

5. Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C, et al: Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? *Cancer Treat Rev* 40:1089–1095, 2014.
6. Macrinici V., Romond E. Clinical updates on EGFR/HER targeted agents in early-stage breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2010; 10 (Suppl. 1): E38-46
7. Dowsett M., Allred C., Knox J. et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(7): 1059-65
8. Hammond M.E., Hayes D.F., Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134(7): e48-72.
9. Микроскопическое исследование биопсийного и операционного материала. Краткий справочник /Н. Рехтман, М.К. Бэйн, Дж.А. Бишоп; пер. с англ. под ред. Ю.А. Криволапова. - М.: Практическая медицина, 2021. — 300 с.: ил.
10. Основи патології за Роббіноном і Кумаром : пер. 11-го вид. / Віней Кумар, Абдул К. Аббас, Джон К. Астер та інш. 0-72 наук. ред. пер. І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. - К. : ВСВ «Медицина», 2024. - VIII, 895 с.
11. World Health Organisation Classification of Breast Tumours (5th edition). IARC: Lyon 2019. 356 p.
12. Silverstein M. J. Ductal carcinoma in situ of the breast // *Annu. Rev. Med.* - 51: 17-32, 2000.

Pasko O.V., Korolenko G.S., Maltsev I.O. Breast cancer. Modern views on risk factors, pathogenesis, morphological features, diagnostics.

Abstract. Background. According to world statistics, breast cancer ranks the first in the structure of cancer incidence among women. **Objective:** to show modern views on pathogenesis, risk factors, clinical, morphological features, diagnosis of breast cancer according to the analysis of literature sources for prognosis and improvement of treatment effectiveness. **Analysis of literary sources.** About 55% of women with cancer notice changes in their breasts through screening tests. Almost all breast malignancies are adenocarcinomas (>95%), which are divided into 3 main groups based on the expression of three proteins: estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Cancer occurs only when both alleles of the BRCA1 and BRCA2 genes (tumor suppressors) are inactivated or defective due to mutations. During the study, it is important to note the histological variant of the neoplasm using the WHO classification of 2018. **Conclusions:** 1 To make a **pathohistological** diagnosis of breast cancer with a gradation of malignancy, biological properties, it is necessary to use an immunohistochemistry to detect myoepithelial cells, ER-, PR and HER2-receptors, mitotic cell activity, apoptosis, and for some cases – gene expression profiling. 2. Improving the definition of the histological variant of breast cancer, taking into account the pathogenesis of tumors, risk factors, will allow predicting the consequences and choosing an individually adequate treatment protocol, which will help to maximize its effectiveness.

Key words: breast cancer, luminal type, HER2-positive type, triple negative type, genetic mutations BRCA1, BRCA2, terminal lobular ductal structural unit, ductal cancer in situ (DCIS), lobular carcinoma in situ (LCIS).

УДК: 616.5

М.А.Пельчар, Н.С.Трясак

РОЛЬ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ У РОЗВИТКУ ПСОРИАЗУ

Дніпровський державний медичний університет,
кафедра патологічної анатомії, судової медицини та
патологічної фізіології

Анотація. У цій статті досліджено роль кератиноцитів, імунних порушень у патогенезі псоріазу та вплив різних

факторів на їх функцію. Ми провели огляд літературних джерел та проаналізували дані з метою з'ясування впливу цитокінів, рецепторів, метаболізму, клітинної сигналізації, факторів транскрипції, некодуєчої РНК та антимікробних пептидів на хід захворювання. Виявлено, що кератиноцити відіграють ключову роль у патогенезі псоріазу. Різноманітні фактори, такі як хронічний психологічний стрес та його гуморальна регуляція - впливають на перебіг захворювання. Фактори психологічного напруження активують гіпоталамус для вироблення кортикотропін-релізінг-гормону, що спричиняє вироблення гіпофізом АКТГ та наднирковими залозами глюкокортикоїдів. Встановлено, що рівень кортизолу значно збільшується у хворих на псоріаз порівняно зі здоровими особами під час стресу. Додаткові дослідження вказують на те, що повторний стрес спричиняє зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, проявляючи зниження рівня кортизолу у пацієнтів з псоріазом. Ці спостереження свідчать про порушення відповіді організму на стрес у вигляді змін рівня глюкокортикоїдів, що може впливати на розвиток аутоімунних захворювань. Аналіз даних підтвердив важливість подальших досліджень у цій області та необхідність розробки нових терапевтичних підходів до лікування та профілактики псоріазу.

