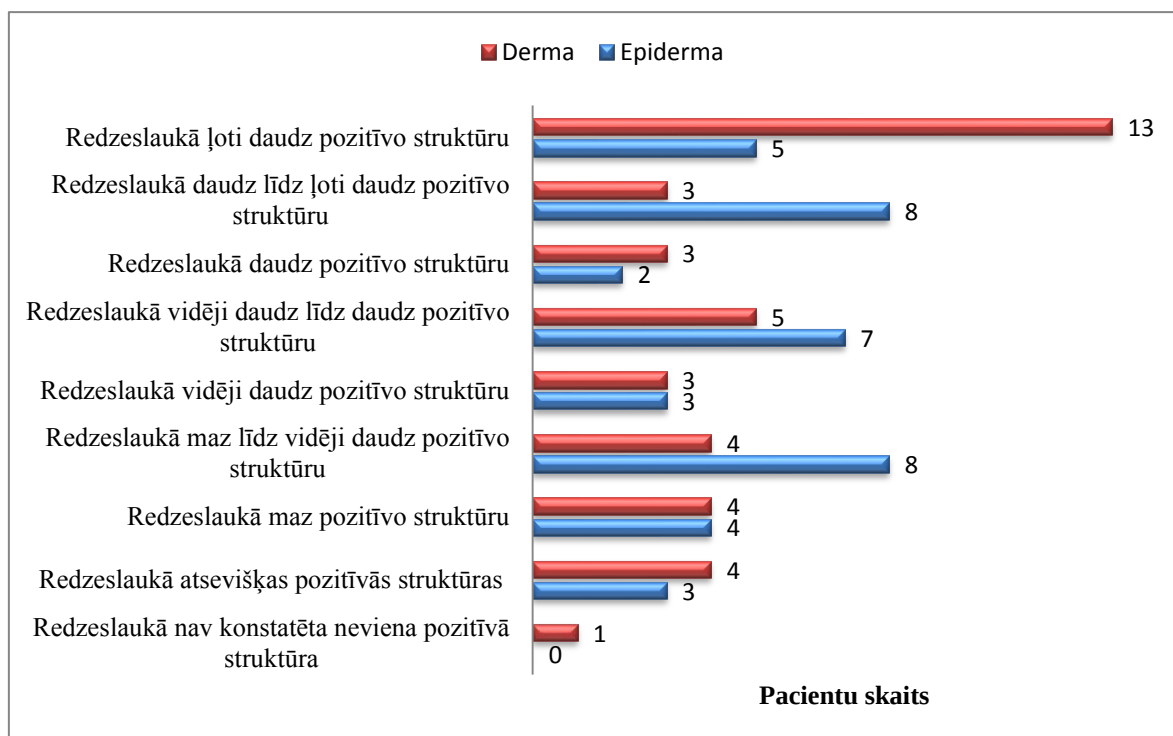
3.5. grafiks. **IL-6-saturošu šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā**

Vidēji daudz (++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocītos un asinsvadu sienīņu, kā arī vidēji daudz līdz daudz (++) mata folikulu sienīņu šūnās konstatējām IL-6 (3.47. attēls pielikumā). Četru pacientu ādas audu griezumos IL-6 novērojām arī tauku dziedzeru glandulocītos.

Interleikīnu-8 (IL-8) saturēja visu 40 psoriāzes pacientu epidermas keratinocīti, **kopumā** te bija vidēji daudz līdz daudz (++) pozitīvas šūnas (3.5. tabula). Novērojām gan perēklveidīgu, gan difūzu IL-8-saturošo keratinocītu izvietojumu. Jāuzsver, ka astoņiem pacientiem konstatējām daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) IL-8-saturošus keratinocītus un pieciem pacientiem konstatējām ļoti daudz (++++) IL-8-saturošus keratinocītus (3.48. un 3.49. attēli pielikumā). Arī dermā **kopumā** konstatējām vidēji daudz līdz daudz (++) IL-8-saturošas šūnas – limfocītus, makrofāgus, fibroblastus.

Viena pacienta dermā *IL-8*-saturošas šūnas netika atrastas, kamēr visvairāk jeb 13 pacientiem dermas iekaisuma infiltrātos atradām ļoti daudz (++++) *IL-8*-saturošas šūnas.

Epidermā un dermā konstatēto *IL-8*-saturšo šūnu sadalījums attēlots 3.6. grafikā.



IL-8 – interleikīns-8

3.6. grafiks. *IL-8*-saturšo šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā

Vidēji daudz līdz daudz (+++/+++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti, maz līdz vidēji daudz (+/++) matu folikulu sieniņas šūnas un vidēji daudz līdz daudz (+++/+++) asinsvadu sieniņu šūnas, kā arī ap tiem novietotās iekaisuma šūnas saturēja *IL-8*. Pacientiem ar izteiktu iekaisuma ainu dermā bagātīgi *IL-8*-saturošas iekaisuma šūnas novietojās gan gar mata folikuliem, gan asinsvadiem (3.50. un 3.51. attēli pielikumā).

Iekaisuma citokīnu relatīvais daudzums visu psoriāzes pacientu ādā apkopots 3.5. tabulā.

3.5. tabula

Iekaisuma citokīnu relatīvais daudzums psoriāzes pacientu ādā

Pac. k. n.	<i>TNF-α</i> epidermā	<i>TNF-α</i> dermā	<i>IL-α</i> epidermā	<i>IL-α</i> dermā	<i>IL-6</i> epidermā	<i>IL-6</i> dermā	<i>IL-8</i> epidermā	<i>IL-8</i> dermā
1.	++++/++++ +	++++	+	-/+	+++	+	+/++	+
2.	-/+	++	-	+/++	+/++	+++/ +++	+++	++++

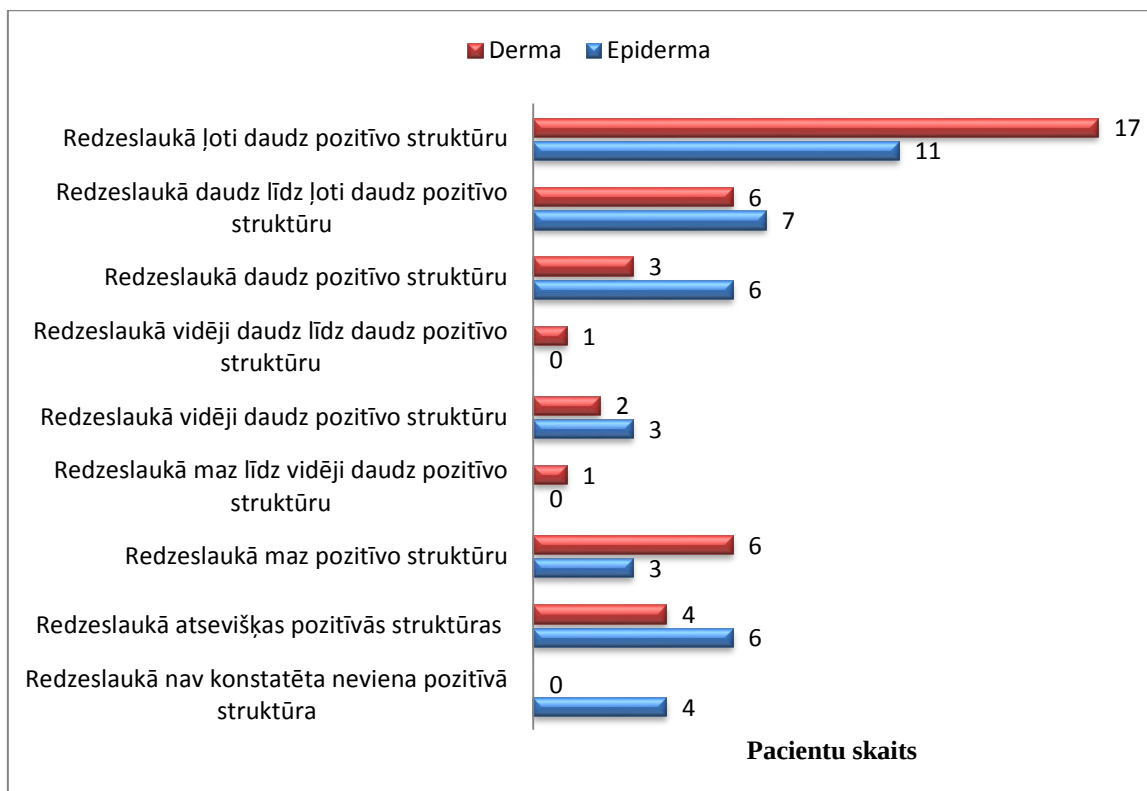
Pac. k. n.	<i>TNF-α</i> epidermā	<i>TNF-α</i> dermā	<i>IL-α</i> epidermā	<i>IL-α</i> dermā	<i>IL-6</i> epidermā	<i>IL-6</i> dermā	<i>IL-8</i> epidermā	<i>IL-8</i> dermā
3.	+/++	++	-/+	-/+	++/+++	+++	++++	++++
4.	+++/ +	++++	+	-/+	++++	++	+/++	+
5.	-/+	++	-/+	-	++	++	++/+++	++
6.	+	+	-/+	+	+/++	+/++	++	+/++
7.	-	++	-	+	++	++	+/++	++
8.	-/+	+	+	-/+	-/+	+/++	+	-/+
9.	-/+	+	+/++	-/+	++++	++++	++++	++++
10.	+	-/+	+	-/+	-/+	-/+	+++/ +	++++
11.	+/++	+++	+	+	++	+++/ +++	+++/ +	++++
12.	+++	+++/ ++	-	-/+	+/++	-/+	-/+	+
13.	+++/ +	++++	-/+	++/ +	++++	+++	+/++	++/+++
14.	++	+++/ +++	-	-	-/+	-/+	-/+	-
15.	++/+++	+++/ +++	-/+	-/+	+/++	+	+	-/+
16.	+	++	-/+	+	++/+++	++	+++/ +	+++/ ++
17.	+++/ +	++++	+	+	++++	+++	++/+++	+++
18.	++	++/ +	+	-/+	++	+++/ +++	++++	++++
19.	+++/ +	++++	-	-	++	-/+	++/+++	++/+++
20.	-/+	+	+++/ +	++	++++	++++	++/+++	+++/ ++
21.	+/++	++	-/+	-	++/+++	+++	+++/ +	++++
22.	++	++/ +	-/+	+	+	-/+	-/+	-/+
23.	+++/ +	++++	-/+	+	+++/ +	++	+/++	++/+++
24.	++	++/ +	+	+	+++	+++	+++/ +	++++
25.	+	+/++	+	+/++	++++	+++/ +++	+++/ +	+++
26.	-	-/+	-/+	-/+	+/++	++/ +	++/+++	++++
27.	-/+	+	-	-/+	+/++	-	+/++	++/+++
28.	+/++	++	++	++	++++	++/ +	++++	+++/ ++
29.	+++	+++/ +++	+	+/++	++	++	+	++

Pac. k. n.	<i>TNF-α</i> epidermā	<i>TNF-α</i> dermā	<i>IL-α</i> epidermā	<i>IL-α</i> dermā	<i>IL-6</i> epidermā	<i>IL-6</i> dermā	<i>IL-8</i> epidermā	<i>IL-8</i> dermā
30.	++++/+ +	++++	-/+	-/+	++++/+ +	++/++ +	++	+/++
31.	++/++++	++++	-/+	+	++++/+ +	+++/+ +++	+/++	++/++++
32.	-/+	-/+	-/+	-/+	+++	+++/+ +++	++/++++	+++
33.	++/++++	+++	-/+	+	++	-	+/++	-/+
34.	++	+++	+	-/+	+++	++/++ +	++++/+ +	++++
35.	+	++/++ +	+	+/++	+/++	++/++ +	+++	++++
36.	-/+	-/+	-/+	-/+	++++	+++/+ +++	++/++++	+/++
37.	-/+	-/+	-/+	-/+	+++	+++/+ +++	+	+/++
38.	-/+	+	-	-	++++	++++	++++/+ +	++++
39.	++++/+ +	++++	-/+	-/+	+++	++/++ +	++	+
40.	++	++/++ +	++	++/++ +	++++/+ +	++++	++++	++++
Vidēji	+/++	++/++ +	-/+	+	++/++++	++/++ +	++/++++	++/++++

TNF- α – tumora nekrozes faktors alfa; *IL-1 α* – interleikīns-1 alfa; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-8* – interleikīns-8; – Redzeslaukā nav konstatēta neviena pozitīvā struktūra; -/+ Redzeslaukā atsevišķas pozitīvās struktūras; + Redzeslaukā maz pozitīvo struktūru; +/+ Redzeslaukā maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru; ++ Redzeslaukā vidēji daudz pozitīvo struktūru; +++ Redzeslaukā vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā daudz pozitīvo struktūru; ++++/++++ Redzeslaukā daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā ļoti daudz pozitīvo struktūru

Matrices metaloproteināzes-2 (MMP-2) klātbūtni konstatējām 36 psoriāzes pacientu epidermā un visu 40 psoriāzes pacientu dermā (3.6. tabula). Epidermā **kopumā** bija vidēji daudz līdz daudz (++/++) **MMP-2** pozitīvi keratinocīti. Vienlaikus jāpapildina, ka arī 11 pacientu epidermā **MMP-2**-saturīgi keratinocīti bija ļoti daudz (++++). Dermā psoriāzes pacientu ādas audu griezumos **MMP-2** tika novērota visiem psoriāzes pacientiem gan pastāvīgi rezidējošajos fibroblastos, gan iekaisuma infiltrātus veidojošajos limfocītos un makrofāgos. **Kopumā** saistaudos **MMP-2**-saturīgas šūnas bija daudz (+++) un 17 pacientu ādas paraugos to bija ļoti daudz (++++) (3.52.–3.54. attēli pielikumā).

Epidermā un dermā konstatēto **MMP-2**-saturīgo šūnu sadalījums attēlots 3.7. grafikā.



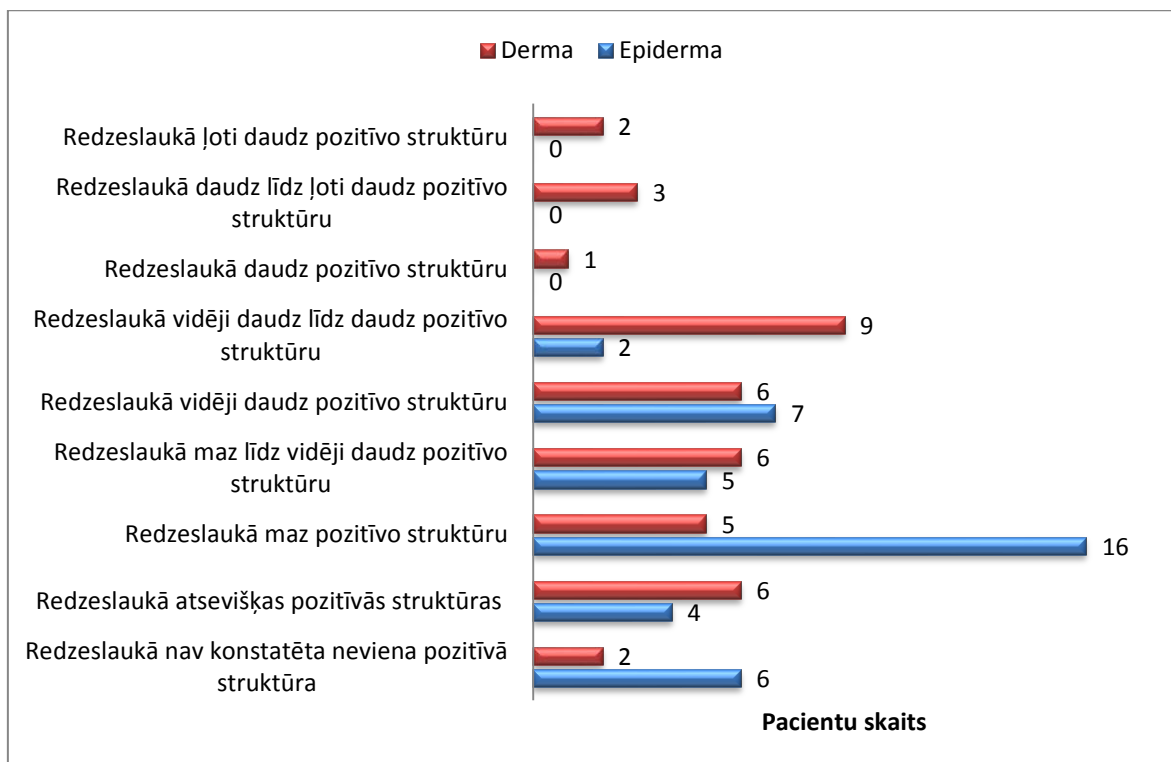
MMP-2 – matricē metaloproteināze-2

3.7. grafiks. **MMP-2-saturošu šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā**

Psoriāzes pacientu ādas audu paraugos *MMP-2*-saturošas šūnas tika konstatētas arī ādas piedēkļu struktūrās. Daudz (+++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti un asinsvadu sienīņas saturēja *MMP-2*, kā arī atsevišķiem pacientiem bagātīgi *MMP-2*-saturošas šūnas konstatējām mata folikula sienīņā un tauku dziedzeru glandulocītos (3.55.–3.57. attēli pielikumā).

Matricē metaloproteināzes-2 audu inhibitora (*TIMP-2*) atradne psoriāzes pacientu ādas audu paraugos bija variabla (3.6. tabula). Epidermā *TIMP-2*-saturošas šūnas konstatējām 34 psoriāzes pacientiem, savukārt, dermas saistaudos *TIMP-2*-saturošas šūnas konstatējām 38 psoriāzes pacientiem. Epidermā **kopumā** maz (+) keratinocīti saturēja *TIMP-2* un šādu pacientu arī bija visvairāk jeb 16. Biežāk novērojām tieši pozitīvu bazālo keratinocītu dominēšanu (3.58. attēls pielikumā). Dermā **kopumā** vidēji daudz (++) saistaudu un iekaisuma šūnas saturēja *TIMP-2*, lai gan visvairāk psoriāzes pacientiem (deviņiem) vidēji daudz līdz daudz (++/+++) dermā esošajās šūnās konstatējām *TIMP-2*. Biežāk *TIMP-2*-saturošu fibroblastu un iekaisuma šūnu novietojums bija perēkļveidīgs (3.59. un 3.60. attēli pielikumā).

Epidermā un dermā konstatēto *TIMP-2*-saturošo šūnu sadalījums attēlots 3.8. grafikā.



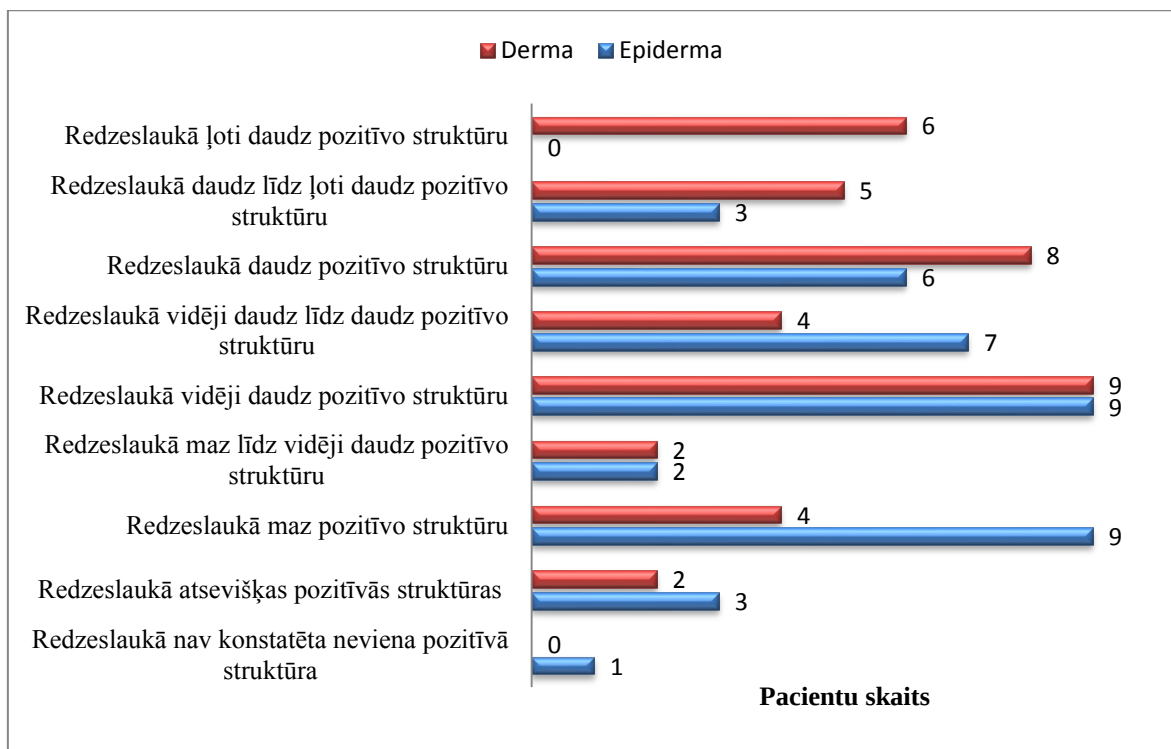
TIMP-2 – matricē metaloproteināzes-2 audu inhibitora

3.8. grafiks. *TIMP-2*-saturējo šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā

Atsevišķu psoriāzes pacientu ādā tika novēroti *TIMP-2*-saturējo ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti un *TIMP-2*-saturējo šūnas matu folikulos.

Matricē metaloproteināzes-4 audu inhibitora (*TIMP-4*) klātbūtni konstatējām 39 psoriāzes pacientu epidermas šūnās un visu 40 psoriāzes pacientu dermas šūnās (3.6. tabula). Epidermā **kopumā** vidēji daudz (++) keratinocīti saturēja *TIMP-4*, lai gan vienlaikus vienlīdzīgi deviņu psoriāzes pacientu ādā konstatējām maz (+) *TIMP-4*-saturējo keratinocītus un citu deviņu psoriāzes pacientu ādā konstatējām vidēji daudz (++) *TIMP-4*-saturējo keratinocītus. Bieži *TIMP-4*-saturējo keratinocītu izvietojums bija perēklveidīgs. Dermā visvairāk psoriāzes pacientiem (deviņiem) novērojām vidēji daudz (++) *TIMP-4*-saturējo saistaudu un iekaisuma šūnas, lai gan **kopumā** *TIMP-4*-saturējo šūnu skaits bija vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ redzes laukā (3.61.–3.63. attēli pielikumā).

Epidermā un dermā konstatēto *TIMP-4*-saturējo šūnu sadalījums attēlots 3.9. grafikā.



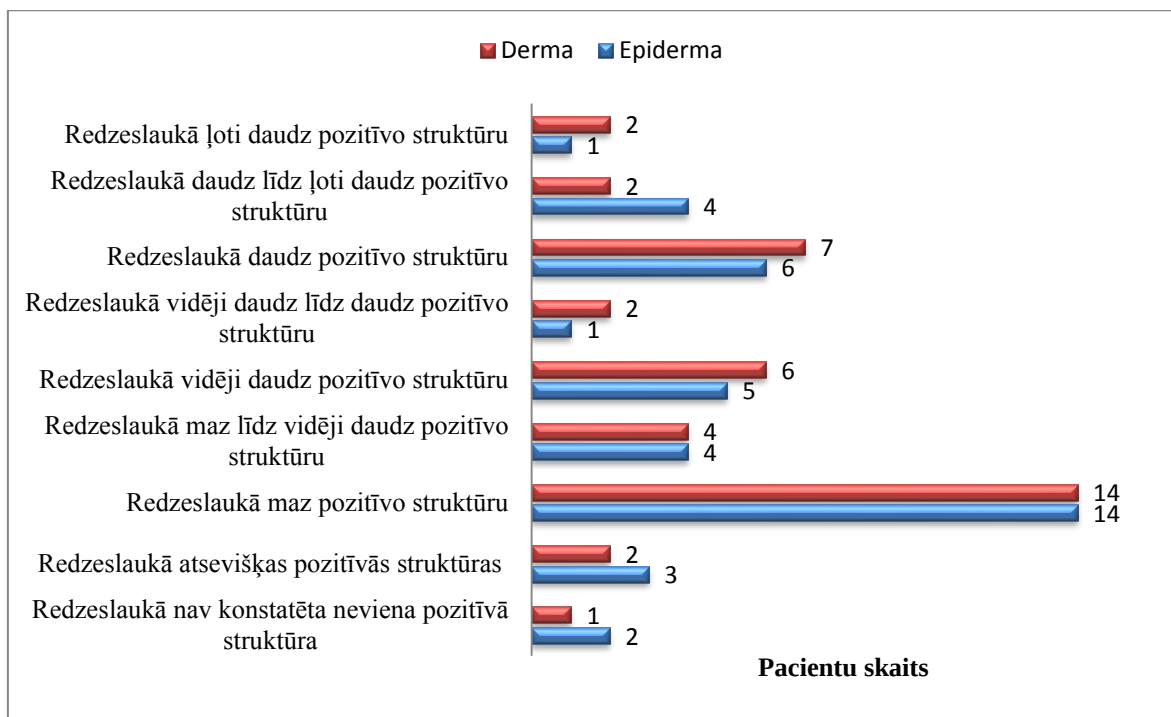
TIMP-4 – matricas metaloproteināzes-4 audu inhibitori

3.9. grafiks. *TIMP-4*-saturu šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā

Desmit psoriāzes pacientu ādā konstatējām *TIMP-4*-saturu šūnu sviedru dziedzeru glandulocītus, septiņu psoriāzes pacientu ādā novērojām *TIMP-4*-saturu šūnu mata folikula sienīnā un četriem psoriāzes pacientiem *TIMP-4* bija konstatējams asinsvadu sienīnā šūnās.

Apoptoze tika konstatēta gandrīz visu psoriāzes pacientu ādas audu paraugos – 38 psoriāzes pacientiem atradām apoptotiskus keratinocītus un 39 psoriāzes pacientu ādā konstatējām apoptotiskus fibroblastus un iekaisuma šūnas (pārsvarā limfocītus un makrofāģus) (3.6. tabula). Epidermā **kopumā** novērojām vidēji daudz (++) apoptotiskus keratinocītus, lai gan visvairāk pacientu (14) apoptotiski keratinocīti epidermā bija maz (+). Bieži apoptotiskie keratinocīti novietojās perēkļveidīgi (3.64. attēls pielikumā). Dermā **kopumā** apoptoze skāra vidēji daudz (++) fibroblastus un iekaisuma infiltrātos rezidējošos limfocītus un makrofāģus, galvenokārt, dermas kārpīņu slānī (3.65. un 3.66. attēli pielikumā). Arī dermā visvairāk pacientu (14) apoptotiskas šūnas bija maz (+).

Epidermā un dermā konstatēto apoptotisko šūnu sadalījums attēlots 3.10. grafikā.



3.10. grafiks. **Apoptotisko šūnu sadalījums psoriāzes pacientu epidermā un dermā**

Epidermas keratinocītos tika aprēķināts arī apoptotiskais indekss un tas bija robežās no $0,22 \pm 0,06$ līdz $0,91 \pm 0,16$.

21 no mūsu pētījumā iekļautajiem psoriāzes pacientiem ādas audu griezumos bija ietverti ekrīnie sviedru dziedzeri – gandrīz visos novērojām apoptotiskus glandulocītus. Tāpat arī atsevišķu pacientu ādā mata folikulu un asinsvadu sienīgas šūnas, kā arī tauku dziedzeru glandulocītus bija skārusi apoptoze (3.67. attēls pielikumā).

Audu degradācijas enzīmu un to inhibitoru, kā arī apoptozes atradne psoriāzes pacientu ādas audu griezumos apkopota 3.6. tabulā.

3.6. tabula

Audu degradācijas enzīmu, to inhibitoru un apoptozes relatīvais daudzums psoriāzes pacientu ādā

Pac. k. n.	MMP-2 epidermā	MMP-2 dermā	TIMP-2 epidermā	TIMP-2 dermā	TIMP-4 epidermā	TIMP-4 dermā	TUNEL epidermā	TUNEL dermā
1.	+++ / +++ +	++++	++	+++ / + +++	+++	++++	+ / ++	+ / ++
2.	- / +	++ / +++	+	+ / ++	++	++	+ / ++	+ / ++
3.	++	+++	+	++	+++	+++ / ++ ++	+++	+++
4.	++++	++++	++ / +++	++ / ++ +	++	++	+	++
5.	+++	++++	—	—	- / +	- / +	—	—
6.	- / +	+	+	++	++	++ / +++	++	+
7.	—	+	—	+	- / +	++	- / +	+

Pac. k. n.	<i>MMP-2</i> epidermā	<i>MMP-2</i> dermā	<i>TIMP-2</i> epidermā	<i>TIMP-2</i> dermā	<i>TIMP-4</i> epidermā	<i>TIMP-4</i> dermā	<i>TUNEL</i> epidermā	<i>TUNEL</i> dermā
8.	+	+	+	+ / ++	- / +	+	+ / ++	+
9.	- / +	++	-	- / +	++ / +++	+++	+++	++
10.	+	- / +	+ / ++	+++	++	++++	+++	+++
11.	+++	+++ / ++ ++	-	- / +	++ / +++	++	+++	++++
12.	++++	+++ / ++ ++	++ / +++	++++	++	++++	+	+ / ++
13.	+++	++++	++	++++	+++ / +++ +	++++	+	++
14.	++++	++++	++	+++ / + +++	++	+++ / ++ ++	+	+
15.	+++ / +++ +	++++	+ / ++	+ / ++	+	++	+	+
16.	+++	+++ / ++ ++	+ / ++	+	+	+	+	+
17.	++++	++++	+	+++ / + +++	++ / +++	+++ / ++ ++	+	++
18.	+++ / +++ +	+++ / ++ ++	++	- / +	+++	++ / +++	+++ / +++ +	+++
19.	++++	++++	+	++ / ++ +	+++	++++	++ / +++	+++
20.	-	+ / ++	- / +	++	++	+++	+++ / +++ +	+++ / ++ ++
21.	++++	++++	+ / ++	++	-	- / +	+	+
22.	++++	++++	+	++	+	+ / ++	- / +	- / +
23.	+++ / +++ +	++++	++	++ / ++ +	+ / ++	+++	+	+
24.	+++	++	+	+ / ++	+++ / +++ +	++	+++ / +++ +	++ / +++
25.	+	+	++	++ / ++ +	+++	+++	+++	+++ / ++ ++
26.	- / +	- / +	+	++ / ++ +	+	++ / +++	+	++
27.	-	- / +	+	++ / ++ +	+	+++ / ++ ++	-	+
28.	+++ / +++ +	+++ / ++ ++	++	- / +	+++ / +++ +	++	++	+
29.	++++	++++	+	++ / ++ +	+	+++	+ / ++	+ / ++
30.	++++	++++	+	++	++ / +++	+++	++	+++
31.	+++ / +++ +	++++	+	++ / ++ +	++	++++	++	+++
32.	-	- / +	- / +	+	+	++ / +++	+	+
33.	++++	++++	- / +	+	+	+ / ++	+	+
34.	++	+++	+	-	++	+	+++	+++
35.	++	+++	- / +	+	+++	+++	+	+
36.	- / +	+	-	- / +	++ / +++	+++ / ++ ++	- / +	+
37.	- / +	+	+	+ / ++	+	++	+	- / +
38.	++++	++++	-	- / +	++ / +++	+	++++	++++

Pac. k. n.	<i>MMP-2</i> epidermā	<i>MMP-2</i> dermā	<i>TIMP-2</i> epidermā	<i>TIMP-2</i> dermā	<i>TIMP-4</i> epidermā	<i>TIMP-4</i> dermā	<i>TUNEL</i> epidermā	<i>TUNEL</i> dermā
39.	+++ / +++ +	++++	+	++ / ++ +	+ / ++	++	++	++
40.	+++	+++ / ++ ++	+ / ++	+ / ++	++ / +++	+++	+++ / +++ +	++ / +++
Vi- dēji	++ / +++	+++	+	+ / ++	++	++ / +++	++	++

MMP-2 – matricēs metaloproteināze-2; *TIMP-2* – matricēs metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *TIMP-4* – matricēs metaloproteināzes-4 audu inhibitors; – Redzeslaukā nav konstatēta neviena pozitīvā struktūra; -/+ Redzeslaukā atsevišķas pozitīvās struktūras; + Redzeslaukā maz pozitīvo struktūru; +/+ Redzeslaukā maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru; ++ Redzeslaukā vidēji daudz pozitīvo struktūru; +++ / +++ Redzeslaukā vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru; +++ Redzeslaukā daudz pozitīvo struktūru; +++ / ++++ Redzeslaukā daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru; ++++ Redzeslaukā ļoti daudz pozitīvo struktūru

3.3. Statistiski apstrādāto datu analīze

Ar Manna – Vitneja U testa palīdzību pārbaudījām, vai kontroles grupas pacientu un psoriāzes pacientu rādītāji ir statistiski atšķirīgi. Vispirms salīdzinājām kontroles grupas pacientu un psoriāzes pacientu rangū vidējos (*Mean Rank*) katram noteiktajam faktoram. Pēc šiem aprēķiniem varējām izvirzīt hipotēzi, ka vairāk pozitīvu struktūru redzes laukā psoriāzes pacientu grupā novērojamas *hBD-2* un *MMP-2* faktoriem epidermā un dermā, bet *TNF-α* un *IL-1α* faktoriem dermā. Savukārt, vairāk pozitīvu struktūru redzes laukā novērojamas kontroles pacientu grupā *IL-1α*, *IL-8*, *CGRP*, *TIMP-4* faktoriem epidermā, *IL-6*, *PGP 9.5*, *P* vielas, *TIMP-2* faktoriem epidermā un dermā, kā arī apoptotisko šūnu vairāk bija kontroles pacientu ādas paraugu epidermā un dermā. Sekojoši, lai pierādītu, ka psoriāzes pacientu un kontroles pacientu grupās novērojamo pozitīvo struktūru skaita atšķirība ir statistiski nozīmīga, aplūkojām Manna – Vitneja U statistiku jeb pārbaudījām hipotēzi, ka divās neatkarīgās grupās rangū vidējie statistiski neatšķiras. Ja Manna – Vitneja U statistikas p-vērtības tiecās uz nulli, tad hipotēzi, ka rangū vidējie starp psoriāzes pacientu un kontroles pacientu grupām ir vienādi, var noraidīt. Iegūtie rezultāti apkopoti 3.7. tabulā.

**Manna–Vitneja U statistikas aprēķins rangu vidējiem psoriāzes pacientu un
kontroles pacientu grupās**

Noteiktais faktors	Mann-Whitney <i>U</i>	Wilcoxon <i>W</i>	<i>Z</i>	Asymp. Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (1-tailed)
<i>hBD-2</i> Epiderma	84,000	139,000	−2,862	0,004	0,003	0,002
<i>hBD-2</i> Derma	42,500	97,500	−3,905	0,000	0,000	0,000
<i>PGP 9.5</i> Epiderma	16,500	836,500	−4,510	0,000	0,000	0,000
<i>PGP 9.5</i> Derma	48,500	868,500	−3,715	0,000	0,000	0,000
<i>CGRP</i> Epiderma	69,500	889,500	−3,195	0,001	0,001	0,000
<i>CGRP</i> Derma	190,000	245,000	−0,245	0,807	0,815	0,407
<i>P</i> viela Epiderma	11,500	831,500	−4,703	0,000	0,000	0,000
<i>P</i> viela Derma	68,000	888,000	−3,281	0,001	0,001	0,000
<i>IL-8</i> Epiderma	119,500	939,500	−1,977	0,048	0,048	0,024
<i>IL-8</i> Derma	191,500	246,500	−0,210	0,834	0,841	0,420
<i>MMP-2</i> Epiderma	141,000	196,000	−1,448	0,148	0,151	0,076
<i>MMP-2</i> Derma	138,000	193,000	−1,541	0,123	0,126	0,064
<i>TIMP-2</i> Epiderma	66,500	886,500	−3,317	0,001	0,000	0,000
<i>TIMP-2</i> Derma	154,500	974,500	−1,113	0,266	0,273	0,136
<i>TIMP-4</i> Epiderma	82,500	902,500	−2,889	0,004	0,003	0,002
<i>TIMP-4</i> Derma	180,500	1000,500	−0,481	0,630	0,640	0,323
<i>TUNEL</i> Epiderma	36,500	856,500	−4,030	0,000	0,000	0,000
<i>TUNEL</i> Derma	77,500	897,500	−3,026	0,002	0,002	0,001

Mann-Whitney U – Manna – Vitneja U statistika; *Wilcoxon W* – Vilkoksona tests; *hBD-2* – cilvēka beta defenzīns-2; *PGP 9.5* – proteīna gēna produkts 9,5; *CGRP* – kalcitonīngēna radniecīgais peptīds; *TNF-α* – tumora nekrozes faktors alfa; *IL-1α* – interleikīns-1 alfa; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-8* – interleikīns-8; *MMP-2* – matricas metaloproteināze-2; *TIMP-2* – matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitors; *TIMP-4* – matricas metaloproteināzes-4 audu inhibitors

Rezultātā varam apgalvot, ka **statistiski nozīmīga atšķirība starp psoriāzes pacientu un kontroles pacientu grupām pastāv *hBD-2*, *PGP 9.5*, *P* vielas faktoriem un apoptotisko šūnu daudzumam epidermā un dermā, kā arī *CGRP*, *TIMP-2* un *TIMP-4* faktoriem epidermā.**

Divu mainīgu lielumu jeb psoriāzes pacientu ādas audu paraugos noteikto faktoru savstarpējās atbilstības ciešuma izvērtēšanai tika izmantots Spīrmena rangu korelācijas koeficients. Pacientus aprakstošie mainīgie, kā vecums, slimības ilgums, *PASI*, bija skalāri,

tādēļ arī šo lielumu un audu paraugos noteikto faktoru savstarpējās atbilstības ciešuma izvērtēšanai izmantojam Spīrmena rangu korelācijas koeficientu.

Statistiski nozīmīgu ļoti ciešu pozitīvu korelāciju konstatējām:

- 0,921 (p 0,000) – starp šūnām, kas saturēja *hBD-2* epidermā un dermā,
- 0,915 (p 0,000) – starp *TNF- α* -saturošām šūnām epidermā un dermā,
- 0,886 (p 0,000) – starp *hBD-2* atradni dermā un *MMP-2* atradni epidermā,
- 0,885 (p 0,000) – starp šūnām, kas saturēja *hBD-2* un *MMP-2* dermā,
- 0,878 (p 0,000) – starp *MMP-2*-saturošām šūnām epidermā un dermā,
- 0,860 (p 0,000) – starp *IL-8*-saturošām šūnām epidermā un dermā,
- 0,824 (p 0,000) – starp *hBD-2* un *TNF- α* atradni epidermā,
- 0,821 (p 0,000) – starp *hBD-2* un *MMP-2* atradni epidermā,
- 0,805 (p 0,000) – starp apoptotisku šūnu atradni epidermā un dermā,
- 0,803 (p 0,000) – starp *hBD-2* un *TNF- α* atradni dermā,
- 0,801 (p 0,000) – starp *hBD-2* atradni epidermā un *TNF- α* atradni dermā.

Statistiski nozīmīgu ciešu pozitīvu korelāciju konstatējām:

- 0,795 (p 0,000) – starp *TNF- α* un *MMP-2* atradni dermā,
- 0,786 (p 0,000) – starp *hBD-2* atradni dermā un *TNF- α* atradni epidermā,
- 0,758 (p 0,000) – starp *TNF- α* un *MMP-2* atradni epidermā,
- 0,756 (p 0,000) – starp *hBD-2* atradni epidermā un *MMP-2* atradni dermā,
- 0,751 (p 0,000) – starp *TNF- α* atradni epidermā un *MMP-2* atradni dermā,
- 0,745 (p 0,000) – starp *CGRP*-saturošām struktūrām epidermā un dermā,
- 0,733 (p 0,000) – starp *IL-8* un *CGRP* atradni epidermā,
- 0,723 (p 0,000) – starp *TNF- α* atradni dermā un *MMP-2* atradni epidermā,
- 0,639 (p 0,000) – starp *TIMP-2* un *TIMP-4* atradni dermā,
- 0,633 (p 0,000) – starp *IL-6*-saturošām šūnām epidermā un dermā,
- 0,617 (p 0,000) – starp *IL-8* atradni dermā un *CGRP* atradni epidermā,
- 0,614 (p 0,000) – starp *CGRP*-saturošām struktūrām un apoptotiskām šūnām epidermā,
- 0,606 (p 0,000) – starp *IL-8* un *PGP 9,5* atradni dermā.

