**АНОТАЦІЯ**

*Почерніна В.В.* Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обґрунтуванням діагностичних критеріїв. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Шкірні та венеричні хвороби» - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертація присвячена визначенню ролі Toll-подібних рецепторів 2 й 4 типів, судинного ендотеліального фактора, медіаторів запалення в патогенезі псоріазу в прогресуючій стадії з визначенням діагностичних імунологічних та мікробіологічних показників. В роботі обґрунтовано теоретичне та практичне вирішення актуального завдання – визначено патогенетичну роль Toll-подібних рецепторів й судинного ендотеліального фактору при псоріазі в прогресуючій стадії внаслідок інфекційної патології (колонізації умовно-патогенними і патогенними мікроорганізмами) на підставі вивчення та оцінки стану імунної резистентності організму, цитокінового балансу та мікробіологічного статусу залежно від клінічної форми захворювання.

В результаті проведеного дослідження було встановлено у 15,8% хворих локалізований псоріатичний процес, 84,2% – поширений. Максимальне значення індексу PASI в групі хворих на псоріаз склало 64,1, мінімальне - 14,1. Основні клінічні форми псоріазу у обстежених пацієнтів були представлені у 65,8% випадків вульгарною формою (локалізований вульгарний – lPsV та поширений вульгарний (dPsV), у 10,5% - краплеподібною (PsG), 7,9% - пустульозною (PsP), 7,0% - еритродермічною (PsE). Псоріаз інверсний чи згинальних поверхонь (PsF) був виявлений у 8,8% випадків. Хворі відзначали, що загострення відбувається після інфекційного захворювання.

При вивченні мікрофлори з різних біотопів шкіри у пацієнтів з псоріазом в прогресуючій стадії зазначалося більш виражене мікробне забруднення на всіх уражених псоріатичним процесом ділянках. Встановлено, що домінуючими видами мікробіоти шкіри хворих на псоріаз в прогресуючій стадії є грампозитивні коки *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus warneri, Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus capitis, Streptococcus* viridans, *Streptococcus pyogenes, Acinetobacter spp.* та гриби Candida *albicans, Aspergillus fumigatus,* Trichophyton *interdigitale*. Показники сталості, що були розраховані на підставі частоти виявлення мікроорганізмів на уражених ділянках шкіри хворих, відрізнялися у групах з різними клінічними формами. Встановлено, що ступінь обсіменіння мікроорганізмами на уражених ділянках шкіри варіює в широких межах. Найвища щільність колонізації ділянок шкіри хворих на псоріаз в прогресуючій стадії *Staphylococcus aureus* склала при PsP – 96,9±2,7 КУО/см2 та при PsG – 92,7 ± 2,4 КУО/см2. Менша щільність колонізації *Staphylococcus aureus* складала при PsE – 84,8±2,1 КУО/см2, dPsV – 80,4±2,6 КУО/см2, PsF – 71,2±1,8 КУО/см2 та lPsV – 66,9±1,4 КУО/см2, що перевищувало аналогічні показники інтактних ділянок цих хворих у 4 рази (р<0,01). Одним з провідних мікроорганізмів у складі мікрофлори шкіри хворих на псоріаз в прогресуючій стадії при PsG (68,2±2,6 КУО/см2), PsP (72,3±2,9 КУО/см2), lPsV (54,7±2,4 КУО/см2) та PsF (59,1±2,3 КУО/см2) визначено *Acinetobacter spp.* Особливої уваги заслуговує частота виявлення Candida *albicans* у мікробіоценозі уражених ділянок шкіри при псоріазі в прогресуючій стадії незалежно від клінічної форми захворювання. За отриманими результатами найбільша щільність колонізації *Aspergillus fumigatus* на уражених ділянках шкіри була встановлена при dPsV (24,8±0,6 КУО/см2) та PsE (28,3±0,9 КУО/см2), що значно перевищувала аналогічні показники на інтактних ділянках (1,9±0,3 КУО/см2 та 2,6±0,8 КУО/см2 відповідно, p<0,01). Слід зазначити високу частоту виділення *Staphylococcus warneri*і в найбільшій кількості при dPsV – 56,1±3,4 КУО/см2 та PsP – 54,6±3,2 КУО/см2 на уражених ділянках шкіри. На шкірі обстежених осіб виявлялися також умовно-патогенні та патогенні гриби родуTrichophyton *interdigitale,* Trichophyton rubrumта *Malassezia furfur*. На інтактних ділянках шкіри також спостерігаються зміни в складі мікробіоценозу порівняно з контрольною групою загальна забрудненість стафілококами *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus warneri, Staphylococcus haemolyticus* та *Staphylococcus aureus*. Бактерій роду *Acinetobacter* визначено значно більше, ніж у контрольній групі (р<0,01), колонізували інтактні ділянки шкіри, їх щільність на інтактних ділянках склала при PsG (22,8±1,9 КУО/см2), PsP (26,3±1,7 КУО/см2), lPsV (16,9±1,2 КУО/см2) та PsF (18,6±1,4 КУО/см2). На чистих ділянках шкіри не були виявлені дріжджоподібні гриби роду *Candida* та гриби *Aspergillus fumigatus* при PsG та PsP, Trichophyton *interdigitale,* Trichophyton rubrum та *Malassezia furfur* при PsG, PsP, PsE та dPsV в прогресуючій стадії. Тож, склад мікробіоти шкіри при псоріазі в прогресуючій стадії незалежно від клінічної форми захворювання зазнає значних змін і структурних перебудов в бік збільшення числа представників транзиторної мікрофлори. При визначенні здатності провідних мікроорганізмів утворювати фактори патогенності було встановлено, що мікробіота, ізольована з ураженої ділянки у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії здатна формувати щільні біоплівки, які через добу утворювали отвори, діаметром від 2 мкм до 22 мкм й продукували планктонні клітини. Останні здатні дисемінувати інтактну шкіру, що,ймовірно, сприяє розповсюдженню псоріатичного процесу.