Ключові слова: псоріаз, інтерлейкін, Т-лімфоцити, кератиноцити, цитокіни, фактор ризику.

Вступ. Псоріаз – це захворювання шкіри, що характеризується появою почервонілих ділянок вкритих лусочками, що обумовлено гіперпроліферацією кератиноцитів і надмірною інфільтрацією імунних клітин у дермі та епідермісі. Хвороба проявляється значною фізичною та психологічною непрацездатністю, які виникають через біль уражених ділянок шкіри та численні супутні захворювання [1]. Загалом, поширеність псоріазу оцінюється між 1,5% і 5% у більшості розвинених країн; хвороба вражає близько 125 мільйонів людей у всьому світі [2]. Більше 208 тисяч людей (0.47% від населення) в Україні хворіє на псоріаз чи псоріатичний артрит, за даними Міжнародної федерації асоціацій псоріазу (IFPA). Зростання захворюваності на псоріаз в Україні – робить важливим гвивчення основних механізмів та етіологічних чинників, що сприяють прогресуванню хвороби.

Метою даної роботи є огляд літературних джерел на предмет визначення ролі імунних порушень та стресу в розвитку псоріазу.

Матеріали і методи дослідження : аналіз літератури у базах PubMed та Web of Science у період з 2014 по 2024 рік.

Псоріаз класифікують за кількома факторами, зважаючи на вік, у якому з'явилися перші ознаки захворювання, ступінь тяжкості, анатомічну локалізацію (нігті, лікті, шкіра голови, статеві органи). Хвороба також класифікують за клінічними варіантами, включаючи бляшковий, краплеподібний, еритродермічний і постулярний (гнійничковий) псоріаз. Бляшковий псоріаз характеризується лускатими бляшками, які концентруються на ліктях, колінах і шкірі голови. Краплеподібний псоріаз зазвичай спричиняє менші ураження тулуба та часто розвивається після стрептококової інфекції. Еритродермічний псоріаз — виникає, коли псоріатичні ураження охоплюють більшу частину тіла, що може бути небезпечним для життя, якщо не почати лікування. Постулярний псоріаз характеризується хворобливими та гнійними ураженнями шкіри, які можуть бути генералізованими чи локалізованими [2,3].

Відповідно до імунологічної точки зору, псоріаз - Т-клітинно-опосередковане захворювання шкіри [4]. Механізми, що лежать в основі, включають взаємодію між вродженою та набутою імунною системою [5]. Доведенням того, що імунні порушення є базовими патогенетичними чинниками псоріазу, також слугує накопичення Т-лімфоцитів у шкірному покриві хворих на псоріаз, яке

перевищує кількість у нормальній шкірі та супроводжується зменшенням Т-лімфоцитів у периферичній крові [4].

Зв'язок між імунними клітинами та кератиноцитами здійснюється через цитокини та їх рецептори, що має ключову роль у патогенезі псоріазу. Імунні клітини вивільняють TNF- α (фактор некрозу пухлини-альфа), IFN- γ (інтерферон-гамма), IL-23/IL-17A (інтерлейкін-23/інтерлейкін-17A), IL-22(інтерлейкін-22) тощо, запускаючи клітинні сигнальні шляхи, що в результаті призводить до надмірної проліферації кератиноцитів. Коли будь-який фактор діє як тригер на генетично схильну шкіру, ініціюється запальний каскад і нерегульована взаємодія між компонентами вродженого, набутого імунітету та клітинами шкіри [6].