Virknei pētījumā noteikto faktoru konstatējām **statistiski nozīmīgu vidēji ciešu pozitīvu korelāciju**:

- 0,599 (p 0,000) – starp *IL-8* atradni un apoptotiskām šūnām epidermā,
- 0,594 (p 0,000) – starp *IL-6* un *IL-8* atradni dermā,
- 0,593 (p 0,000) – starp *PGP 9.5* un *CGRP* atradni dermā,

- 0,592 (p 0,000) – starp *PGP 9.5*-saturušām nervšķiedrām epidermā un dermā,
- 0,592 (p 0,000) – starp *IL-6* un *CGRP* atradni dermā,
- 0,589 (p 0,000) – starp *IL-8* un *CGRP* atradni dermā,
- 0,587 (p 0,000) – starp *IL-8* atradni epidermā un *CGRP* atradni dermā,
- 0,584 (p 0,000) – starp *IL-6* un *PGP 9.5* atradni dermā,
- 0,581 (p 0,000) – starp *CGRP* un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,574 (p 0,000) – starp *TIMP-4* atradni epidermā un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,572 (p 0,000) – starp *IL-6* atradni dermā un *IL-8* atradni epidermā,
- 0,564 (p 0,000) – starp *TIMP-2*-saturušām šūnām epidermā un dermā,
- 0,564 (p 0,000) – starp *TIMP-4* atradni un apoptotiskām šūnām epidermā,
- 0,552 (p 0,000) – starp *IL-8* atradni epidermā un *PGP 9.5* atradni dermā,
- 0,535 (p 0,000) – starp *TNF- α* un *TIMP-2* atradni epidermā,
- 0,526 (p 0,000) – starp *IL-8* atradni dermā un apoptotiskām šūnām epidermā,
- 0,520 (p 0,001) – starp *PGP 9.5* atradni dermā un apoptotiskām šūnām epidermā,
- 0,519 (p 0,001) – starp *IL-1 α* un *CGRP* atradni epidermā,
- 0,514 (p 0,001) – starp *PGP 9.5* atradni dermā un *CGRP* atradni epidermā,
- 0,507 (p 0,001) – starp *PGP 9.5* atradni un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,503 (p 0,001) – starp *TNF- α* atradni epidermā un *TIMP-2* atradni dermā,
- 0,503 (p 0,001) – starp *IL-8* atradni un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,499 (p 0,001) – starp *PGP 9.5* atradni dermā un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,498 (p 0,001) – starp *IL-6* atradni dermā un *CGRP* atradni epidermā,
- 0,489 (p 0,001) – starp *PGP 9.5* un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,486 (p 0,001) – starp *PGP 9.5* un P vielas atradni dermā,
- 0,485 (p 0,002) – starp *TIMP-4*-saturušām šūnām epidermā un dermā,
- 0,484 (p 0,002) – starp *PASI* un *hBD-2* epidermā,
- 0,477 (p 0,002) – starp *IL-6* atradni dermā un apoptotiskām šūnām epidermā,
- 0,475 (p 0,002) – starp *IL-8* atradni epidermā un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,474 (p 0,002) – starp *IL-8* un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,473 (p 0,002) – starp *PGP 9.5* atradni epidermā un *TIMP-4* atradni dermā,
- 0,473 (p 0,002) – starp *IL-1 α* atradni un apoptotiskām šūnām epidermā,
- 0,472 (p 0,002) – starp *CGRP* atradni epidermā un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,444 (p 0,004) – starp *IL-6* atradni un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,438 (p 0,005) – starp *IL-6* un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,427 (p 0,006) – starp *CGRP* atradni dermā un *TIMP-4* atradni epidermā,

- 0,426 (p 0,006) – starp *hBD-2* atradni epidermā un *TIMP-2* atradni dermā,
- 0,422 (p 0,007) – starp *TNF-α* un *TIMP-2* atradni dermā,
- 0,421 (p 0,007) – starp *IL-1α* un *IL-8* atradni epidermā,
- 0,420 (p 0,007) – starp P vielu-saturošām struktūrām epidermā un dermā,
- 0,410 (p 0,009) – starp *IL-1α*-saturošām šūnām epidermā un dermā.
- 0,409 (p 0,009) – starp *IL-1α* atradni epidermā un *CGRP* atradni dermā,
- 0,406 (p 0,009) – starp *TNF-α* atradni dermā un *TIMP-2* atradni epidermā,
- 0,400 (p 0,011) – starp *hBD-2* un *TIMP-2* atradni epidermā,
- 0,400 (p 0,011) – starp *PGP 9.5* atradni un apoptotiskām šūnām epidermā.

Statistiski nozīmīga vāja pozitīva korelācija tika konstatēta šādu faktoru saistībai:

- 0,380 (p 0,016) – starp *CGRP* un P vielas atradni dermā,
- 0,377 (p 0,016) – starp *PASI* un *hBD-2* atradni dermā,
- 0,377 (p 0,017) – starp *MMP-2* un *TIMP-2* atradni epidermā,
- 0,374 (p 0,017) – starp *IL-1α* un P vielas atradni dermā,
- 0,371 (p 0,018) – starp *hBD-2* un *TIMP-2* atradni dermā,
- 0,371 (p 0,018) – starp *PGP 9.5* atradni epidermā un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,367 (p 0,020) – starp *hBD-2* atradni dermā un *TIMP-2* atradni epidermā,
- 0,363 (p 0,021) – starp *PASI* un *TNF-α* atradni dermā,
- 0,362 (p 0,022) – starp *IL-6* un *CGRP* atradni epidermā,
- 0,361 (p 0,022) – starp *IL-8* atradni dermā un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,360 (p 0,022) – starp *IL-6* atradni epidermā un apoptotiskām šūnām dermā,
- 0,354 (p 0,025) – starp *IL-1α* un *IL-6* atradni epidermā,
- 0,346 (p 0,029) – starp *IL-6* atradni dermā un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,345 (p 0,029) – starp *PASI* un *TIMP-2* atradni dermā,
- 0,342 (p 0,031) – starp *IL-1α* un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,341 (p 0,031) – starp *CGRP* atradni dermā un P vielas atradni epidermā,
- 0,337 (p 0,034) – starp *IL-1α* atradni epidermā un *IL-6* atradni dermā,
- 0,336 (p 0,034) – starp *IL-6* atradni dermā un *PGP 9.5* atradni epidermā,
- **0,335 (p 0,034) – starp *PASI* un slimības ilgumu,**
- 0,335 (p 0,035) – starp *IL-6* un *IL-8* atradni epidermā,
- 0,321 (p 0,043) – starp *IL-1α* un *PGP 9.5* atradni epidermā,
- 0,318 (p 0,046) – starp *PASI* un *MMP-2* atradni epidermā,
- 0,316 (p 0,047) – starp *TNF-α* un *TIMP-4* atradni epidermā,
- 0,316 (p 0,047) – starp *IL-8* un *PGP 9.5* atradni epidermā,

- 0,315 (p 0,047) – starp *IL-1 α* atradni epidermā un *IL-8* atradni dermā,
- 0,314 (p 0,048) – starp *IL-6* atradni epidermā un *CGRP* atradni dermā.

Šajos gadījumos konstatējām **statistiski nozīmīgu vidēji ciešu negatīvu korelāciju**:

- -0,515 (p 0,001) – starp *PASI* un *IL-8* atradni epidermā,
- -0,482 (p 0,002) – starp *IL-8* atradni epidermā un *TIMP-2* atradni dermā,
- -0,471 (p 0,002) – starp *PASI* un *CGRP* atradni epidermā,
- -0,444 (p 0,004) – starp *PASI* un *IL-8* atradni dermā,
- -0,402 (p 0,010) – starp *hBD-2* atradni epidermā un *IL-8* atradni dermā.

Šajos gadījumos konstatējām **statistiski nozīmīgu vāju negatīvu korelāciju**:

- -0,385 (p 0,014) – starp *hBD-2* atradni epidermā un *IL-6* atradni dermā,
- -0,383 (p 0,015) – starp *CGRP* atradni epidermā un *TIMP-2* atradni dermā,
- -0,372 (p 0,018) – starp *PASI* un *CGRP* atradni dermā,
- -0,370 (p 0,019) – starp *IL-6* un *TIMP-2* atradni dermā,
- -0,361 (p 0,022) – starp *hBD-2* un *IL-8* atradni epidermā,
- -0,360 (p 0,022) – starp *hBD-2* un *IL-8* atradni dermā,
- -0,358 (p 0,024) – starp *hBD-2* un P vielas atradni epidermā,
- -0,348 (p 0,028) – starp *CGRP* un *TIMP-2* atradni dermā,
- -0,338 (p 0,033) – starp *hBD-2* atradni dermā un *IL-8* atradni epidermā,
- -0,330 (p 0,037) – starp *hBD-2* atradni dermā un P vielas atradni epidermā,
- -0,330 (p 0,037) – starp *IL-8* un *MMP-2* atradni dermā,
- -0,326 (p 0,040) – starp *TNF- α* un *IL-8* atradni dermā,
- -0,325 (p 0,041) – starp *TNF- α* atradni dermā un *IL-8* atradni epidermā,
- -0,323 (p 0,042) – starp *TNF- α* atradni epidermā un *IL-8* atradni dermā,
- -0,314 (p 0,048) – starp *hBD-2* un *IL-6* atradni dermā.

Jāprecizē arī, ka netika konstatētas pētījumā apskatīto faktoru statistiski nozīmīgas korelācijas ar pacientu vecumu vai slimības ilgumu, kā arī pacienta vecums un slimības ilgums nekorelēja savā starpā.

4. DISKUSIJA

Šajā pētījumā psoriāzes skarta neārstēta iekaisuma ādas biopsiju paraugos imūnhistoķīmiski tika izvērtēti *hBD-2*, *PGP 9.5*, *CGRP*, *P* vielas, *TNF- α* , *IL-1 α* , *IL-6*, *IL-8*, *MMP-2*, *TIMP-2* un *TIMP-4* imūnreaktīvo struktūru relatīvais daudzums, kā arī apoptozes klātbūtne, tos salīdzinot ar veselas ādas kontroles paraugiem.

Psoriāze ir bieži sastopama hroniska dermatoloģiska saslimšana ar ļoti variablu atradni dažādās populācijās un ģeogrāfiskos rajonos. Par biežākajiem cēloņiem šādai izteiktai atšķirībai tiek uzskatīti klimats, ģenētiskā uzņēmība un pakļautība apkārtējās vides antigēniem. Savukārt, nozīmīgas dzimuma atšķirības psoriāzes prevalencē nav konstatētas (*Enamandram and Kimball, 2013*).

Latvijas iedzīvotāji ģeogrāfiski atrodas klimata joslā, kas īpaši pastiprina psoriāzes iekaisuma norisi, jo garajā rudens un ziemas periodā samazinās un bieži svārstās gaisa temperatūra ārpus telpām ar vienlaikus ļoti sausu gaisu iekštelpās apkures dēļ, kā arī izteikti saīsinās dienas gaišais laiks un saņemtais ultravioletā starojuma daudzums. Tādēļ bieži ir vērojama izteikta simptomu sezonālitate. Tomēr mēs sezonalitāti nevērtējam, jo mūsu pētījumā izmantotie ādas paraugi pamatā arī tika iegūti rudens un ziemas periodā, kad ir īpaši raksturīga psoriāzes norises klīniska pasliktināšanās.

Mūsu pētījumā nekonstatējām saistību starp pētītajiem faktoriem un pacienta dzimumu. Vienlaikus netika konstatētas apskatīto faktoru statistiski nozīmīgas korelācijas arī ar pacientu vecumu vai slimības ilgumu, kā arī pacienta vecums un slimības ilgums nekorelēja savā starpā, kas nozīmē, ka šie parametri slimības patoģenēzē nav būtiski.

Ādas antimikrobie peptīdi darbojas kā pirmā aizsardzības līnija ārējās vides patogēniem. Gan vesela āda, gan iekaisuma skarta āda spēj izdalīt olbaltumvielas ar antimikrobu darbību. Visvairāk līdz šim ir pētīti *hBD* un katelidīni (*Borkowski and Gallo, 2011; Gallo and Nakatsuji, 2011; Morizane and Gallo, 2012*). Psoriāzes skartas ādas antimikrobās aizsardzības spējas vērtējam, nosakot *hBD-2* klātbūtni iegūtajos ādas paraugos. Atsevišķi tika izvērtēta epiderma un derma – visu psoriāzes pacientu ādas biopsiju paraugos tika konstatēti *hBD-2*-saturīgi epidermas keratinocīti un dermas fibroblasti, limfocīti un makrofāgi. Starp epidermas un dermas *hBD-2*-saturīgajām šūnām konstatējām statistiski nozīmīgu ļoti ciešu pozitīvu korelāciju. Vienlaikus svarīgi piebilst, ka starp psoriāzes un kontroles pacientu grupām tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība *hBD-2* faktora klātbūtnei gan epidermā, gan dermā, liecinot par to, ka psoriāzes pacientiem tieši šis ādas antimikroba proteīns būtiski palielinās nemodificēta (vulgāra) psoriāzes iekaisuma laikā.

Līdz šim ir iegūti dažādi un neviennozīmīgi dati par *hBD-2* lomu psoriāzes patogēnēzē. *hBD-2* ir pētīts gan proteīnu, gan gēnu līmenī, gan noteikts asins serumā (Metz-Boutique et al., 2010). Eiropas iedzīvotāju vidū psoriāzes sastopamība ir augsta, tādēļ ir pētīta *hBD* ģenētiskā loma. Ir konstatēts gēns, kas kodē *hBD*, palielināts kopiju skaits Eiropas populācijā (Hollox et al., 2008; Stuart et al., 2012).

Līdzīgi mūsu iegūtajiem datiem konstatēta izteikta *hBD-2* atradne psoriāzes pacienta ādā, salīdzinot ar citām iekaisīgām ādas slimībām, kā atopiskais dermatīts, alerģisks kontaktdermatīts un kairinājuma kontaktdermatīts (Kamsteeg et al., 2010). Arī asins serumā, vienlaikus pētot psoriāzes un atopiskā dermatīta pacientus, ir novērota augsta *hBD-2* koncentrācija un cieša korelācija ar *PASI* jeb slimības aktivitāti tieši psoriāzes pacientiem (Jansen et al., 2009). Ievērojami paaugstināta *hBD-2* klātbūtne novērota psoriāzes pacientu plazmā un vienlaikus (tā paša pētījuma ietvaros) arī keratinocītu kultūrās (Kanda et al., 2011). *hBD-2* kopā ar citiem antimikrobiem peptīdiem ir konstatēts no psoriāzes iekaisuma perēkļa iegūtās zvīņās, kas, savukārt, aktivē dermālās dendrītiskās šūnas (Lande et al., 2015).

hBD-2 nozīme psoriātiska iekaisuma patogēnēzē un psoriāzes terapijā parādīta, to imūnhistoķīmiski izvērtējot 12 psoriāzes pacientu ādas biopsijās pirms un sešas nedēļas pēc sistēmiskas terapijas ar *TNF-α* inhibitoru *Etanercept*. Tika novērota gan ievērojama *PASI* samazināšanās, gan *hBD-2* ekspresijas samazināšanās pētāmajos ādas paraugos (Gambichler et al., 2011).

Bieži psoriāzes iekaisuma norisē tieši saistībā ar antimikrobo aizsardzību tiek uzsvērta citu faktoru, piemēram, omega 3 un vitamīna A ietekme. Tomēr šie pētījumi ir sporādiski un, galvenokārt, ir aprakstīta vitamīna D loma. Imūnhistoķīmiski konstatēts, ka *hBD-2* ekspresija psoriāzes pacientu ādā ir augstāka pacientiem ar normālu vitamīna D līmeni serumā, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija vitamīna D deficīts. Šādas ādas vietējās imūnās atbildes izmaiņas varētu tikt izmantotas psoriāzes terapijā (Kim et al., 2010). Mūsu pētījumā iekļauto psoriāzes pacientu ādā bija nesauļota, kā arī pacienti nebija papildus saņēmuši vitamīnu D, lai izslēgtu *hBD-2* klātbūtni ietekmējošus faktorus. Tāpat mūsu pētījumā psoriāzes pacienti pirms ādas biopsijas parauga iegūšanas nesaņēma ne sistēmisku, ne lokālu terapiju. Tādējādi iegūtie dati parāda *hBD-2* klātbūtni nemodificētā iekaisumā jeb “izejas” līmeni.

Cilvēka āda ir ļoti labi inervēta un tajā arī neizmainītos apstākļos ir atrodama virkne neuropeptīdu. Autonomās nervu sistēmas aktivācija un dažādu neuropeptīdu klātbūtnes palielināšanās ādā korelē ar psoriāzes iekaisumu. Tiek uzskatīts, ka ne tikai ādas imūnās sistēmas, bet arī perifērās nervu sistēmas regulācijas traucējumi ir nozīmīgi psoriāzes patogēnēzē. Tieši lokāli ādā sekretētie neuropeptīdi, iespējams, uztur ieilgušu psoriāzes

iekaisumu. Līdz šim ir konstatēts palielināts nervu šķiedru blīvums psoriātiskā ādā un palielināta tādu neuropeptīdu kā kateholamīni un P viela sekrēcija (*Chapman and Moynihan, 2009*).

Psoriāzes skarta ādas iekaisuma inervācijas pārmaiņu izvērtēšanai pētījumā imūnhistoķīmiski noteicām *PGP 9.5*, *CGRP* un P vielu. Kopumā *PGP 9.5*-saturušu nervšķiedru epidermā bija maz līdz vidēji daudz un dermā vidēji daudz, kamēr *CGRP*-saturušu struktūru kopumā epidermā bija vidēji daudz un dermā vidēji daudz līdz daudz. Salīdzinoši *CGRP* atradne bija nedaudz izteiktāka. Statistiski nozīmīgu ciešu pozitīvu korelāciju konstatējām starp *CGRP*-saturušām struktūrām epidermā un dermā. Īpaši pārsteidzoši bija P vielas rezultāti – visu pacientu dermā un tikai daļai pacientu epidermā (24 no 40) tika konstatēts pārsvarā maz P vielu-saturušu struktūru. Tas varētu liecināt par, iespējams, tahikinīnu sekundāru lomu psoriāzes iekaisumā. Vienlaikus svarīgi atzīmēt arī, ka statistiski nozīmīga atšķirība starp psoriāzes pacientu un kontroles pacientu grupām pastāv *PGP 9.5* un P vielai epidermā, dermā un *CGRP* faktoram epidermā.

PGP 9.5 loma tieši psoriāzes norisē pētīta maz un arī pieejamo datu līdz ar to nav daudz. Divos pētījumos *PGP 9.5*-imūnreaktīvas nervšķiedras palielinātā daudzumā ir konstatētas psoriāzes iekaisuma skartā ādā (*Al'Abadie et al., 1995; Hagforsen et al., 2000*). Ir pieejami pilnībā pretēji divu citu pētījumu dati, kuros parādīta izteikta *PGP 9.5*-imūnreaktīvu nervšķiedru samazināšanās psoriāzes iekaisumā, salīdzinot ar veselu ādu vai psoriāzes pacienta ādu bez iekaisuma (*Johansson et al., 1991; El-Nour et al., 2009*). Samazināta *PGP 9.5* ekspresija konstatēta arī eksperimenta atopiskā dermatīta modelī pelei, kas pakļauta ilgstošam nelielam stresam. Tādējādi pastāvīgs stress iekaisīgā ādā samazina inervāciju (*Lönndahl et al., 2010*).

Nevar izslēgt iespējamu variablu *PGP 9.5* lomu ādas iekaisuma uzturēšanā un neiroģēna iekaisuma veidošanā. Ir pierādīta *PGP 9.5* nozīme nervu šķiedru kvalitātes izvērtēšanā – tā imūnhistoķīmiska noteikšana ar ādas biopsijas palīdzību ir rekomendēta kā diagnostika procedūra perifēru neiropātiju diagnostikā. *PGP 9.5*-saturušu nervšķiedru blīvums dermā tieši parāda siltuma, karstuma un sāpju sajūtas uztveri (*Lauria et al., 2005*). *PGP 9.5* ir svarīgs neironu citoplazmas proteīns, kas ir atrasts gan centrālajā, gan perifērajā nervu sistēmā, gan arī plaši difūzās neiroendokrīnās sistēmas šūnās (*Thomson et al., 1983*). Vienlaikus *PGP 9.5* izteikti skaidri iezīmē dažāda izmēra perifērās nervu šķiedras dažādos orgānos (*Wilson et al., 1988*). Ņemot vērā visu augstāk minēto, pieļaujams, ka mūsu pacientu ādā *PGP 9.5* struktūru nedominējošais pārsvars atspoguļo visu kopējo nervu šķiedru kvalitātes samazināšanos psoriāzes gadījumā.

Statistiski nozīmīgu vidēji ciešu pozitīvu korelāciju konstatējām gan starp *PGP 9.5* atradni un apoptotiskām šūnām epidermā un dermā, gan arī starp *PGP 9.5* atradni dermā un apoptotiskām šūnām epidermā. Līdzīgi kā mūsu pētījumā *PGP 9.5*-imūnreaktīvo nervšķiedru un identisks apoptotisku keratinocītu izvietojums epidermā ir novērots *Vitiligo* pacientu ādas paraugos (Aroni *et al.*, 2008). Citā pētījumā eksperimenta peles modelī ar stresa inducētu neirogēno iekaisumu tika novērota dendrītisko šūnu skaita palielināšanās, straujāka nobriešana un migrācija un sekojoša pastiprināta keratinocītu apoptoze (Joachim *et al.*, 2008). Tādējādi, domājams, neirālās un apoptotiskās izmaiņas ir cieši saistītas, jo iekaisuma šūnu izdalītie neirohormoni un mediatori iekaisuma gaitā (īpaši neirogēna iekaisuma) var inducēt programmētu šūnu nāvi.

CGRP un *P* vielas ietekme uz psoriātisku iekaisumu pētīta eksperimenta peles modelī. Tika novērots, ka, denervējot ādu vai inhibējot minētos faktorus, ievērojami samazinās limfocītu skaits un akantoze. Limfocītu skaita izmaiņas ietekmēja gan *CGRP*, gan *P* vielas aktivitāte, savukārt, akantozi veicināja tieši *CGRP* (Ostrowski *et al.*, 2011). Arī citu autoru pētījumu dati liecina tieši par *CGRP* ietekmi uz pastiprinātu keratinocītu proliferāciju un sekojošu epidermas sabiezēšanu gan psoriāzes skartā ādā, gan saistībā ar keloīdrētu veidošanos, gan inervētā eksperimenta ādas modelī (Yu *et al.*, 2009; Roggenkamp *et al.*, 2013; Suarez *et al.*, 2014). *CGRP* veicina ne tikai keratinocītu proliferāciju, bet arī epidermas cilmes šūnu dalīšanos. Šāds minētā faktora darbības efekts novērots *in vitro* (Dong *et al.*, 2010). Jāatzīmē, ka arī mēs vienlaikus ar izteiktu *CGRP* klātbūtni novērojām keratinocītu pastiprinātu proliferāciju un epidermas sabiezēšanu, salīdzinot ar kontroles grupas audu paraugiem.

Keratinocītu audu kultūrās ir parādīta iespējama autokrīna vai parakrīna keratinocītu spēja ekspresēt neuropeptīdus *CGRP* un *P* vielu – neuropeptīdu stimulācija ievērojami palielināja neuropeptīdu receptoru ekspresiju keratinocītos un rezultātā ļoti liels daudzums *CGRP* un *P* vielas tika izdalīts no keratinocītiem. Savukārt, šo peptīdu koncentrācijas pieauguma rezultātā tika veicināta šūnu proliferācija un iekaisuma citokīnu ekspresija un sekrēcija (Shi *et al.*, 2013). Jādomā, ka šāda autokrīna vai parakrīna šūnu sadarbība iespējama arī citu neuropeptīdu un pat citu iekaisuma mediatoru gadījumā.

Interesanti, ka visi trīs mūsu pētītie faktori kompleksi tika izvērtēti hipertrofiskos apdeguma rētaudos saistībā ar izteiktām sāpēm un niezes sajūtu citu autoru darbos. Tika konstatēta visu trīs faktoru palielināta atradne un cieša korelācija gan ar sāpju, gan ar niezes sajūtu. *PGP 9.5* korelēja ar niezes sajūtu, *P* viela korelēja ar sāpju sajūtu un *CGRP* korelēja gan ar niezes, gan ar sāpju sajūtu (Kwak *et al.*, 2014). Šie fakti varētu izskaidrot arī atsevišķu mūsu psoriāzes pacientu subjektīvās sūdzības par ādas iekaisīgo

laukumu niezi, kamēr sāpes tiem tomēr nebija raksturīgas (P viela mūsu pētāmajos audu paraugos bija atrodama maz). Citā pētījumā P viela psoriāzes pacientu ādas biopsiju paraugos tika atrasta daudz un izteikti korelēja ar niezes intensitāti (*Amatya et al.*, 2011). Šajā pētījumā iekļauto pacientu skaits bija nedaudz mazāks (28), salīdzinot ar mūsu pētījuma 40 pacientiem. Šīs izteiktās P vielas atradnes atšķirības varētu būt skaidrojamas tieši ar to, ka minētajā pētījumā gandrīz visi iekļautie pacienti sūdzējās par izteiktu pavadošu niezes sajūtu, kamēr no mūsu pētījuma pacientiem par niezes sajūtu sūdzējās tikai daži pacienti un arī ne pastāvīgi.

Kopumā tradicionāli tiek uzskatīts, ka P vielai ir nozīmīga loma psoriāzes un arī citu hronisku iekaisīgu ādas slimību patoģenēzē (*Asadi et al.*, 2012; *Lotti et al.*, 2014). Taču mūsu iegūtie dati par neizteiktu P vielu saturošo struktūru atradni krasi atšķirās no līdz šim literatūrā pieejamajiem uzskatiem. Viens pētījums iepriekš arī ir parādījis samazinātu P vielas ekspresiju psoriāzes skartā ādā (*Pincelli et al.*, 1992). Domājams, ka tieši tahikinīnu loma psoriāzes patoģenēzē ir ļoti variabla un varbūt pārvērtēta. Kaut gan vienlaikus, iespējams, tieši dažādās P vielas noteikšanas laboratoriskās metodes var ievērojami ietekmēt iegūtos rezultātus.

Psoriāzes iekaisuma izvērtēšanai ādā imūnhistoķīmiski noteicām *TNF- α* , *IL-1 α* , *IL-6* un *IL-8*. *TNF- α* -saturošas šūnas konstatējām gan epidermā, gan dermā, tomēr dermā šī atradne bija ievērojami izteiktāka. Arī *IL-6* un *IL-8* atradne bija bagātīga – abus minētos faktorus vidēji daudz līdz daudz saturēja gan epidermas, gan dermas šūnas. Vidēji ciešu pozitīvu korelāciju konstatējām starp *IL-6* un *IL-8* atradni dermā. Daļai no mūsu pētījuma pacientiem atsevišķi epidermas keratinocīti un maz dermas saistaudu šūnas saturēja *IL-1 α* . Citā pētījumā no psoriāzes skartas ādas tika iegūtas mezenhimālās cilmes šūnas, kurās tika konstatēta palielināta *IL-6* un *IL-8* kodējošo gēnu ekspresija salīdzinājumā ar veselu ādu, kamēr *IL-1* kodējošā gēna ekspresija nebija lielāka nekā veselā ādā (*Campanati et al.*, 2014). Tādējādi varam domāt, ka galvenie citokīni psoriāzes skartā ādā ir citu citokīnu izdales stimulatori *IL-6* un *IL-8*.

Psoriāze pieder saslimšanām, kurās dominē tieši *Th1* citokīnu profils. *TNF- α* psoriāzes iekaisumā tiek saistīts ar hiperplāziju un dermas kārpīņu proliferāciju (klīniski psoriātiskā iekaisuma perēkļa attīstība), kapilāru dilatāciju un limfocītus saturošiem iekaisuma infiltrātiem (klīniski eritēmas parādīšanās) (*Tokura et al.*, 2010; *Brotas et al.*, 2012; *Singh et al.*, 2013). Minētās morfoloģiskās izmaiņas konstatējām arī mūsu pētījuma ietvaros iegūtajos ādas audu paraugos.

Ir pierādīta tieši *TNF- α* kā vadošā citokīna loma psoriāzes iekaisuma attīstībā eksperimenta peles modelī. Ar sarkano kaulu smadzeņu transplantācijas palīdzību tika iegūti

dati par to, ka *TNF- α* , kas veicina ādas iekaisuma attīstību, producēšanu veic ādā pastāvīgi esošās šūnas, bet ne tās, kas attīstās no sarkanām kaulu smadzenēm un migrē (*Nakajima et al.*, 2010). Vienlaikus citā pētījumā eksperimenta peles psoriāzes modelī *TNF- α* izdalīja gan keratinocīti, gan dendrītiskās šūnas, makrofāgi un limfocīti (*Sato et al.*, 2014). Izteikta *TNF- α* ekspresijas un sekojoši arī psoriāzes radītā iekaisuma samazināšanās ir novērota pēc pielietotas terapijas ar *TNF- α* inhibitoru (*Menter et al.*, 2007). Keratinocīti ekspresē *TNF- α* , tomēr uzskatām, ka *TNF- α* pamatā skar tieši psoriāzes bojātu dermu, liecinot par galvenajām iekaisuma norisēm tieši saistaudos.

Ir aprakstīta *TNF- α* spēja inducēt keratinocītu apoptozi psoriātiskā iekaisumā (*Zimmermann et al.*, 2011). Mūsu pētījumā novērojām ievērojami palielinātu *TNF- α* klātbūtni epidermā un dermā, kā arī apoptotiskus keratinocītus un dermas šūnu apoptozi. Neskatoties uz statistiski ticamas abu augstāk minēto faktoru korelācijas trūkumu, tomēr uzskatām, ka psoriāzes pacientiem ir vērojama šī literatūrā aprakstītā keratinocītu un dermas šūnu *TNF- α* ekspresijas un programmētas šūnu nāves savstarpējā korelācija, un primārā indukcija visdrīzāk “nāk” no *TNF- α* .

IL-1 α atradne mūsu pētījuma ietvaros bija neizteikta, kas ir daļēji pretēja literatūrā pieejamiem datiem. Tā, ādas biopsijās un vienlaikus arī asins plazmā psoriāzes pacientiem, kas nebija saņēmuši terapiju, konstatēts samazināts *IL-1 α* daudzums (*Tamilselvi et al.*, 2013). *Johnston* un līdzautoru divos atsevišķos pētījumos konstatēta *IL-1* ekspresijas palielināšanās un tieša saistība ar antimikrobo peptīdu izteiktāku producēšanu, t. sk., *hBD-2* (*Johnston et al.*, 2011). Tomēr jāņem vērā, ka atšķiras diagnostikas metodes un šie rezultāti ir iegūti *in vitro* apstākļos, kā arī vienā no pētījumiem izmantots eksperimenta peles psoriāzes modelis, kas nozīmē to, ka ne vienmēr dati, ko iegūst no vienas sugas, ir korekti interpretējami citai, piemēram, cilvēkam. Tādēļ būtu jāvērtē gan tas, ka *IL-1* loma psoriāzes iekaisumā variē, gan arī tas, ka vienlaikus molekulārā un gēnu līmenī iespējamās ievērojamas minētā faktora ekspresijas atšķirības.

IL-1 ekspresiju kodējošo gēnu izmaiņas un līdz ar to arī lielāks slimības attīstības risks konstatēts psoriātiska artrīta pacientiem (*Rahman et al.*, 2006; *Bowes et al.*, 2012).

Kopumā *IL-1 α* darbības efekts varētu būt skaidrojams ar to, ka lokāli ādā svešu antigēnu ietekmē dendrītiskās šūnas un T limfocīti veido šūnu sakopojumus, kas dermā perivaskulāri veicina jaunu T limfocītu proliferāciju un aktivāciju. Šāda imūno šūnu perēkļu veidošanās samazinās, ja samazinās makrofāgu daudzums. Terapija ar *IL-1 α* kontakta hipersensitivitātes eksperimenta peles modelī dermas makrofāgos veicina hemokīnu produkciju. Tādējādi *IL-1 α* , iespējams, vairāk saistīts tieši ar iegūto ādas imunitāti

(Natsuaki *et al.*, 2014). Vienlaikus *IL-1 α* aktīvi piedalās arī imūnās funkcijas nodrošināšanā gļotādās (Wu *et al.*, 2013; Bamias *et al.*, 2014).

Interesanti, ka mūsu pētījumā iekaisuma citokīnu atradne ar pacienta vecumu nekorelēja, tomēr literatūrā ir pieejami dati par nelielu *IL-1 α* un tā receptora antagonista samazināšanos lokāli veselā ādā saistībā ar novecošanas procesiem (Sato *et al.*, 2014).

Ievērojama *IL-6* atradne konstatēta tuklajās šūnās eksperimentāli inducētā psoriāzes bojājumā. Vienlaikus novērota arī *IL-6* receptora ekspresija dermas šūnās (Suttle *et al.*, 2012). Seruma *IL-6* koncentrācija ir aprakstīta kā labs prognostisks faktors veiksmīgas lokālās terapijas rezultātiem, jo pasargā no imunitātes nomākuma (Lo *et al.*, 2010). Kopumā *IL-6* koncentrācija asins serumā aprakstīta kā sistēmiska iekaisuma efektīvs prognostisks faktors, īpaši pacientiem ar smagu slimības gaitu (Dowlatsahi *et al.*, 2013). *IL-6* koncentrācijas samazināšanās novērota arī kā atbildes reakcija psoriāzes pacientiem ar sekmīgiem sistēmiskas terapijas rezultātiem (Cordiali-Fei *et al.*, 2014).

Tomēr jāmin arī, ka ir variabli dati, kas iegūti no gēnu izpētes. *IL-6* kodējošo gēnu polimorfisms tiek asociēts tieši ar lielāku psoriāzes attīstības risku, taču ne terapijas efektivitāti (Bialecka *et al.*, 2015). Vienlaikus citā pētījumā *IL-6* ģenētiskās variācijas uzskatītas par psoriāzes attīstības risku samazinošām (Boca *et al.*, 2013).

Vienlaicīga iekaisuma citokīnu *TNF- α* , *IL-1 α* un *IL-6* noteikšana varētu kalpot kā psoriāzes diagnozes un terapijas izvērtēšanas rādītājs (Portugal-Cohen *et al.*, 2012).

Gan *IL-6*, gan *IL-8* palielinātā atradne mūsu pētījumā iegūtajiem audu paraugiem atbilst literatūrā pieejamiem datiem. *IL-6* un *IL-8* kodējošo gēnu ekspresijas vienlaicīga palielināšanās konstatēta pacientiem ar smagiem apdegumiem (Noronha *et al.*, 2014). Tādējādi varam spriest, ka šo abu iekaisuma citokīnu darbība kopumā notiek saskaņoti. To pamato mūsu pētījumā novērotā gan *IL-6*, gan *IL-8* vienlaicīga paaugstināšanās gan epidermas keratinocītos, gan dermas iekaisuma šūnās psoriāzes iekaisumā un vidēji cieša pozitīva korelācija starp abiem minētajiem faktoriem.

Interesanti, ka *IL-6* un *IL-8* secīga paaugstināšanās konstatēta arī keratinocītu un melanocītu kultūrās ultravioletā starojuma ietekmē. Iespējams, tieši parakrīnas šūnu sadarbības rezultātā tiek nodrošināta abu minēto interleikīnu augsta sekrēcija. Kopā ar šiem iekaisuma citokīniem tika novērota arī *MMP-9* faktora palielināšanās. Tādējādi, domājams, audu deģenerācijas marķieri rada nosacījumus iekaisuma attīstībai un kompleksi ar *IL-6* un *IL-8* ietekmē šūnu diferenciāciju un pat fenotipu (Decean *et al.*, 2013).

Psoriāzes skartas ādas audu deģenerācijas un remodelācijas izvērtēšanas nolūkos imūnhistoķīmiski noteicām *MMP-2*, *TIMP-2* un *TIMP-4*. Kopumā daudz *MMP-2*-saturošas šūnas konstatējām visos audu paraugos dermā, kamēr arī gandrīz visu psoriāzes pacientu

epidermas keratinocīti saturēja *MMP-2*. Vienlaikus maz epidermas keratinocīti un vidēji daudz dermas saistaudu un iekaisuma šūnas vairumam psoriāzes pacientu saturēja *TIMP-2*, bet vidēji daudz epidermas keratinocīti un vidēji daudz dermas saistaudu un iekaisuma šūnas vairumam psoriāzes pacientu saturēja *TIMP-4*. Bieži novērojām perēklveidīgu *TIMP-2* un *TIMP-4* ekspresiju. Jāuzsver arī, ka pastāv statistiski nozīmīga atšķirība starp psoriāzes pacientu un kontroles pacientu grupām *TIMP-2* un *TIMP-4* faktoriem epidermā. Cieši savā starpā korelēja *TIMP-2* un *TIMP-4* atradne dermā psoriāzes pacientiem. Tātad tas norāda uz *MMP-2* kā galveno audu degradācijas enzīmu psoriāzes skartā ādā, ko cenšas nomākt saskaņota vairāku audu kolagenāžu nomācējfaktoru – *TIMP-2* un *TIMP-4*, izdale. Tāpēc pieļaujam, ka *TIMP-4* vispār varētu būt selektīvs psoriāzes skartas ādas *MMPs* nomācējfaktors.

MMPs serumā un sinoviālajā šķidrumā ir kļuvušas par vērtīgiem diagnostiskajiem biomarkšiem psoriātiska artrīta norises un tā terapijas ar *TNF-α* blokatoriem, kurus lieto arī psoriāzes terapijā, izvērtēšanā (Giannelli et al., 2004; Chandran et al., 2013). Pašlaik pieejami dati arī, ka *MMPs* ir svarīgi biomarkšiem psoriāzes aktivitātes un terapijas rezultātu izvērtēšanā. Jāmin gan, ka biežāk tomēr pētīta tiek asins plazma un salīdzinoši ierobežoti pieejama informācija par *MMPs* izmaiņām tieši ādas audu paraugos. Minēta *MMP-3* un vienlaikus augsti jutīga C reaktīvā olbaltuma noteikšana asins plazmā, kas varētu palīdzēt diferencēt pacientus ar psoriāzi no pacientiem ar psoriāzi un psoriātisku artrītu (Chandran, 2012). Tomēr nav norādīts, ka asins plazma uzrāda kopējo organisma, nevis selektīvo katram orgānam raksturīgo faktora lielumu.

Psoriāzes pacientiem, salīdzinājumā ar veselīgiem kontroles pacientiem, *MMP-9* paaugstināšanās novērota perifēro asiņu mononukleārajās šūnās, asins plazmā un ādas paraugos, bet vienlaikus tās samazināšanos visos minētajos paraugos novēroja pēc terapijas ar *TNF-α* blokatoriem (Buommino et al., 2012). *MMP-9* izteiktas izmaiņas novērotas tieši pacientiem ar lielperēkļu psoriāzi (Lee and Lew, 2009). Arī *MMP-1* un *TIMP-1* pētīts psoriāzes pacientiem asins plazmā un, iespējams, tie varētu kalpot kā biomarkšiem psoriāzes gaitas izvērtēšanā (Flisiak et al., 2008). *MMP-9* un *MMP-12* kopā ar *TIMP-1* un *TIMP-3* izteikta ekspresija konstatēta psoriāzes pacientu ādas paraugos, pārsvarā perivaskulāri un makrofāgos (Suomela et al., 2001).

Tieši *MMP-2* ir pētīts gēnu līmenī un atsevišķām pacientu apakšgrupām ir konstatēta saistība ar psoriāzes, t. s., ādas gēna lokusu uzņēmības rajonu (Vasku et al., 2009). Arī mūsu pētījumā bija vērojama *MMP-2* ekspresijas palielināšanās, taču tika pētīti tieši ādas paraugi, kas iegūti no izteikti iekaisuša ādas rajona. Mūsu dati parāda, ka *MMP-2* ekspresijas

palielināšanās raksturīga tieši psoriāzes skartā ādā, taču, iespējams, šiem pacientiem raksturīgas arī ģenētiskas izmaiņas.

Mēs konstatējām *TIMP-2* samazinātu ekspresiju psoriātiskā epidermā, kamēr, domājams, kompensatori dermas saistaudu šūnas un iekaisuma šūnas vidēji daudz saturēja *TIMP-2*. Mūsu pētījuma atradne daļēji atbilst citu autoru iegūtajiem datiem par palielinātu *TIMP-2* klātbūtni psoriāzes skartā ādā, kaut gan atkal citu autoru pētījumā īpaša uzmanība tika pievērsta tieši izmaiņām epidermā. Gan šajā pētījumā, gan arī mūsu pētījumā psoriāzes iekaisuma skartā epidermā tika novērota tieši bazālo keratinocītu dominēšana *TIMP-2* ekspresēšanā (*Fleischmajer et al.*, 2000). Ir apstiprināta arī *TIMP-2* kodējošo gēnu palielināta ekspresija psoriāzes pacientiem (*Zhang et al.*, 2013).

Šobrīd pieejamo datu par *TIMP-4* kopumā ir maz. *TIMP-2* un *TIMP-4* ir kompleksi pētīti saistībā ar brūču dzīšanu. Novērota *TIMP-2* ievērojama atšķirība netraucētā dzīšanas procesā un hroniskās čūlās. Hroniskās nedzīstošās čūlās *TIMP-2* klātbūtne ievērojami samazinājas. Vienlaikus *TIMP-4* ekspresija hroniskās čūlās tika konstatēta perivaskulāri (*Vaalamo et al.*, 1999). Tādējādi, domājams, *TIMP* ekspresijas un savstarpējā līdzsvara izmaiņas tieši ietekmē gan brūču dzīšanu, gan audu reģenerāciju kopumā. *TIMP-4* koncentrācija asins serumā ir ievērojami palielināta sistēmiskās sklerozes pacientiem (*Elias et al.*, 2008). Psoriāzes skartā ādā *TIMP-4* pētīts nav. Mēs konstatējām *TIMP-4* saturošu šūnu klātbūtni gan epidermā, gan dermā un vienlaikus arī tā pozitīvu korelāciju ar *TIMP-2*. Tādējādi, domājams, *TIMP* un, īpaši, *TIMP-4* ir kompensatora inhibējoša nozīme audu deģenerācijā un sekojošā remodelācijā.