В результаті вивчення стану системного імунітету організму хворих на псоріаз в прогресуючій стадії встановлено характерне достовірне підвищення кількості лімфоцитів у периферичній крові, виявлено зсув лейкоцитарної формули вліво з переважанням паличкоядерних нейтрофілів: загальна кількість лейкоцитів була достовірно вищою за контрольні величини у хворих з PsP, PsE та dPsV (р<0,001). У хворих з lPsV, PsG та PsF кількість лейкоцитів мала тенденцію до збільшення (р>0,05).

При аналізі основних показників клітинної ланки імунітету у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії порівняно з контрольною групою, незалежно від клінічної форми захворювання, виявлені однотипні статистично значущі зміни: збільшення вмісту субпопуляцій CD3+, CD4+, CD16+, CD25+, CD95+- лімфоцитів та тенденція до зниження CD8+ порівняно з контрольними значеннями, відмічається збільшення кількості В-лімфоцитів CD22+, що є ключовими рецепторами, які модулюють проходження сигналу під час антигенної стимуляції. Вивчення стану лімфоцитів в периферичній крові встановило, що у хворих на псоріаз рівень Т-лімфоцитів, які містять на поверхні своєї мембрани рецептори CD95+, значно перевищує контрольне значення, що свідчить про активацію запрограмованої загибелі лімфоцитів. Відповідно, посилення апоптозу призводить до подальших глибоких змін з дисбалансом у всіх ланках імунної системи. У той же час виявлено збільшення рівня імунорегуляторних CD4+ й CD25+ лімфоцитів в периферичній крові у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії, що може вказувати на розвиток аутоімунного запалення. Таким чином, процеси активації апоптозу при вираженій Т-клітинній активності є важливим патогенетичним аспектом при псоріазі.

У хворих на псоріаз в прогресуючій стадії хвороби при lPsV, PsG та PsF реєструється тенденція до збільшення в крові кількості В-лімфоцитів (CD22+), а при PsE, PsP та dPsV - кількість В-лімфоцитів достовірно вище контрольних показників (р<0,01). З огляду на те, що стан гуморальної ланки імунітету є одним з важливих показників імунного статусу, було проведено дослідження вмісту в сироватці крові імуноглобулінів у хворих на псоріаз в період загострення хвороби. Встановлено кількісні відмінності імуноглобулінів залежно від клінічної форми псоріазу: у хворих на PsP, PsE та dPsV достовірно збільшувався в сироватці крові рівень сироваткового IgА (р<0,01), а у хворих з PsF, PsG та lPsV вміст в сироватці крові IgА мав тенденцію до збільшення, IgМ при PsP був значно підвищеним. У всіх хворих на псоріаз незалежно від клінічної форми рівень IgG достовірно збільшений (р<0,01).