Фаза ініціації в основному опосередковується дією антимікробних пептидів, що вивільняються кератиноцитами у відповідь на пошкодження, що чинить вплив на дендритні клітини [7]. Крім того, кератиноцити вивільняють ДНК, яка утворює комплекси з цитокинами, індукуючи активацію дендритних клітин, які мігрують у лімфатичні вузли. Там запальне середовище призводить до того, що Т-клітини піддаються впливу специфічних моделей цитокинів, що сприяє диференціації, таким чином додаючи адаптивні відповіді[2]. Основні антимікробні пептиди, які беруть участь у патогенезі псоріазу, включають білки кателицидини-LL-37, β -дефензини та S100. Ефект білка LL37 опосередковується його диференціальним зв'язуванням з ДНК або РНК. При зв'язуванні з ДНК білок LL37 стимулює toll-подібні рецептори 7/8 для активації плазмоцитоїдних і мієлоїдних дендритних клітин. Активовані дендритні клітини продукують інтерферони типу I, такі як IFN- α (інтерферон- α) та IFN- β (інтерферон- β). Ці інтерферони дозволяють мієлоїдним дендритним клітинам (mDC) активувати дозрівання та диференціацію Т-хелперів 1 типу (Th1) і Т-хелперів 17 типу -хелпери 17 (Th17) продукують (інтерлейкін 17) IL-17, IL-22 (інтерлейкін 22) і TNF- α (фактор некрозу пухлини- α). Активовані дендритні клітини, крім продукції інтерферонів I типу, також мігрують д(Th17). Т-хелпери 1 типу потім виробляють IFN- γ (інтерферон- β) і TNF- α (фактор некрозу пухлини- α). Т о лімфатичних вузлів і безпосередньо секретують різні запальні цитокини, такі як TNF- α (фактор некрозу пухлини- α), IL-23 (інтерлейкін 23) та IL-12 (інтерлейкін 12), IL-23 (інтерлейкін 23), що у свою чергу, сприяє виживанню та проліферації клітин Т-хелперів 17 (Th17) і Т-хелперів 22 (Th22). Активовані мієлоїдні дендритні клітини можуть додатково активувати дендритні клітини, що призводить до автозапальної петлі. В-дефензин, інший важливий антимікробний пептид при псоріазі, діє подібно до білка LL37, посилюючи розпізнавання власної РНК і ДНК, активує дендритні клітини [7,8]. Білок S100 рекрутує нейтрофіли, які зазвичай присутні у великій кількості у псоріатичних ураженнях. Підтримуюча фаза псоріазу опосередковується переважно різними підтипами Т-хелперів та їх цитокинами. Вісь TNF- α /IL-23/IL-17 є невід'ємною частиною основного патогенезу псоріазу.

Інтерлейкін-23, що виробляється мієлоїдними дендритними клітинами, у великій кількості зустрічається в псоріатичних ураженнях. Вважалося, що інтерлейкін-17 виробляється залежно від інтерлейкіну-23, тим не менш його продукція може відбуватися незалежно, через вроджену імунну систему. Також, передбачається, що $\gamma\delta$ Т-клітини (гамма-дельта Т-клітини), вроджені лімфоїдні клітини групи 3 (ILC3) і Т-клітини-кілери (NKT) залучені до патогенезу хвороби. $\gamma\delta$ Т-клітини містять Т-клітинний рецептор (TCR), що складається з γ - і δ -ланцюгів, на відміну від класичних α - і β -ланцюгів Т-клітин. Згідно з аналізом шкіри, псоріатичні ураження містять підвищену кількість $\gamma\delta$ Т-клітин, здатних продукувати інтерлейкін-17, проте, згідно з скринінгом, $\gamma\delta$ Т-клітини становлять менше 1% від загальної кількості Т-клітин, присутніх у псоріатичні ураженнях. Лімфоїдні клітини групи 3 (ILC3), позитивні щодо природного рецептора цитотоксичності (NCR+),

також виявляються у підвищеній кількості в псоріатичних ураженнях. Роль Т-клітин-кілерів не ясна, але NKT-клітини зустрічаються в псоріатичній шкірі та зменшуються після лікування псоріазу. Крім того, трансплантація NKT-клітин призводить до індукції псоріазу, що свідчить про сприяючу роль у патогенезі псоріазу.