Apoptozes noteikšanai mūsu pētījuma ietvaros pielietojām *TUNEL* kitu. Konstatējām statistiski nozīmīgu atšķirību starp psoriāzes pacientu un kontroles pacientu grupām apoptotisko šūnu daudzumam epidermā un dermā. Gandrīz visu psoriāzes pacientu ādas paraugos konstatējām apoptotisko šūnu klātbūtni. Kopumā gan epidermā, gan dermā apoptotisko šūnu bija vidēji daudz, un to starpā konstatējām statistiski nozīmīgu ļoti ciešu pozitīvu korelāciju, kas liecina par programmētu šūnu nāvi kā kompensatoro mehānismu bojātu šūnu aizvākšanai no ādas psoriātiska rajona bez rētaudu veidošanās.

Apoptoze kā programmēta šūnu nāve ir neatņemama šūnas dzīves cikla sastāvdaļa. Psoriāzes skartā ādā ļoti plašas izmaiņas skar, pirmkārt, epidermu un to veidojošo keratinocītu dzīves ciklu. Bieži ir novērota parakeratoze. Ādai līdzīgā eksperimenta psoriāzes modelī, pielietojot *TUNEL* reaģentus, ir novērota variabla apoptozes atradne tieši parakeratotiskajos epidermas rajonos (*Yamamoto-Tanaka et al.*, 2014). Arī psoriāzes pacientu ādas biopsijās ar šo pašu metodi ir konstatēta palielināta apoptotisko šūnu klātbūtne epidermā, salīdzinot ar veselu ādu (*Kawashima et al.*, 2004; *Gündüz et al.*, 2006; *Doger et al.*, 2007).

Apoptoze vairākos pētījumos psoriāzes pacientiem apskatīta saistībā ar pielietoto ārstēšanu. Pētīta psoriāzes skarta āda, kas ārstēta ar vitamīna D3 analogu kalcipotriola ziedi – visplašāk psoriāzes ārstēšanā lietoto lokālo medikamentu, kas iekļauts arī valsts kompensācijas programmā Latvijā psoriāzes pacientiem. Šis medikaments, domājams, samazina keratinocītu proliferāciju, vienlaikus veicinot to diferenciāciju. Ievērojama apoptotisko keratinocītu palielināšanās tika konstatēta tieši ārstētajos ādas rajonos (*El-Domyati et al.*, 2007; *Tiberio et al.*, 2009; *Raychaudhuri et al.*, 2014). Arī pēc kombinētas terapijas ar darvas preparātiem un ultravioleto starojumu ir novērota izteiktāka programmēta šūnu nāve ādā (*Ranna et al.*, 2014).

Ir dati par palielinātu apoptozes atradni sarkano kaulu smadzeņu mezenhimālajās cilmes šūnās un vienlaikus arī izmainītu to aktivitāti psoriāzes pacientiem – šīs izmaiņas, iespējams, ir par pamatu izmainītai imūnai atbildei psoriāzes pacientiem kopumā (*Hou et al.*, 2014). Līdzīgi psoriāzes pacientiem asins plazmā ir konstatēta ievērojami palielināta ar apoptozes mehānismu saistītu endotēlija šūnu, trombocītu, monocītu un makrofāgu šūnu membrānu daļiņu klātbūtne, kas ievērojami palielina kardiometabolo risku (*Takeshita et al.*, 2014).

Tādējādi uzskatāmi tiek parādīts, ka apoptoze nav jāvērtē tikai izolēti kā šūnu nāve, bet gan vienlaikus tā tieši ietekmē psoriāzes iekaisuma norisi, gan arī ar psoriāzi bieži asociētas pavadošas saslimšanas. Pašlaik ir zināms, ka psoriāzes pacientiem ģenētiski ir izmainīts arī gēnu sastāvs, kas kodē imūno sistēmu, šūnas ciklu un apoptozi (*Tervaniemi et al.*, 2012; *Filkor et al.*, 2013).

Diskusijas nobeigumā jāmin, ka mūsu pētījumā pirmo reizi tieši ar imūnhistoķīmijas metodi ir kompleksi analizētas ādas morfoloģiskās pārmaiņas psoriāzes pacientiem ar audu parauga iegūšanas brīdī neārstētu iekaisumu. Galvenie procesi saistāmi ar psoriāzes skartā ādas iekaisumā konstatējamu izteiktu antimikrobo peptīdu *hBD-2* un audu deģenerācijas marķieri *MMP-2*-saturušu epidermas un dermas šūnu palielināšanos, neuropeptīdus saturošās inervācijas izmaiņām, kompensatoru apoptotisko šūnu atradni, selektīvām / individuālām iekaisuma citokīnu pārmaiņām. Ādas neiroģenā iekaisuma attīstībā galvenā nozīme ir tieši *CGRP* struktūru klātbūtnei. *TNF- α* , *IL-6* un *IL-8* ir svarīgi iekaisuma citokīni, kamēr *IL-1 α* nav galvenais iekaisuma mediators psoriāzes patogēnēzē. Kā absolūti novatora jāmin *TIMP-4* (un ar to saistītā *TIMP-2*) atradne, kas norāda uz kompensatorām audu remodelācijas iespējām, kamēr no *MMPs* plejādes arī *MMP-2* ir viens no galvenajiem psoriātiskas ādas deģenerācijas faktoriem.

5. SECINĀJUMI

1. Dažāda slimības ilguma un norises psoriāzes pacientu ādā būtiska ir ādas antimikrobo peptīdu, specifiskas neuropeptīdus saturošās inervācijas (sensorās), iekaisuma citokīnu, deģeneratīvo enzīmu un programmētas šūnu nāves aktivācija, kas norāda uz to iesaisti psoriāzes morfoloģijā. Vienlaikus minēto faktoru atradne statistiski nozīmīgi nekorelē ar pacientu vecumu, dzimumu, slimības ilgumu un sezonu, izslēdzot šos parametrus no iesaistes slimības patoģenēzē.

2. Vesela cilvēka ādu raksturo neliela antimikrobo proteīnu, iekaisuma mediatoru un proiekaisuma citokīnu klātbūtne, kamēr kopējo citokīnu stimulējošo faktoru (*IL-6* un *IL-8*) ekspresija saglabājas augsta. Vienlaicīgi veselā ādā dominējošā ir sensorā inervācija ar specifisku *CGRP* klātbūtni. Apoptoze ir raksturīgs kompensatorais mehānisms veselas ādas keratinocītu un dermas saistaudu šūnu dzīves cikla regulācijā.

3. Psoriāzes skartu dažāda vecuma pacientu ādā statistiski nozīmīgi palielinātais *hBD-2* norāda uz tā lomu terapijas nemodificētas psoriātiskas ādas lokālajā aizsardzībā.

4. Psoriāzes pacientiem *CGRP* saturošās inervācijas salīdzinošais pārsvars pār *PGP 9.5*-saturošajām nervšķiedrām liecina par kopējo ādas inervācijas kvalitātes pasliktināšanos jeb bojājumu, kas neattiecas uz jušanas nervšķiedrām. Selektīvā *CGRP* izteiktā klātbūtne norāda uz tā, nevis *P* vielas, kā galvenā neiroģenē iekaisuma faktora lomu un plašākām ar citām ādas norisēm (keratinocītu proliferācija, epidermas sabiezēšana) saistītām funkcijām psoriāzes pacienta ādā.

5. Galvenie citokīni psoriāzes skartā ādā ir citu citokīnu izdales stimulētāji *IL-6* un *IL-8*, kas liecina par neizmainītu šo faktoru lomu ādā. *TNF- α* , galvenokārt, skar psoriāzes bojātu dermu, liecinot par galvenajām iekaisuma norisēm tieši saistaudos, nevis epidermā, kamēr galvenā proiekaisuma citokīna *IL-1 α* atradne tikai daļai pacientu liecina par, iespējams, ļoti individuālu ādas atbildi slimības gaitai.

6. Psoriāzes pacienta ādā izteikta ir deģenerācijas enzīma *MMP-2* ekspresija, kamēr kā *MMP* galvenie inhibitori būtiski palielinās savstarpēji korelējošie *TIMP-2* un *TIMP-4* (īpaši *TIMP-4*). Kopumā audu deģenerācijas faktoru un to nomācēju kopēja (*TIMP-2*) un selektīva (*TIMP-4*) palielināšanās liecina par intensīviem psoriāzes skarta ādas rajona remodelācijas procesiem.

7. Psoriāzes skartās ādas izteiktā apoptotisko šūnu atradne liecina par programmētu šūnu nāvi kā kompleksu mehānismu bojāto šūnu aizvākšanai no ādas bez rētaudu veidošanās.

8. Psoriāzes pacienta diagnostiski prognostiskajā algoritmā ieslīdzama tādu molekulāro marķieru kā *hBD-2*, *CGRP*, *IL-6*, *IL-8*, *MMP-2* un *TIMP-4* noteikšana.

6. LITERATŪRAS SARAĶSTS

1. Al'Abadie M. S., Senior H. J., Bleehen S. S., Gawkrodger D. J. Neuropeptides and general neuronal marker in psoriasis – an immunohistochemical study // *Clin Exp Dermatol*, 1995; 20 (5): 384–389.
2. Amara S. G., Jonas V., Rosenfeld M. G. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products // *Nature*, 1982; 298 (5871): 240–244.
3. Amatyia B., El-Nour H., Holst M. et al. Expression of tachykinins and their receptors in plaque psoriasis with pruritus // *Br J Dermatol*, 2011; 164 (5): 1023–1029.
4. Aroni K., Grapsa A., Lazaris A. C. et al. Tissue estimation of protein gene product 9.5 (PGP 9.5) expression and apoptosis in vitiligo // *Int J Dermatol*, 2008; 47 (9): 911–917.
5. Artuc M., Guhl S., Babina M. et al. Mast cell-derived TNF- α and histamine modify IL-6 and IL-8 expression and release from cutaneous tumor cells // *Exp Dermatol*, 2011; 20 (12): 1020–1022.
6. Asadi S., Alysandratos K. D., Angelidou A. et al. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells // *J Invest Dermatol*, 2012; 132 (2): 324–329.
7. Ashcroft D. M., Wan Po A. L., Williams H. C., Griffiths C. E. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality // *Br J Dermatol*, 1999; 141 (2): 185–191.
8. Awais M., Anwar M. I., Iftikhar R. et al. Rosacea - the ophthalmic perspective // *Cutan Ocul Toxicol*, 2014; Jul 9:1–6. [Epub ahead of print]
9. Bachelez H., Viguier M., Tebbey P. W. The mechanistic basis for psoriasis immunopathogenesis: translating genotype to phenotype. Report of a workshop, Venice, 2012 // *Br J Dermatol*, 2013; 169 (2): 283–286.
10. Bamias G., Arseneau K. O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity // *Curr Opin Gastroenterol*, 2014; 30 (6): 547–552.
11. Barak O., Treat J. R., James W. D. Antimicrobial peptides: effectors of innate immunity in the skin // *Adv Dermatol*, 2005; 21: 357–374.
12. Bardan A., Nizet V., Gallo R. L. Antimicrobial peptides and the skin // *Expert Opin Biol Ther*, 2004; 4 (4): 543–549.
13. Beisswenger C., Bals R. Functions of antimicrobial peptides in host defense and immunity // *Curr Protein Pept Sci*, 2005; 6 (3): 255–264.
14. Bialecka M., Ostasz R., Kurzawski M. et al. IL6 -174G>C polymorphism is associated with an increased risk of psoriasis but not response to treatment // *Exp Dermatol*, 2015; 24 (2): 146–147.
15. Boca A. N., Talamonti M., Galluzzo M. et al. Genetic variations in IL6 and IL12B decreasing the risk for psoriasis // *Immunol Lett*, 2013; 156 (1–2): 127–131.
16. Borg M., Brincat S., Camilleri G. et al. The role of cytokines in skin aging // *Climacteric*, 2013; 16 (5): 514–521.
17. Borkowski A. W., Gallo R. L. The coordinated response of the physical and antimicrobial peptide barriers of the skin // *J Invest Dermatol*, 2011; 131 (2): 285–287.
18. Bowes J., Ho P., Flynn E. et al. Investigation of IL1, VEGF, PPARG and MEFV genes in psoriatic arthritis susceptibility // *Ann Rheum Dis*, 2012; 71 (2): 313–314.
19. Brauer R. R., Zigler M., Villares G. J. Transcriptional control of melanoma metastasis: the importance of the tumor microenvironment // *Semin Cancer Biol*, 2011; 21 (2): 83–88.
20. Braff M. H., Bardan A., Nizet V., Gallo R. L. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides // *J Invest Dermatol*, 2005; 125 (1): 9–13.
21. Braff M. H., Gallo R. L. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier // *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006; 306: 91–110.
22. Brotas A. M., Lago E. H. J., Carneiro S. C. D. et al. Tumour necrosis factor-alpha and th cytokine network in psoriasis // *An Bras Dermatol*, 2012; 87 (5): 673–683.
23. Buommino E., De Filippis A., Gaudiello F. et al. Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF- α therapy // *Arch Dermatol Res*, 2012; 304 (6): 481–485.
24. Camara-Lemarroy C. R., Salas-Alanis J. C. The role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of vitiligo // *Am J Clin Dermatol*, 2013; 14 (5): 343–350.

25. Campanati A., Orciani M., Consales V. et al. Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis // *Arch Dermatol Res*, 2014; 306 (10): 915–920.
26. Chandran V. Soluble biomarkers may differentiate psoriasis from psoriatic arthritis // *J Rheumatol Suppl*, 2012; 89: 65–66.
27. Chandran V., Shen H., Pollock R. A. et al. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis // *J Rheumatol*, 2013; 40 (6): 866–871.
28. Chapman B. P., Moynihan J. The brain-skin connection: role of psychosocial factors and neuropeptides in psoriasis // *Expert Rev Clin Immunol*, 2009; 5 (6): 623–627.
29. Chen Q., Jin M., Yang F. et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling // *Mediators Inflamm*, 2013; 2013: 928315.
30. Cordiali-Fei P., Bianchi L., Bonifati C. et al. Immunologic biomarkers for clinical and therapeutic management of psoriasis // *Mediators Inflamm*, 2014; 2014: 236060.
31. Dai X., Okazaki H., Hanakawa Y. et al. Eccrine sweat contains IL-1 α , IL-1 β and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal // *PLoS One*, 2013; 8 (7): e67666.
32. Dawson R. M. C., Elliott D. C., Elliott W. H., Jones K. M. Data for Biochemical Research. – 2nd ed. – London: Oxford University Press, 1969. Pp. 483–500.
33. Decean H., Perde-Schrepler M., Tatomir C. et al. Modulation of the pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases production in co-cultivated human keratinocytes and melanocytes // *Arch Dermatol Res*, 2013; 305 (8): 705–714.
34. Desallais L., Avouac J., Frechet M. et al. Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis // *Arthritis Res Ther*, 2014; 16 (4): R157.
35. Dias M., Newton D., McLeod G. et al. Vasoactive properties of calcitonin gene-related peptide in human skin // *Int Angiol*, 2011; 30 (5): 424–428.
36. Dinarello C. A. The biological properties of interleukin-1 // *Eur Cytokine Netw*, 1994; 5 (6): 517–531.
37. Doger F. K., Dikicioglu E., Ergin F. et al. Nature of cell kinetics in psoriatic epidermis // *J Cutan Pathol*, 2007; 34 (3): 257–263.
38. Dong J., He Y., Zhang X. et al. Calcitonin gene-related peptide regulates the growth of epidermal stem cells in vitro // *Peptides*, 2010; 31 (10): 1860–1865.
39. Doran J. F., Jackson P., Kynoch P. A., Thompson R. J. Isolation of PGP 9.5, a new human neurone-specific protein detected by high-resolution two-dimensional electrophoresis // *J Neurochem*, 1983; 40 (6): 1542–1547.
40. Dowlatshahi E. A., van der Voort E. A., Arends L. R., Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol*, 2013; 169 (2): 266–282.
41. Eckhart L., Lippens S., Tschachler E., Declercq W. Cell death by cornification // *Biochim Biophys Acta*, 2013; 1833 (12): 3471–3480.
42. El-Domyati M., Barakat M., Abdel-Razek R., El-Din Anbar T. Apoptosis, P53 and Bcl-2 expression in response to topical calcipotriol therapy for psoriasis // *Int J Dermatol*, 2007; 46 (5): 468–474.
43. Elias G. J., Ioannis M., Theodora P. et al. Circulating tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4 (TIMP-4) in systemic sclerosis patients with elevated pulmonary arterial pressure // *Mediators Inflamm*, 2008; 2008:164134.
44. El-Nour H., Santos A., Nordin M. et al. Neuronal changes in psoriasis exacerbation // *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (11): 1240–1245.
45. Emtestam L., Hangstromer L., Dou Y. C. et al. PGP 9.5 distribution patterns in biopsies from early lesions of atopic dermatitis // *Arch Dermatol Res*, 2012; 304 (10): 781–785.
46. Enamandram M., Kimball A. B. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment // *J Invest Dermatol*, 2013; 133 (2): 287–289.
47. Euler U. S., Gaddum J. H. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts // *J Physiol*, 1931; 72 (1): 74–87.
48. Filkor K., Hegedüs Z., Szász A. et al. Genome wide transcriptome analysis of dendritic cells identifies genes with altered expression in psoriasis // *PLoS One*, 2013; 8 (9): e73435.
49. Fiocco U., Oliviero F., Sfriso P. et al. Synovial biomarkers in psoriatic arthritis // *J Rheumatol Suppl*, 2012; 89: 61–64.

50. Fischer A. H., Jacobson K. A., Rose J., Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections // CSH Protocols, 2008; doi:10.1101/pdb.prot4986.
51. Fleischmajer R., Kuroda K., Hazan R. et al. Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2 // J Invest Dermatol, 2000; 115 (5): 771–777.
52. Flisiak I., Zaniewski P., Chodyncka B. Plasma TGF-beta1, TIMP-1, MMP-1 and IL-18 as a combined biomarker of psoriasis activity // Biomarkers, 2008; 13 (5): 549–556.
53. Gallo R. L., Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin // J Invest Dermatol, 2011; 131 (10): 1974–1980.
54. Gambichler T., Kobus S., Kobus A. et al. Expression of antimicrobial peptides and proteins in etanercept-treated psoriasis patients // Regul Pept, 2011; 167 (2-3): 163–166.
55. Gavrieli Y., Sherman Y., Ben-Sasson S. A. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation // J Cell Biol, 1992; 119 (3): 493–501.
56. Gery I., Waksman B. H. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens // J Exp Med, 1972; 136 (1): 128–155.
57. Gharagozlou M., Farhadi E., Khaledi M. et al. Association between the interleukin 6 genotype at position -174 and atopic dermatitis // J Investig Allergol Clin Immunol, 2013; 23 (2): 89–93.
58. Giannelli G., Erriquez R., Iannone F. et al. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis // Clin Exp Rheumatol, 2004; 22 (30): 335–338.
59. Giannelli G., Falk-Marzillier J., Schiraldi O. et al. Induction of cell migration by matrix metalloproteinase-2 cleavage of laminin-5 // Science, 1997; 277 (5323): 225–228.
60. Gisondi P., Girolomoni G. Impact of TNF- α antagonists on the quality of life in selected skin diseases // G Ital Dermatol Venereol, 2013; 148 (3): 243–248.
61. Goodman W. A., Levine A. D., Massari J. V. et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells // J Immunol, 2009; 183 (5): 3170–3176.
62. Gragnani A., Cezillo M. V., da Silva I. D. Gene expression profile of cytokines and receptors of inflammation from cultured keratinocytes of burned patients // Burns, 2014; 40 (5): 947–956.
63. Granger G. A., Williams T. W. Lymphocyte cytotoxicity in vitro: activation and release of a cytotoxic factor // Nature, 1968; 218 (5148): 1253–1254.
64. Gudjonsson J. E., Elder J. T. Psoriasis // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine / Ed. by Wolff K., Goldsmith L. A., Katz S. I. et al. – 7th ed. – New York: McGraw-Hill Companies, 2008. – Pp. 169–193.
65. Gündüz K., Demireli P., Vatansever S., Inanir I. Examination of bcl-2 and p53 expressions and apoptotic index by TUNEL method in psoriasis // J Cutan Pathol, 2006; 33 (12): 788–792.
66. Gupta A., Kaur C. D., Jangdey M., Saraf S. Matrix metalloproteinase enzymes and their naturally derived inhibitors: novel targets in photocarcinoma therapy // Ageing Res Rev, 2014; 13: 65–74.
67. Hagforsen E., Nordlind K., Michaëlsson G. Skin nerve fibres and their contacts with mast cells in patients with palmoplantar pustulosis // Arch Dermatol Res, 2000; 292 (6): 269–274.
68. Harder J., Schröder J. M. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins // J Leukoc Biol, 2005; 77 (4): 476–486.
69. Harper J. I., Godwin H., Green A. et al. A study of matrix metalloproteinase expression and activity in atopic dermatitis using a novel skin wash sampling assay for functional biomarker analysis // Br J Dermatol, 2010; 162 (2): 397–403.
70. Hassan M., Watari H., AbuAlmaaty A. et al. Apoptosis and Molecular Targeting Therapy in Cancer // Biomed Res Int, 2014; 2014: 150845.
71. He Y., Ding G., Wang X. et al. Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions // Chin Med J, 2000; 113 (8): 747–751.
72. Henseler T., Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris // J Am Acad Dermatol, 1985; 13: 450–456.
73. Hollox E. J., Huffmeier U., Zeeuwen P. L. et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number // Nat Genet, 2008; 40 (1): 23–25.
74. Hou R., Liu R., Niu X. et al. Biological characteristics and gene expression pattern of bone marrow mesenchymal stem cells in patients with psoriasis // Exp Dermatol, 2014; 23 (7): 521–523.
75. Hsu S. M., Raine L., Fanger H. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin peroxidase complex in immunoperoxidase technics // Am J Clin Pathol, 1981; 75: 816–821.

76. Huhtala P., Chow L. T., Tryggvason K. Structure of the human type IV collagenase gene // *J Biol Chem*, 1990; 265 (19): 11077–11082.
77. Jackson P., Thompson R. J. The demonstration of new human brain-specific proteins by high-resolution two-dimensional polyacrilamide gel electrophoresis // *J Neurol Sci*, 1981; 49 (3): 429–438.
78. Jansen P. A. M., Rodijk-Olthuis D., Hollox E. J. et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin // *PloS One*, 2009; 4 (3): e4725.
79. Jelcic Kadic A., Boric M., Vidak M. et al. Changes in epidermal thickness and cutaneous innervatio during maturation in long-term diabetes // *J Tissue Viability*, 2014; 23 (1): 7–12.
80. Jiang W., Huang R., Duan C. et al. Identification of five serum protein markers for detection of ovarian cancer by antibody arrays // *Plos One*, 2013; 8 (10): e76795.
81. Joachim R. A., Handjiski B., Blois S. M. et al. Stress-induced neurogenic inflammation in murine skin skews dendritic cells towards maturation and migration: key role of intercellular adhesion molecule-1/leukocyte function-associated antigen interactions // *Am J Pathol*, 2008; 173 (5): 1379–1388.
82. Johansson O., Han S. W., Enhamre A. Altered cutaneous innervation in psoriatic skin as revealed by PGP 9.5 immunohistochemistry // *Arch Dermatol Res*, 1991; 283 (8): 519–523.
83. Johnston A., Gudjonsson J. E., Aphale A. et al. EGFR and IL-1 signaling synergistically promote keratinocytes antimicrobial defenses in a differentiation-dependent manner // *J Invest Dermatol*, 2011; 131 (2): 329–337.
84. Johnston A., Xing X., Guzman A. M. et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression // *J Immunol*, 2011; 186 (4), 2613–2622.
85. Jongh G. J., Zeeuwen P. L. J. M., Kucharekova M. et al. High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*, 2005; 125 (6): 1163–1173.
86. Kamsteeg M., Jansen P. A., van Vlijmen-Willems I. M. et al. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis // *Br J Dermatol*, 2010; 162 (3): 568–578.
87. Kanda M., Kamata M., Tada Y. et al. Human β -defensin-2 enhances IFN- γ and IL-10 production and suppresses IL-17 production in T cells // *J Leukoc Biol*, 2011; 89 (6): 935–944.
88. Kastelan M., Massari L., Brajac I. Apoptosis mediated by cytolytic molecules might be responsible for maintenance of psoriatic plaques // *Med Hypotheses*, 2006; 67 (2): 336–337.
89. Kastelan M., Prpic-Massari L., Brajac I. Apoptosis in psoriasis // *Acta Dermatovenerol Croat*, 2009; 17 (3): 182–186.
90. Kato J., Kamiya H., Himeno T. et al. Mesenchymal stem cells ameliorate impaired wound healing through enhancing keratinocyte functions in diabetic foot ulcerations on the plantar skin of rats // *J Diabetes Complications*, 2014; 28 (5): 588–595.
91. Kawashima K., Doi H., Ito Y. et al. Evaluation of cell death and proliferation in psoriatic epidermis // *J Dermatol Sci*, 2004; 35 (3): 207–214.
92. Kerr J. F. R. A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes // *J Pathol Bacteriol*, 1965; 90 (2): 419–435.
93. Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-ranging Implications in Tissue Kinetics // *Br J Cancer*, 1972; 26 (4): 239–257.
94. Kim S. K., Park S., Lee E. S. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level // *J Korean Med Sci*, 2010; 25 (10): 1506–1512.
95. Koskivirta I., Rahkonen O., Mayranpaa M. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases 4 (TIMP4) is involved in inflammatory processes of human cardiovascular pathology // *Histochem Cell Biol*, 2006; 126 (3): 335–342.
96. Kwak I. S., Choi Y. H., Jang Y. C., Lee Y. K. Immunohistochemical analysis of neuropeptides (protein gene product 9.5, substance P and calcitonin gene-related peptide) in hypertrophic burn scar with pain and itching // *Burns*, 2014; 40 (8): 1661–1667.
97. Lande R., Chamilos G., Ganguly D. et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA // *Eur J Immunol*, 2015; 45 (1): 203–213.
98. Langley R. G. B., Krueger G. G., Griffiths C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life // *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 Suppl. 2: ii18–23.

99. Lauria G., Cornblath D. R., Johansson O. et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy // *Eur J Neurol*, 2005; 12 (10): 747–758.
100. Lee T. H., Kay A. B. Bronchial asthma and the neutrophil chemotactic factor // *Clin Allergy*, 1982; Suppl: 39–45.
101. Lee S. E., Lew W. The increased expression of matrix metalloproteinase-9 messenger RNA in the non-lesional skin of patients with large plaque psoriasis vulgaris // *Ann Dermatol*, 2009; 21 (1): 27–34.
102. Levy P., Vidaud D., Leroy K. et al. Molecular profiling of malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1, based on large-scale real-time RT-PCR // *Mol Cancer*, 2004; 3: 20.
103. Li W. H., Pappas A., Zhang L. et al. IL-11, IL-1 α , IL-6, and TNF- α are induced by solar radiation in vitro and may be involved in facial subcutaneous fat loss in vivo // *J Dermatol Sci*, 2013; 71 (1): 58–66.
104. Lillie R. D. *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry*. – 3rd. – New York: McGraw–Hill Book Co., 1965.
105. Liu R., Yang Y., Yan X., Zhang K. Abnormalities in cytokine secretion from mesenchymal stem cells in psoriatic skin lesions // *Eur J Dermatol*, 2013; 23 (5): 600–607.
106. Liu Y., Fan X., Wei Y. et al. Intraepidermal nerve fiber density of healthy human // *Neurol Res*, 2014; 36 (10): 911–914.
107. Lo Y. H., Torii K., Saito C. et al. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy // *J Dermatol Sci*, 2010; 58 (3): 225–227.
108. Lönndahl L., Lönne-Rahm S. B., Nordlind K. et al. Decreased innervation of eczematous skin in NC/Nga atopic mice during chronic mild stress // *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2010; 32 (1): 147–152.
109. Lotti T., D'Erme A. M., Hercogová J. The role of neuropeptides in the control of regional immunity // *Clin Dermatol*, 2014; 32 (5): 633–645.
110. Luger T. A., Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases // *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1998; 10 (3): 207–211.
111. Mann H. B., Whitney D. R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other // *Ann Math Statist*, 1947; 18 (1): 50–60.
112. Marzano A. V., Cugno M., Trevisan V. et al. Inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in amicrobial pustulosis of the folds and other neutrophilic dermatoses // *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011; 24 (2): 452–460.
113. Marzano A. V., Fanoni D., Antiga E. et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and sweet's syndrome // *Clin Exp Immunol*, 2014; 178 (1): 48–56.
114. Maurer J., Schopp M., Thureau K. et al. Immunohistochemical analysis on potential new molecular targets for esophageal cancer // *Dis Esophagus*, 2014; 27 (1): 93–100.
115. Mayer P. *Mitt. zool. Stn. Neapel.*, 1896; 12: 303.
116. Mazza J., Rossi A., Weinberg J. M. Innovative uses of tumor necrosis factor alpha inhibitors // *Dermatol Clin*, 2010; 28 (3): 559–575.
117. Meyer-Hoffert U. Reddish, scaly, and itchy: how proteases and their inhibitors contribute to inflammatory skin diseases // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009; 57 (5): 345–354.
118. Mellgren S. I., Nolano M., Sommer C. The cutaneous nerve biopsy: technical aspects, indications, and contribution // *Handb Clin Neurol*, 2013; 115: 171–188.
119. Menter A. The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe Psoriasis // *Cutis*, 2009; 84 (4 Suppl): 14–24.
120. Menter A., Feldman S. R., Weinstein G. D. et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis // *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56 (1): 31.e1–15.
121. Metz-Boutigue M. H., Shooshtarizadeh P., Prevost G. et al. Antimicrobial peptides present in mammalian skin and gut are multifunctional defence molecules // *Curr Pharm Des*, 2010; 16 (9): 1024–1039.
122. Mofikoya B. O., Adeyemo W. L., Ugburo A. O. An overview of biological basis of pathologic scarring // *Niger Postgrad Med J*, 2012; 19 (1): 40–45.
123. Morgunova E., Tuuttila A., Bergmann U. et al. Structure of human pro-matrix metalloproteinase-2: activation mechanism revealed // *Science*, 1999; 284 (5420): 1667–1670.

124. Morizane S., Gallo R. L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis // *J Dermatol*, 2012; 39 (3): 225–230.
125. Muppidi J., Porter M., Siegel R. M. Measurement of apoptosis and other forms of cell death // *Curr Protoc Immunol*, 2004; Chapter 3: Unit 3.17.
126. Nakajima A., Matsuki T., Komine M. et al. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in *Il1rn*^{-/-} mice // *J Immunol*, 2010; 185 (3): 1887–1893.
127. Nasti T. H., Timares L. Inflammasome activation of IL-1 family mediators in response to cutaneous photodamage // *Photochem Photobiol*, 2012; 88 (5): 1111–1125.
128. Natsuaki Y., Egawa G., Nakamizo S. et al. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin // *Nat Immunol*, 2014; 15 (11): 1064–1069.
129. Negoescu A., Lorimier P., Labat-Moleur F. et al. In situ apoptotic cell labeling by the TUNEL method: improvement and evaluation on cell preparations // *J Histochem Cytochem*, 1996; 44: 959–968.
130. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J. Mechanisms of Disease. Psoriasis // *N Engl J Med*, 2009; 361: 496–509.
131. Noronha S. A., Noronha S. M., Lanziani L. E. et al. Innate and adaptive immunity gene expression of human keratinocytes cultured of severe burn injury // *Acta Cir Bras*, 2014; Suppl 3: 60–67.
132. Oikonen M., Wendelin-Saarenhovi M., Siitonen N. et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 4 (TIMP4) in a population of young adults: relations to cardiovascular risk markers and carotid artery intima-media thickness. The Cardiovascular Risk in Young FinnsStudy // *Scand J Clin Lab Invest*, 2012; 72 (7): 540–546.
133. Ostrowski S. M., Belkadi A., Loyd C. M. et al. Cutaneous denervation of psoriasiform mouse skin improves acanthosis and inflammation in a sensory neuropeptide-dependent manner // *J Invest Dermatol*, 2011; 131 (7): 1530–1538.
134. Parisi R., Symmons D. P. M., Griffiths C. E. M., Ashcroft D. M.; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J Invest Dermatol*, 2013; 133 (2): 377–385.
135. Pastore S., Gubinelli E., Leoni L. et al. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis // *Biologics*, 2008; 2 (4): 687–697.
136. Percoco G., Merle C., Jaouen T. et al. Antimicrobial peptides and pro-inflammatory cytokines are differentially regulated across epidermal layers following bacterial stimuli // *Exp Dermatol*, 2013; 22 (12): 800–806.
137. Pickett H. Shave and punch biopsy for skin lesions // *Am Fam Physician*, 2011; 84 (9): 995–1002.
138. Pilmane M. Embryology. Integumentary system // *Embryology and Anatomy for Health Sciences* / Ed. by Boka S., Pilmane M., Kavak V. – Rīga: Rīga Stradiņš University, 2010. – P. 74.
139. Pilmane M., Luts A., Sundler F. Changes in neuroendocrine elements in bronchial mucosa in chronic lung disease in adults // *Thorax*, 1995; 50: 551–554.
140. Pincelli C., Fantini F., Romualdi P. et al. Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes // *J Invest Dermatol*, 1992; 98 (4): 421–427.
141. Portugal-Cohen M., Horev L., Ruffer C. et al. Non-invasive skin biomarkers quantification of psoriasis and atopic dermatitis: cytokines, antioxidants and psoriatic skin auto-fluorescence // *Biomed Pharmacother*, 2012; 66 (4): 293–299.
142. Potten C. S. What is an apoptotic index measuring? A commentary // *Br J Cancer*, 1996; 74 (11): 1743–1748.
143. Raap U., Stander S., Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011; 11 (5): 420–427.
144. Rahman P., Sun S., Peddle L. et al. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum*, 2006; 54 (7): 2321–2325.
145. Ranna D., Andrys C., Krejsek J. et al. Elevated levels of circulating biomarkers of cell death (nucleosomes) in the patients with plaque psoriasis treated with the Goeckerman regimen // *Bratisl Lek Listy*, 2014; 115 (4): 229–232.
146. Rapini R. P. Electronic Image Collection of Practical Dermatopathology: Chapter 2, Eczematous and Papulosquamous Diseases, 2005.

147. Ravindran J. S., Owen P., Lagan A. et al. Interleukin 1alpha, interleukin 1beta and interleukin 1 receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis // *Rheumatology (Oxford)*, 2004; 43 (1): 22–26.
148. Raychaudhuri S., Mitra A., Datta-Mitra A. Immunomodulatory mechanisms of action of calcitriol in psoriasis // *Indian J Dermatol*, 2014; 59 (2): 116–122.
149. Reich A., Orda A., Wisnicka B., Szepietowski J. C. Plasma concentration of selected neuropeptides in patients suffering from psoriasis // *Exp Dermatol*, 2007; 16 (5): 421–428.
150. Reich A., Szepietowski J. C. Vasoactive peptides in the pathogenesis of psoriasis // *G Ital Dermatol Venereol*, 2008; 143 (5): 289–298.
151. Roggenkamp D., Köpnick S., Stäb F. et al. Epidermal nerve fibers modulate keratinocyte growth via neuropeptide signaling in an innervated skin model // *J Invest Dermatol*, 2013; 133 (6): 1620–1628.
152. Roosterman D., Goerge T., Schneider S. W. et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ // *Physiol Rev*, 2006; 86 (4): 1309–1379.
153. Ruddle N. H., Waksman B. H. Cytotoxicity mediated by soluble antigen and lymphocytes in delayed hypersensitivity // *J Exp Med*, 1968; 128 (6): 1237–1279.
154. Sartorius K., Emtestam L., Lapins J., Johansson O. Cutaneous PGP 9.5 distribution patterns in hidradenitis suppurativa // *Arch Dermatol Res*, 2010; 302 (6): 461–468.
155. Sato K., Takaishi M., Tokuoka S., Sano S. Involvement of TNF- α converting enzyme in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model // *PLoS One*, 2014; 9 (11): e112408.
156. Sato N., Kitahara T., Fujimura T. Age-related changes of stratum corneum functions of skin on the trunk and the limbs // *Skin Pharmacol Physiol*, 2014; 27 (4): 181.
157. Schaubert J., Gallo R. L. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes // *J Invest Dermatol*, 2007; 127 (3): 510–512.
158. Schitteck B., Paulmann M., Senyurek I., Steffen H. The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases // *Infect Disord Drug Targets*, 2008; 8 (3): 135–143.
159. Scholzen T., Armstrong C. A., Bunnett N. W. et al. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems // *Exp Dermatol*, 1998; 7 (2–3): 81–96.
160. Schön M. P., Boehncke W. H. Medical Progress. Psoriasis // *N Engl J Med*, 2005; 352: 1899–1912.
161. Schwartz R. A., McDonough P.H., Lee B. W. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis // *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69 (2): 173, e1–13.
162. Shi X., Wang L., Clark J. D., Kingery W. S. Keratinocytes express cytokines and nerve growth factor in response to neuropeptide activation of the ERK1/2 and JNK MAPK transcription pathways // *Regul Pept*, 2013; 186: 92–103.
163. Simonetti O., Lucarini G., Goteri G. et al. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study // *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006; 19 (4): 751–60.
164. Singh T. P., Schon M. P., Wallbrecht K. et al. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis // *Plos One*, 2013; 8 (1): e51752.
165. Sjögren F., Davidsson K., Sjöström M., Anderson C. D. Cutaneous microdialysis: cytokine evidence for altered innate reactivity in the skin of psoriasis patients? // *AAPS J*, 2012; 14 (2): 187–195.
166. Spearman C. “General Intelligence,” Objectively Determined and Measured // *Am J Psychol*, 1904; 15 (2): 201–292.
167. Stefanini M., De Martino C., Zamboni L. Fixation of ejaculated spermatozoa for electron microscopy // *Nature*, 1967; 216 (5111): 173–174.
168. Stetler-Stevenson W. G. The tumor microenvironment: regulation by MMP-independent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 // *Cancer Metastasis Rev*, 2008; 27 (1): 57–66.
169. Stetler-Stevenson W. G. Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities // *Sci Signal*, 2008; 1 (27): re6.
170. Stetler-Stevenson W. G., Seo D. W. TIMP-2: an endogenous inhibitor of angiogenesis // *Trends Mol Med*, 2005; 11 (3): 97–103.
171. Stuart P. E., Hüffmeier U., Nair R. P. et al. Association of β -defensin copy number and psoriasis in three cohorts of European origin // *J Invest Dermatol*, 2012; 132 (10): 2407–2413.

172. Suarez E., Syed F., Alonso-Rasgado T., Bayat A. Identification of biomarkers involved in differential profiling of hypertrophic and keloid scars versus normal skin // *Arch Dermatol Res*, 2015; 307 (2): 115–133.
173. Suárez-Fariñas M., Li K., Fuentes-Duculan J. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis // *J Invest Dermatol*, 2012; 132 (11): 2552–2564.
174. Suomela S., Kariniemi A. L., Snellman E., Saarialho-Kere U. Metalloelastase (MMP-12) and 92-kDa gelatinase (MMP-9) as well as their inhibitors, TIMP-1 and -3, are expressed in psoriatic lesions // *Exp Dermatol*, 2001; 10 (3): 175–183.
175. Suttle M. M., Nilsson G., Snellman E., Harvima I. T. Experimentally induced psoriatic lesion associates with interleukin (IL)-6 in mast cells and appearance of dermal cells expressing IL-33 and IL-6 receptor // *Clin Exp Dermatol*, 2012; 169 (3): 311–319.
176. Takeshita J., Mohler E. R., Krishnamoorthy P. et al. Endothelial cell-, platelet-, and monocyte/macrophage-derived microparticles are elevated in psoriasis beyond cardiometabolic risk factors // *J Am Heart Assoc*, 2014; 3 (1): e000507.
177. Tamilselvi E., Haripriya D., Hemamalini M. et al. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients // *Scan J Immunol*, 2013; 78 (6): 545–553.
178. Teofoli P., Lotti T. Cytokines, fibrinolysis and vasculitis // *Int Angiol*, 1995; 14 (2): 125–129.
179. Tervaniemi M. H., Siitonen H. A., Söderhäll C. et al. Centrosomal localization of the psoriasis candidate gene product, CCHCR1, supports a role in cytoskeletal organization // *PLoS One*, 2012; 7 (11): e49920.
180. Thompson R. J., Doran J. F., Jackson P. et al. PGP 9.5 – a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells // *Brain Res*, 1983; 278 (1–2): 224–228.
181. Tiberio R., Bozzo C., Pertusi G. et al. Calcipotriol induces apoptosis in psoriatic keratinocytes // *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34 (8): e972–974.
182. Tokura Y., Mori T., Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated diseases // *J UOEH*, 2010; 32 (4): 317–328.
183. Vaalamo M., Leivo T., Saarialho-Kere U. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3, and -4) in normal and aberrant wound healing // *Hum Pathol*, 1999; 30 (7): 795–802.
184. Vasku V., Bienertova Vasku J., Slonkova V. et al. Matrix metalloproteinase-2 promoter variability in psoriasis // *Arch Dermatol Res*, 2009; 301 (6): 467–473.
185. Wang N., Gibbons C. H. Skin biopsies in the assessment of the autonomic nervous system // *Handb Clin Neurol*, 2013; 117: 371–378.
186. Wilkel C. S. Psoriasiform and Spongiotic Dermatoses // *Color Atlas of Dermatopathology* / Ed. by Grant-Kels J. M. – New York: Informa Healthcare, 2007. – Pp. 33–40.
187. Wilson P. O., Barber P. C., Hamid Q. A. et al. The immunolocalization of protein gene product 9.5 using rabbit polyclonal and mouse monoclonal antibodies // *Br J Exp Pathol*, 1988; 69 (1): 91–104.
188. Wu J. J., Nguyen T. U., Poon K. Y., Herrinton L. J. The association of psoriasis with autoimmune diseases // *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67 (5): 924–930.
189. Wu T., Du R., Hong Y. et al. IL-1 alpha regulates CXCL1, CXCL10 and ICAM1 in network form in oral keratinocytes // *Clin Lab*, 2013; 59 (9–10): 1105–1111.
190. www.psoriasis.org
191. Xie S., Chen Z., Wang Q. et al. Comparisons of gene expression in normal, lesional, and non-lesional psoriatic skin using DNA microarray techniques // *Int J Dermatol*, 2014; 53 (10): 1213–1220.
192. Xu W., Jia S., Xie P. et al. The expression of proinflammatory genes in epidermal keratinocytes is regulated by hydration status // *J Invest Dermatol*, 2014; 134 (4): 1044–1055.
193. Yamamoto-Tanaka M., Makino T., Motoyama A. et al. Multiple pathways are involved in DNA degradation during keratinocyte terminal differentiation // *Cell Death Dis*, 2014; 5:e1181.
194. Yaykasli K. O., Turan H., Kaya E., Hatipoglu O. F. Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris // *Int J Clin Exp Med*, 2013; 6 (10): 967–972.
195. Yazdan-Ashoori P., Liaw P., Toltl L. et al. Elevated plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with severe sepsis // *J Crit Care*, 2011; 26 (6): 556–565.

