

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ СЕМЕЙСТВА ИНТЕРЛЕЙКИНА-36 В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Пашкин А.Ю.¹, Воробьева Е.И.², Хайрутдинов В.Р.¹, Белоусова И.Э.¹,
Самцов А.В.¹, Гарабаджиу А.В.²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства образования РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В последнее десятилетие значительно расширились представления об иммунных механизмах развития псориаза. В данном обзоре описаны биологические свойства цитокинов семейства интерлейкина-36 (IL-36) и их роль в патогенезе бляшечного псориаза, генерализованного пустулезного псориаза и псориатического артрита. Кератиноциты и дендритные клетки являются основными источниками IL-36 в коже. Продукция данного цитокина многократно усиливается при воспалении. Проведенные исследования показали, что в пораженной коже больных псориазом наблюдается повышенная экспрессия IL-36α и IL-36γ. IL-36γ можно рассматривать в качестве специфического маркера псориаза, который не встречается при других воспалительных заболеваниях кожи (нейродермит, красный плоский лишай, экзема). Уровень этого цитокина коррелирует с тяжестью псориаза и снижается после анти-TNFα-терапии. Высокий уровень цитокинов IL-36 в области псориатических высыпаний коррелирует с повышенной концентрацией в коже провоспалительных TNFα, IL-17, IL-22 и IFNγ. Приведены литературные данные о роли мутации гена IL-36RN, кодирующего антагонист рецептора IL-36ra, в развитии генерализованного пустулезного псориаза (ГПП). Избыточная активность агонистов IL-36, приводящая к накоплению нейтрофильных гранулоцитов в эпидермисе, может быть ключевым событием в патогенезе ГПП. В статье отражены современные представления о роли нейтрофильных гранулоцитов в развитии хронических воспалительных процессов, лежащих в основе патогенеза псориаза. Протеазы нейтрофилов катепсин G, эластаза и протеиназа-3 являются мощными IL-36-активирующими ферментами, повышающими активность цитокинов IL-36 до 500 раз. В данном обзоре описан новый механизм участия нейтрофилов в иммунном ответе – нетоз. Во время нетоза во внеклеточное пространство выделяется большое количество цитокинов, антимикробных пептидов, внутриклеточных компонентов, сериновых протеаз, которые могут быть вовлечены в иницирование и поддержание хронического воспалительного процесса при псориазе.

Появление сведений о роли новых цитокинов семейства IL-36 в качестве одних из основных медиаторов псориаза открыло новые терапевтические цели для лечения этого заболевания и разработки новых методов таргетной терапии. Специфическое блокирование передачи сигналов IL-36R или ингибирование нейтрофильных протеаз катепсина G, нейтрофильной эластазы, осуществляющих активацию членов семейства IL-36, вероятно, будет успешной стратегией в терапии псориаза.

Ключевые слова: псориаз, иммунный ответ, интерлейкины семейства IL-36, нейтрофильные гранулоциты, нейтрофильные внеклеточные ловушки, сериновые протеазы

Адрес для переписки:

Пашкин Алексей Юрьевич
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Министерства образования РФ
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, 6.
Тел.: 8 (911) 091-83-73.
E-mail: alek-pashkin@yandex.ru

Address for correspondence:

Pashkin Alexey Yu.
S.M. Kirov Military Medical Academy
194044, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Lebedev str., 6.
Phone: 7 (911) 091-83-73.
E-mail: alek-pashkin@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Ю. Пашкин, Е.И. Воробьева, В.Р. Хайрутдинов,
И.Э. Белоусова, А.В. Самцов, А.В. Гарабаджиу
«Роль цитокинов семейства интерлейкина-36
в иммунопатогенезе псориаза» // Медицинская
иммунология, 2018. Т. 20, № 2. С. 163–170.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-163-170
© Пашкин А.Ю. и соавт., 2018

For citation:

A.Yu. Pashkin, E.I. Vorobyeva, V.R. Khairutdinov,
I.E. Belousova, A.V. Samtsov, A.V. Garabagiou
“The role of cytokines of interleukin 36 family in immunopathogenesis
of psoriasis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 163–170.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-163-170
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-163-170

THE ROLE OF CYTOKINES OF INTERLEUKIN 36 FAMILY IN IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

Pashkin A.Yu.^a, Vorobyeva E.I.^b, Khairutdinov V.R.^a, Belousova I.E.^a, Samtsov A.V.^a, Garabagiou A.V.^b