IL-17(інтерлейкін-17) працює за допомогою двох різних механізмів: один з яких залежить від цитоплазматичного адаптерного білка (ACT1).

Шляхом адаптерного білка виявляється взаємодія з фактором 6, асоційованим з рецептором фактора некрозу пухлин (TRAF6), який активує транскрипційний фактор (NF- κ B). Це ініціює транскрипцію запальних генів і активує р38 мітоген-активовані протеїнкінази, які допомагають стабілізувати мРНК для цитокинів і хемокинів, залучених до псоріазу.

Незалежний механізм діє через трансдукцію сигналу янус-кінази (JAK) і шлях активатора транскрипції (STAT). JAK є внутрішньоклітинними нерцепторними тирозинкіназами, які беруть участь у передачі сигналів. JAK 1, JAK 2, JAK 3 і тирозинкіназа 2 (TYK2) є чотирма членами сімейства JAK. Функція JAK (янус-кінази) визначається специфічним зв'язуванням цитокинів. Зв'язування, опосередковане цитокиновим лігандом і рецептором, призводить до олігомеризації рецептора та ініціації основного молекулярного шляху. Це спричиняє відокремлення пов'язаної з рецептором янус-кінази, що призводить до її активації та фосфорилування. Потім активована янус-кіназа може утворювати гомодимер, зв'язуючись із членом тієї ж родини, або гетеродимер, зв'язуючи янус-кіназу з іншого сімейства. Димеризація JAK дозволяє STAT-білкам зв'язуватися через док-сайт, згодом активуючись. Активовані транскрипційні фактори STAT може транслокуватися до ядра для регулювання транскрипції та подальшого поширення запального патогенезу псоріазу. Внаслідок переміщення в ядро клітини - білки STAT, діють як фактори транскрипції, сприяючи активації генів, відповідальних за вироблення цитокинів та факторів зростання, або регулюючи роботу інших внутрішньоклітинних білків.

Зокрема, дві молекули STAT-білків, STAT1 і STAT3, є вирішальними в патогенезі псоріазу. STAT1 передає сигнали до інтерферонів типу I та II через JAK1 та JAK2. Це дозволяє IFN- γ (інтерферону-гамма) сенсibiliзувати кератиноцити та проникати клітинам запалення. STAT3 сприяє індукції та диференціації Т-хелперів 17 за допомогою різних механізмів [7,9].

Хронічний стрес та психологічні розлади. Псоріаз, як хронічне шкірне захворювання, може загостритися через психічні захворювання, включаючи хронічний стрес.

Найбільш поширеними психічними розладами у хворих на псоріаз є розлади сну (середня поширеність: 62,0%), сексуальна дисфункція (45,6%), особистості (35,0%), тривожність (30,4%), депресія (27,6%), розлади, пов'язані з прийомом психоактивних речовин і залежністю (24,8%). Дослідження показують, що пацієнти з псоріазом мають підвищений ризик розвитку депресії, тривоги та суїцидальності.

Хронічний психологічний стрес порушує роботу ендокринної системи, що призводить до патологічного функціонування органів, у тому числі шкіри. Крім того, хронічний стрес негативно впливає на імунітет, погіршується робота травної та репродуктивної систем.

Точний механізм, що лежить в основі зв'язку між стресом і псоріазом, залишається неоднозначним. Визначено, що 72% хворих на псоріаз пережили значні стресові події приблизно за місяць до появи псоріазу. Крім того, ці пацієнти показали високий рівень тривожності.