196. Yu X. J., Li C. Y., Xu Y. H. et al. Calcitonin gene-related peptide increases proliferation of human HaCaT keratinocytes by activation of MAP kinases // *Cell Biol Int*, 2009; 33 (11): 1144–1148.
197. Zakka L. R., Fradkov E., Keskin D. B. et al. The role of natural killer cells in autoimmune blistering diseases // *Autoimmunity*, 2012; 45 (1): 44–54.
198. Zhang P., Zhao M., Liang G. et al. Whole-genome DNA methylation in skin lesions from patients with psoriasis vulgaris // *J Autoimmun*, 2013; 41: 17–24.
199. Zhong S., Yang G., Xia C. et al. Expression of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitor in haemangioma // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2009; 29 (5): 614–619.
200. Zimmermann M., Koreck A., Meyer N. et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF- α cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis // *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127 (1): 200–207.
201. Zuber T. J. Punch biopsy of the skin // *Am Fam Physician*, 2002; 65 (6): 1155–1158, 1161–1162, 1164.

PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti (7)

1. **Mozeika E.**, Pilmane M., Kisis J. Role of Human Skin Antimicrobial Peptides in Psoriasis // Acta Chirurgica Latviensis, 2010 (10/2): 69–75.
2. **Mozeika E.**, Pilmane M., Kisis J. Distribution of human β -defensin 2, TNF-alpha, IL-1 alpha, IL-6 and IL-8 in psoriatic skin // Papers on Anthropology XX, 2011: 289–302.
3. **Mozeika E.**, Jemec G.B., Nürnberg B.M. Hedgehog pathway does not play a role in hidradenitis suppurativa pathogenesis // Exp Dermatol., 2011 Oct; 20(10): 841–842.
4. **Mozeika E.**, Pilmane M., Nürnberg B.M., Jemec G.B. Tumour Necrosis Factor-alpha and Matrix Metalloproteinase-2 are Expressed Strongly in Hidradenitis Suppurativa // Acta Derm Venereol., 2013 May; 93(3): 301–304.
5. **Sidhom E.**, Pilmane M., Kisis J. Morphological Picture of Psoriatic Skin // RSU Research Articles in Medicine and Pharmacy, 2013: 36–42.
6. **Sidhom E.**, Pilmane M., Kisis J. The Distribution of Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-4 in Psoriatic Skin // Br J Med Med Res., 2015; 8(10): 883–890.
7. **Sidhom E.**, Pilmane M., Kisis J. Local antimicrobial, protease and cytokine defense systems in psoriatic skin – pieņemts publicēšanai Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.

Monogrāfiju daļas (1)

1. Kisis J., Hartmane I., Žīgure S., Karls R., Karpoviča I., **Sidhoma E.**, Kažociņa Z. – Rīgas Stradiņa universitātes Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras darba grupa. Psoriāzes klīniskās vadlīnijas. Publicētas Nacionālā veselības dienesta mājaslapā, reģistrētas 23.04.2013. Nr. KV 03 – 2013, 2012, 109 lpp.

Tēzes un prezentācijas starptautiskās konferencēs (8)

1. **Mozeika E.**, Pilmane M., Kisis J. “Antimicrobial peptides in psoriatic skin lesions – an immunohistochemical study”, Baltijas Dermatovenerologu Asociācijas (BADV) 9. Kongresa tēzes, Tartu 2010, publicētas kongresa mājaslapā. (Mutisks ziņojums).

2. **Možeika E.**, Pilmane M., Kisis J. “Immunohistochemical analysis of inflammatory markers and neuropeptides in psoriasis”, 3. Starptautiskā Psoriāzes Kongresa tēzes, Parīze 2010, JEADV (2010) 24 (Suppl. 4), 7. (Stenda refāts un mutisks ziņojums).
3. **Možeika E.**, Pilmane M., Kisis J. “Distribution of human β -defensin 2, TNF-alpha, IL-1 alpha, IL-6 and IL-8 in psoriatic skin”, 6. Baltijas Morfoloģijas konferences tēzes, Tartu 2011, Tēžu grāmata 28. lpp. (Mutisks ziņojums).
4. **Možeika E.**, Pilmane M., Kisis J. “Distribution and appearance of antimicrobial peptides, neuropeptides and inflammatory markers in psoriatic lesions”, 6. Starptautiskā Psoriāzes Kongresa („From Gene to Clinic”) tēzes, Londona 2011, Tēžu grāmata 66. lpp. un British Journal of Dermatology 12.2011. pielikums. (Stenda referāts).
5. **Možeika E.**, Pilmane M. “Local immune response in the skin of psoriasis patients”, mutisks ziņojums Ikgadējā Somijas Anotomu konferencē, Tampere 2012.
6. **Sidhoma E.**, Pilmane M., Kisis J. “Role of Local Antimicrobial Response and Apoptosis in Psoriatic Skin”, 7. Baltijas Morfoloģijas konferences tēzes, Rīga 2013, Tēžu grāmata 59. lpp. (Mutisks ziņojums).
7. **Sidhoma E.**, Pilmane M., Kisis J. “Role of antimicrobial peptides, proteases, neuropeptides and apoptosis in the inflammatory events of psoriasis”, European Workshop on “Skin Immune Mediated Inflammatory Diseases (SIMID)” tēzes, Verona 2014, tēžu grāmata un Clinical Dermatology 2014; 2 (Suppl 1): 35. (Stenda referāts).
8. **Sidhom E.**, Pilmane M., Kisis J. “The role of antimicrobial defense and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in psoriatic inflammation”, Eiropas Dermatoloģijas un Veneroloģijas Akadēmijas (EADV) 12. Pavasara Simpozija tēzes, Valensija 2015. (Stenda referāts).

Tēzes un prezentācijas vietēja mēroga konferencēs Latvijā (7)

1. **Možeika E.**, Pilmane M., Kisis J. “Cilvēka ādas dabīgie antimikrobie peptīdi pacientiem ar psoriāzi”, Rīgas Stradiņa universitātes 2010. gada Zinātniskās konferences Tēžu grāmata 111. lpp. (Stenda referāts).
2. **Možeika E.**, Pilmane M., Kisis J. “Psoriāzes slimnieku ādas dabīgā imūnā atbilde”, Rīgas Stradiņa universitātes 2011. gada Zinātniskās konferences Tēžu grāmata 134. lpp. (Stenda referāts).
3. **Možeika E.**, Pilmane M., Kisis J. “Human antimicrobial peptides in skin of patients with psoriasis in ontogenetic aspects”, Rīgas Stradiņa universitātes 2012. gada Zinātniskās konferences Tēžu grāmata 134. lpp. (Stenda referāts).

4. **Sidhoma E.**, Pilmane M., Ķīsis J., Sidhom T. “Antimikrobo peptīdu un iekaisuma citokīnu izvērtējums psoriāzes pacienta ādā”, Rīgas Stradiņa universitātes 2013. gada Zinātniskās konferences Tēžu grāmata 159. lpp. (Stenda referāts).
5. **Sidhoma E.**, Pilmane M., Ķīsis J., Sidhom T. “Dermatožu neskartas ādas imūnā atbilde”, Rīgas Stradiņa universitātes 2014. gada Zinātniskās konferences Tēžu grāmata 69. lpp. (Stenda referāts).
6. **Sidhoma E.**, Pilmane M., Ķīsis J. “Dermatožu neskartas ādas audu remodelācijas raksturojums”, Rīgas Stradiņa universitātes 2015. gada Zinātniskās konferences Tēžu grāmata 59. lpp. (Stenda referāts).
7. **Sidhoma E.**, Pilmane M., Ķīsis J. “Neuropeptīdu sadalījums psoriāzes pacienta ādā”, Latvijas Ārstu 7. kongress, tēzes publicētas kongresa mājaslapā: <http://arstukongress.lv/?&s=1361881321&fu=read&id=28> (Stenda referāts).

PATEICĪBAS

Vislielākā pateicība mana darba vadītājai *Dr. habil. med.* profesorei Mārai Pilmanei par neatsveramo palīdzību un konsultācijām darba tapšanas gaitā, milzīgo apjomu ziedotā laika un vērtīgajiem padomiem. Darba tapšanas laikā Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūts kļuva ne tikai par manu studiju un darba vietu, bet arī par manām otrajām mājām.

Šis darbs nebūtu tapis arī bez otra mana darba vadītāja *Dr. med.* asociētā profesora Jāņa Ķīša iedrošinājuma, plašā redzējuma un palīdzības.

Liels paldies visam Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta kolektīvam par atbalstu, bet jo īpaši Morfoloģijas laboratorijas laborantei Natālijai Morozai par nepagurstošu palīdzību histoloģisko preparātu sagatavošanā.

Pateicos *Dr. oec.* asociētajam profesoram Edgaram Brēķim (Latvijas Universitātes Ekonomikas un vadības fakultātes Ekonometrijas un biznesa informātikas katedra) par palīdzību un konsultācijām statistikas aprēķinos.

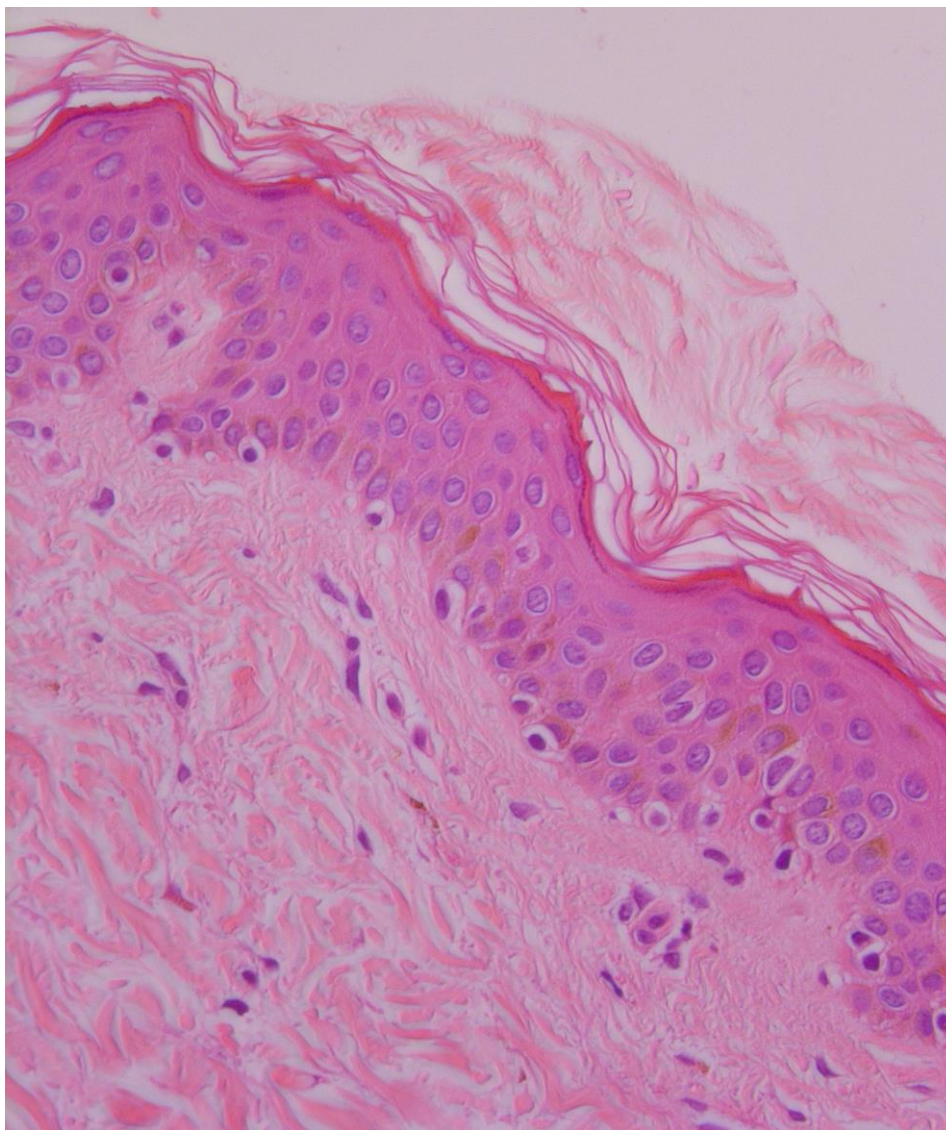
Pateicos arī savai *Alma mater* Rīgas Stradiņa universitātei par doto iespēju studēt doktorantūrā un sniegto finansiālo atbalstu, piešķirot ESF stipendiju.

Protams, vislielākais paldies manai ģimenei par sapratni, atbalstu un palīdzību. Paldies vecākiem par iedrošinājumu izvēlēties medicīnu par savu ceļu un rasto iespēju to realizēt. Paldies vīram Tamer Sidhom par palīdzību un sapratni, īpaši pētniecisko darbu nobeidzot.

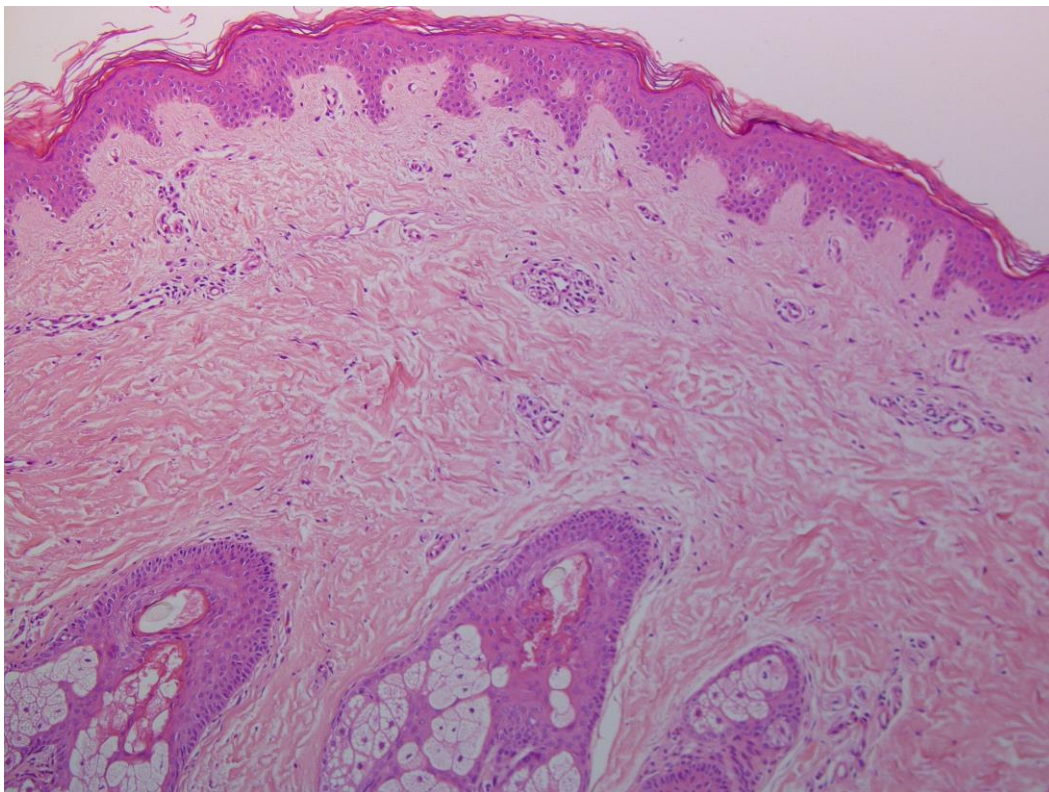
PIELIKUMI

PIELIKUMS I

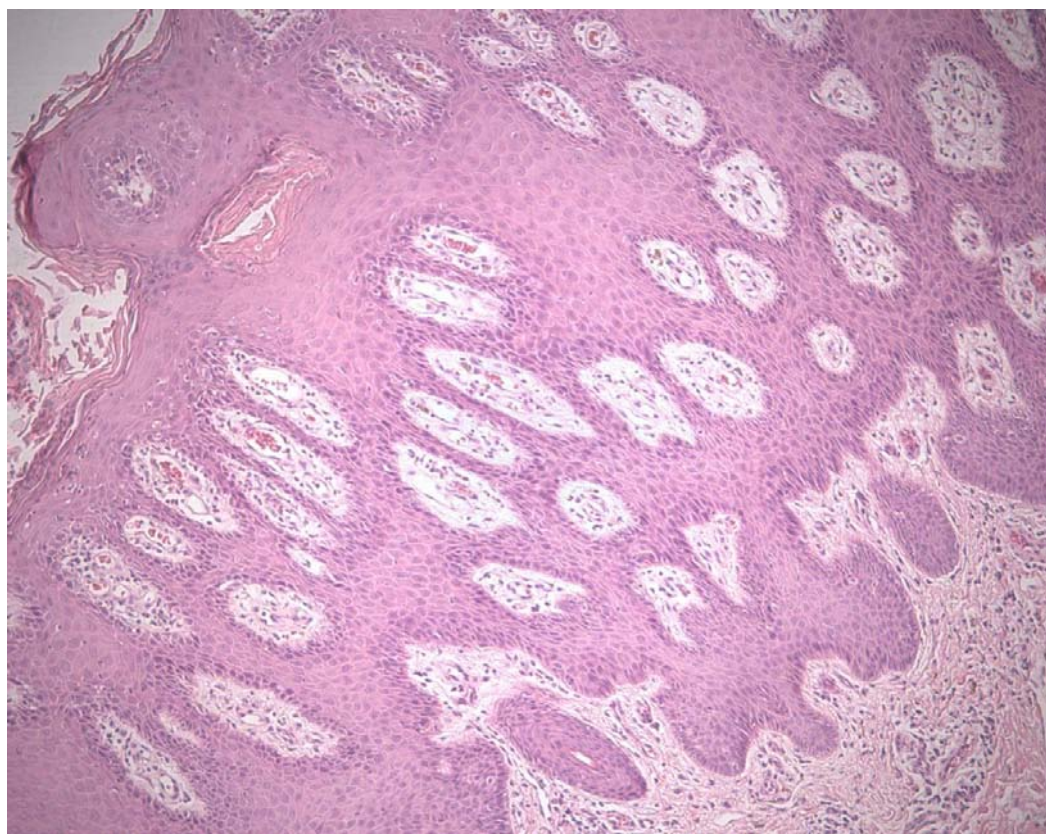
Mikrofotogrāfijas



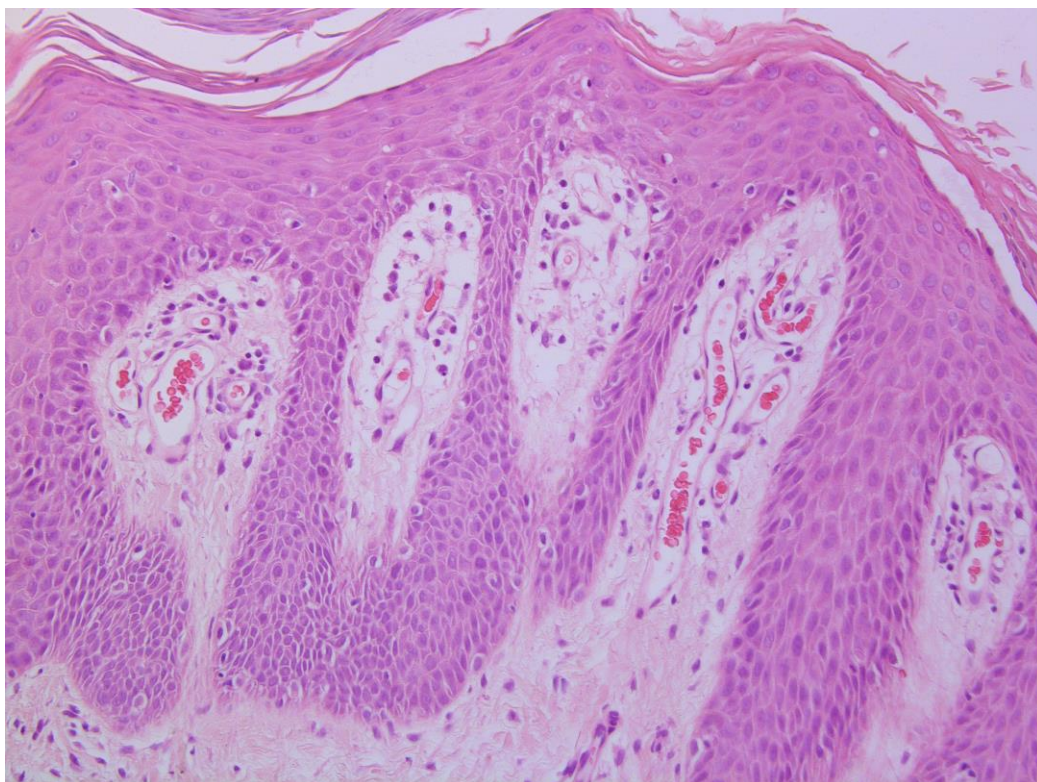
3.1. attēls. 31 gadu vecas sievietes ādas audu griezumā ar epidermu, kurā saglabāti visi tās slāņi. Bazālā slānī redzami nedaudz intraepiteliāli limfocīti. Hematoksilīns un eozīns, × 400



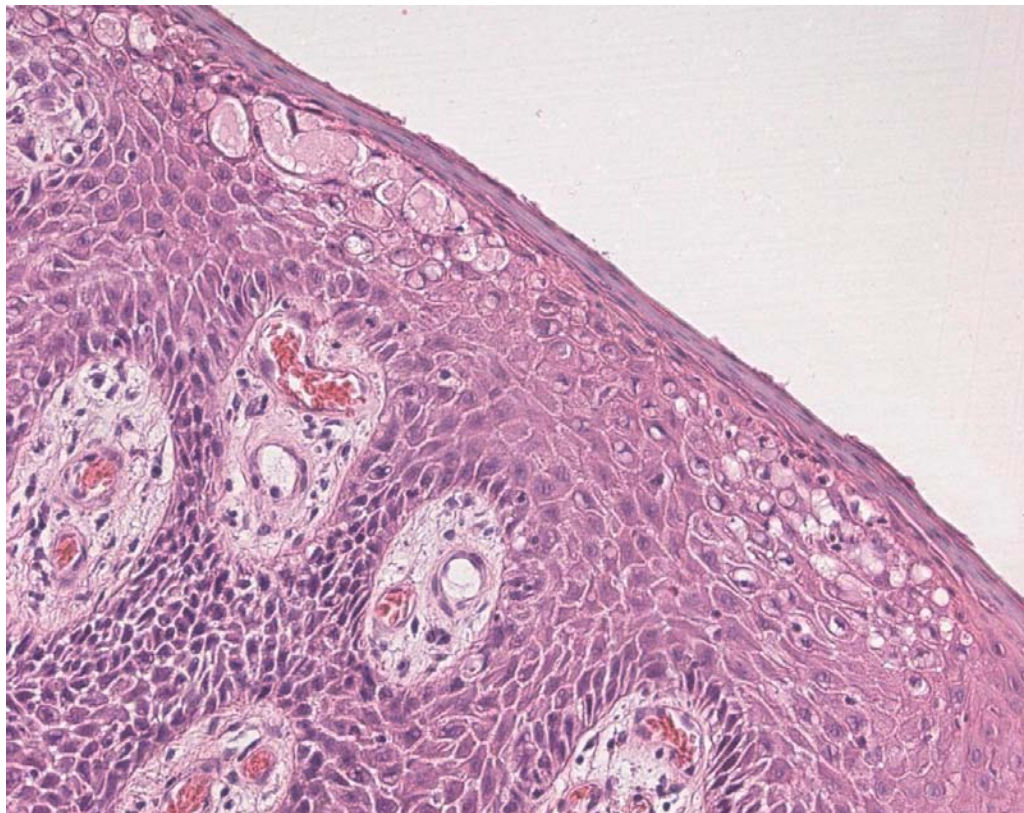
3.2. attēls. 33 gadus vecas sievietes ādas audu griezumam ar neizmainītu epidermu un dermu bez iekaisīgām izmaiņām, kā arī mata folikulu un tauku dziedzeru klātbūtni. Hematoksilīns un eozīns, $\times 100$



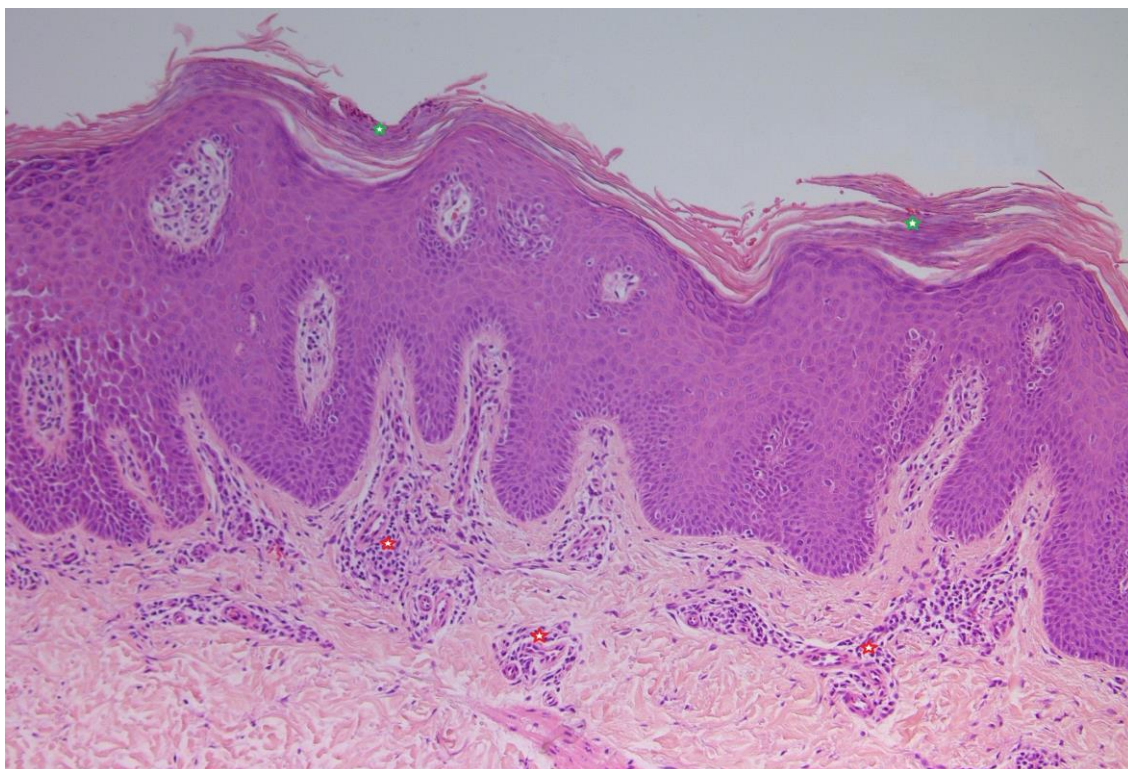
3.3. attēls. 36 gadus veca psoriāzes pacienta ādā izteikta epidermas nevienmērīga sabiezēšana ar bazālā un dzeloņainā slāņa proliferāciju. Hematoksilīns un eozīns, $\times 100$



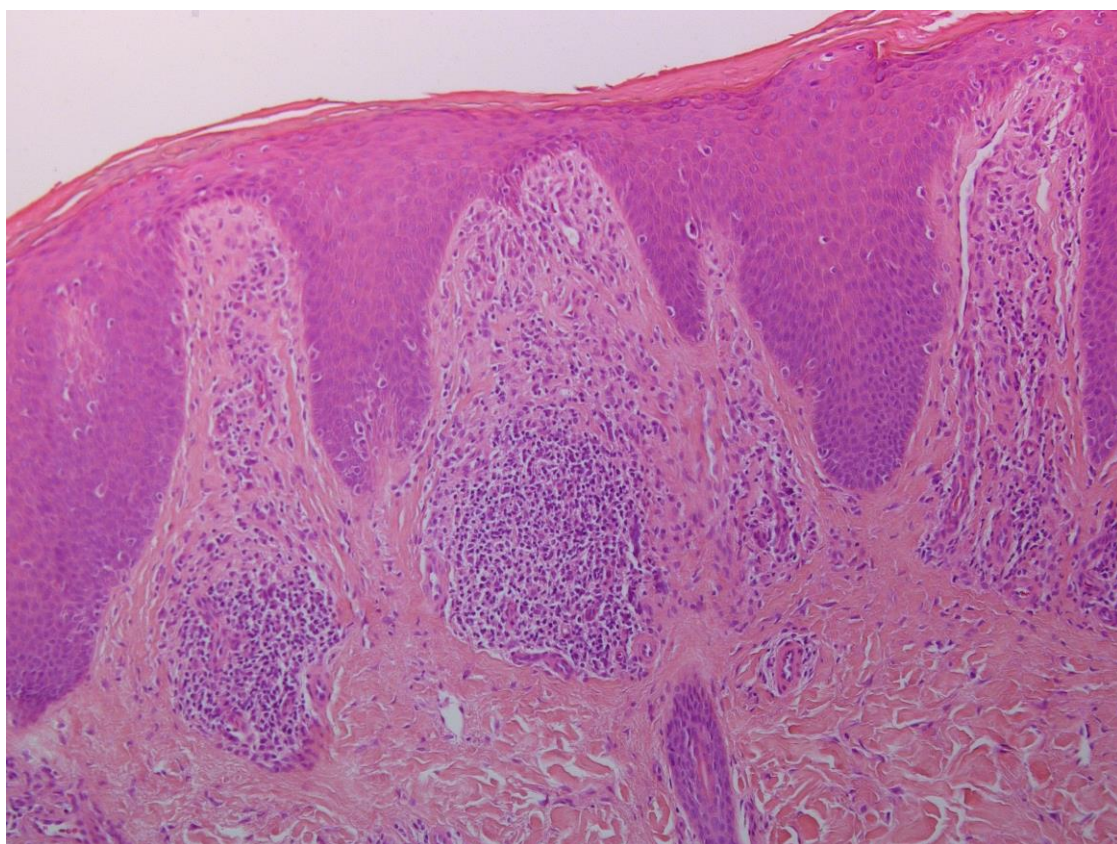
3.4. attēls. 18 gadus vеча psoriāzes pacienta ādā izteikta epidermas bazālā un dzeloņainā slāņa pirkstveidīga dilatācija jeb vāļītes formas Malpīģija slānis, kā arī suprapapillāra sašaurināšanās un kapilāru cilpveidīga dilatācija dermas kārpiņu slānī. Hematoksilīns un eozīns, $\times 200$



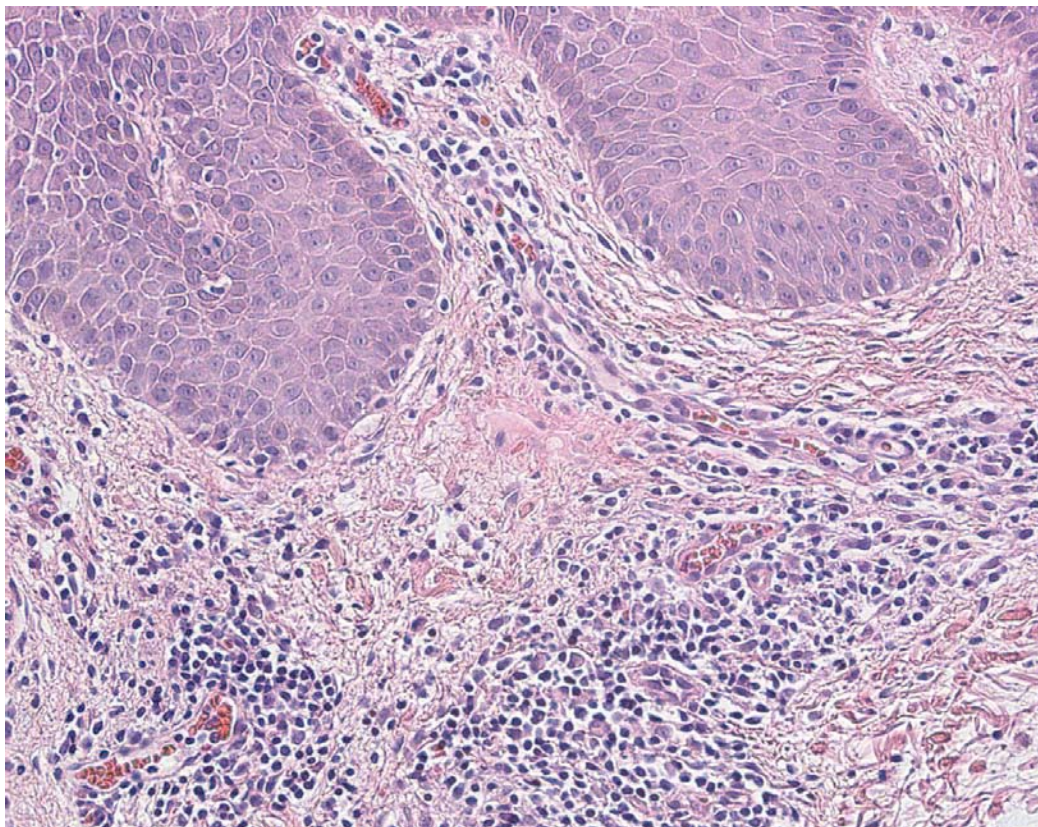
3.5. attēls. 36 gadus vecas psoriāzes pacientes epidermā Kogoj sūklveidīgu pustulu klātbūtne un parakeratoze vienlaicīgi ar graudainā slāņa izzušanu. Hematoksilīns un eozīns, $\times 250$



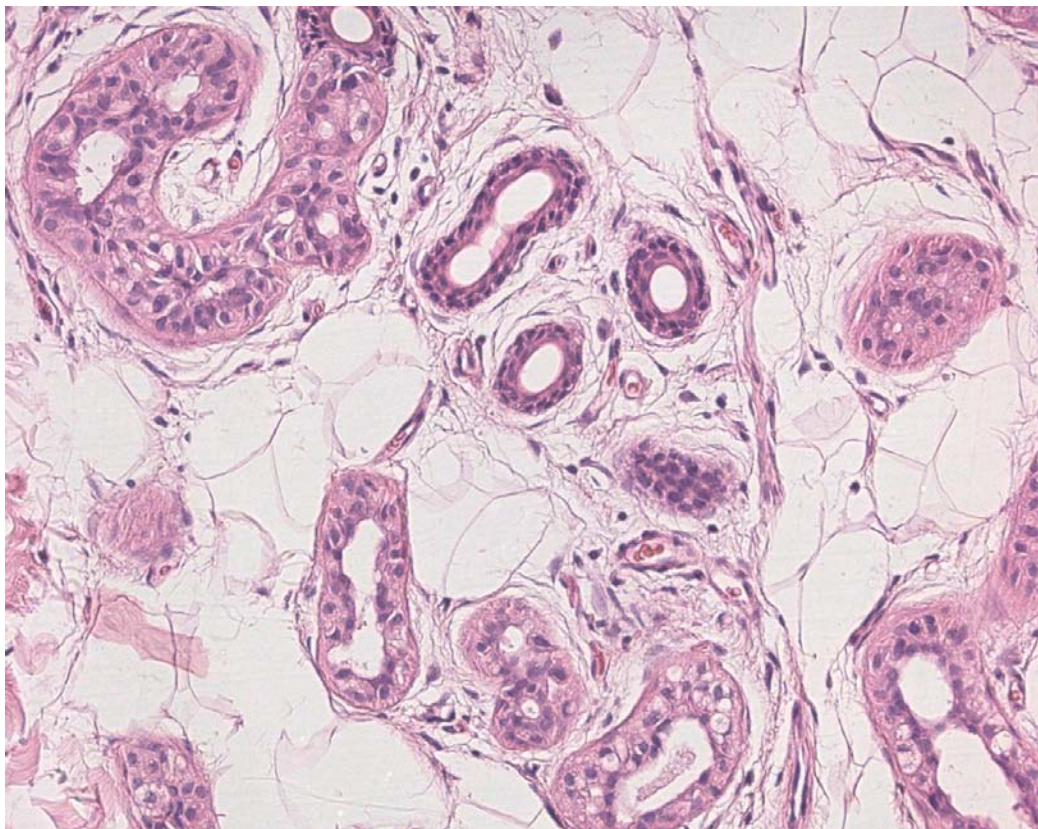
3.6. attēls. Difūzi un perivaskulāri novietoti iekaisuma šūnu infiltrāti (sarkanas zvaigznītes) dermas kārpīņu slānī, kā arī epidermas parakeratoze (zaļas zvaigznītes) 42 gadus veca psoriāzes pacienta ādā. Hematoksilīns un eozīns, $\times 100$



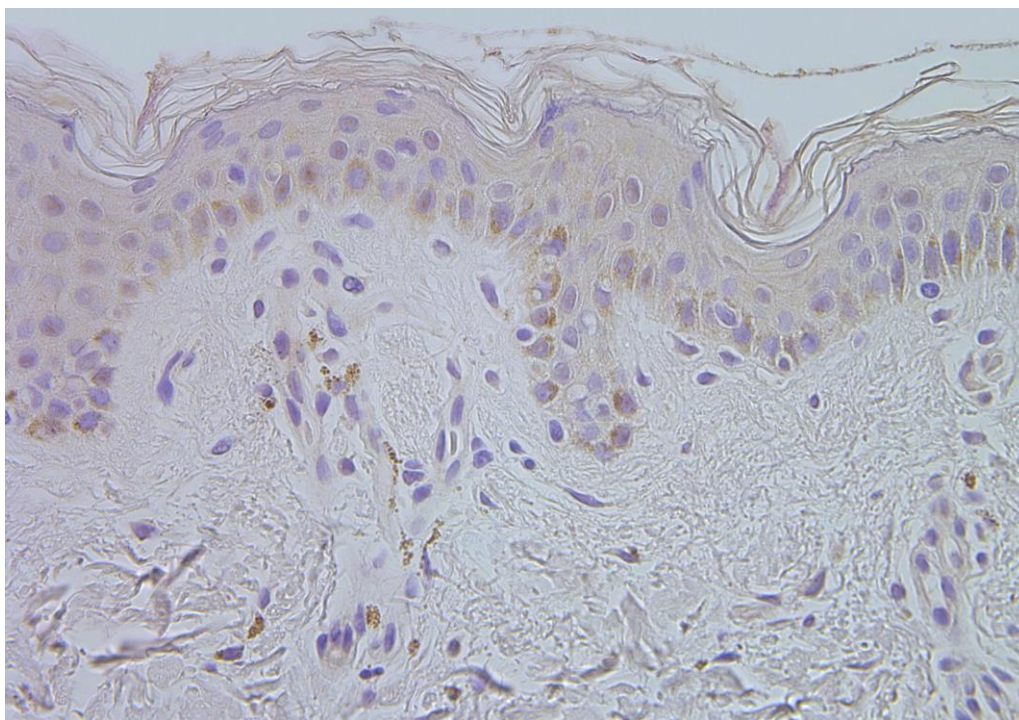
3.7. attēls. 19 gadus veca psoriāzes pacienta dermā ļoti izteikta perēkļveidīga iekaisuma šūnu infiltrācija. Hematoksilīns un eozīns, $\times 100$