Порівнюючи фагоцитарну активність незмінених нейтрофілів та ефективність уловлювання антигенів в нейтрофільних позаклітинних пастках (NETs) було встановлено, що інтенсивність фагоцитозу у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії відрізняється при різних клінічних формах перебігу захворювання. Так, зафіксовано, що при низькій ефективності фагоцитозу показник кількості антигенів в NETs є максимальним: при PsP ефективність уловлювання антигенів в NETs збільшується у 7,3 рази, а при PsG – у 6,4 рази порівняно з аналогічними показниками при інших клінічних формах псоріазу: при lPsV – кількість антигенів (Аг) в NETs підвищується у 1,7 рази; dPsV – у 2,7 рази; PsE – у 3,6 рази, PsF – у 2,2 рази. Аналізуючи отримані результати встановлено, що інтенсивність фагоцитозу й вміст антигенів в NETs був підвищений порівняно з контрольними значеннями, але зафіксовано, що при досить низьких значеннях фагоцитарного числа (ФЧ) відбувається підвищення ефективності роботи NETs – вони затримують більшу кількість антигенів. Таким чином, мікробні та немікробні агенти стимулюють утворення екстрацелюлярних пасток, які здатні до формування після реалізації біологічної програми нейтрофілів, тобто після їх загибелі шляхом некрозу або апоптозу.

Для оцінки стану цитокінового профілю було визначено рівні прозапальних цитокінів IL-1β, IL-17, TNF-α і протизапального IL-10, виявлено статистично достовірне підвищення їх вмісту в крові хворих на псоріаз (р<0,01) при всіх клінічних формах. Однак, слід зазначити, що найбільш високі показники прозапальних цитокінів були виявлені в крові хворих з тяжким перебігом псоріазу: при PsE рівні IL-1β та IL-17 підвищувалися у 7 разів, TNF-α – у 2,1 рази; при PsР рівень IL-1β був підвищений у 6,1 рази, IL-17 - у 5,4 рази, а TNF-α – у 2 рази; при PsG - вміст IL-1β був підвищений у 6,4 рази, IL-17 - у 6,2 рази, TNF-α – у 2,1 рази; при PsF рівень IL-1β підвищувався у 5,7 рази, IL-17 - у 4,9 рази, TNF-α – у 1,7 рази; при dPsV рівні IL-1β підвищувалися у 3,9 рази, IL-17 - у 3,8 рази, TNF-α – у 1,7 рази, а при lPsV рівні IL-1β були підвищені у 3,1 рази, IL-17 - у 2,9 рази, а TNF-α – у 1,4 рази, тож вміст прозапальних цитокінів при всіх клінічних формах псоріазу в прогресуючій стадії був підвищеним, однак найбільші показники значення цитокінів визначено при PsE, PsР та PsG клінічних формах захворювання порівняно з аналогічними показниками групи контролю (p<0,01). Причому показники цитокінового профілю зростали зі збільшенням площі і вираженості запальних змін. Слід зазначити, що у хворих з тяжкими формами псоріазу (PsE, PsP, PsG, PsF, dPsV) вміст IL-1β, IL-17 та TNF-α в сироватці крові перевищував аналогічні у хворих з lPsV, що може свідчити про більш виражений прозапальний зсув імунорегуляторних процесів і активацію запалення при тяжкому перебігу псоріазу. При дослідженні протизапального цитокіну IL-10, встановлено його достовірне підвищення у хворих з тяжким перебігом псоріатичного процесу (PsE, PsP, PsG, PsF, dPsV). У пацієнтів lPsV групи вміст IL-10 мав лише тенденцію до підвищення в порівнянні з контрольною групою (p>0,05), що також свідчить про порушення імунорегуляторних процесів. Характерною особливістю імунологічних змін у хворих на псоріаз стало порушення співвідношень вмісту IL-1β до IL-10: так у хворих PsE групи показник співвідношення IL-1β/IL-10 підвищився у 2,1 рази, PsG - у 2,2 рази, PsV (lPsV та dPsV) – у 2 рази, але найбільше збільшення цього показника спостерігалося у хворих на PsP (у 2,7 рази) та PsF (у 2,6 рази) в порівнянні з показником контрольної групи (р<0,01).

Натепер встановлено, що в патогенезі псоріазу ключову роль відіграє IL-17, він запускає тканинні реакції, що призводять до міграції нейтрофілів в зону запалення. Аналізуючи результати дослідження, встановлено достовірно більш високий вміст IL-17 в сироватці крові всіх хворих на псоріаз в прогресуючій стадії в порівнянні з контролем (p<0,01). Встановлена кореляція рівня IL-17 й величини PASI підтверджує значення даного цитокіну в сироватці крові хворих на псоріаз в прогресуючій стадії з тяжким перебігом. Враховуючи виражену прозапальну активність IL-17, здатність індукувати синтез різних медіаторів запалення і сприяти розвитку аутоімунних патологічних реакцій, було встановлено, що IL-17 може бути додатковим критерієм діагностики захворювання.