Фактори психологічного стресу обробляються в гіпоталамусі для вироблення кортикотропін-рिलізінг-гормону, що потім призводить до секреції гіпофізом АКТГ і секреції наднирковими залозами глюкокортикоїдів. Відомо, що рівень кортизолу значно підвищений у пацієнтів з

псоріазом порівняно із здоровими контрольними групами при гострому психосоціальному стресі. Ще одне дослідження показало, що повторний експериментальний стрес призводить до зміни гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі зі зниженням рівня кортизолу у пацієнтів з псоріазом. Ці спостереження свідчать про порушення реакції глюкокортикостероїдів на стресові фактори при псоріазі. Припускають, що хронічний стрес впливає на розвиток аутоімунних захворювань.

Багато експериментальних досліджень на лабораторних гризунах і людях показали вплив психологічного стресу на вроджену та набуту відповідь імунної системи. Стрес активує пептидергічну іннервацію шкіри, що призводить до вивільнення нейропептидів із периферичних нервових закінчень і розвитку нейрогенного запалення з активацією тучних клітин, що у головному мозку локалізуються поряд з менінгеальними кровоносними судинами та сполучною тканиною, а також між гангліозними клітинами та нервовими волокнами. Крім того, вони присутні в гіпоталамусі.

Ці нейропептиди включають субстанцію P, нейротензин, фактор росту нервів (NGF) і поліпептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза (PACAP). Активація тучних клітин прозапального процесу включає стимуляцію ядерного фактора каппа В (NF-κB) та активацію білка-1 (AP-1), що призводить до виділення IL-33, TNF, IL-6, IL-5, IL-4, IL-1, IL-13 і GM-CSF та ін. Дослідження на щурах показали, що близько 50% гістаміну та 25% TNF-α в мозку походять від тучних клітин. TNF-α, отриманий з тучних клітин, разом з іншими цитокінами, можливо, індукує вивільнення оксиду азоту астроцитами, що призводить до нейротоксичності. Крім того, тучні продукують цитокіни, які активують кератиноцити: IL-1, IL-22 та IL-8, відповідальні за хемотаксис нейтрофілів в епідерміс і формування мікроабсцесів. Їх активність індукується триптазою, а також нейропептидами, в тому числі субстанцією P. Було помічено, що тучні клітини мають здатність активувати дендричні клітини та стимулювати CD4 + Т-клітини до вивільнення IFN-γ та IL-17, цитокинів, важливих у патогенезі псоріазу. Іншим важливим фактором є кортикотропін-рилізінг-гормон, що виділяється під впливом стресу з гіпоталамуса та виділяється в шкірі через активовані нервові закінчення та місцеві імунні клітини. Кортикотропін-рилізінг-гормон має здатність пригнічувати проліферацію кератиноцитів шляхом впливу на цикл G0-G1 і пригнічення прозапального IL-18, який разом з IL-23 посилює гіперплазію епідермісу. Крім того, кортикотропін-рилізінг-гормон сприяє ангиогенезу шляхом стимуляції фактора росту ендотелію судин (VEGF) і підвищує проникність судин, що полегшує проникнення запальних клітин у запалення в бляшці псоріазу [10,11,12].

Підсумок. Псоріаз виражається надмірною проліферацією та аномальною диференціацією кератиноцитів. Кератиноцити відіграють важливу роль у патогенезі псоріазу, беручи участь у стадіях ініціації та підтримки. Різні фактори - такі як цитокіни та рецептори, метаболізм, клітинна сигналізація, фактори транскрипції, некодуюча РНК, антимікробні пептиди тощо, регулюють функцію кератиноцитів і впливають на перебіг захворювання. Препарати, спрямовані на вищезазначені фактори, можуть допомогти покращити перебіг та симптоми захворювання.

Навпаки, провокуючі фактори - стрес, можуть викликати прогресію захворювання.