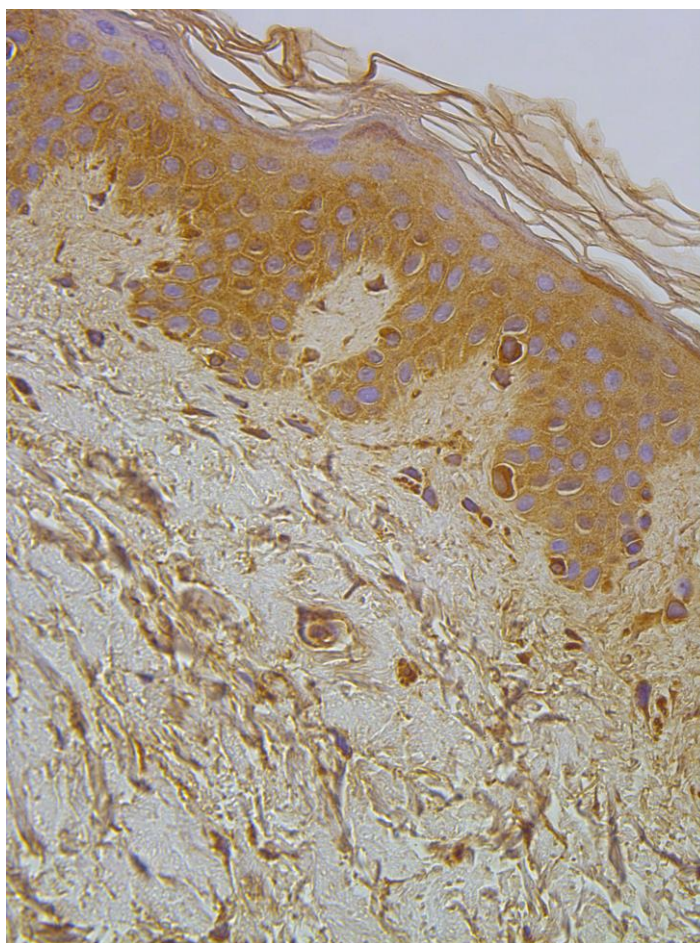
3.8. attēls. Izteikti iekaisuma šūnu infiltrāti, kas aptver sklerotizētas arteriolas 45 gadus veca psoriāzes pacienta dermā. Hematoksilīns un eozīns, $\times 250$



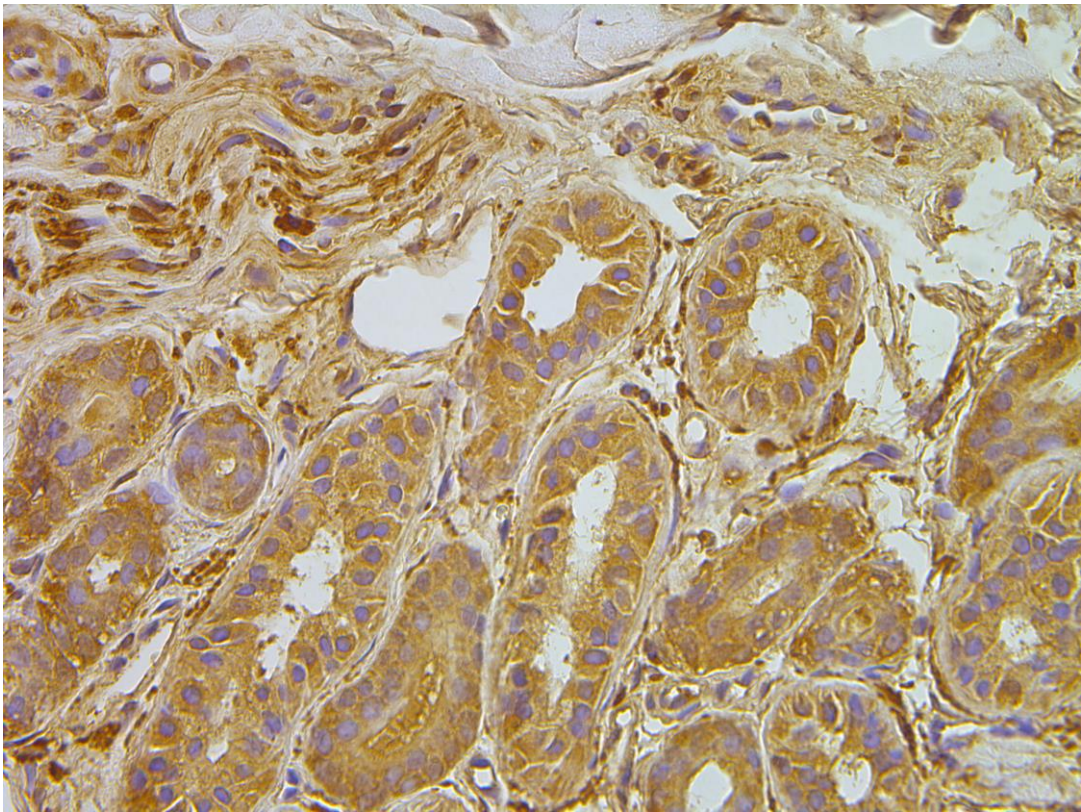
3.9. attēls. Ekrīno sviedru dziedzeru sekretoro daļu veidojošo glandulocītu vakuolizācija 36 gadus veca psoriāzes pacienta ādā. Hematoksilīns un eozīns, $\times 250$



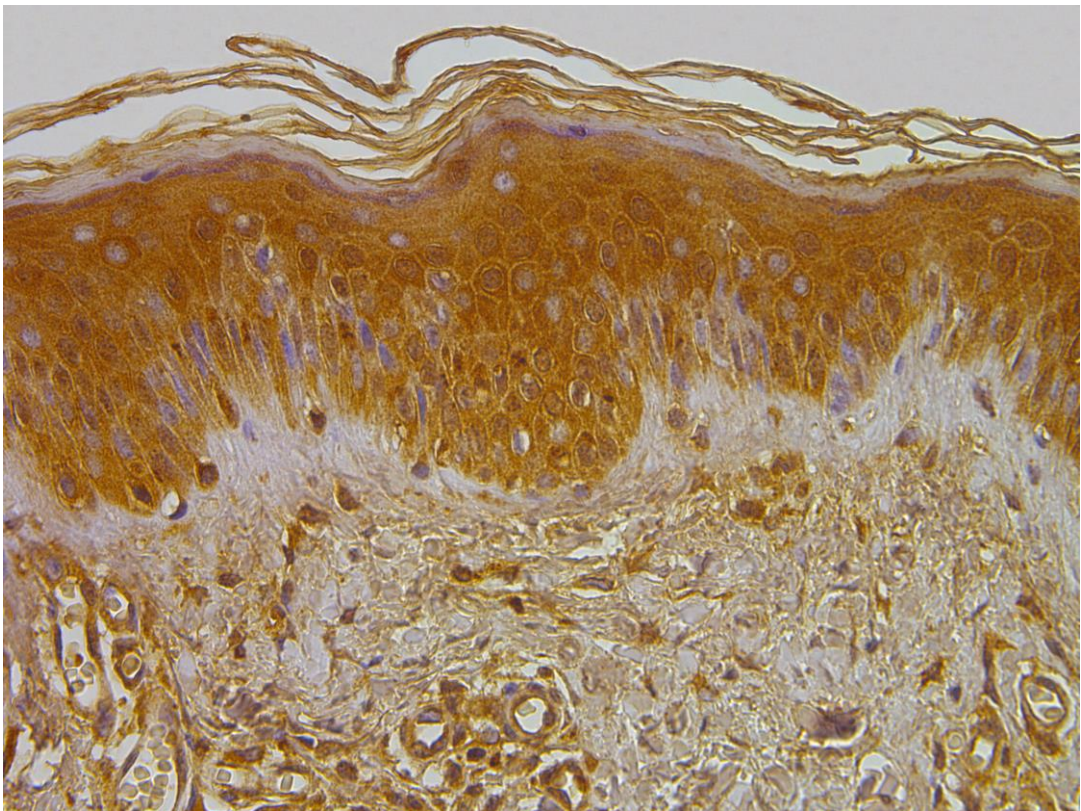
3.10. attēls. *hBD-2*-saturōši keratinocīti epidermas bazālajā slānī un maz līdz vidēji daudz (+/++) *hBD-2*-saturōšas saistaudu šūnas dermas kārpīņu slānī 31 gadu vecas kontroles pacientes ādā.
hBD-2 IMH, × 400



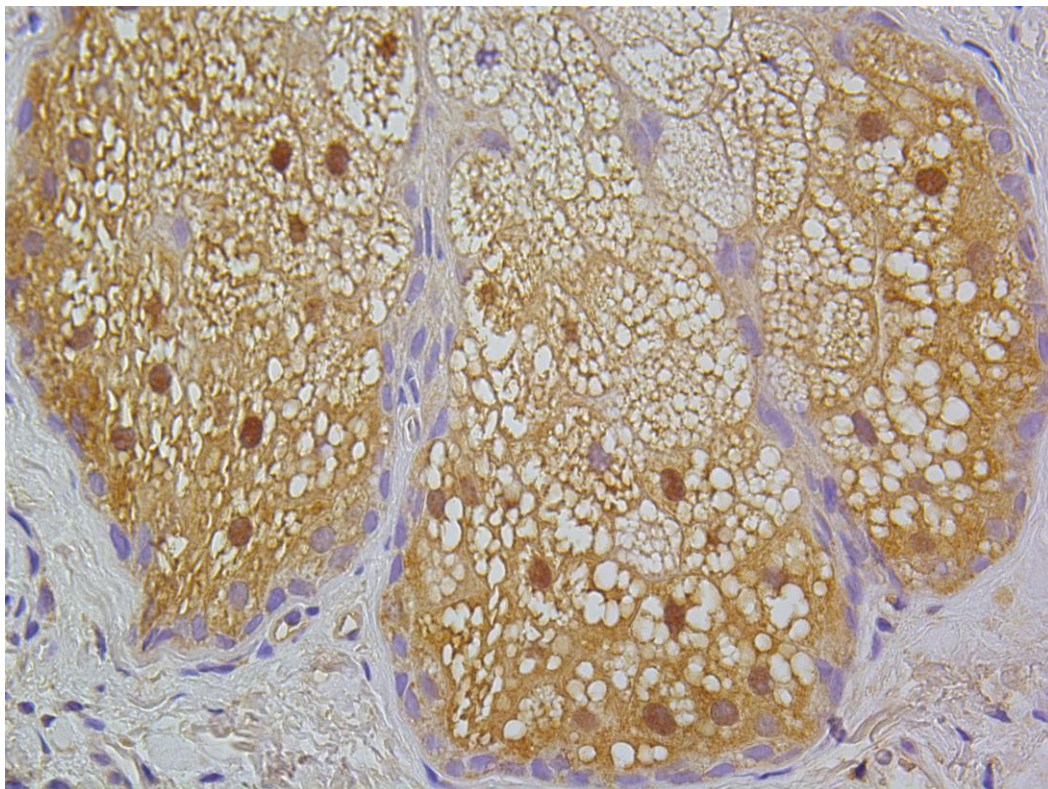
3.11. attēls. Daudz līdz ļoti daudz (+++/+++++) *PGP 9.5*-saturōšas pozitīvas šūnas redzes laukā 33 gadus vecas kontroles pacientes ādā. *PGP 9.5* IMH, × 400



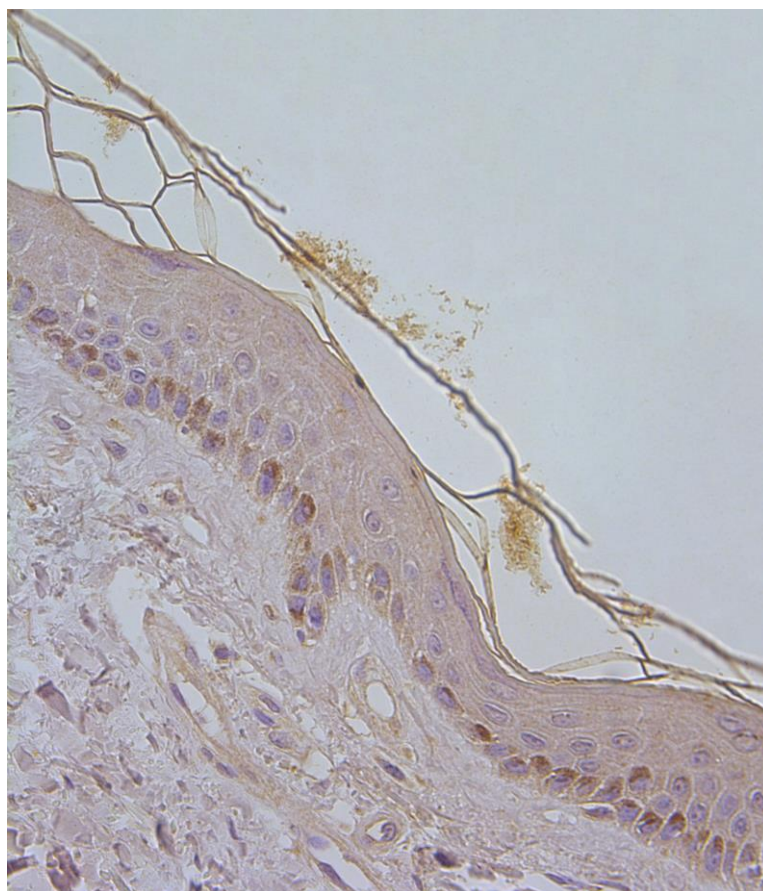
3.12. attēls. Daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) *PGP 9.5*-saturušas smalkas nervšķiedras ap ekrīno sviedru dziedzeru glandulocītiem un blakus pieguļošajā nervu šķiedru kūlītī 7–12 gadus veca kontroles pacienta ādā. *PGP 9.5 IMH*, $\times 400$



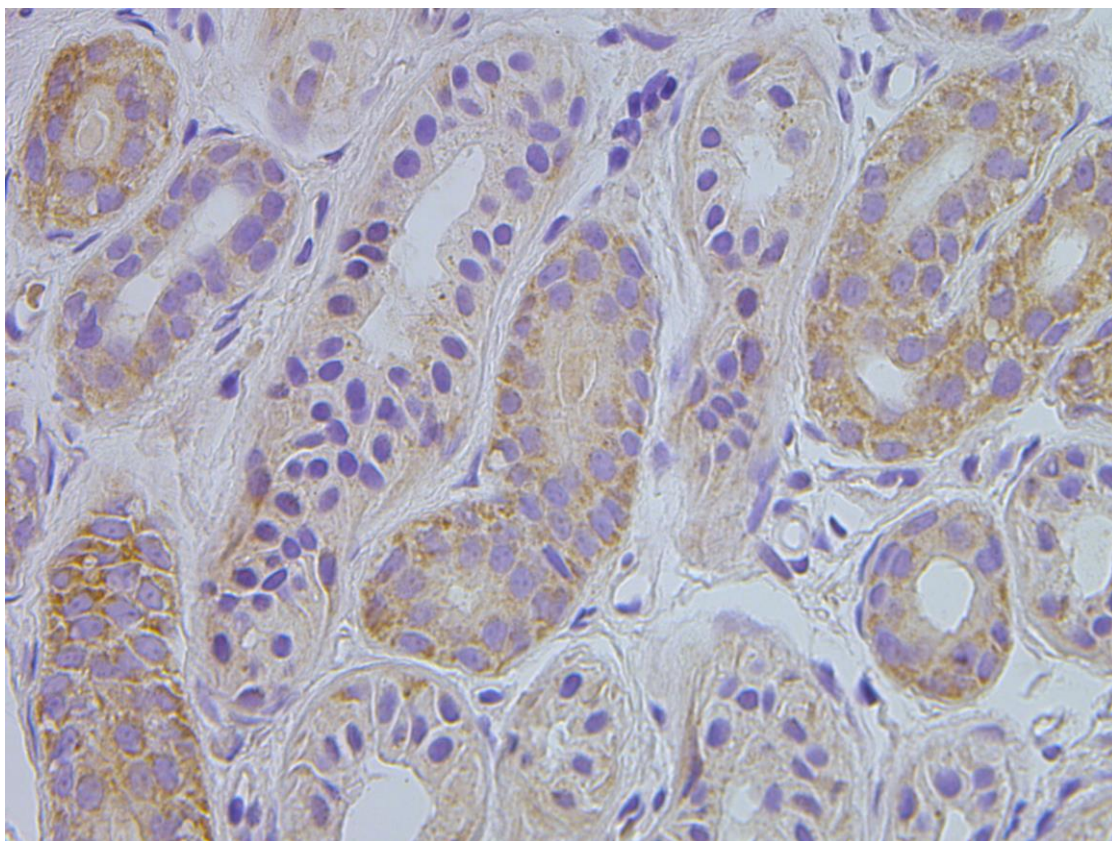
3.13. attēls. Pārliecinoša *CGRP*-saturušu šūnu un nervšķiedru klātbūtne epidermā. Arī vidēji daudz (++) dermas fibroblasti satur peptīdu 7–12 gadus veca kontroles pacienta ādā. *CGRP IMH*, $\times 400$



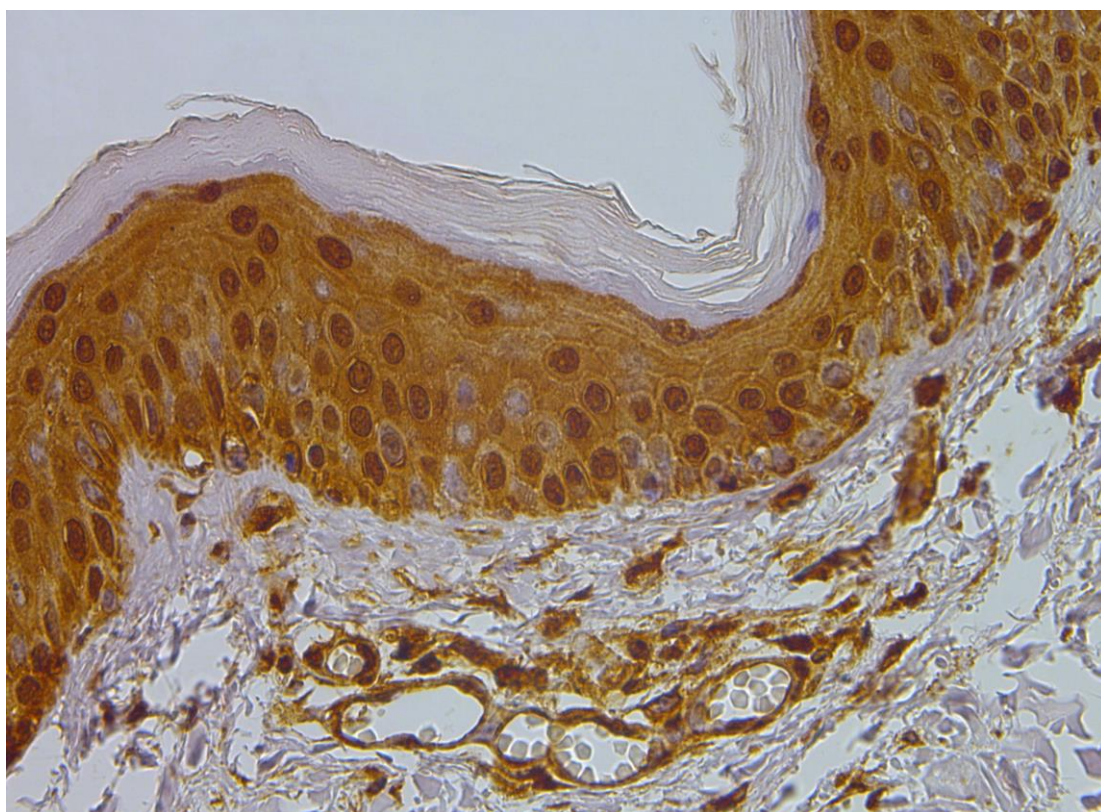
3.14. attēls. Vidēji daudz (++) P vielu-saturoši glandulocīti dermas tauku dziedzeros 7–12 gadus veca kontroles pacienta ādā. P viela IMH, $\times 400$



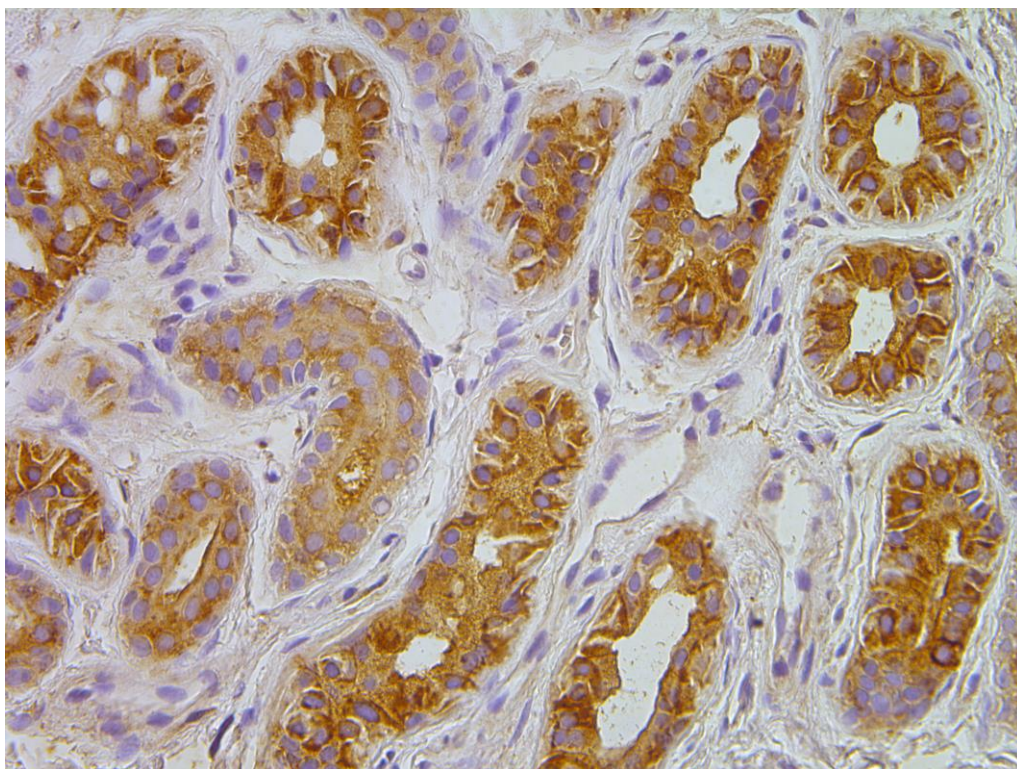
3.15. attēls. *TNF- α* -saturoši keratinocīti epidermas bazālajā slānī 7–12 gadus veca kontroles pacienta ādā. *TNF- α* IMH, $\times 400$



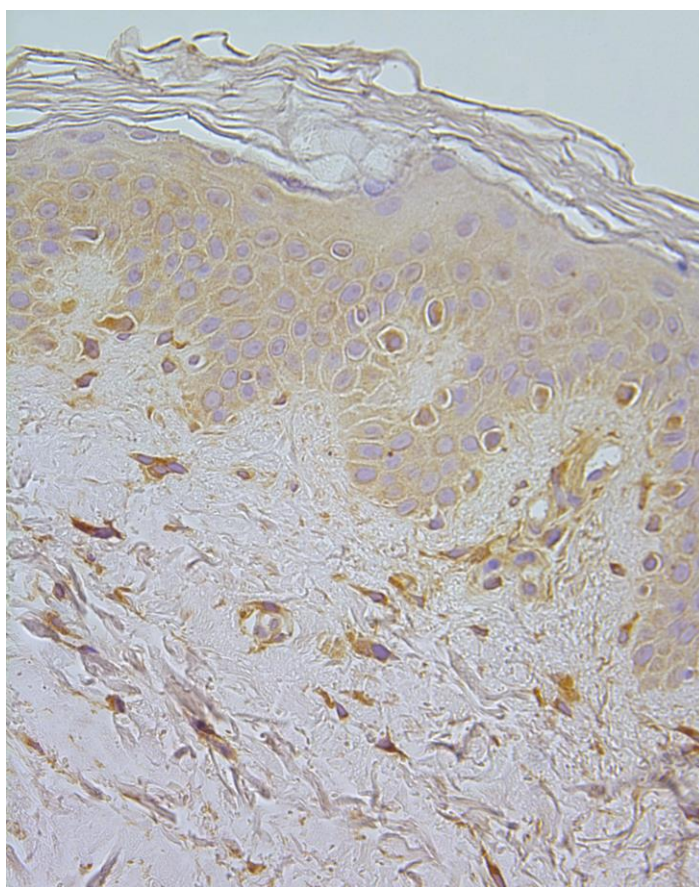
3.16. attēls. Vidēji daudz (++) *IL-1α*-saturōši ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti 7–12 gadus veca kontroles pacienta ādā. *IL-1α IMH*, × 400



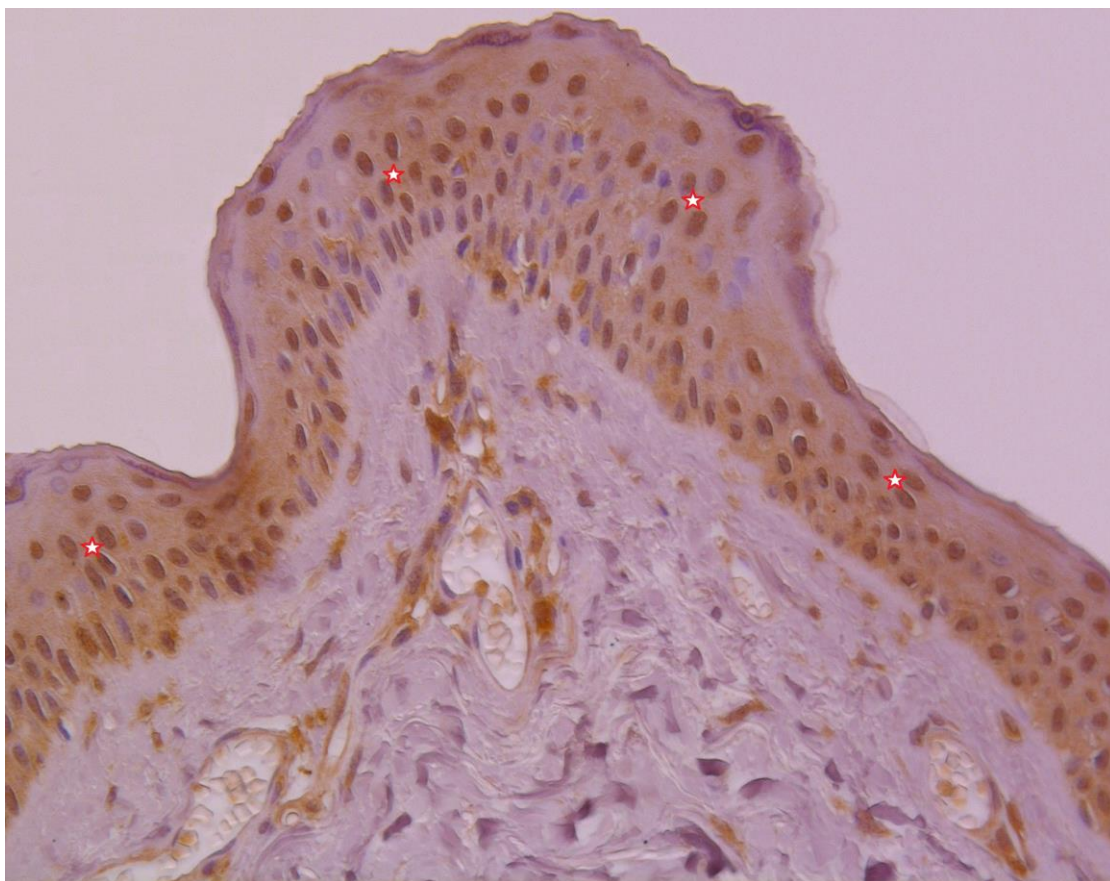
3.17. attēls. Bagātīga (++++) *IL-6* klātbūtne epidermas keratinocītos un dermas saistaudu šūnās, kā arī asinsvadu endoteliocītos 7–12 gadus veca kontroles pacienta ādā. *IL-6 IMH*, × 400



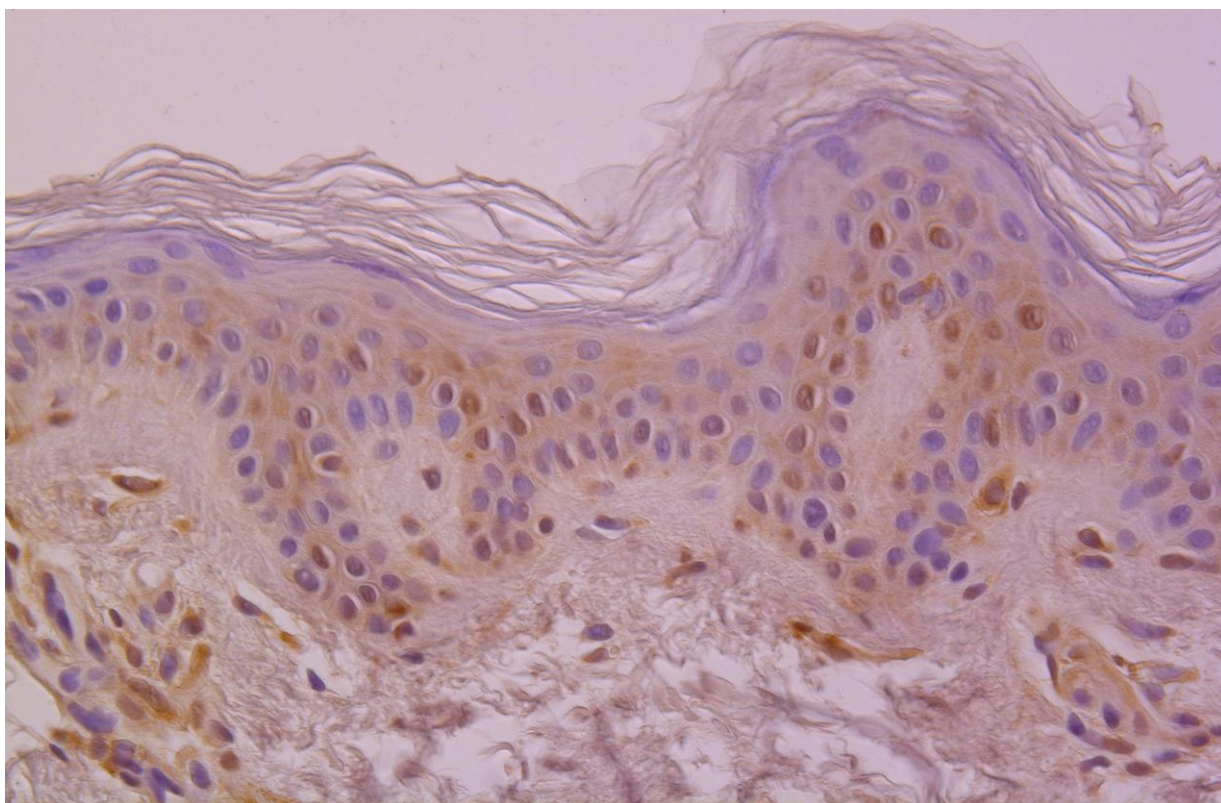
3.18. attēls. Bagātīgi *IL-8*-saturōši ekrīno sviedru dziedzeru glandulocīti 7–12 gadus veka kontroles pacienta ādā. *IL-8 IMH*, × 400



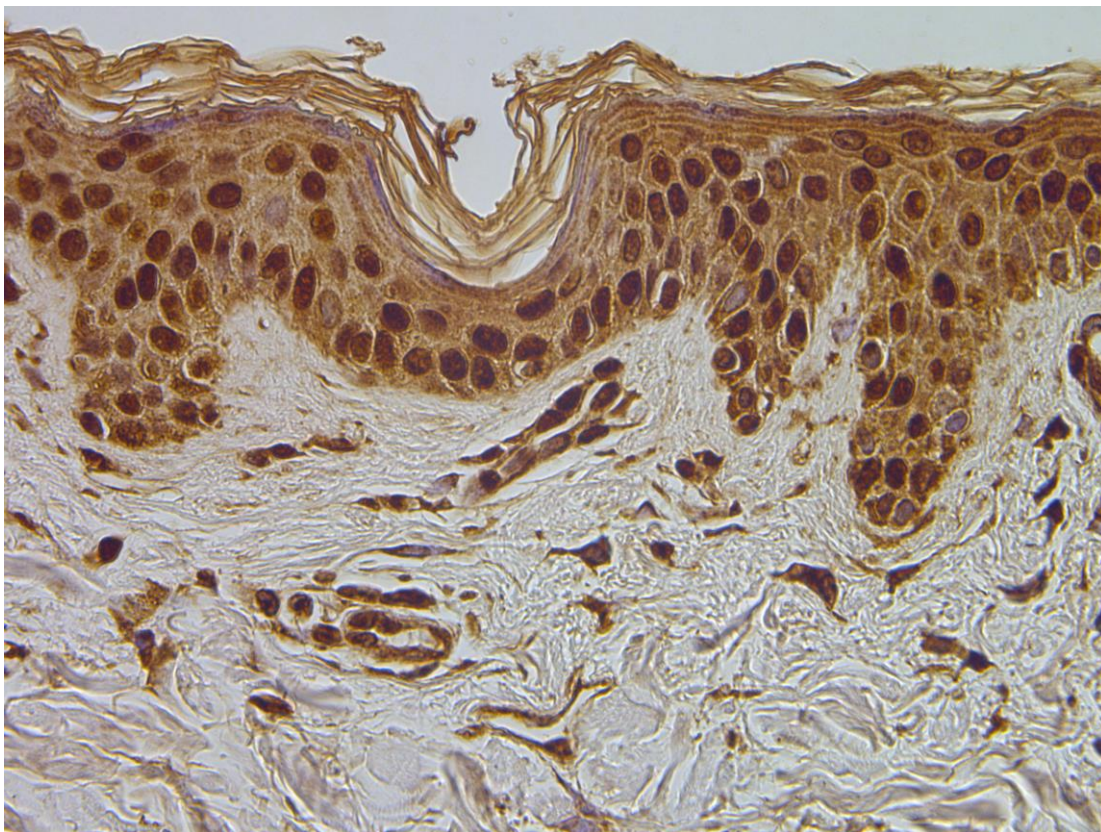
3.19. attēls. Maz līdz vidēji daudz (+/++) *MMP-2*-saturōši keratinocīti epidermā un vidēji daudz (++) *MMP-2*-saturōši fibroblasti dermā 7–12 gadus veka kontroles pacienta ādā. *MMP-2 IMH*, × 400



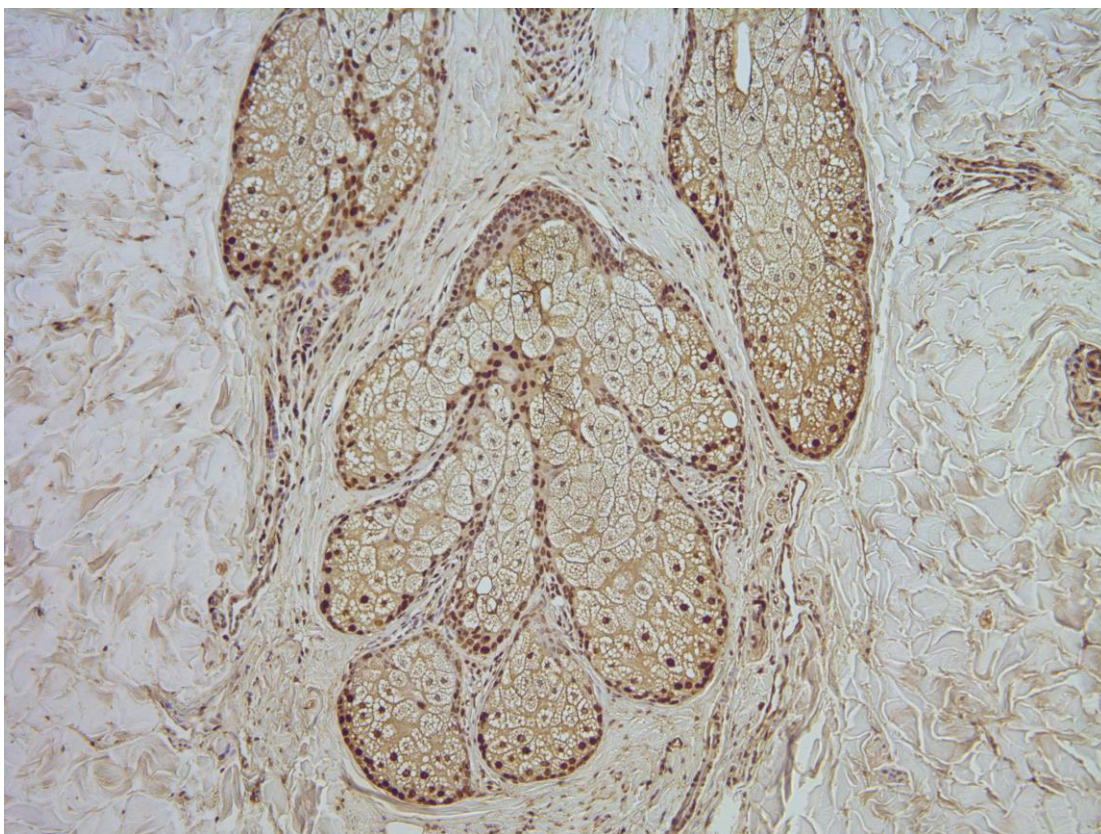
3.20. attēls. Daudz (+++) *TIMP-2*-saturōši keratinocīti 7–12 gadus veka kontroles pacienta ādā (zvaigznītes). *TIMP-2* IMH, × 400



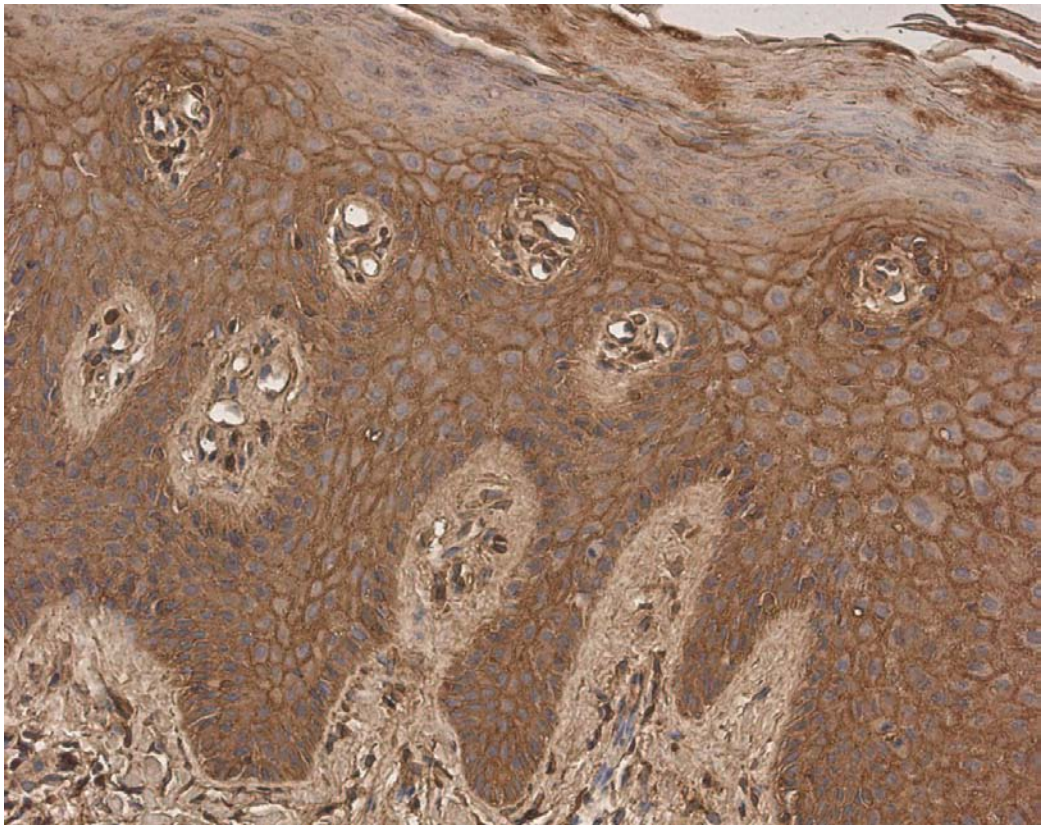
3.21. attēls. Vidēji daudz (++) *TIMP-4*-saturōši keratinocīti un dermas saistaudu šūnas 33 gadus vecas kontroles pacienta ādā. *TIMP-4* IMH, × 400