Незважаючи на безперечний факт, що активовані Т-клітини мають вирішальне значення для розвитку і персистенції псоріатичного ураження, патофізіологія захворювання не може бути пояснена виключно роллю Т-лімфоцитів. Найменш вивченою функцією ендотелію при псоріазі є регуляція росту судин, що здійснюється за допомогою ростових факторів, синтез яких різко посилюється при активації ендотелію. Одним із потужних промоторів ангіогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF). В результаті проведеного дослідження було встановлено, що рівень VEGF в сироватці крові хворих на вульгарний псоріаз складав 189,8±11,6 пг/мл (lPsV) та 412,6±17,2 пг/мл (dPsV), найбільш високі показники VEGF були визначені при PsP – 469,4±18,3 пг/мл та PsE - 443,2±17,5 пг/мл (р <0,01). Проведені дослідження виявили суттєве підвищення рівня VEGF у крові хворих на PsG, dPsV, PsE та PsP в прогресуючій стадії відповідно у 2 рази, 2,4 рази, у 2,5 рази та у 2,7 рази порівняно з контрольними значеннями. Тенденцію до підвищення мали показники VEGF при PsF та lPsV. Звертає на себе увагу той факт, що різке підвищення вмісту VEGF спостерігається у крові пацієнтів з тяжким псоріазом. Аналіз вмісту VEGF залежно від частоти рецидивів псоріазу виявив істотне підвищення рівня VEGF у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії, рецидивування захворювання у яких відбувалося частіше двох разів на рік відносно аналогічного при рецидивах 1-2 рази за рік (р<0,01), що можна пояснити тим, що синтезований в ушкодженій шкірі VEGF поступає у системний кровотік і впливає на проникність мікросудин усього організму, тому рівень VEGF у пацієнтів з тяжким псоріазом і частими рецидивами може бути одним з прогностичних критеріїв несприятливого перебігу захворювання. Визначено позитивний кореляційний зв'язок у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії рівня VEGF при PsP, PsE, PsG та dPsV з частотою рецидивів та площею ураження псоріатичним процесом шкіри. Тож, підвищення вмісту VEGF в крові хворих на псоріаз в прогресуючій стадії при PsE, PsP, dPsV та PsG свідчить про активний патологічний ангіогенез та ендотеліальну дисфункцію, що можна оцінити як відповідь на неадекватне утворення в ендотелії біологічно активних речовин.

При визначенні ролі Toll-подібних рецепторів (TLR), які характеризуються як рецептори розпізнавання пускових екзогенних факторів виникнення псоріазу, які здатні активувати різні типи імунних клітин, було встановлено, що рівень експресії TLR2 та TLR4 при різних клінічних формах псоріазу в прогресуючій стадії відрізнявся, а саме: мала місце тенденція до підвищення експресії TLR4 на лімфоцитах при PsF (4,8±0,31 mfi) та майже не відрізнялася від контрольних значень (3,3±0,26 mfi) при lPsV (3,5±0,29 mfi). Встановлено статистично достовірне підвищення експресії TLR4 при інших клінічних формах перебігу псоріазу в прогресуючій стадії: при PsP рівень експресії TLR4 був збільшений у 3,2 рази, при PsG – у 2,8 рази, при PsE – у 2,7 рази, при dPsV – у 2 рази порівняно з контролем. При визначенні експресії TLR2 на лімфоцитах було встановлено, що рівень її достовірно перевищів аналогічні показники контрольної групи: при PsP та PsG - у 2 рази, PsE – у 1,6 рази, dPsV – у 2 рази, PsF та lPsV – у 1,5 рази. Результати дослідження можна пояснити тим, що TLR2 та TLR4 активуються факторами патогенності мікроорганізмів, які вегетують, як на уражених, так й на інтактних ділянках шкіри хворих на псоріаз в прогресуючій стадії захворювання, їх експресія підвищується за дії прозапальних цитокінів. Незначне збільшення експресії TLR4 при lPsV та PsF можливо пов’язано з надмірною стимуляцією Toll-рецепторів екзогенними лігандами до початку або в дебюті захворювання і розвитком стану рефрактерності TLR в подальшому розвитку захворювання і в ряді випадків є захисною реакцією від гіперергічного запалення та носить транзиторний характер. У випадках PsP, PsE, PsG, dPsV спостерігалося достовірне посилення експресії TLR2 та TLR4 на лімфоцитах, що свідчить про гіперергічну запальну реакцію з залученням в процес судинного ендотелію. Тож, зростання експресії 2 та 4 типів Toll-рецепторів на лімфоцитах свідчить про активність аутоімунного процесу.