^a S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Over last decade, the importance of immune mechanisms for development of psoriasis has expanded considerably. This review describes biological properties of the cytokines from the interleukin-36 (IL-36) family, and their role in pathogenesis of plaque psoriasis, generalized pustular psoriasis and psoriatic arthritis. Keratinocytes and dendritic cells (DC) are the main sources of IL-36 in the skin. Production of this cytokine is greatly enhanced by inflammation. The studies have shown that, in affected skin of psoriatic patients, an increased expression of IL-36 α and IL-36 γ is observed. IL-36 γ can be considered a specific marker of psoriasis, which is not found in other inflammatory skin diseases (neurodermatitis, lichen planus, eczema). The levels of this cytokine correlate with severity of psoriasis and decreases after anti-TNF α therapy. High level of IL-36 cytokines in the areas of psoriatic eruptions correlates with increased concentrations of pro-inflammatory TNF α , IL-17, IL-22 and IFN γ in the skin. We present literature data on the role of IL-36RN mutation which encodes the IL-36ra receptor antagonist, playing a role in the development of generalized pustular psoriasis (GPP). Excessive activity of IL-36 agonists leading to accumulation of neutrophilic granulocytes in epidermis may be a key event in the GPP pathogenesis. The article deals with modern ideas about the role of neutrophilic granulocytes in development of chronic inflammatory processes underlying pathogenesis of psoriasis. Proteases of neutrophils (cathepsin G, elastase and proteinase-3) are potent IL-36 activating enzymes that increase activity of IL-36 cytokines up to 500 times. In this review, a new mechanism (*netosis*) is suggested for the role of neutrophils in immune response. During the *netosis*, a large number of cytokines, antimicrobial peptides, intracellular components, serine proteases are released into the extracellular space. Thus, they may be involved into initiation and maintenance of a chronic inflammatory process in psoriasis.

The present information concerning a role of new IL-36 family cytokines as one of the main psoriasis mediators has opened new therapeutic goals for the treatment of this disease and development of new methods of targeted therapy. Specific blocking of IL-36R signaling, or inhibition of neutrophil proteases of cathepsin G, neutrophil elastase that activate members of the IL-36 family, is likely to be a successful strategy in the therapy of psoriasis.

Keywords: psoriasis, immune response, IL-36 family interleukins, neutrophilic granulocytes, neutrophilic extracellular traps, serine proteases

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки № 14.B25.31.0013.

Введение

Псориаз — распространенное хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов. Значимую роль в развитии иммунного воспаления при псориазе играют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли- α (TNF α), IL-1, IL-12, IL-17, IL-22 и IL-23, которые секретируются Т-лимфоцитами, дендритными клетками, кератиноцитами и другими клетками [2].

В течение последних лет появились сведения, указывающие на важную роль цитокинов семейства IL-36 в патогенезе псориаза [48]. Интерес к этому семейству возник в связи с обнаружением повышенной экспрессии IL-36 в коже при псориазе [47]. При индуцировании гипер-

экспрессии IL-36 α в коже экспериментальных животных (трансгенных мышей) у них развились высыпания, клинически сходные с поражением при псориазе и имеющие специфические патоморфологические изменения: гиперкератоз, акантоз и воспалительный клеточный инфильтрат в дерме. Инактивация рецепторов IL-36 (IL-36R) приводила к уменьшению псориазических высыпаний [5].

Биологические свойства цитокинов семейства IL-36

Семейство цитокинов IL-36 включает три агониста: IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ и антагонист рецептора IL-36ra [18]. Их синтез в норме наблюдается в различных тканях, преимущественно в коже, миндалинах, легких, кишечнике и головном мозге [18]. Цитокины семейства IL-36 секретируются кератиноцитами, дермальными дендритными клетками (ДК), клетками Лангерганса, Т-лимфоцитами, эпителием слизистых оболочек, а также моноцита-

ми и макрофагами [11, 16, 18, 48]. IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ оказывают провоспалительный эффект посредством связывания со специфическим рецептором IL-36R через активацию митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и ядерного фактора κ B (NF- κ B) [20, 45]. Активируя факторы транскрипции, они способствуют повышению секреции иммунными клетками провоспалительных цитокинов [47]. Рецептор IL-36R обнаружен на поверхности кератиноцитов, ДК и наивных Т-лимфоцитов (Th0) [48, 49]. Антагонист рецептора IL-36 α блокирует активацию сигнальных путей, в результате чего сигнал с поверхности клетки не проводится на ядро [46].

Кератиноциты и ДК являются основными источниками IL-36 в коже. Продукция данного цитокина многократно усиливается при воспалении [50]. Действие IL-36 на миелоидные ДК приводит к усилению экспрессии на их поверхности костимулирующих молекул (CD40, CD83, CD86), главного комплекса гистосовместимости (МНС), а также секреции ими IL-1 β , IL-6 и IL-12. Цитокины семейства IL-36 стимулируют пролиферацию Th0 и продукцию ими IL-2, который обладает мощным пролиферативным потенциалом в отношении Т-хелперов [49]. Появление рецептора IL-36R на поверхности Th0 на ранних стадиях указывает на то, что цитокины IL-36 принимают активное участие в созревании Т-клеток [34, 50]. Vigne S. и соавт. (2012) продемонстрировали, что в этот процесс вовлечен преимущественно IL-36 β , который в присутствии IL-12, секретлируемого антигенпрезентирующими клетками, индуцирует дифференцировку Th0 в Th1. Кроме того, IL-36 совместно с IL-12 стимулирует продукцию CD4⁺Т-клетками интерферона- γ (IFN γ), IL-4 и, в меньшей степени, IL-17 [49]. Аналогично представителям семейства IL-1, IL-36 β по механизму аутокринно-паракринной регуляции может поддерживать собственную экспрессию, приводя к хронизации воспаления [6, 23].