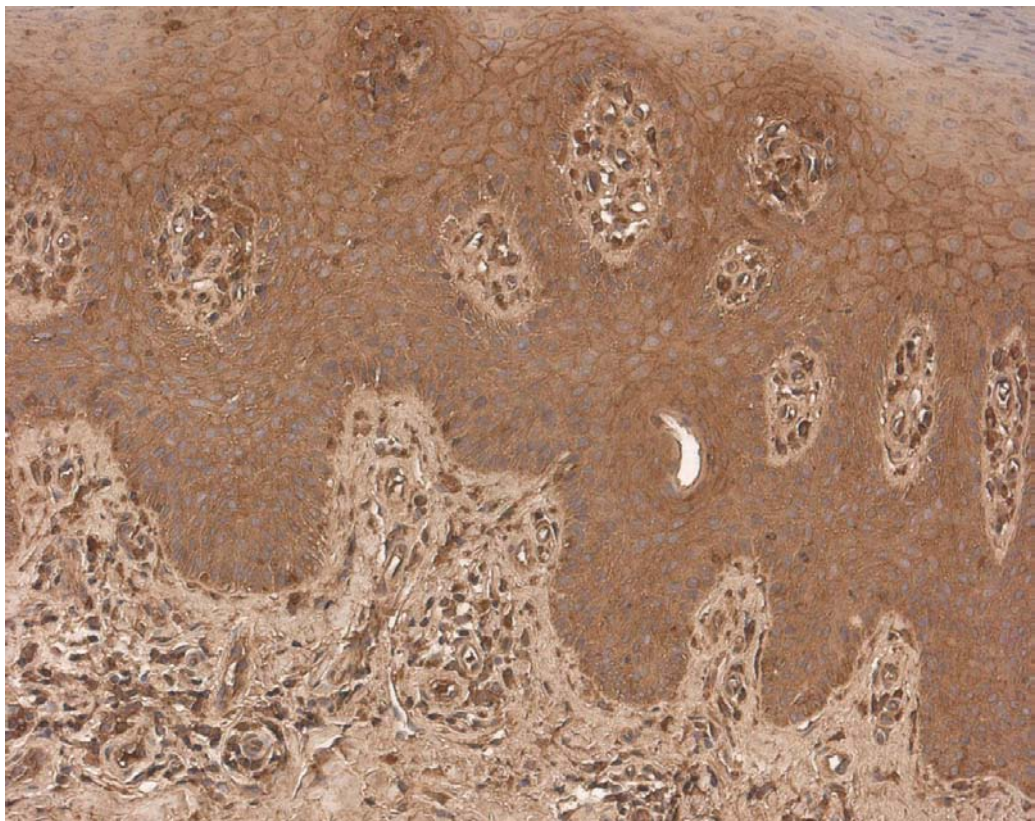
3.22. attēls. Ļoti daudz (++++), apoptotiski epidermas keratinocīti un daudz (+++) dermas saistaudu šūnas 7–12 gadus veca kontrolas pacienta ādā. *TUNEL*, $\times 400$



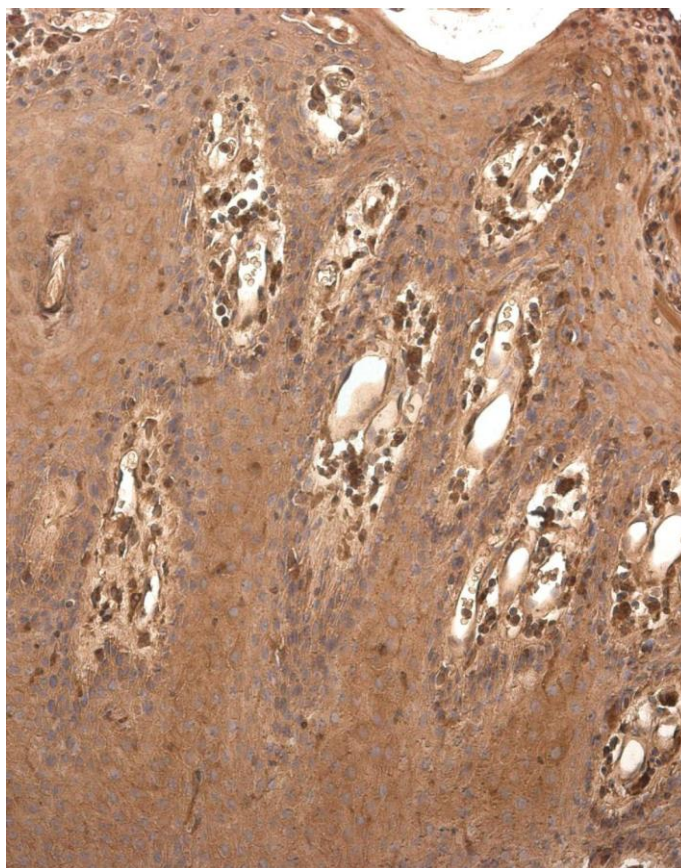
3.23. attēls. Izteikta tauku dziedzeri veidojošo glandulocītu apoptoze 33 gadus vecas kontrolas pacienta ādā. *TUNEL*, $\times 100$



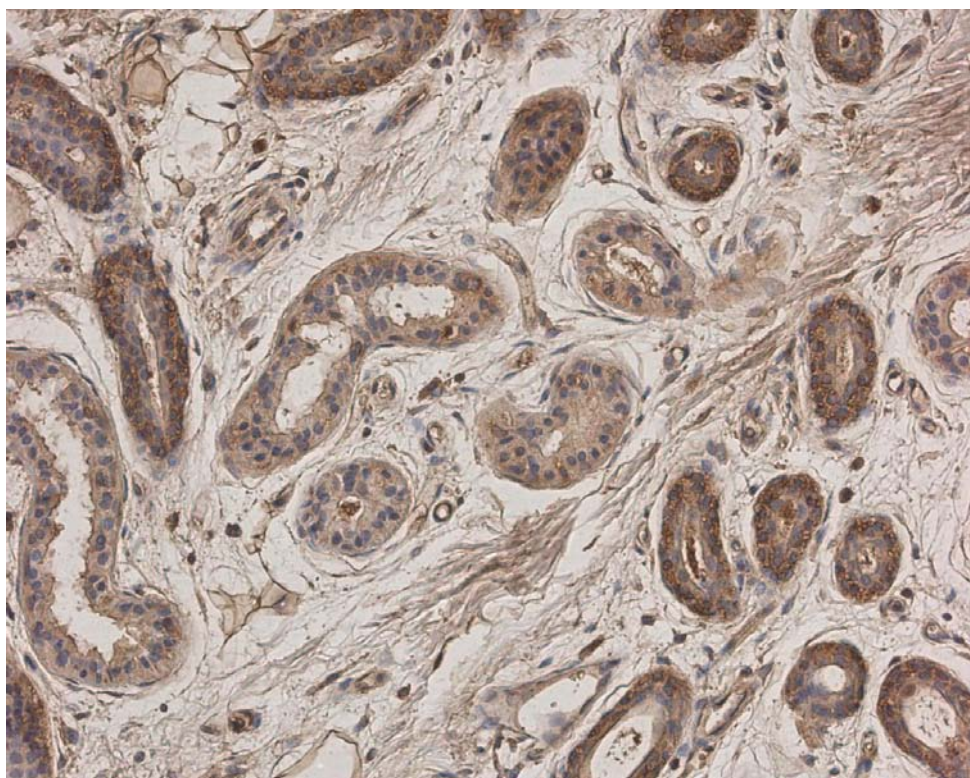
3.24. attēls. Bagātīga *hBD-2* klātbūtne gan 64 gadus vecas psoriāzes pacienta epidermā, gan dermas saistaudu un iekaisuma šūnās. Epidermā izteikts *hBD-2*-saturušu keratinocītu pārsvars bazālajā un dzeloņainajā slānī. *hBD-2* IMH, $\times 250$



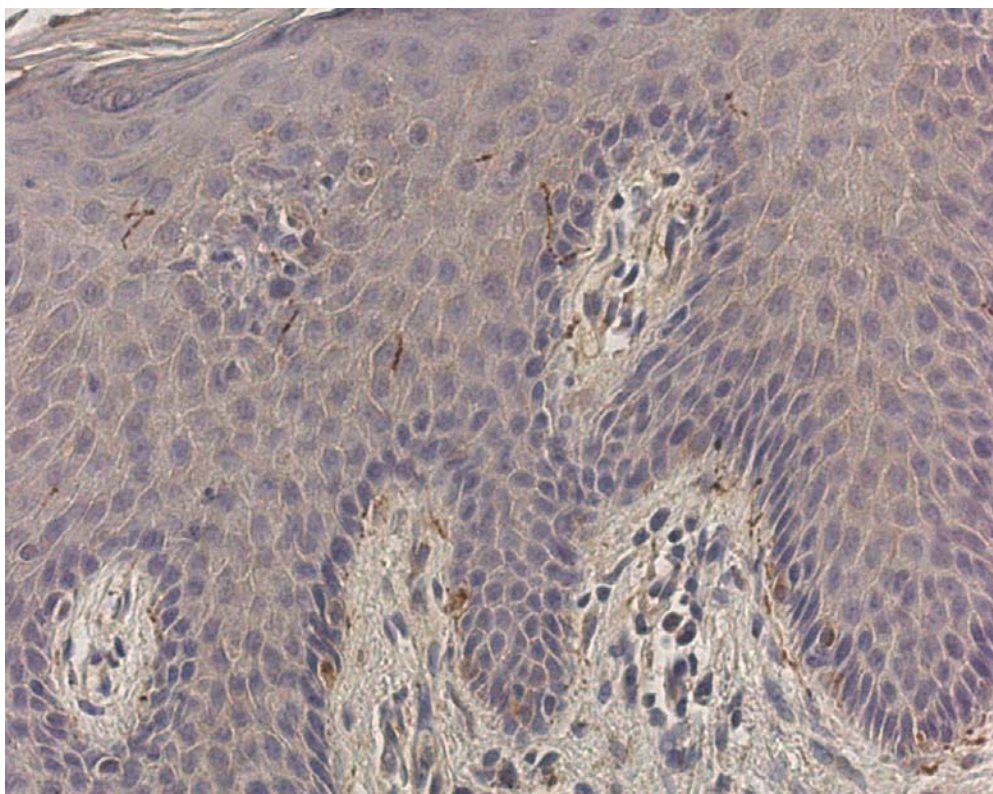
3.25. attēls. Ļoti daudz (++++ *hBD-2*-saturuši keratinocīti, dermas saistaudu un iekaisuma šūnas 60 gadus veca psoriāzes pacienta ādā ar plašu ķermeņa laukuma bojājumu. *hBD-2* IMH, $\times 200$



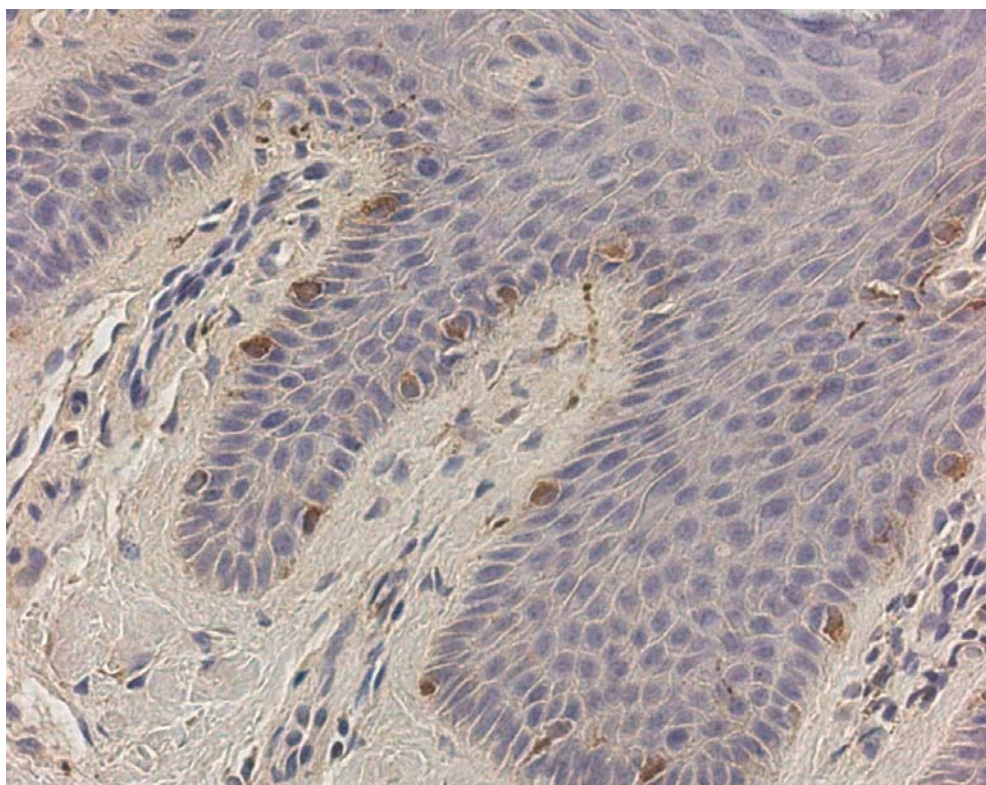
3.26. attēls. *hBD-2*-saturu fibroblastu, makrofāgu un limfocītu pārpilnība dermā uz plašas epidermas antimikrobās atbildes fona 36 gadus vecam psoriāzes pacientam ar četrus gadus ilgu slimības anamnēzi. *hBD-2* IMH, $\times 200$



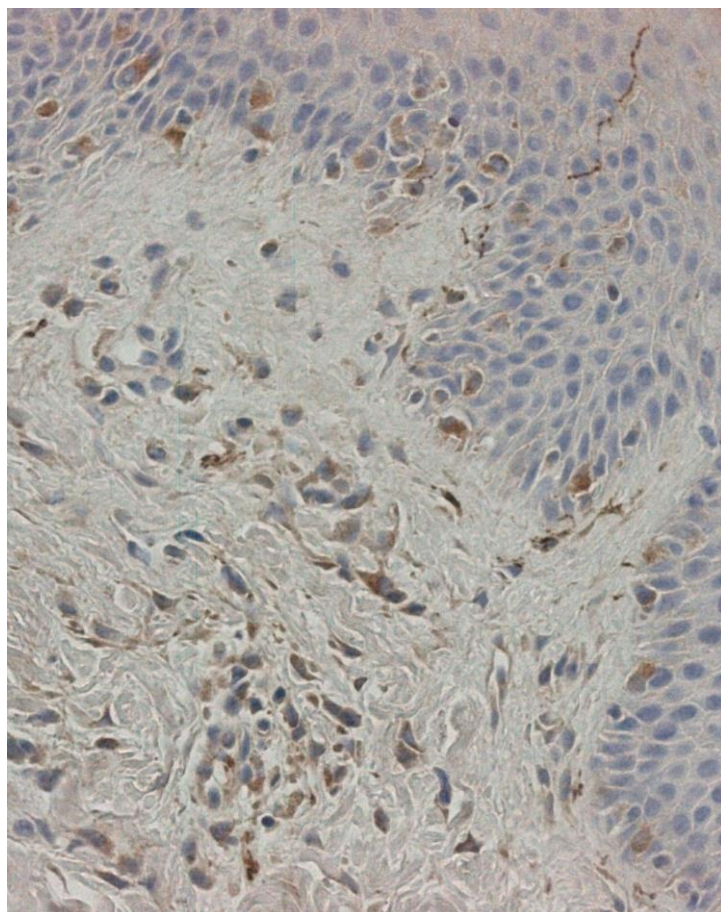
3.27. attēls. 18 gadus veca psoriāzes pacienta ilgstoša iekaisuma perēkļa āda uz apakšstilba, kurā izteikta *hBD-2* klātbūtne ekrīno sviedru dziedzeru glandulocītos. *hBD-2* IMH, $\times 250$



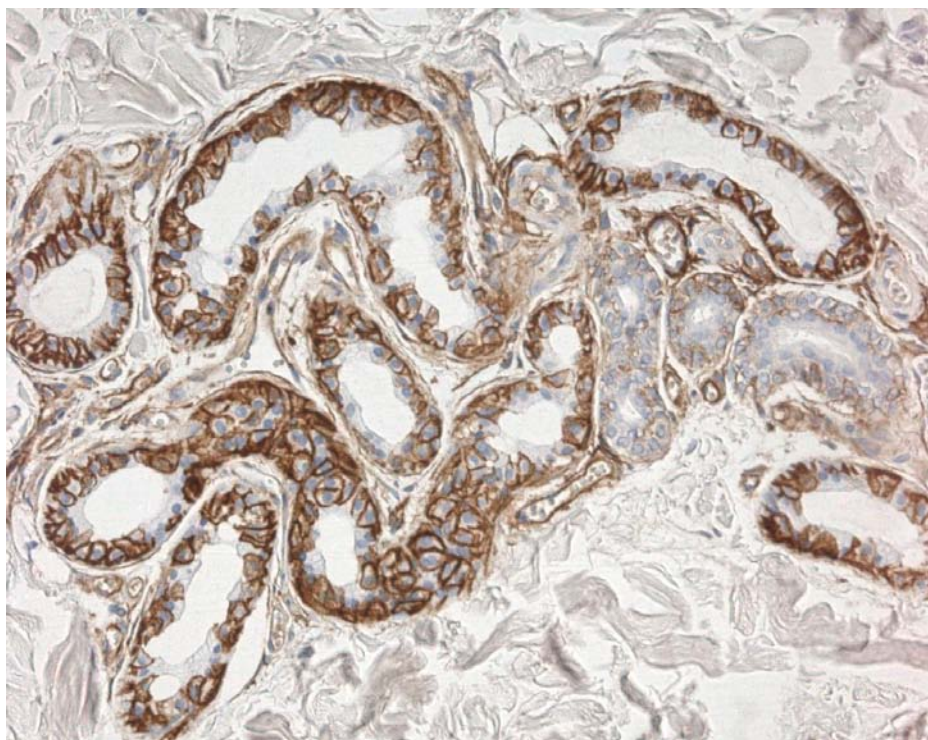
3.28. attēls. Maz (+) smalkas *PGP 9.5*-saturošas nervšķiedras vijas cauri epidermas dzeloņainajam slānim 51 gadu veca psoriāzes pacienta ādā ar ilgstošu slimības anamnēzi. Vienlaikus vērojamas vidēji daudz (++) *PGP 9.5*-saturošas nervšķiedras audos uz epidermas un dermas robežas. *PGP 9.5 IMH*, $\times 400$



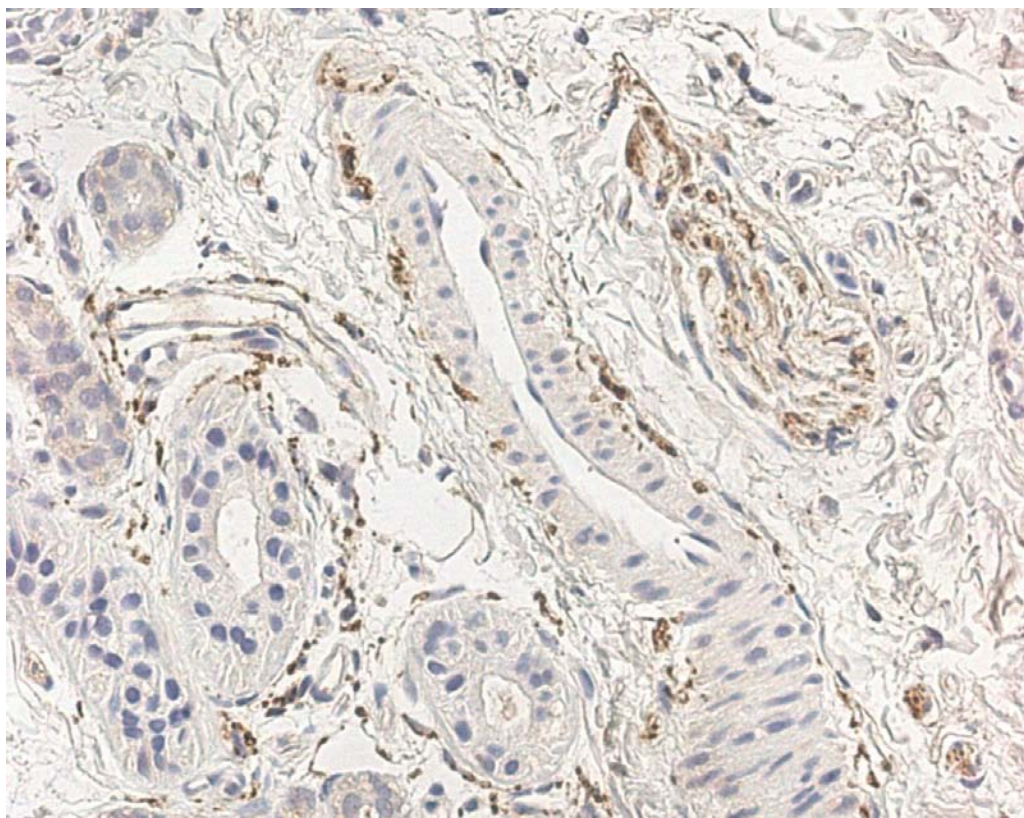
3.29. attēls. 43 gadus veca psoriāzes pacienta ar plašu ķermeņa virsmas bojājumu epidermā vērojamas vidēji daudz (++) *PGP 9.5*-saturošas nervšķiedras bazālajā slānī, kā arī smalks *PGP 9.5*-saturōšu nervšķiedru tīklojums dermas kārpīņu slānī. *PGP 9.5 IMH*, $\times 400$



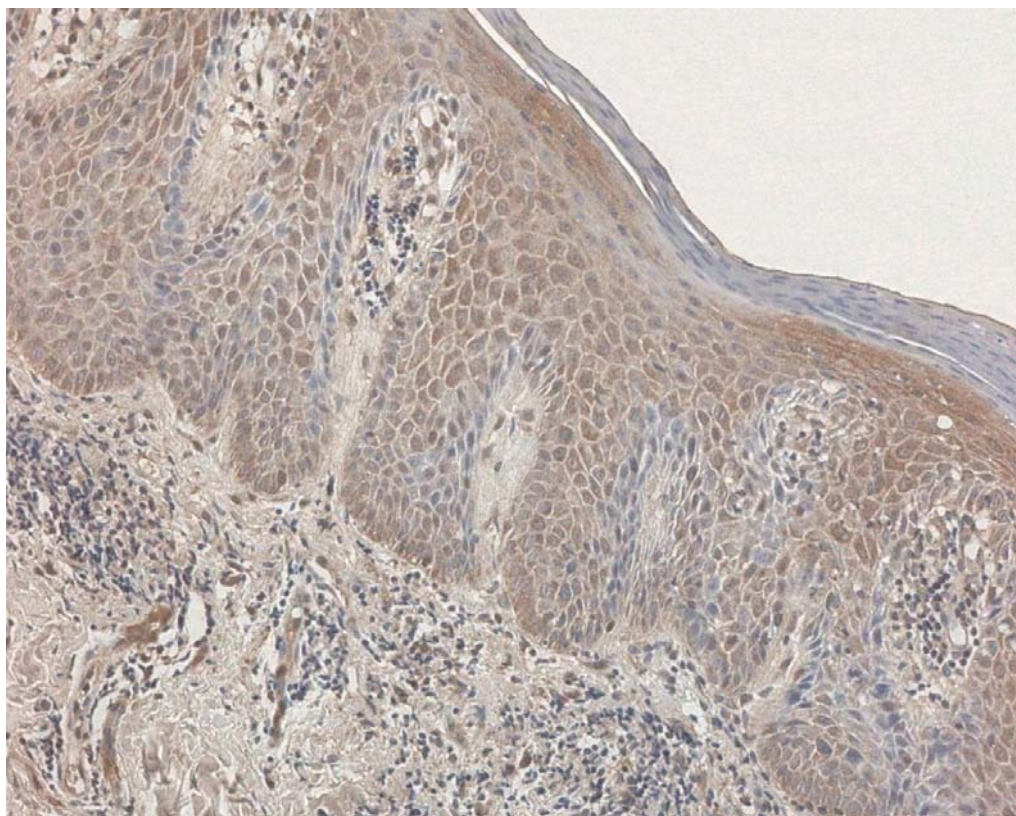
3.30. attēls. Daudz (+++) smalkas *PGP 9.5*-saturošas nervšķiedras dermas saistaudos ar vienlaicīgu izteiktu epidermas inervāciju 19 gadus vecai psoriāzes pacientei.
PGP 9.5 IMH, × 400



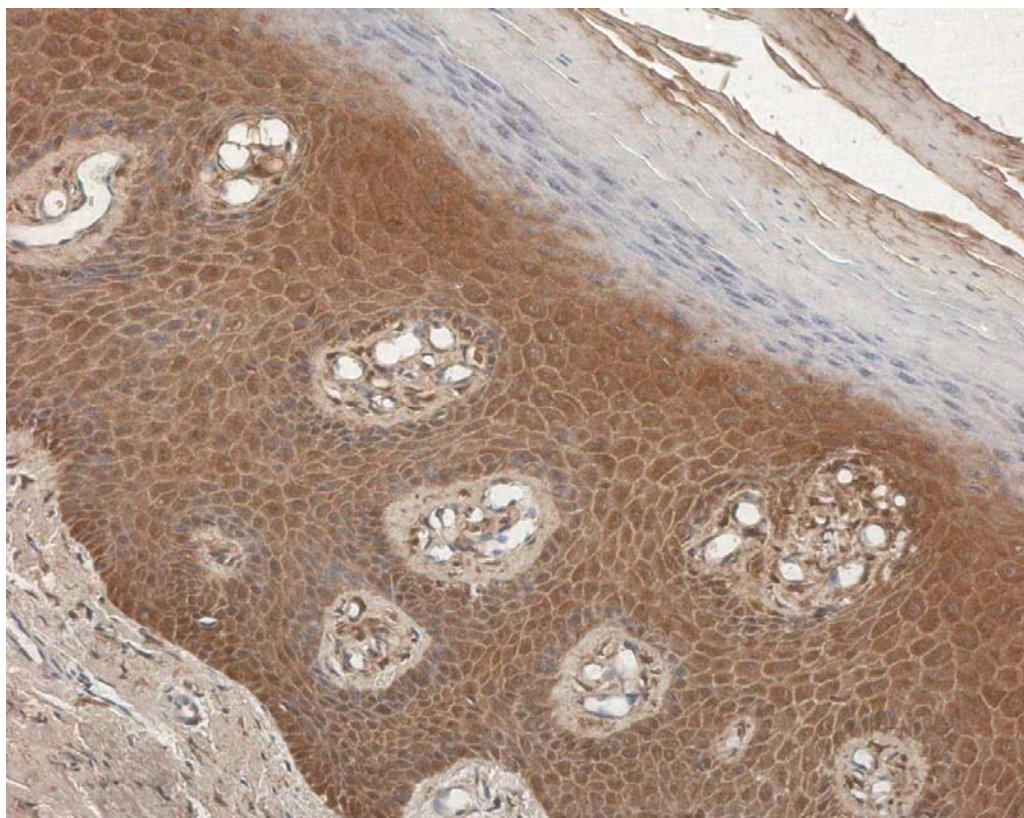
3.31. attēls. 19 gadus veca psoriāzes pacienta sviedru dziedzeros ļoti daudz (++++)
PGP 9.5-saturošas nervšķiedras aptver glandulocītus. *PGP 9.5 IMH, × 400*



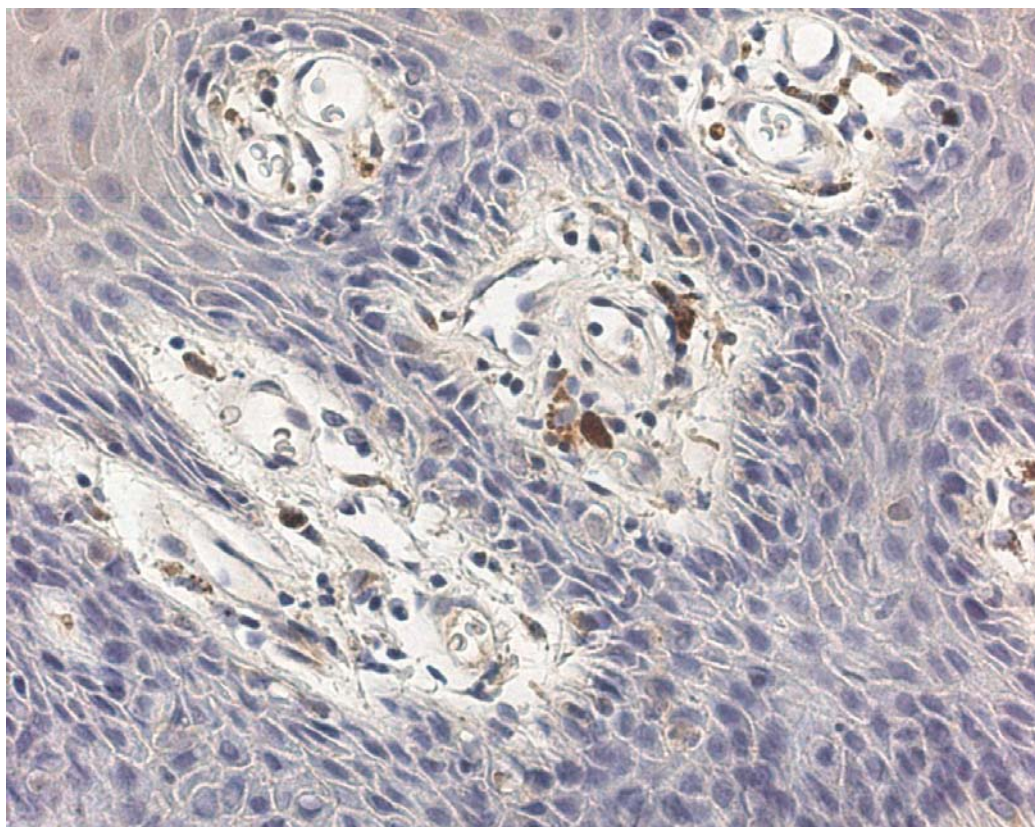
3.32. attēls. Pacientam ar 10 gadus ilgu psoriāzes anamnēzi *PGP 9.5*-saturošas nervšķiedras aptver ne tikai sviedru dziedzerus, bet arī asinsvada sieniņas, kā arī atrodami *PGP 9.5*-saturīgi nervšķiedru kūliņi. *PGP 9.5 IMH*, $\times 400$



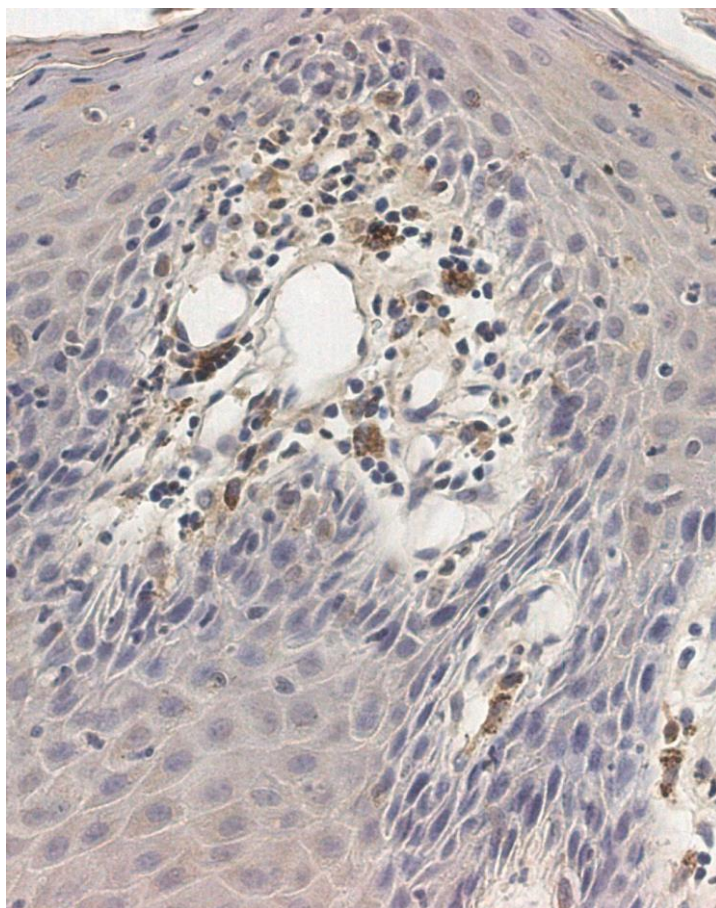
3.33. attēls. Bagātīga *CGRP*-saturōšu struktūru atradne 65 gadus veca psoriāzes pacienta epidermā. *CGRP IMH*, $\times 200$



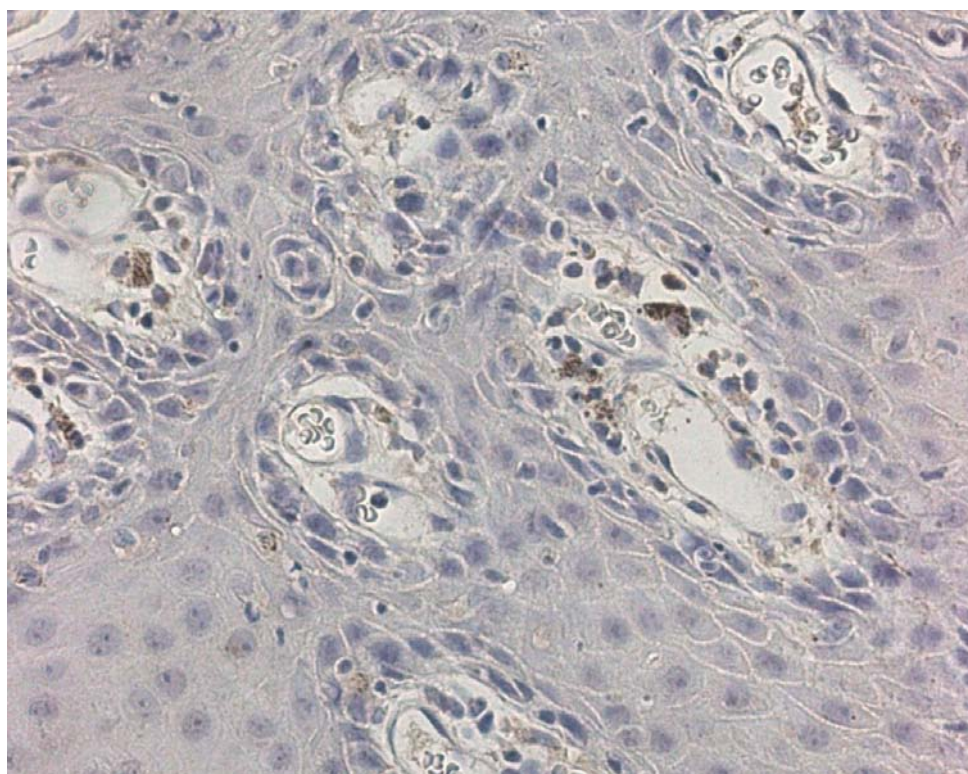
3.34. attēls. Ļoti daudz (++++ *CGRP*-saturošas struktūras tieši epidermas bazālajā un dzeloņainajā slānī 68 gadus vecam psoriāzes pacientam ar 44 gadus ilgu slimības anamnēzi. *CGRP IMH*, × 200



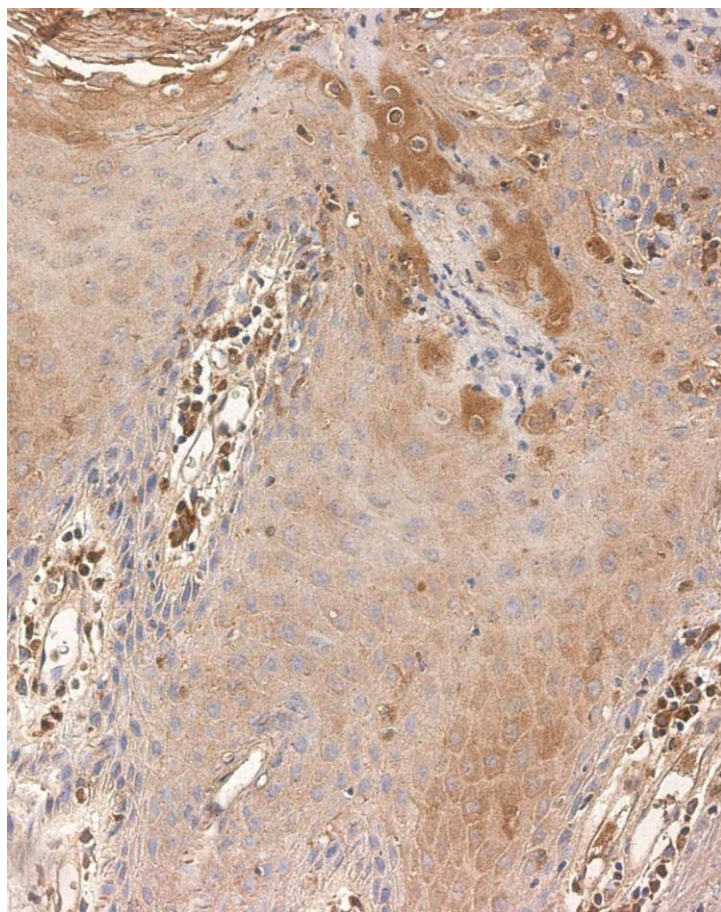
3.35. attēls. 36 gadus veka psoriāzes pacienta ādā redzamas *CGRP*-saturošas nervšķiedras ap asinsvadiem un arī atsevišķi *CGRP* pozitīvi makrofāgi. *CGRP IMH*, × 400



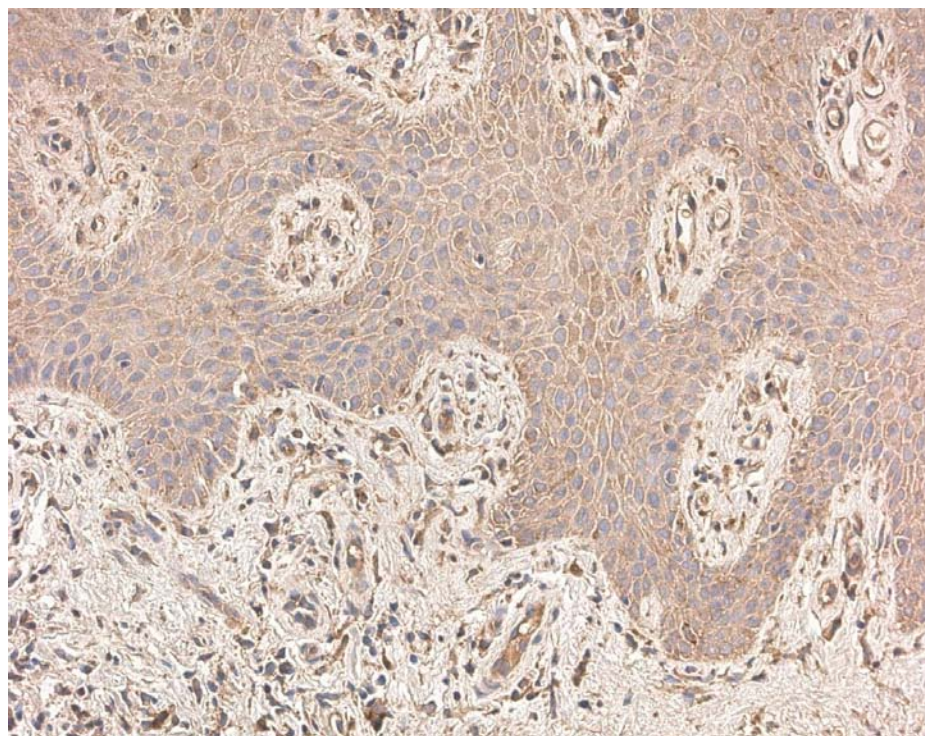
3.36. attēls. Psoriāzes skartas ādas iekaisumā pacientam ar 4 gadus ilgu slimības anamnēzi atrodami *CGRP*-saturušu iekaisuma šūnu konglomerāti. *CGRP IMH*, $\times 400$



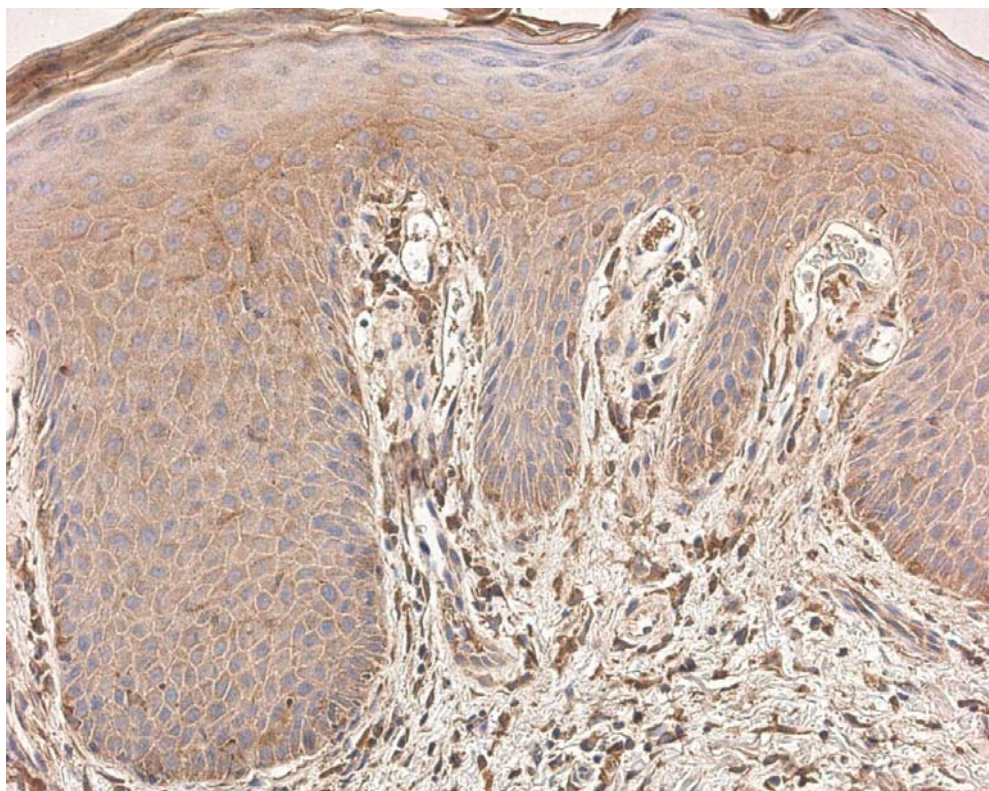
3.37. attēls. 36 gadus veca psoriāzes pacienta ādas saistaudos vērojamas atsevišķas *P* vielu-saturušas smalkas nervšķiedras un makrofāgi asinsvadu tuvumā. *P* viela *IMH*, $\times 400$