Таким чином, у дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання з визначення патогенетичної ролі Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів при псоріазі в прогресуючий стадії внаслідок інфекційної патології на підставі вивчення показників вродженого та адаптивного імунітету, цитокінового балансу й мікробіологічного статусу залежно від клінічної форми захворювання та показника PASI.

**Ключові слова:** патогенез, псоріаз, прогресуюча стадія, клінічні форми, мікробіоценоз, вроджений та адаптивний імунітет, TLR2, TLR4, VEGF.

**ANNOTATION**

*Pochernina V.V.* The role of Toll-like Receptors of Subgroups 2 and 4 in the Pathogenesis of the Advanced Stage of Psoriasis as a Result of Infectious Pathology with Justification of Diagnostic Criteria. – Research Project as manuscript.

 Thesis for a Doctor of Philosophy in the speciality 222 – Medicine, specialization “Skin and Venereal Diseases”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to determining the role of Toll-like receptors of subgroups 2 and 4, vascular endothelial growth factor, inflammatory mediators in the psoriasis pathogenesis in the advanced stage of the disease with the determination of diagnostic immunological and microbiological parameters. The work substantiates the theoretical and practical solution of the urgent problem—the definition of the pathogenetic role of Toll-like receptors and vascular endothelial growth factor in psoriasis as a result of infectious pathology in the advanced stage of the disease based on the study and assessment of the state of the leading criteria of the body's immune resistance, cytokine balance, and microbiological status depending on a clinical form of the disease.

As a result of the study, it was found that in 18 (15.8%) cases the psoriatic process was localized; in 96 cases (84.2%), it was diffuse. The maximum value of the PASI index in the group of patients with psoriasis is 64.1, the minimum one is 14.1. The main clinical forms of the psoriasis course in the examined patients were represented by the vulgar form in 65.8% of cases (localized vulgar—lPsV and diffuse vulgar (dPsV), the guttate form (PsG)—in 10.5%, the pustular one (PsP)—in 7.9%, the erythrodermic one (PsE)—in 7.0%, and flexural psoriasis (PsF) was found in 8.8% of cases. Patients noted that exacerbation occurs after infectious inflammation. When studying the microflora from different skin biotopes in patients with psoriasis in the advanced stage, a more pronounced microbial contamination was noted in all areas affected by the psoriatic process: it was found that the dominant species of skin microbiota of patients with psoriasis in the advanced stage are gram-positive cocci: *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus warneri, Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus capitis, Streptococcus*viridans, *Streptococcus pyogenes, Acinetobacter spp.,* and fungi: Candida *albicans, Aspergillus fumigatus,* Trichophpyton *interdigitale*. Resistance indices, which were calculated on the basis of the frequency of detection of microorganisms on the affected skin areas of patients, differed in groups with different clinical course. It was stated that the degree of contamination by microorganisms on the affected skin areas varies within wide limits: the average density of colonization of the skin areas of patients with psoriasis in the advanced stage affected by *Staphylococcus aureus* was maximum with PsP – 96.9±2.7CFU/cm2 and 92.7±2.4CFU/cm2 with PsG; the lower density of colonization with *Staphylococcus aureus* was 84.8±2.1CFU/cm2 with PsE, 80.4±2.6CFU/cm2 with dPsV, 71.2±1.8CFU/cm2 with PsF, and 66.9±1.4CFU/cm2 with lPsV, which exceeded similar indicators of intact areas these patients 4 times. One of the leading microorganisms in the skin microflora of patients with psoriasis in the advanced stage with PsG (68.2±2.6CFU/cm2), PsP (72.3±2.9CFU/cm2), lPsV (54.7±2.4CFU/cm2), and PsF (59.1±2.3CFU/cm2) becomes *Acinetobacter spp*. The frequency of detection of Candida *albicans*, which occurs in microbiocenosis of affected skin areas in the advanced stage of psoriasis, regardless of the clinical form of the disease, deserves special attention. According to the results obtained, the highest density of *Aspergillus fumigatus* colonization on the affected skin areas was found at: dPsV (24.8±0.6CFU/cm2) and PsE (28.3±0.9CFU/cm2), which significantly exceeded similar indicators in intact areas: 1.9±0.3CFU/cm2 and 2.6±0.8CFU/cm2, respectively, p<0.01. It should be noted the high frequency of isolation of *Staphylococcus warneri* found in large numbers: with dPsV – 56.1±3.4CFU/cm2 and PsP – 54.6±3.2CFU/cm2 on the affected skin areas. Opportunistic and pathogenic fungi of Trichophpyton *interdigitale,* Trichophpyton rubrum,and *Malassezia furfur* were also found on the skin of the examined persons. On intact skin areas, changes in the composition of microbiocenosis are also observed in comparison with the control group: there is a general contamination with staphylococci: *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus warneri, Staphylococcus haemolyticus,* and *Staphylococcus aureus*. Bacteria of *Acinetobacter* significantly more colonized intact skin areas than in the control group and their density in intact areas was: with PsG (22.8±1.9CFU/cm2), PsP (26.3±1.7CFU/cm2), lPsV (16.9±1.2CFU/cm2), and PsF (18.6±1.4CFU/cm2) p<0.01. Yeast-like *Candida* fungi and *Aspergillus fumigatus* fungi were not found with PsG and PsP, Trichophpyton *interdigitale,* Trichophpyton rubrum, and *Malassezia furfur* on clean skin areas with PsG, PsP, PsE, and dPsV of clinical forms of the advanced stage of psoriasis. Thus, the composition of the skin microbiota in psoriasis in the advanced stage, regardless of the clinical form of the disease course, undergoes significant changes and structural changes towards an increase in the number of representatives of transient microflora. When determining the ability of the leading microorganisms to create one of the main factors of pathogenicity, it was found that the microbiota from patients with psoriasis in the advanced stage isolated from the affected area was able to form dense biofilms, which formed holes with a diameter of 2μm to 22μm in a day and produced planktonic cells that were able to disseminate onto intact skin, which contributes to the spread of the psoriatic process and the risk of complications.