Літературні джерела

1. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis: [Електронний ресурс] /Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, March L, Xue M // International journal of molecular sciences – 2021. - №.19 – с. 1084.
2. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis: [Електронний ресурс] /Egeberg, A., Gisondi, P., Carrascosa, J. M., Warren, R. B., Mrowietz, U. // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - 2020.- №.8 - с. 1695–1706.

3. Diagnosis and classification of psoriasis: [Електронний ресурс] / Raychaudhuri, S. K., Maverakis, E., & Raychaudhuri, S. P. // Autoimmunity reviews– 2014. - №. 4-5. – с. 490-495.

4. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective: [Електронний ресурс] / Zhou, X., Chen, Y., Cui, L., Shi, Y., & Guo, C. // Cell death & disease – 2022. - № 1. – с. 81.

5. Risk Factors for the Development of Psoriasis: [Електронний ресурс] / Kamiya, K.; Kishimoto, M.; Sugai, J.; Komine, M.; Ohtsuki, M. // International Journal of Molecular Sciences – 2019. - № 18. – с. 4347.

6. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective: [Електронний ресурс] / Zhou, X., Chen, Y., Cui, L., Shi, Y., & Guo, C. // Cell death & disease – 2022. - № 1. – с. 81.

7. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications: [Електронний ресурс] /Singh, R.; Koppu, S.; Perche, P.O.; Feldman, S.R. // International Journal of Molecular Sciences – 2021. - №.23. – с.12793.

8. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis: [Електронний ресурс] /Herster, F., Bittner, Z., Archer, N.K. et al.// Nat Commun 11.– 2020. - №. 105.

9. Psoriasis Pathogenesis and Treatment: [Електронний ресурс] / Rendon A, Schäkel K.. // International Journal of Molecular Sciences.– 2019. - №. 6. – с. 1475.

10. Psychological Stress, Mast Cells, and Psoriasis—Is There Any Relationship? : [Електронний ресурс] / Woźniak, E.; Owczarczyk-Saczonek, A.; Placek, W. // International Journal of Molecular Sciences– 2021. - №.24. – с.13252.

11. Stress-induced mast cell activation in glabrous and hairy skin : [Електронний ресурс] / Căruntu C, Boda D, Musat S, Căruntu A, Mandache E. //Mediators of inflammation– 2014. - №.105950.

12. Stress exposure modulates peptidergic innervation and degranulates mast cells in murine skin: [Електронний ресурс] / Eva Milena J. Peters , Arne Kuhlmei , Desmond J. Tobin , Sven Müller-Röver , Burghard F. Klapp , Petra Clara Arck //Brain, Behavior, and Immunity – 2005. - №.19. – с.252-262.

Pelchar M.A., Tryszak N.S. The role of immune disorders and chronic stress in the development of psoriasis.

Abstract. This article examines the role of keratinocytes and immune disorders in the pathogenesis of psoriasis and the influence of various factors on their function. We reviewed literature sources and analysed the data to clarify the influence of cytokines, receptors, metabolism, cell signalling, transcription factors, non-coding RNA and antimicrobial peptides during the disease.

Keratinocytes were found to play a key role in the pathogenesis of psoriasis. Various factors, such as chronic psychological stress and its humoral regulation, affect the course of the disease. Psychological stress factors activate the hypothalamus to produce corticotropin-releasing hormone, which causes the pituitary gland to produce ACTH and the adrenal glands to produce glucocorticoids. It has been established that the cortisol level increases significantly in patients with psoriasis compared to healthy individuals during stress. Additional research indicates that repeated stress causes changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal system, showing decreased cortisol levels in patients with psoriasis. These observations indicate a violation of the body's response to stress in the form of changes in the level of glucocorticosteroids, which can affect the development of autoimmune diseases. The data analysis confirmed the importance of further research in this area and the need to develop new therapeutic approaches for treating and preventing psoriasis.

Key words: psoriasis, interleukin, T-lymphocytes, keratinocytes, cytokines, risk factor.