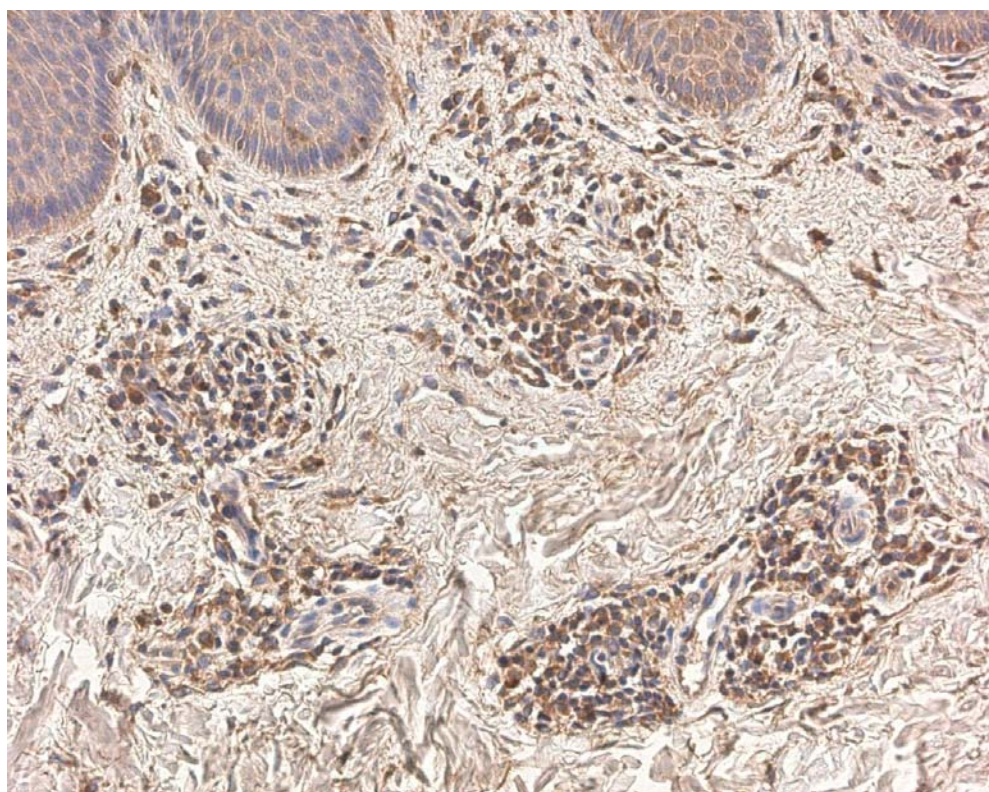
3.38. attēls. Bagātīga perēkļveidīgi novietotu *TNF- α* -saturu keratinocītu atradne 36 gadus veca psoriāzes pacienta epidermā ar vienlaicīgu *TNF- α* klātbūtni arī dermas saistaudus infiltrējošajās iekaisuma šūnās. *TNF- α* IMH, $\times 250$



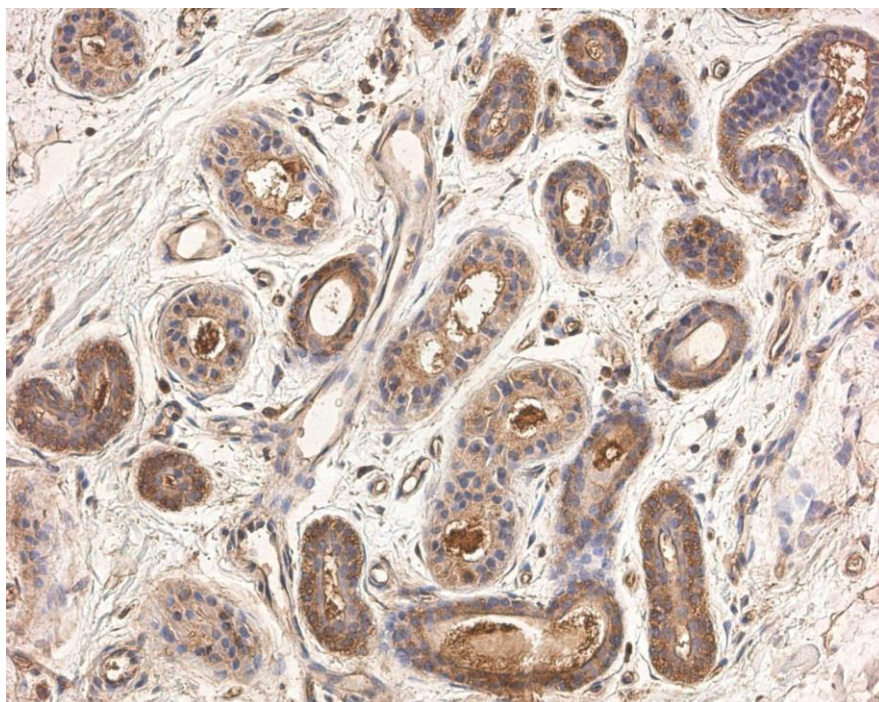
3.39. attēls. 69 gadus veca psoriāzes pacienta ādā ar plašu ķermeņa virsmas bojājumu redzama daudzu (+++) *TNF- α* -saturu šūnu klātbūtne gan epidermā, gan dermā. *TNF- α* IMH, $\times 250$



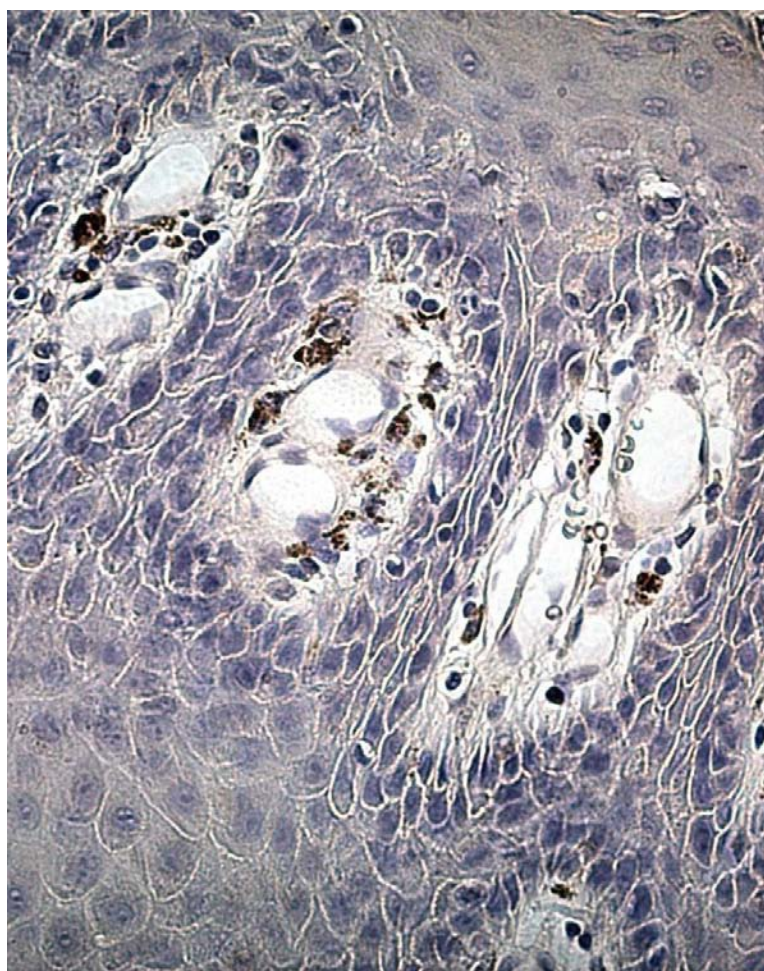
3.40. attēls. 38 gadus veca psoriāzes pacienta ar 6 mēnešus ilgu slimības anamnēzi, taču ļoti smagu un plašu ādas bojājumu skartā ādā dermā redzamas ļoti daudz (++++ *TNF- α* -saturošas saistaudu un iekaisuma šūnas. Epidermas vidējā daļā atrodamas faktora pozitīvas citolemmas. *TNF- α IMH*, $\times 250$



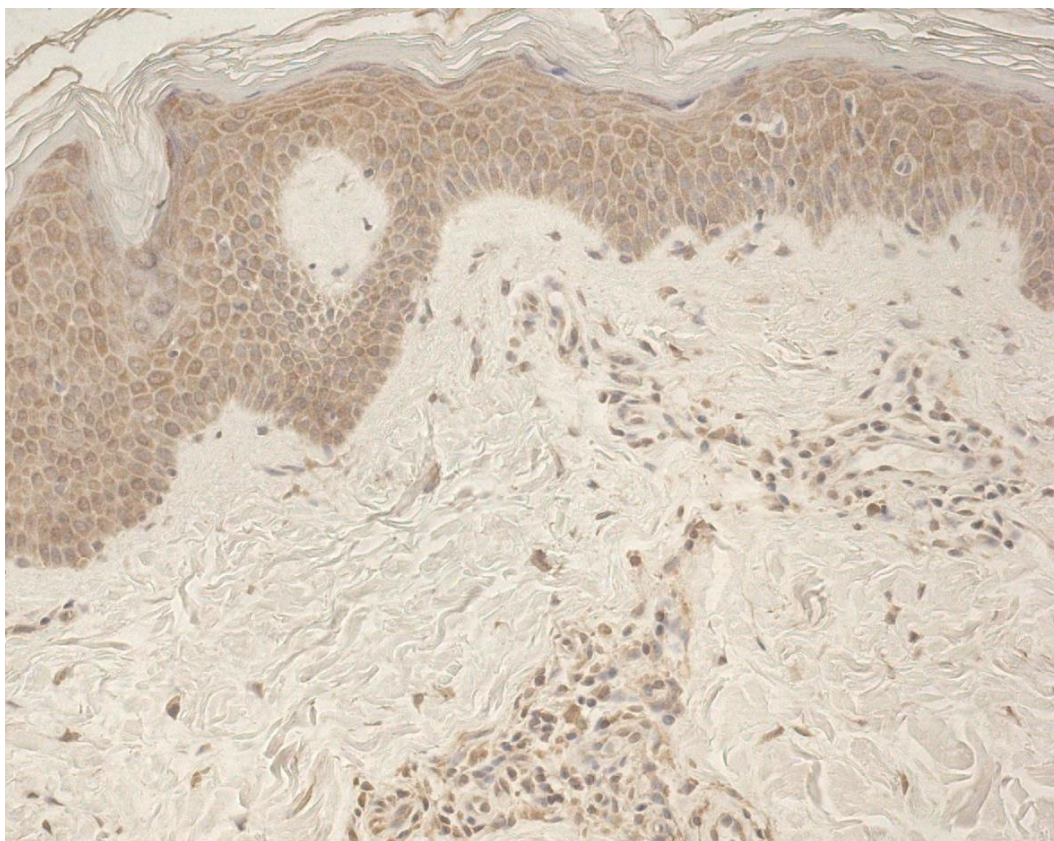
3.41. attēls. 51 gadu veca psoriāzes pacienta ar ilgstošu slimības anamnēzi dermā redzams iekaisuma infiltrāts ar daudzām (+++ *TNF- α* -saturošām šūnām. *TNF- α IMH*, $\times 250$



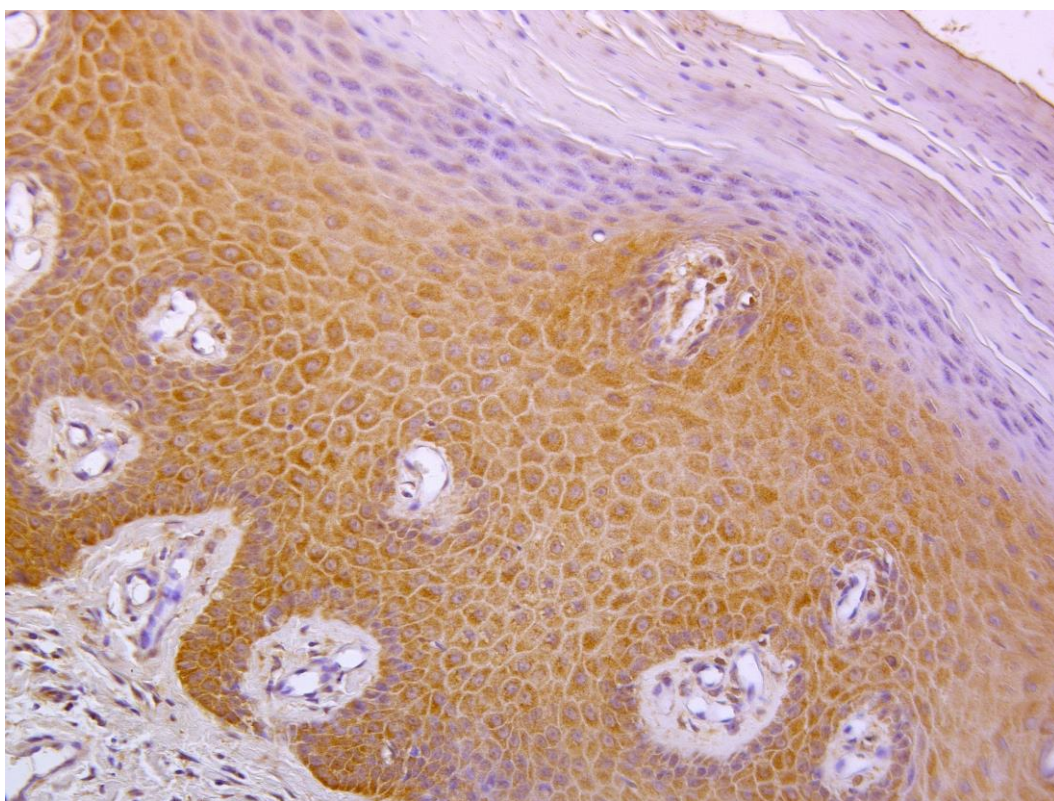
3.42. attēls. Bagātīga *TNF-α* atradne daudzu (+++) ekrīno sviedru dziedzeru glandulocītos 18 gadus veca psoriāzes pacienta ādā. *TNF-α IMH*, × 250



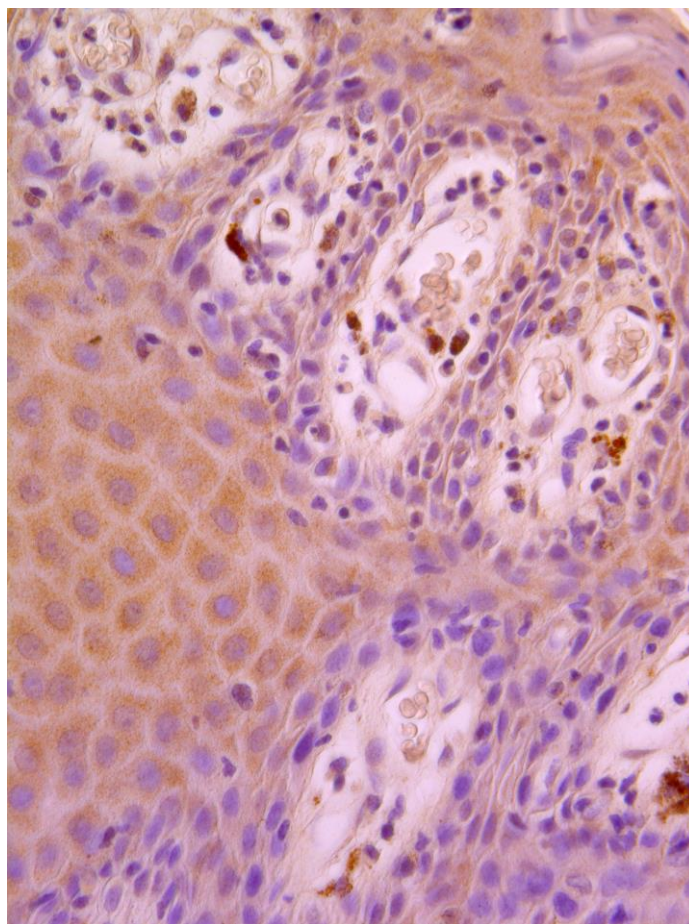
3.43. attēls. Perivaskulāras *IL-1α*-saturušas iekaisuma šūnas 36 gadus veca psoriāzes pacienta ādā. *IL-1α IMH*, × 400



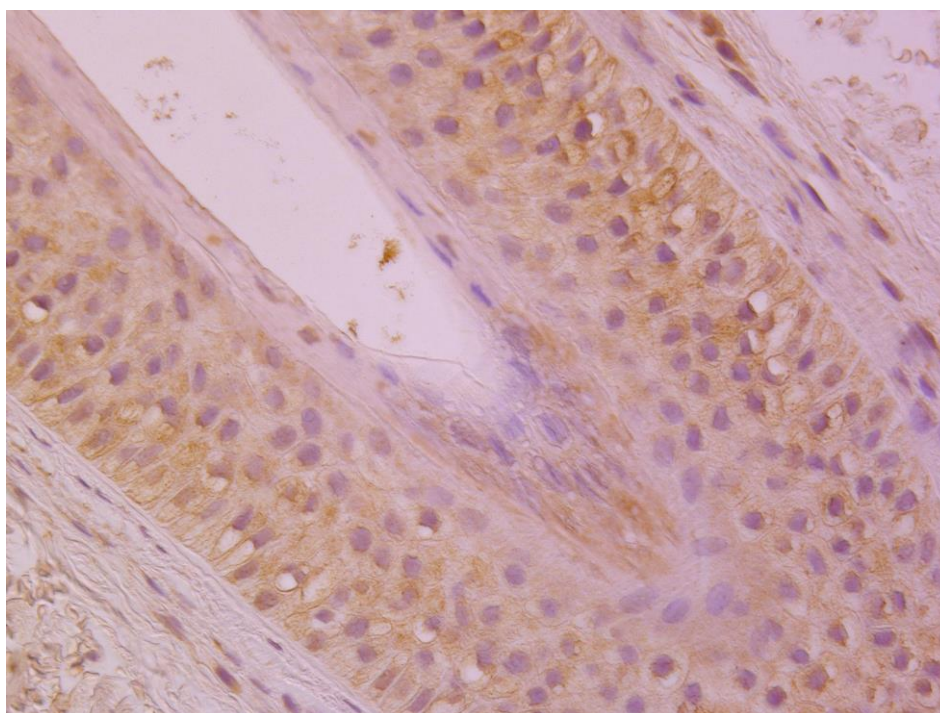
3.44. attēls. 65 gadus veca psoriāzes pacienta epidermā redzami ļoti daudz (++++ *IL-6*-saturuši keratinocīti. Vienlaikus arī dermas saistaudos iekaisuma infiltrātu šūnas satur *IL-6*.
IL-6 IMH, × 200



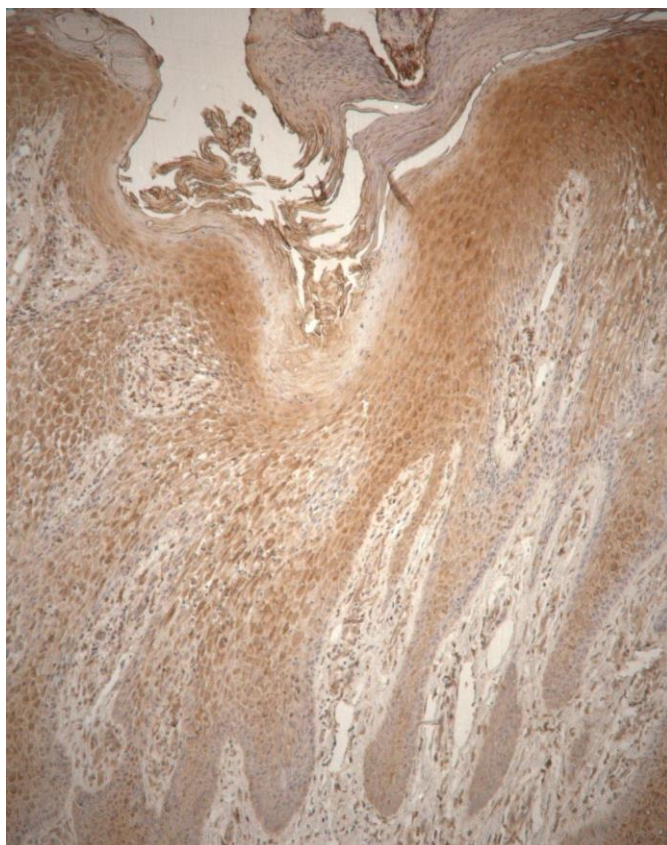
3.45. attēls. 68 gadus veca psoriāzes pacienta ādā atrodami ļoti daudz (++++ *IL-6*-saturuši keratinocīti epidermas bazālajā un dzeloņainajā slānī. *IL-6* IMH, × 200



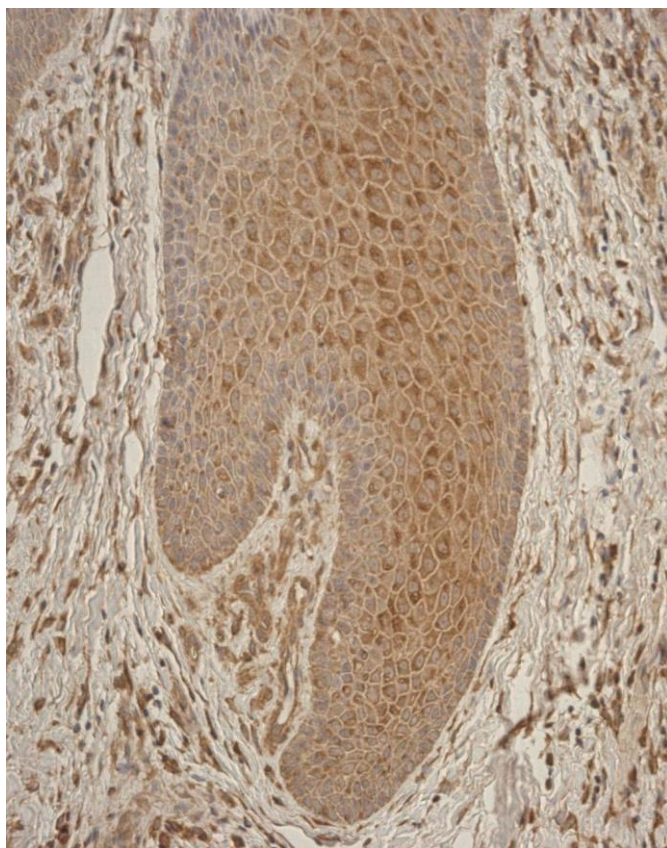
3.46. attēls. 36 gadus veca psoriāzes pacienta ādas saistaudu daļā perivaskulāri novietotas vidēji daudz (++) *IL-6*-saturošas iekaisuma šūnas. Arī daudzi (+++) epidermas keratinocīti uzrāda *IL-6* klātbūtni. *IL-6* IMH, × 400



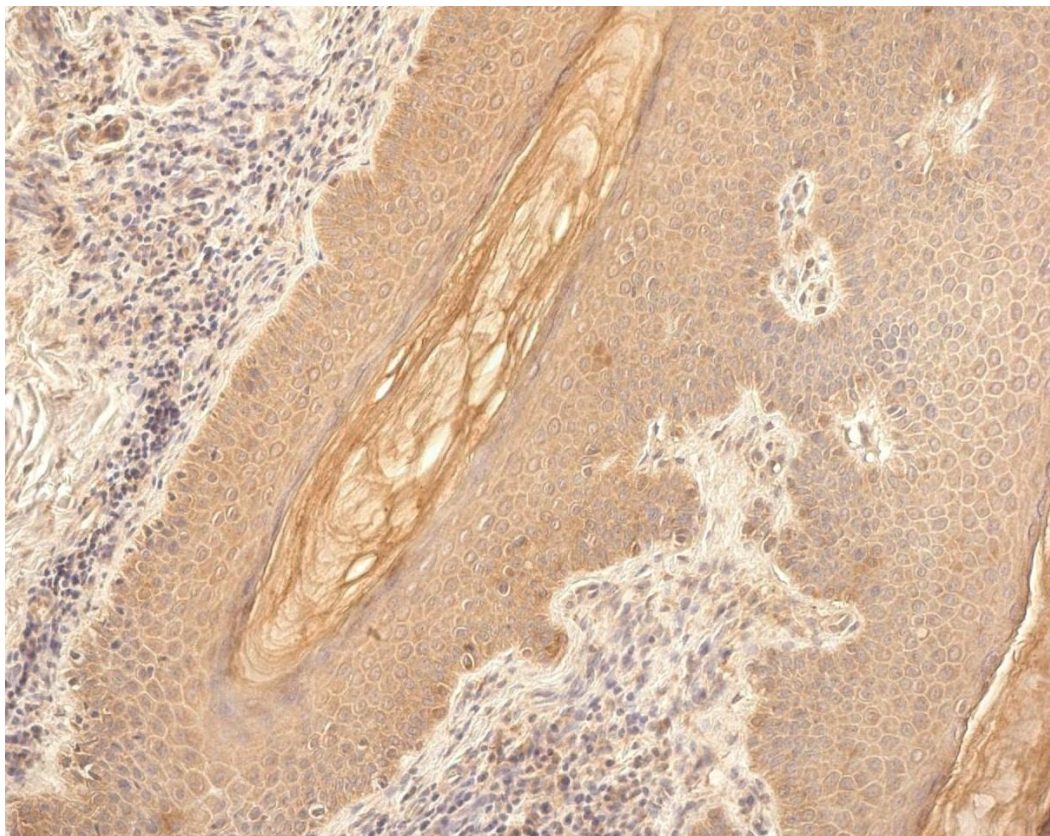
3.47. attēls. 19 gadus vecas psoriāzes pacientes ādā daudz (+++) *IL-6*-saturošas šūnas redzamas mata folikula sienā, galvenokārt, ārējā epitēlija makstī. *IL-6* IMH, × 400



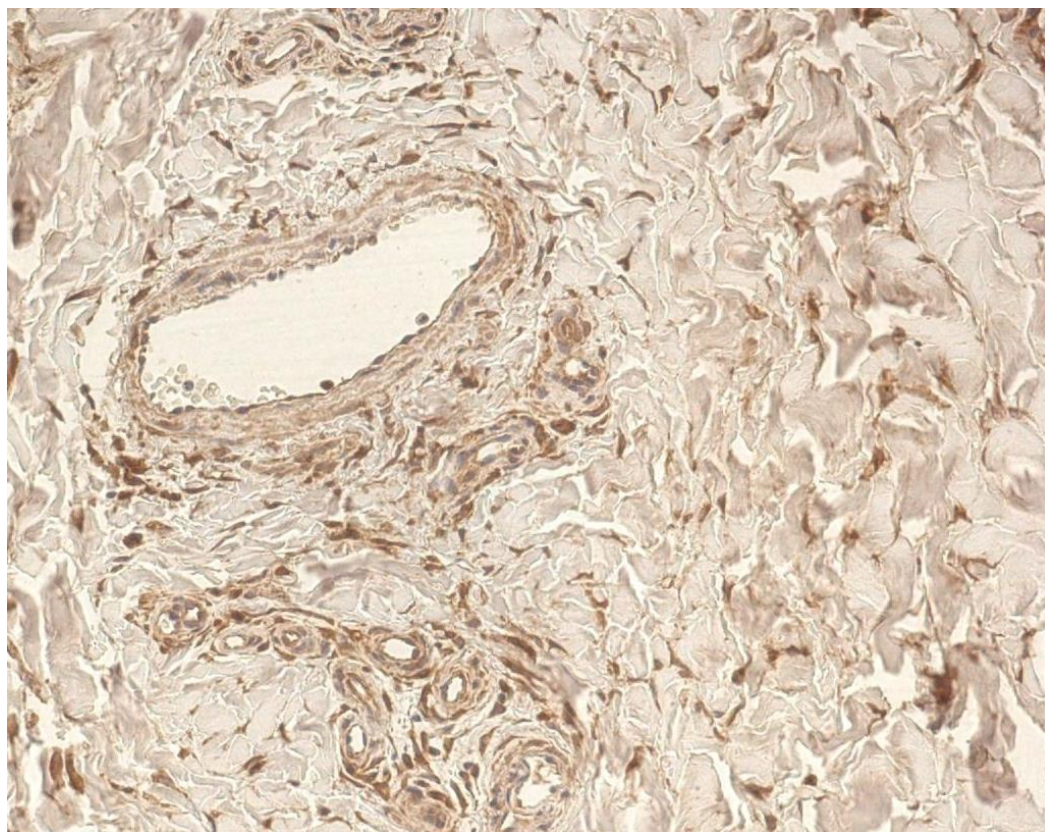
3.48. attēls. 40 gadus vecas psoriāzes pacientes ādas morfoloģiski izmainītā epidermā redzami ļoti daudz (++++) *IL-8*-saturuši keratinocīti. *IL-8 IMH*, × 100



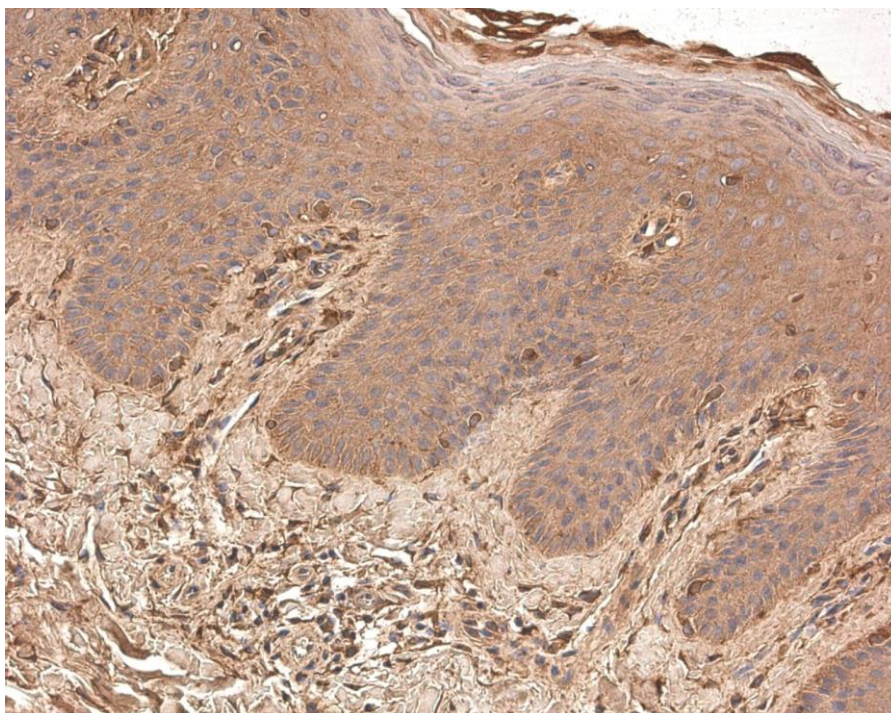
3.49. attēls. Bagātīga *IL-8*-saturušu keratinocītu atradne 40 gadus vecas psoriāzes pacientes ādā, kā arī ļoti daudz (++++) *IL-8*-saturušas šūnas redzamas dermas saistaudos. *IL-8 IMH*, × 250



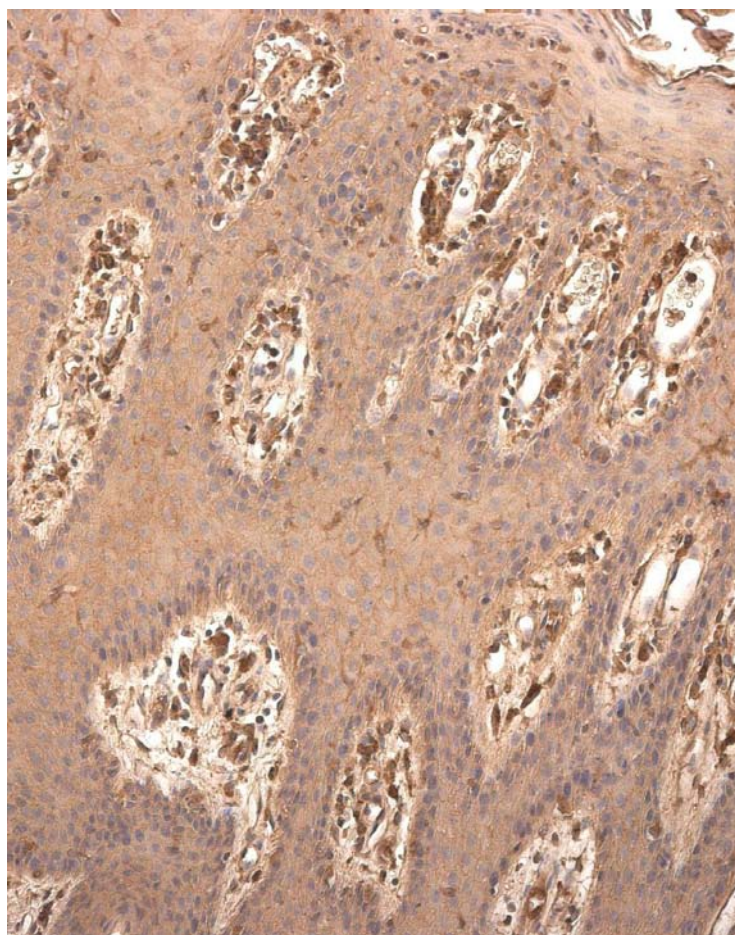
3.50. attēls. Bagātīga *IL-8*-saturušu šūnu klātbūtne mata folikula sieniņā un to aptverošajos saistaudos esošajā iekaisuma infiltrātā 47 gadus veca psoriāzes pacienta ādā. *IL-8 IMH*, × 200



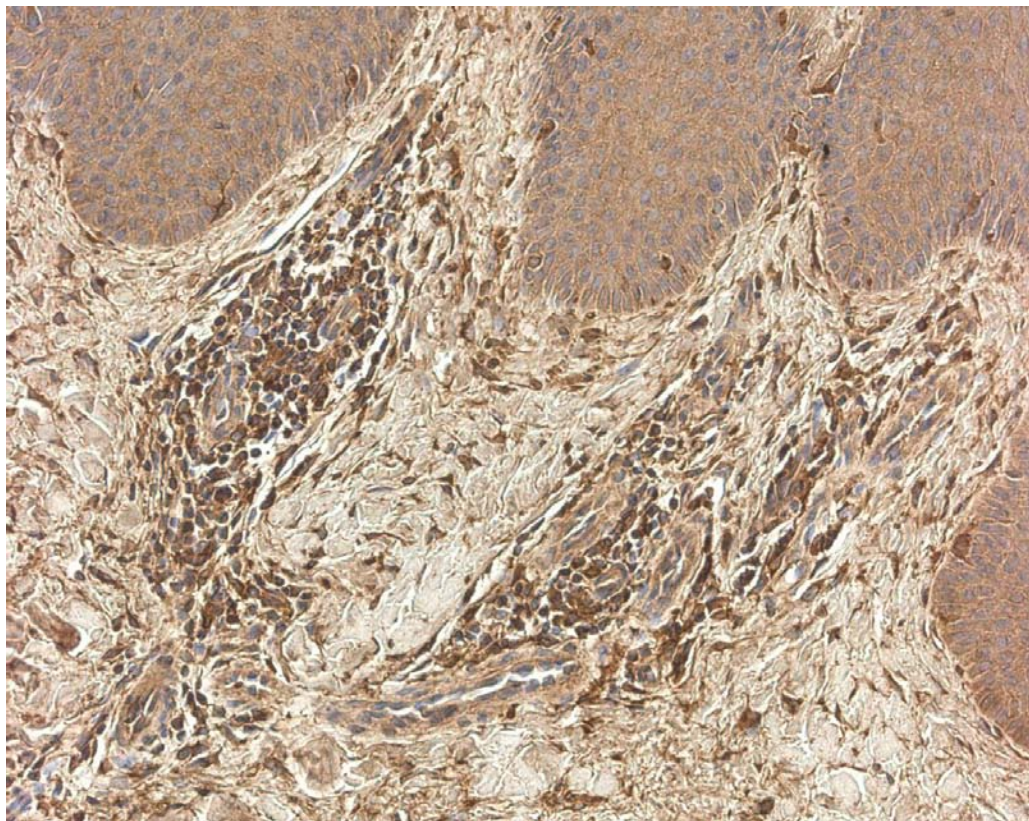
3.51. attēls. 40 gadus vecas psoriāzes pacientes ādas dermas tīklainajā slānī perivaskulāri redzamas daudz (+++) *IL-8*-saturušas šūnas. *IL-8 IMH*, × 200



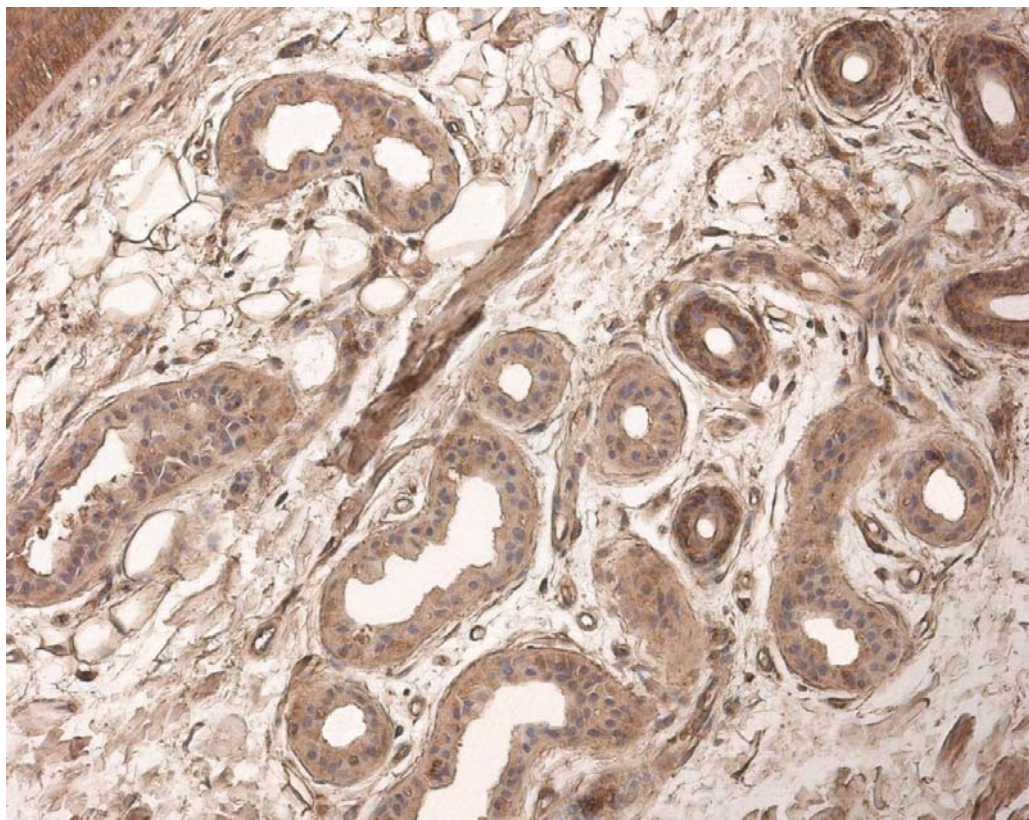
3.52. attēls. 43 gadus vecam psoriāzes pacientam ar 40 gadus ilgu slimības anamnēzi un plašu ķermeņa virsmas laukuma bojājumu redzami ļoti daudz (+++++) *MMP-2*-saturīgi keratinocīti epidermā un vienlaicīga *MMP-2*-saturīgu šūnu pārpilnība dermā. *MMP-2* *IMH*, × 250



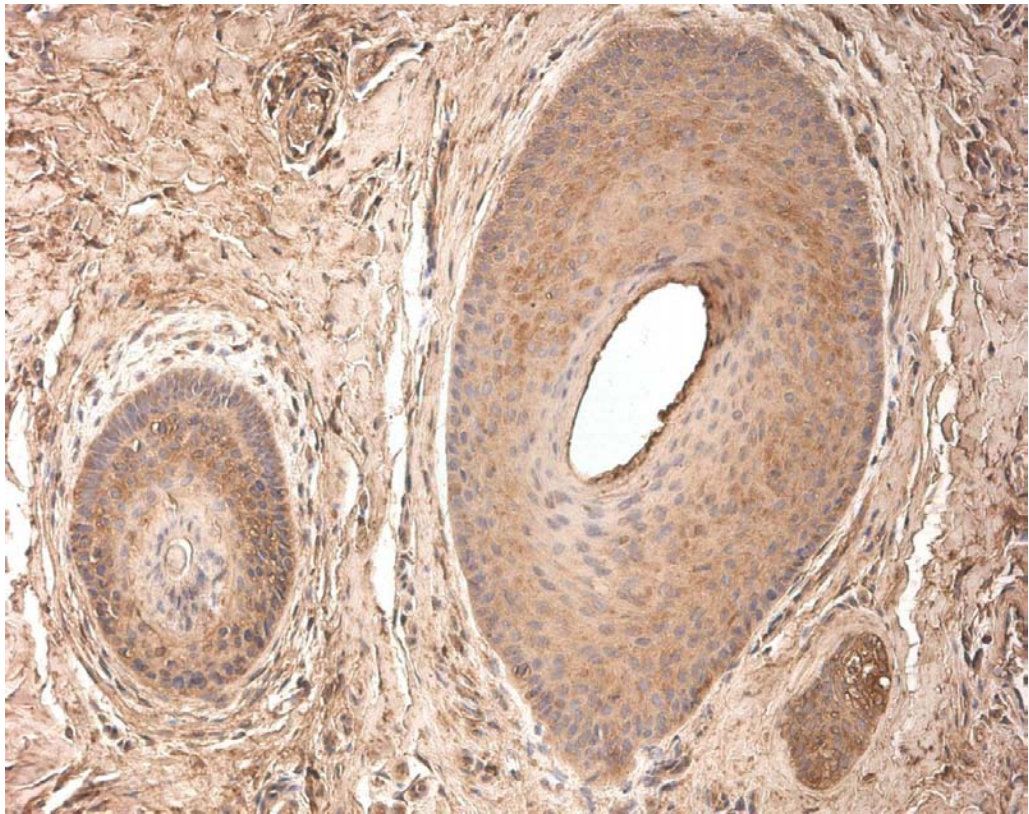
3.53. attēls. Visi epidermas keratinocīti satur *MMP-2* un ļoti daudz (+++++) *MMP-2*-saturīgas iekaisuma šūnas atrodas dermā 26 gadus veca psoriāzes pacienta ādā. *MMP-2* *IMH*, × 200