As a result of studying the state of systemic immunity of the body of patients with psoriasis in the advanced stage, a characteristic significant increase in the number of lymphocytes in the peripheral blood was established, a shift to the left in the leukocyte formula with a predominance of stab neutrophils was found: the total number of leukocytes was significantly higher than the control values in patients with PsP, PsE, and dPsV of clinical forms of psoriasis (p<0.001). The number of leukocytes in patients with lPsV, PsG, and PsF tended to increase.

When analyzing the main indicators of the cellular component of the immune system in patients with psoriasis in the advanced stage compared with the control group regardless of the clinical form of the disease, statistically significant changes of the same type were revealed, as follows: an increase in the content of subpopulations of CD3+, CD4+, CD16+, CD25+, CD95+ lymphocytes and a tendency towards a decrease in CD8+ compared with control values; there is an increase in the number of CD22+ B-lymphocytes, which are key receptors that modulate signal transmission during antigenic stimulation. The study of the state of apoptosis of lymphocytes in the peripheral blood has found that in patients with psoriasis the level of T-lymphocytes, which CD95+ receptors contain on the surface of their membrane, significantly exceeds the values of the control ones, which indicates the activation of programmed death of lymphocytes. Accordingly, increased apoptosis leads to further profound changes with imbalances in all parts of the immune system. At the same time, an increase in the level of immunoregulatory CD4+ and CD25+ lymphocytes in the peripheral blood was revealed in patients with psoriasis in the advanced stage, which indicates the development of autoimmune inflammation. Thus, the process of the apoptosis activation with pronounced T-cell activity is an important pathogenetic aspect in psoriasis.

In patients with psoriasis in the advanced stage of the disease with lPsV, PsG, and PsF, there is a tendency to an increase in the number of B-lymphocytes (CD22+) in the blood, and with PsE, PsP, and dPsV, the number of B-lymphocytes is significantly higher than the control values (p<0.01). Considering that the state of the humoral component of the immune system is one of the important indicators of the immune status, the content of immunoglobulins in the blood serum of patients with psoriasis during an exacerbation of the disease was set. Differences in the content of immunoglobulins were established depending on a clinical form of psoriasis: in patients with PsP, PsE, and dPsV psoriasis, the serum IgA concentration significantly increased in the blood serum (p<0.01), and in patients with PsF, PsG and lPsV, the serum IgA concentration tended to increase, the IgM concentration in PsP was significantly increased. In all patients with psoriasis, regardless of a clinical form, the IgG concentration was significantly increased (p<0.01).

Comparing the phagocytic activity of altered neutrophils and the efficiency of trapping antigens in neutrophil traps, it was found that the intensity of phagocytosis in patients with psoriasis in the advanced stage differs in different clinical forms of the disease course. So, it was recorded that with a low rate of phagocytosis efficiency, the indicator of the number of antigens in NETs is maximum: with PsP, the efficiency of trapping antigens in NETs increases by 7.3 times, and with PsG—by 6.4 times compared with similar indicators for other clinical forms of psoriasis: with lPsV, the amount of Ag in NETs increases by 1.7 times, with dPsV—by 2.7 times, with PsE—by 3.6 times, and with PsF—by 2.2 times. Analyzing the results obtained, it was found that the intensity of phagocytosis and the content of antigens in NETs were increased compared to the control values, but it was stated that at sufficiently low values of phagocytic sensitivity, the efficiency of NETs increases—they retain a greater number of antigens. Thus, microbial and non-microbial agents stimulate the formation of extracellular traps, which are capable of forming after the implementation of the biological program of neutrophils, that is, after their death by necrosis or apoptosis.

In order to assess the state of the cytokine profile, the levels of pro-inflammatory cytokines: IL-1β, IL-17, and TNF-α, and anti-inflammatory IL-10 were determined, and a statistically significant increase in their concentrations in the blood of patients with psoriasis (p<0.01) with all clinical forms. However, it should be noted that the highest levels of pro-inflammatory cytokines were found in the blood of patients with severe psoriasis: with PsE, the levels of IL-1β and IL-17 increased by 7 times, TNF-α—by 2.1 times; with PsP, the level of IL-1β was increased by 6.1 times, IL-17—by 5.4 times, and TNF-α—by 2 times; with PsG, the content of IL-1β was increased by 6.4 times, IL-17—by 6.2 times, TNF-α—by 2.1 times; with PsF, the concentration of IL-1β increased by 5.7 times, IL-17—by 4.9 times, TNF-α—by 1.7 times; with dPsV, the level of IL-1β increased by 3.9 times, IL-17—by 3.8 times, TNF-α—by 1.7 times, and with lPsV, the level of IL-1β was increased by 3.1 times, IL-17—by 2.9 times, and TNF-α—by 1.4 times; therefore, the concentration of pro-inflammatory cytokines in all clinical forms of the course of psoriasis in the advanced stage was increased, however, the highest indicators of the content of cytokines were observed in PsE, PsР, and PsG of clinical forms of the disease course compared with similar indicators in the control group (p<0.01). Moreover, the indicators of the cytokine profile increased with an increase in the area and severity of inflammatory changes. It should be noted that in patients with severe forms of psoriasis (PsE, PsP, PsG, PsF, dPsV), the content of IL-1β, IL-17, and TNF-α in the blood serum exceeded those in patients with lPsV, which may indicate a more pronounced pro-inflammatory displacement of immunoregulatory processes and activation of inflammation in severe psoriasis. In the study of the anti-inflammatory cytokine IL-10, its significant increase was found in patients with severe psoriatic process (PsE, PsP, PsG, PsF, dPsV). In patients of the lPsV group, the content of IL-10 had only a tendency to increase in comparison with the control group (p<0.05), which also indicates a violation of immunoregulatory processes. A characteristic feature of the immunological changes in patients with psoriasis was a violation of the ratios of the IL-1β content in IL-10: for example, in patients with the PsE group, the IL-1β/IL-10 ratio increased by 2.1 times, PsG—by 2.2 times, PsV (lPsV and dPsV)—by 2 times, but most of all violations of this indicator were observed in patients with PsP—by 2.7 times and PsF—by 2.6 times compared with the control group.

To date, it has been established that IL-17 plays a key role in the pathogenesis of psoriasis; it triggers tissue reactions leading to the migration of neutrophils to the inflammatory zone. Analyzing the results of the study, a significantly higher content of IL-17 in the blood serum of all patients with psoriasis in the advanced stage was found in comparison with the control (p<0.01). The correlation between the level of IL-17 and the value of the PASI index is confirmed by the overexpression of this cytokine in the blood serum of patients with psoriasis in the advanced stage with a severe course. Therefore, given that IL-17 exhibits a pronounced pro-inflammatory activity, that it is able to induce the synthesis of various inflammatory mediators, contributing to the development of autoimmune pathological reactions, in order to clarify the role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis, it was found that IL-17 plays the role of an additional criterion for diagnosing the disease.