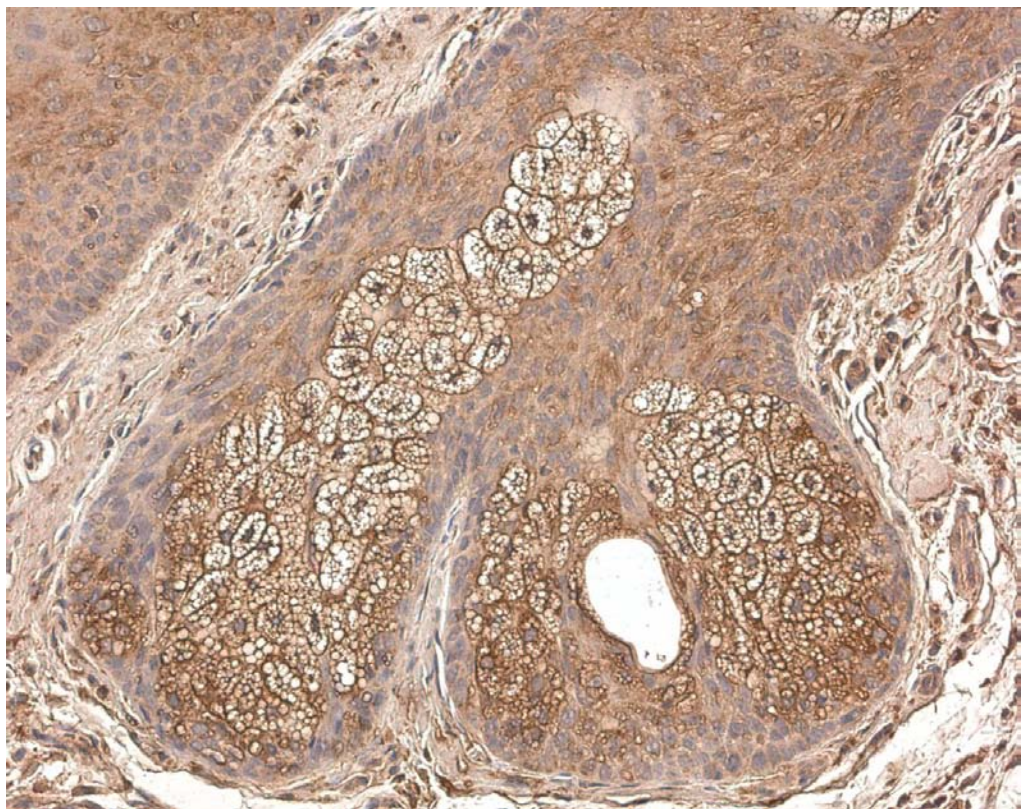
3.54. attēls. 40 gadus vecam psoriāzes pacientam ar vienu gadu ilgu slimības anamnēzi dermā perivaskulāri iekaisuma šūnu infiltrāti bagātīgi satur MMP-2. MMP-2 IMH, $\times 250$



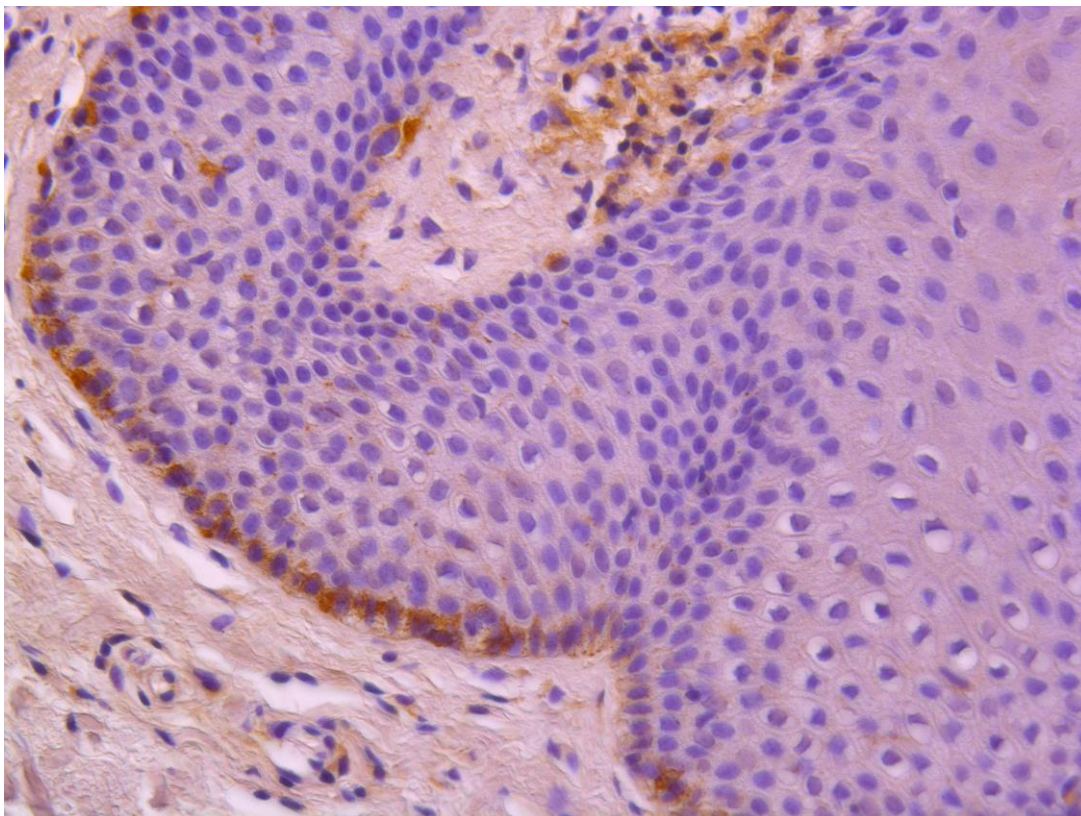
3.55. attēls. 18 gadus veca psoriāzes pacienta ādas paraugā, kas iegūts no ilgstoša slimības skarta rajona uz apakšstilba, redzami ļoti daudz (++++), ekrīno sviedru dziedzeru MMP-2-saturoši glandulocīti. MMP-2 IMH, $\times 200$



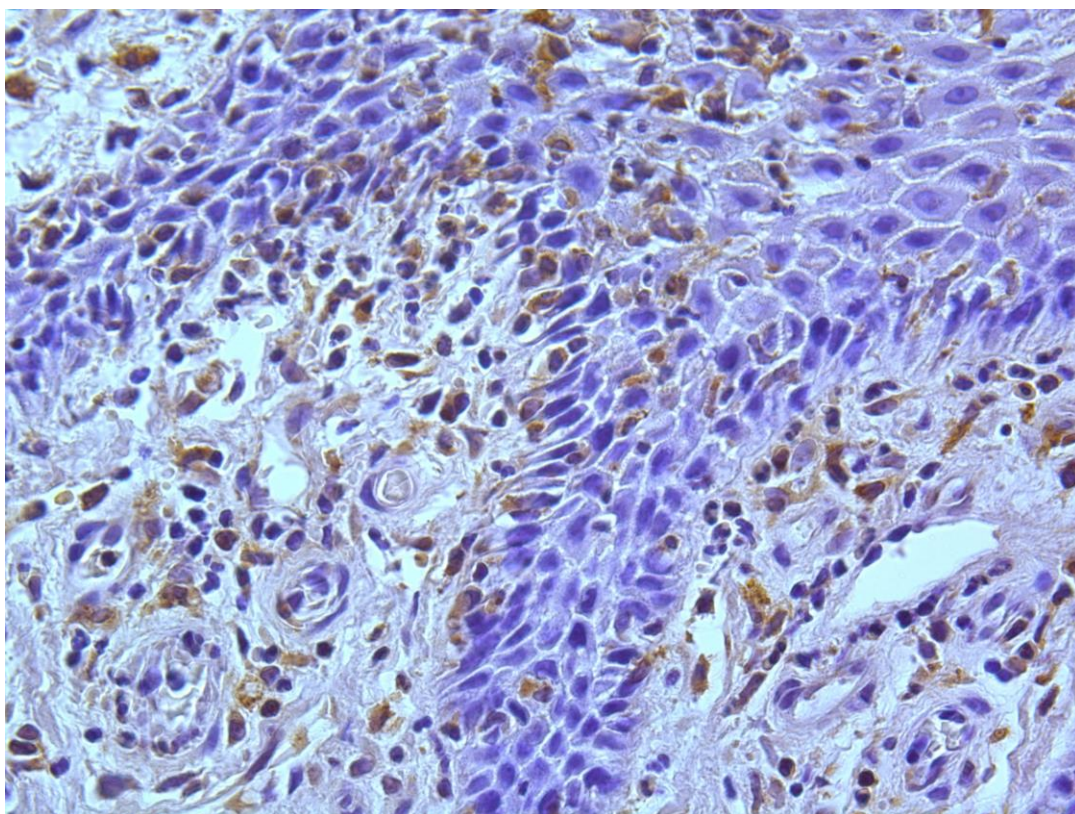
3.56. attēls. 69 gadus veca psoriāzes pacienta ar plašu ķermeņa virsmas bojājuma laukumu ādā matu folikula sienā redzamas daudz (+++) *MMP-2*-saturošas šūnas. *MMP-2* *IMH*, × 200



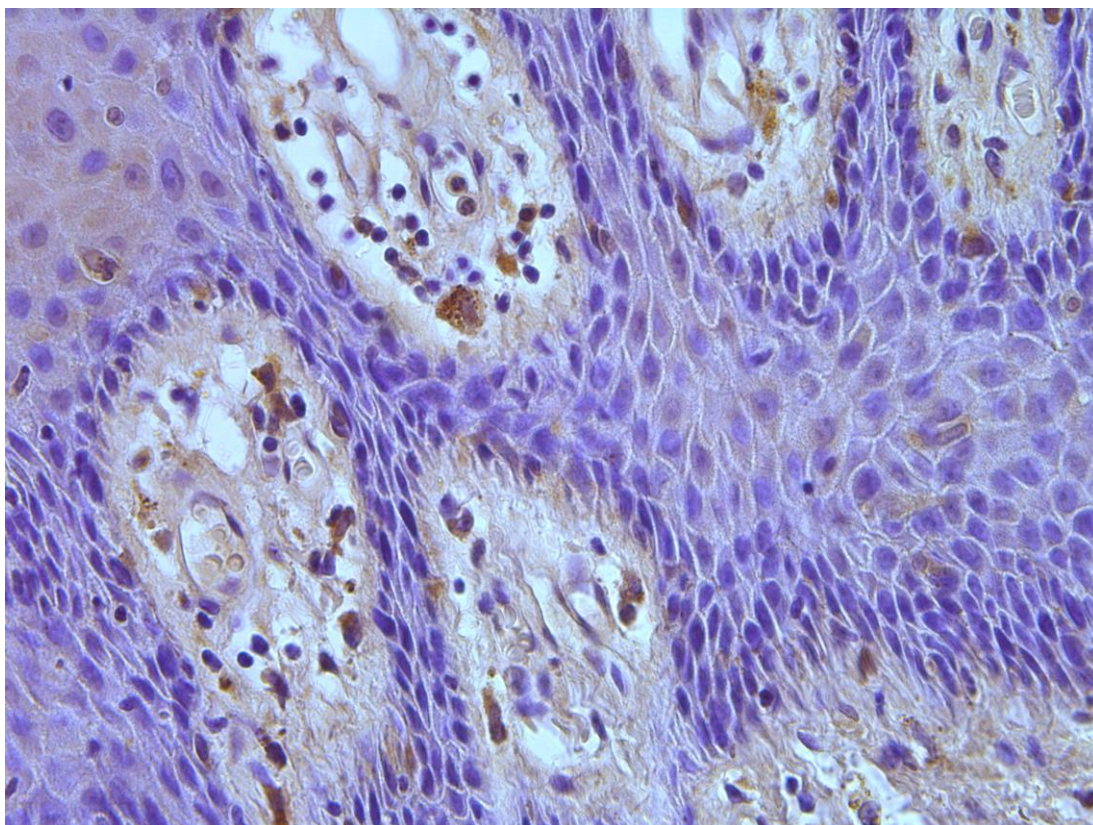
3.57. attēls. 18 gadus veca psoriāzes pacienta ādas paraugā, kas iegūts no ilgstoša iekaisuma skarta rajona uz apakšstilba, atrodami ļoti daudz (++++), tauku dziedzeru *MMP-2* pozitīvi glandulocīti. *MMP-2* *IMH*, × 250



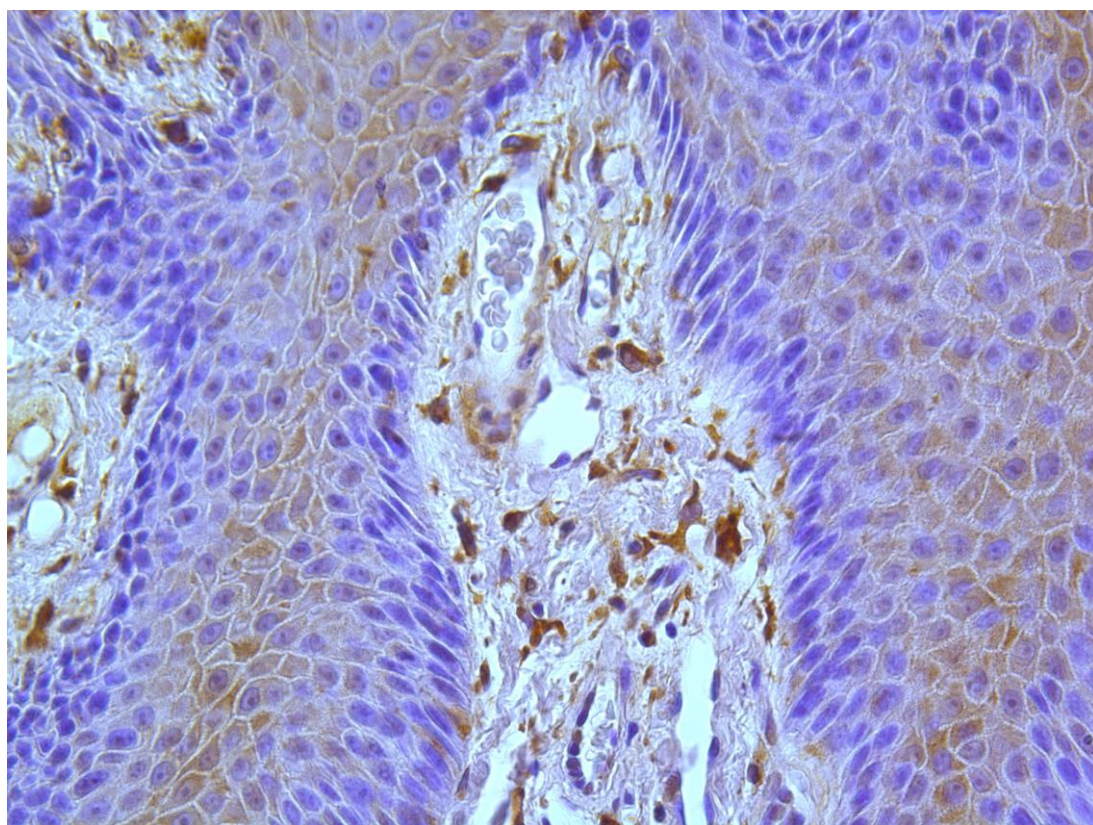
3.58. attēls. 43 gadus veca psoriāzes pacienta epidermā *TIMP*-2-saturoši bazālie keratinocīti.
TIMP-2 IMH, × 400



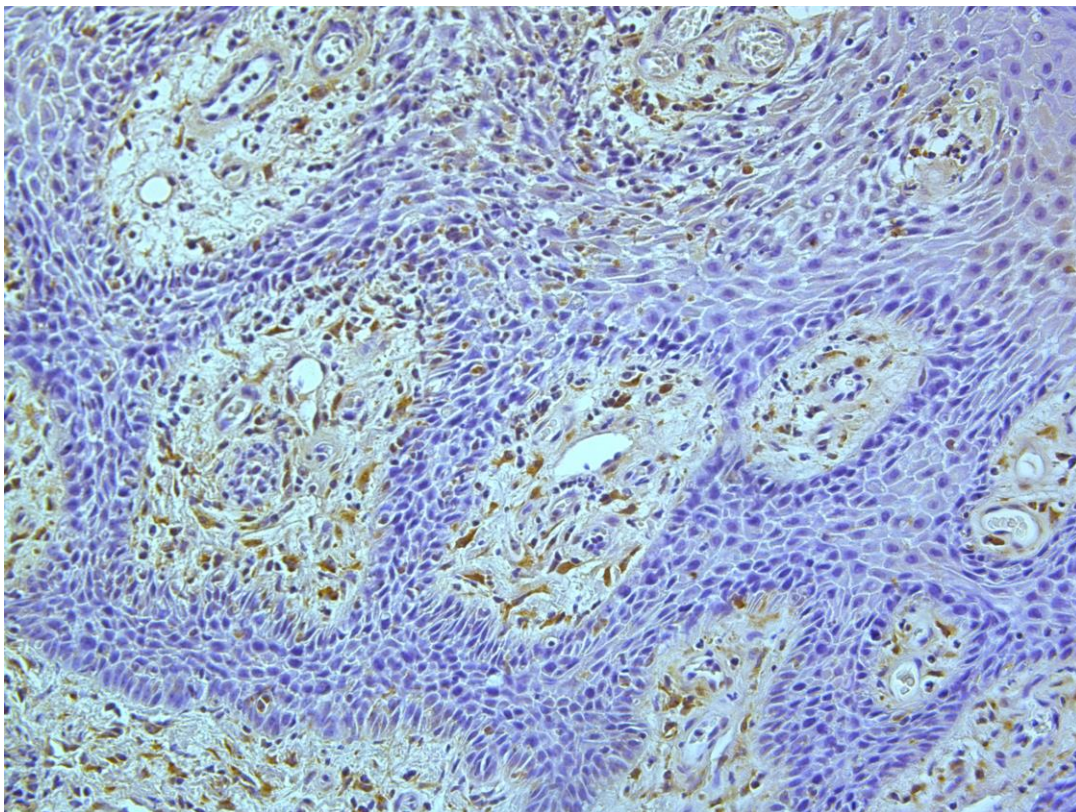
3.59. attēls. 36 gadus vecas psoriāzes pacientes ar 1 mēnesi ilgu slimības anamnēzi ādā
gan dermā, gan epidermā daudz (+++) rezidējošās iekaisuma šūnas satur *TIMP*-2.
TIMP-2 IMH, × 400



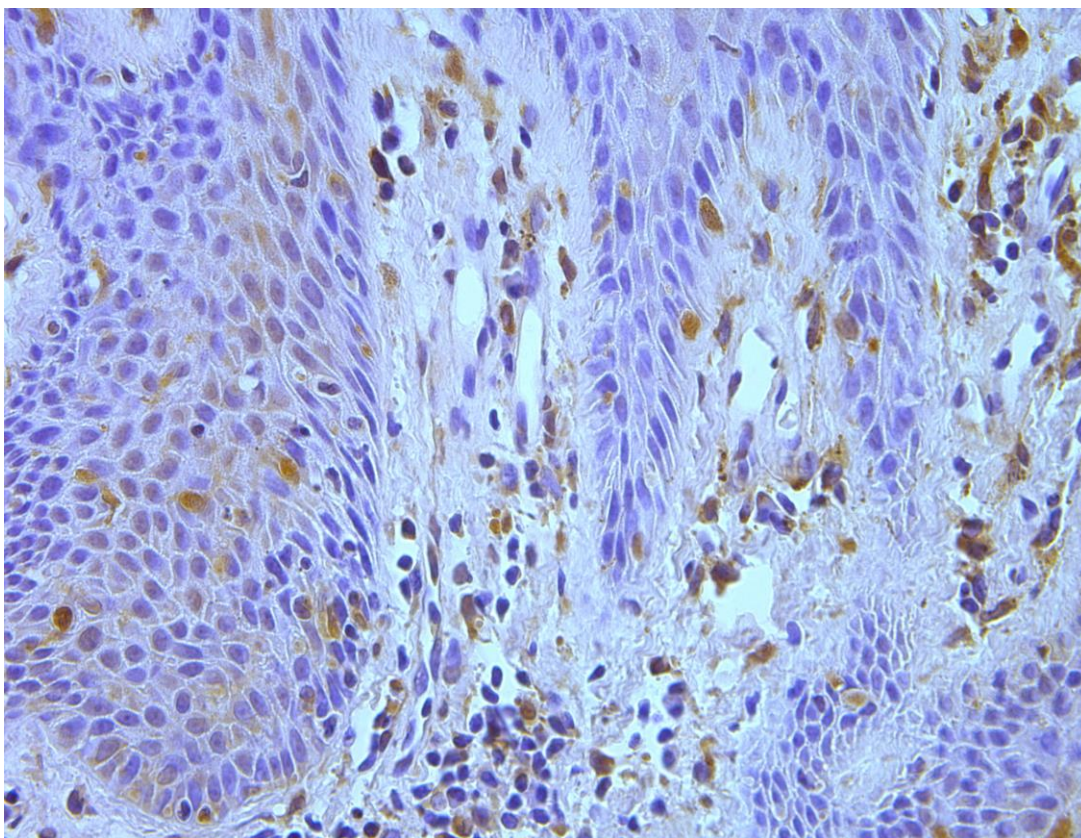
3.60. attēls. **Dermas saistaudos redzamas vidēji daudz (++) *TIMP-2*-saturošas iekaisuma šūnas 36 gadus vecam psoriāzes pacientam. *TIMP-2* IMH, × 400**



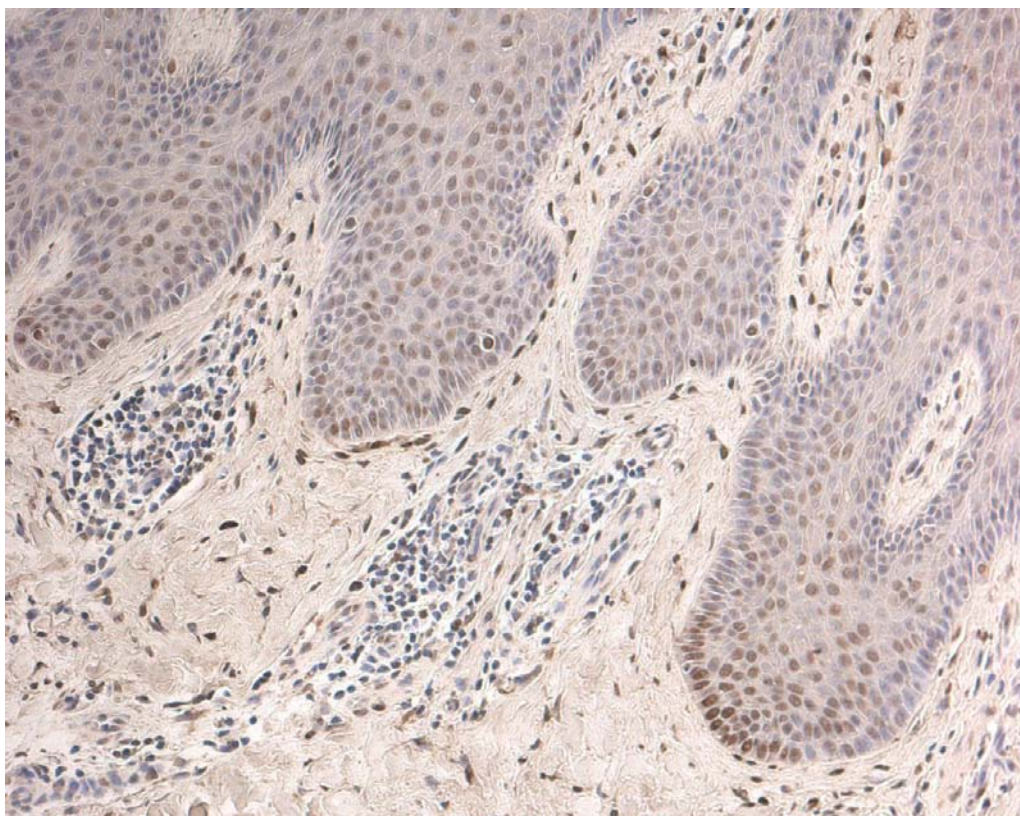
3.61. attēls. **18 gadus veca psoriāzes pacienta ādā epidermā perēklļveidīgi novietoti vidēji daudz (++) *TIMP-4*-saturōši keratinocīti, galvenokārt, dzeloņainajā slānī. Vienlaikus atrodama arī bagātīga *TIMP-4*-saturōšo šūnu klātbūtne saistaudos. *TIMP-4* IMH, × 400**



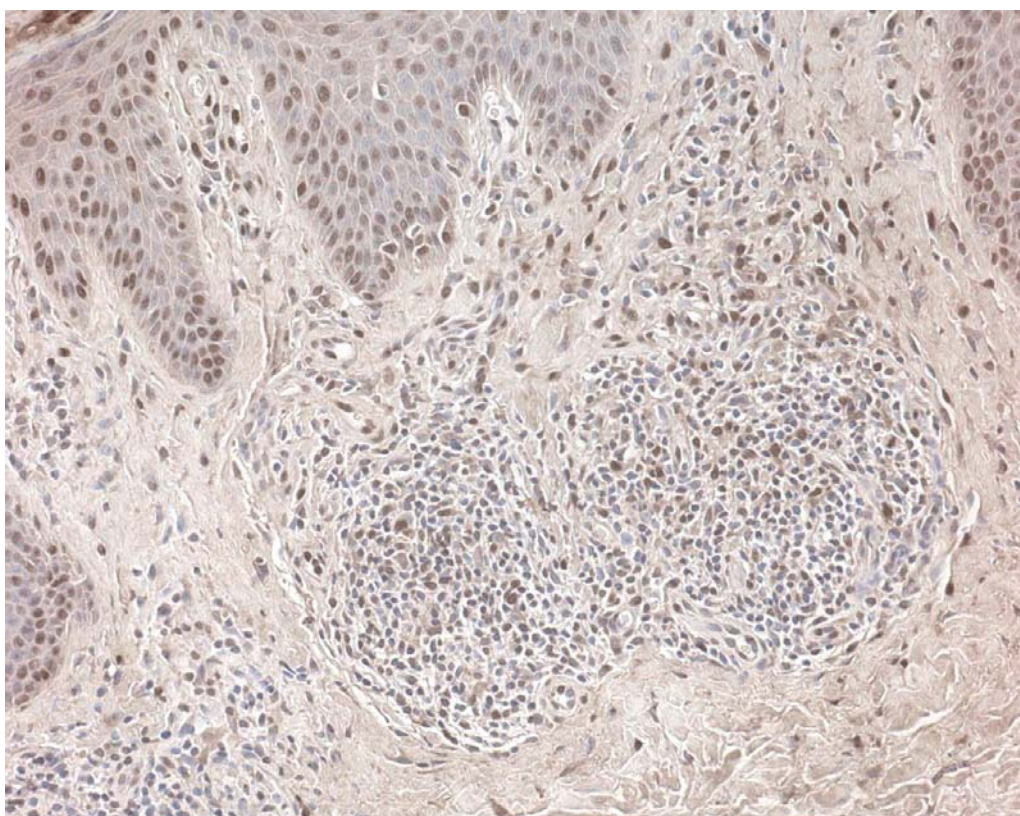
3.62. attēls. Ļoti daudz (++++ *TIMP-4*-saturōši fibroblasti un iekaisuma šūnas 36 gadus vecas psoriāzes pacienta ar 1 mēnesi ilgu slimības anamnēzi dermā. *TIMP-4* IMH, × 200



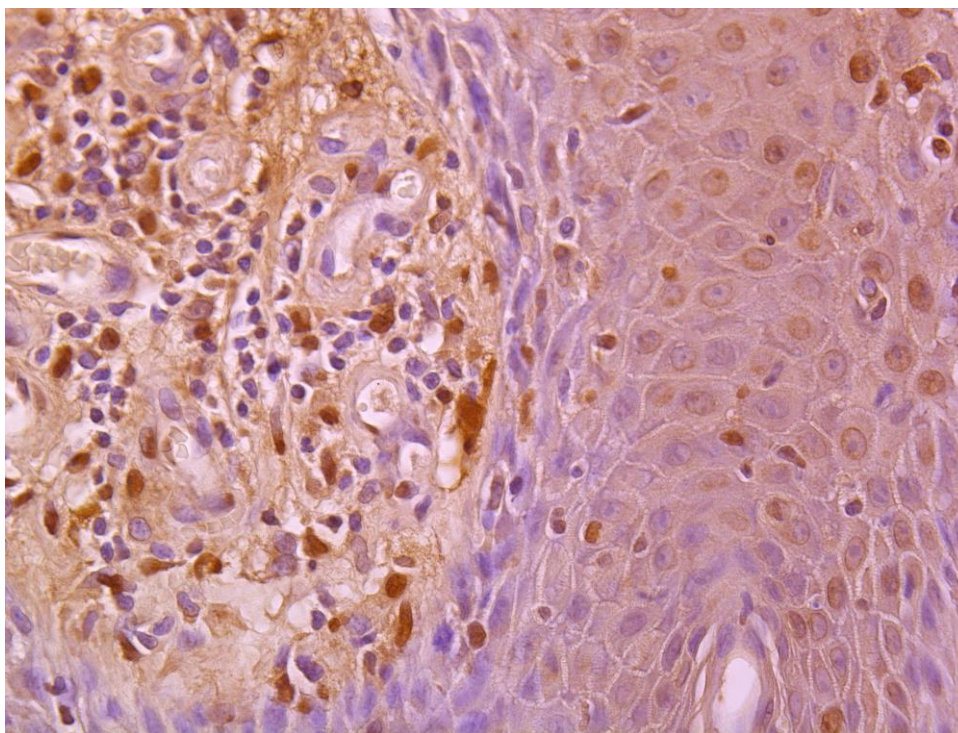
3.63. attēls. Daudz (+++) *TIMP-4*-saturōšas šūnas redzamas 36 gadus veca psoriāzes pacienta ādā. Šūnas reprezentē gan epidermas keratinocītus, gan dermas fibroblastus un iekaisuma šūnas. *TIMP-4* IMH, × 400



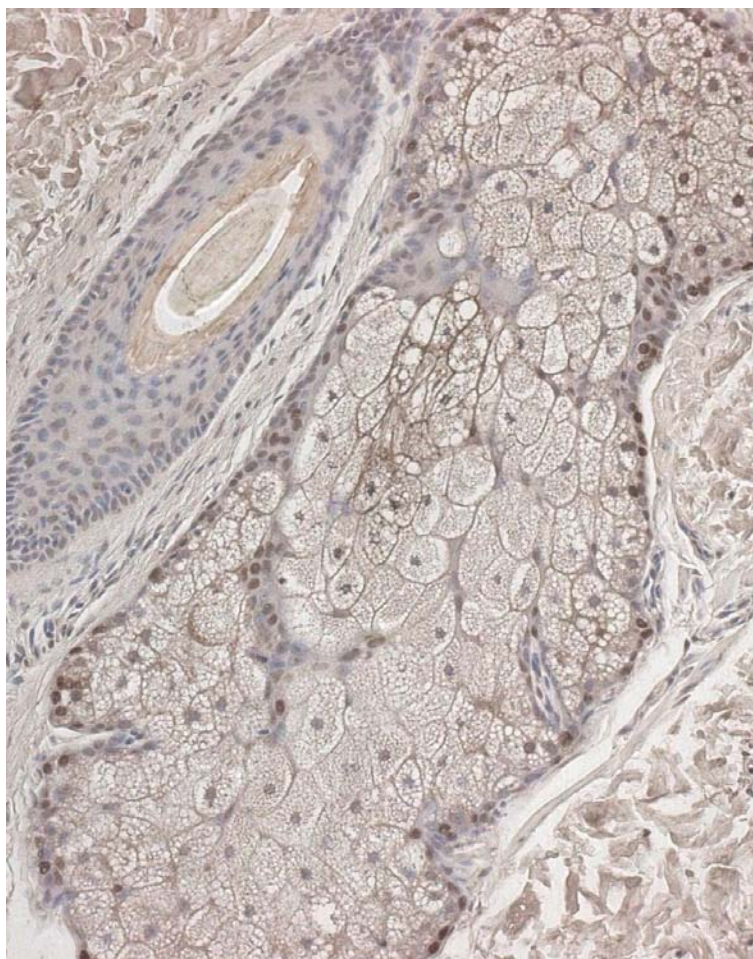
3.64. attēls. 40 gadus veca psoriāzes pacienta ādā redzami apoptotiski keratinocīti epidermā, kas īpaši ir izteikti bazālajā slānī. *TUNEL*, $\times 200$



3.65. attēls. 19 gadus veca psoriāzes pacienta ādā redzamas daudz (+++) apoptotiskas iekaisuma šūnas dermas perēkļveida iekaisuma infiltrātos. Vienlaicīgi arī daudz (+++) apoptotiski keratinocīti epidermā. *TUNEL*, $\times 200$



3.66. attēls. 30 gadus veca psoriāzes pacienta ādā atrodami daudz (+++) apoptotiski keratinocīti un iekaisuma šūnas. *TUNEL*, × 400



3.67. attēls. Vidēji daudz (++) apoptotiski tauku dziedzeru glandulocīti un mata folikula ārējās epitēlija maksts šūnas 19 gadus vecai psoriāzes pacientei. *TUNEL*, × 200

PIELIKUMS II

1. pielikums

RSU Ētikas komitejas lēmums

Veidlapa Nr E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
5. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs

Pieteikuma iesniedzējs: Dr. Elga Možvika
RSU doktorante

Pētījuma nosaukums: Cilvēka dabīgie ādas antibiotiķi – pērtīdi pacientiem ar psoriāzi.

Iesniegšanas datums: 01.09.2009.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids: literatūras analīze par aplūkojamo jautājumu un psoriāzes pacientu ādas biopsijas materiālu imūnhistohīmiska apstrāde un izmeklēšana.

(X) Pētījuma populācija: pacienti, kuriem diagnosticēta psoriāze

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

1. Anketas paraugs
2. SIA „J.Ķīsis” vadības piekrišana pētījuma veikšanai

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 10.09.2009.

SIA „J. Kīsis” vadības piekrišana pētījuma veikšanai



SIA „J. Kīsis” atļauja

Dodu atļauju dr. Elgai Možeikai petnieciskā darba „Cilvēka dabīgie ādas antibiotiķi – poppīdi pacientiem ar psoriāzi” ietvaros izmantot SIA „J. Kāsis” psoriāzes pacientu datus un ādas biopsijas materiālu. Tiek garantēta pētījumā iesaistīto pacientu piekrišana, visiem iesaistītajiem pacientiem nodrošināta anonimitāte, pētījums atbilst biomedicīnisko pētījumu ētikas principiem. Papildus audu materiāls pētījumā iesaistītajiem pacientiem netiks ņemts, pētījumā izmantotie ādas biopsijas materiāli tiks iegūti no biopsijas materiāla, kas ņemts pacienta diagnozes patoloģihistoloģiskai precizēšanai, medikamentozās terapijas nozīmēšanai un tālāk tiks papildus izmeklēti pētījuma ietvaros.

Asoc. prof. Janis Kīsis

Rīgā, 27.07.2009.



SIA "J. B. SIA"
LV40002012540
Elektroforēta 32, Rīga, LV-1011, Latvija
SIA "J. B. SIA" Uzdevums UNLALV2X
Kontakts: +371 2611 1111



Informētas pacienta piekrišanas dalībai pētījumā veidlapa

Esmu saņēmis informāciju, kas man ir dota par šo pētījumu. Ādas biopsijas paraugi tiks paņemti diagnostiskos nolūkos, lai precizētu diagnozi, diferencāldiagnozi, nozīmētu medikamentozu terapiju. Pētījuma ietvaros tiks veikta imūnhistoķīmiskā analīze, kas dos papildus informāciju par saslimšanu un tās norisi. Es saprotu, ka jebkura mani identificējoša informācija būs konfidenciāla, un ka visi mani ādas biopsijas paraugi būs kodēti. Es apzinos, ka es jebkurā brīdī bez paskaidrojumiem varu pārtraukt piedalīšanos pētījumā, zinot, ka tas neietekmēs manu turpmāko ārstēšanos. Zinu, ka šādā gadījumā mani nodotie ādas biopsijas paraugi, veselības stāvokļa apraksts un jebkura mani identificējoša informācija tiks iznīcināta.

Es piekrītu, ka manus ādas biopsijas paraugus izmanto slimības diagnostikā, izvērtējot arī imūnhistoķīmiski. Es saprotu, ka ādas biopsijas izmeklēšana nerada risku manai veselībai, kas man ir izskaidrots.

Es **PIEKRĪTU/NEPIEKRĪTU**, ka manas ādas biopsijas analīzes rezultātus saņemšu ārstējošais ārsts. (nevajadzīgo nosvītrot)

Gadījumā, ja manas ādas biopsijas imūnhistoķīmiskajos pētījumos tiks atklāta informācija par kādu man līdz šim nezināmu apdraudējumu manai un/vai manu radnieku veselībai (vajadzīgo atzīmēt):

- ☐ Es piekrītu, ka man tiek paziņota šī informācija;
- ☐ Es piekrītu, ka man tiek paziņota šī informācija, tikai tajos gadījumos, ja atklātais risks veselībai ir novēršams vai slimība ārstējama;
- ☐ Es nepiekrītu saņemt nekādu papildus informāciju.

Es **PIEKRĪTU/NEPIEKRĪTU**, ka ar maniem ādas biopsijas paraugiem tiks (nevajadzīgo nosvītrot) veikti imūnhistoķīmiskie pētījumi (vajadzīgo atzīmēt):

- ☐ Pēc pētnieku ieskatiem bez jebkādiem ierobežojumiem;
 - ☐ Ierobežotā apjomā (uzrakstīt izpēti ierobežojumus):
-

Ādas biopsijas materiāla donors (nepieciešamības gadījumā viņa aizbildnis vai aizgādnis)

Vārds un uzvārds (drukātiem burtiem) _____

Paraksts _____

Datums (diena, mēnesis, gads) _____

Galvenais apstrādātājs vai autorizētais apstrādātājs

Vārds un uzvārds (drukātiem burtiem) _____

Paraksts _____

Datums (diena, mēnesis, gads) _____

Apstiprinu, ka esmu informējis pacientu par šo pētījumu

Psoriāzes pacientu izvērtēšanas anketa

Pacienta iniciāļi: _____

Dzimums, vecums: _____

Īss apraksts par anamnēzi, makroskopisko izskatu:

Saslimšanas ar psoriāzi ilgums: _____

Saņemtā terapija psoriāzes ārstēšanai – lokālā (t. sk. mitrinoši ādas kopšanas līdzekļi) un sistēmiskā:

Sauļošanās anamnēze (dabiskā saule, solārija apmeklējums):

Pēdējā mēneša laikā lietotie medikamenti (antibiotiku lietošana):

Citas saslimšanas anamnēzē vai pašlaik esošas hroniskas slimības – iekaisīgas zarnu slimības, autoimūnas slimības, cukura diabēts, smaga kardiovaskulāra slimība, onkoloģiskas saslimšanas, aknu saslimšanas.:

Ādas biopsijas rezultāti:

Psoriāzes smaguma pakāpes izvērtēšana PASI
(Psoriāzes bojājuma plašuma un izteiktības indekss) punktu sistēmā veidlapa

1. Skartais laukums (A)

Segums	Punkti
0 %	0
< 10 %	1
10–29 %	2
30–49 %	3
50–69 %	4
70–89 %	5
90–100 %	6

Atsevišķi jāvērtē galva (H), rokas (A), rumpis (T), kājas (L).

2. Smagums

Smagums	Punkti
Nekāds	0
Neliels	1
Mērens	2
Smags	3
Maksimāls	4

Atsevišķi jāvērtē **eritēma (E)**, **indurācija (I)** un **deskvamācija (D)** 4 dažādām zonām – galva, kājas, rumpis, rokas.

$$\text{PASI} = 0,1 \times (E_H + I_H + D_H) \times A_H + 0,2 \times (E_A + I_A + D_A) \times A_A + 0,3 \times (E_T + I_T + D_T) \times 0,4 \times (E_L + I_L + D_L) \times A_L.$$

PROTOKOLS

PACIENTS _____ datums: _____

1. Skartais ādas laukums

Galva	
Rokas	
Rumpis	
Kājas	

2) Indurācija

Galva	
Rokas	
Rumpis	
Kājas	

2. Slimības smagums**1) Eritēma**

Galva	
Rokas	
Rumpis	
Kājas	

3) Deskvamācija

Galva	
Rokas	
Rumpis	
Kājas	

PASI = _____