Despite the indisputable fact that activated T cells are critical for the development and persistence of psoriatic lesions, the pathophysiology of the disease cannot be explained solely by the role of T lymphocytes. The least studied function of the endothelium in psoriasis is the regulation of vascular growth carried out with the help of growth factors, the synthesis of which is sharply increased upon activation of the endothelium. One of the potent promoters of angiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF). As a result of the study, it was found that the level of VEGF in the blood serum of patients with psoriasis vulgaris was 189.8±11.6pg/ml (with the localized course—lPsV) and 412.6±17.2pg/ml (with the diffuse one—dPsV), the highest VEGF values were determined at PsP – 469.4±18.3pg/ml and PsE – 443.2±17.5pg/ml (р<0.01). The conducted studies have revealed a significant increase in the VEGF level in the blood of patients with PsG, dPsV, PsE, and PsP psoriasis in the advanced stage of the disease by 2 times, 2.4 times, 2.5 times, and 2.7 times, respectively, compared with the control values. The VEGF indices in PsF and lPsV tended to increase. Attention is drawn to the fact that a sharp increase in the VEGF content is observed in the blood of patients with severe psoriasis. Analysis of the VEGF content depending on the frequency of psoriasis relapses revealed a significant increase in the VEGF level in patients with psoriasis in the advanced stage, in whom the disease recurred more often twice a year compared to the same with relapses 1-2 times a year (p<0.01), which can be explained by the fact that VEGF synthesized in the damaged area of the skin enters the systemic circulation and affects the permeability of microcirculation vessels of the whole body, therefore, the analysis of the VEGF level in patients with severe psoriasis and frequent relapses can be one of the prognostic criteria for an unfavorable course diseases. Clinical and pathogenetic evaluation of the VEGF content in the blood of patients with psoriasis in the advanced stage with PsP, PsE, PsG, and dPsV has shown a positive correlation with the frequency of relapses and the area of the skin areas affected by the psoriatic process. Thus, an increase in the content of VEGF in the blood of patients with psoriasis in the advanced stage with PsE, PsP, dPsV, and PsG of clinical forms of the disease indicates active pathological angiogenesis and endothelial dysfunction, which can be assessed as a response to the inadequate formation of biologically active substances in the endothelium.

When determining the leading criteria for aetiopathogenesis of psoriasis by establishing the role of Toll-like receptors (TLR), which are characterized as receptors for recognizing the triggering exogenous factors of psoriasis, which are capable of activating various types of immune cells, it was found that the expression level of TLR2 and TLR4 in different clinical forms of psoriasis in the advanced stage was different, namely: there was a tendency to an increase in TLR4 expression on lymphocytes with PsF (4.8±0.31mfi) and almost did not differ from the control values (3.3±0.26mfi) with lPsV (3.5±0.29mfi). Statistically significant results on an increase in TLR4 expression were obtained with other clinical forms of psoriasis in the advanced stage: with PsP, the expression level of TLR4 was increased by 3.2 times, with PsG—by 2.8 times, with PsE—by 2.7 times, with dPsV—by 2 times compared to the control. When determining the expression of TLR2 on lymphocytes, it was found that its level significantly exceeded similar indicators of the control group: with PsP and PsG—by 2 times, with PsE—by 1.6 times, with dPsV—by 2 times, with PsF and lPsV—by 1.5 times. The results obtained from the study can be explained by the fact that TLR2 and TLR4 are activated by pathogenic factors of microorganisms that vegetate both on the affected and intact skin areas of patients with psoriasis in the advanced stage of the disease, their expression increases under the action of proinflammatory cytokines. A slight increase in TLR4 expression in lPsV and PsF is possibly associated with excessive stimulation of Toll-like receptors by exogenous ligands at the onset or at the onset of the disease and the development of a TLR refractory state in the further development of the disease, as well as in some cases, it is a protective reaction against hyperergic inflammation and it is transient. In the cases of PsP, PsE, PsG, dPsV, a significant increase in the expression of TLR2 and TLR4 on lymphocytes was observed, which indicates a hyperergic inflammatory reaction with the involvement of the vascular tract in the process. Therefore, an increase in the expression of research subgroups of Toll-like receptors on lymphocytes indicates the activity of the autoimmune process.

Thus, the thesis provides a theoretical generalization and a new solution to the scientific problem of determining the pathogenetic role of Toll-like receptors of subgroups 2 and 4 in psoriasis in the advanced stage as a result of infectious pathology based on the study of the leading criteria of the state of innate and adaptive immunity, cytokine balance, and microbiological status depending on the clinical form of the disease and the PASI score.

**Keywords:** pathogenesis, psoriasis, advanced stage, clinical forms, microbiocenosis, innate and adaptive immunity, TLR2, TLR4, VEGF.