Цитокины семейства IL-36 индуцируют появление на поверхности кератиноцитов хемокинов CXCL1, CXCL8, CCL3, CCL5, и CCL20, а также секрецию ими антимикробных пептидов (β -дефенсин, белок S100) и матриксных металлопротеиназ, что приводит к миграции Т-лимфоцитов и ДК в зону воспаления [12]. IL-36 γ стимулирует продукцию кератиноцитами, ДК и Т-клетками ряда провоспалительных цитокинов — IL-6, IL-12, TNF α и IL-23 [7, 12, 22, 48].

Роль цитокинов семейства IL-36 в патогенезе бляшечного псориаза

Проведенные исследования показали, что в пораженной коже больных псориазом наблюдается повышенная экспрессия IL-36 α и IL-36 γ [5, 23]. IL-36 γ можно рассматривать в качестве специ-

фического маркера псориаза, который не встречается при других воспалительных заболеваниях кожи (нейродермит, красный плоский лишай, экзема). Уровень этого цитокина коррелирует с тяжестью псориаза, снижается после анти-TNF α -терапии [9].

Изучая на экспериментальных животных индуцированный имиквимодом псориаз, Tortola L. и соавт. (2012) установили, что цитокины IL-36 регулируют рекрутирование иммунокомпетентных клеток в кожу и усиливают экспрессию $\gamma\delta$ -Т-клетками IL-17A. Было показано, что блокирование передачи сигнала на уровне IL-36R приводило к уменьшению в коже количества нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, значительному снижению экспрессии IL-17A $\gamma\delta$ -Т-клетками и разрешению псориатических высыпаний [44]. Цитокины IL-17A, IFN γ , TNF α , IL-22 стимулируют продукцию кератиноцитами агонистов IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ [6, 14, 23, 33]. Представители семейства IL-36, в свою очередь, могут индуцировать секрецию кератиноцитами TNF α , IL-6 и антимикробных пептидов. Высокий уровень цитокинов IL-36 в области псориатических высыпаний коррелирует с повышенной концентрацией в коже TNF α , IL-17, IL-22 и IFN γ [6]. При псориазе экспрессируемые IL-36 α и IL-1 α неразрывно связаны между собой, каждый из цитокинов усиливает секрецию другого. Являясь агонистами, они потенцируют развитие воспаления других провоспалительных цитокинов [32]. Мишенью цитокинов семейства IL-36 являются кератиноциты, ДК и Т-лимфоциты кожи. Усиление продукции этими клетками провоспалительных медиаторов приводит к формированию дермальных инфильтратов и гиперпролиферации кератиноцитов [12].

Опыты на экспериментальных животных показали, что внутрикожные инъекции IL-36 α вызывали значительное повышение уровня мРНК IL-17A, IL-23, TNF α , IFN γ , ряда хемокинов, факторов роста и антимикробных белков в коже.

Введение иммунодефицитным мышам, которым был пересажен участок пораженной кожи больного псориазом, IL-36R-нейтрализующих моноклональных антител приводило к клиническому улучшению и существенному уменьшению эпидермальной гиперплазии и других патоморфологических изменений, характерных для псориаза [4].

Генерализованный пустулезный псориаз и IL-36

Выявлена ассоциация между мутацией гена IL-36RN, кодирующего антагонист рецептора IL-36 α , и развитием генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) — редкой и тяжелой формы заболевания, характеризующейся формированием на коже стерильных пустул вследствие

массивной инфильтрации эпидермиса нейтрофильными гранулоцитами [31, 42].

В 2011 году Marrakchi и соавт. первыми описали взаимосвязь между рецессивной мутацией гена IL-36RN и ГПП [31]. Последующие исследования показали, что большинство идентифицированных мутаций гена IL-36RN у больных ГПП приводит к полному отсутствию или значительной инактивации IL-36α [42]. Нарушение баланса агонист/антагонист влечет за собой чрезмерное усиление продукции провоспалительных цитокинов: IL-1α, IL-6, IL-8 и TNFα вследствие бесконтрольной активности агонистов IL-36R [3, 35]. При ГПП в эпидермисе обнаружена повышенная секреция IL-36α и IL-36γ кератиноцитами, окружающими нейтрофильные пустулы. В отличие от бляшечного псориаза, наблюдается выраженная экспрессия IL-1 и IL-36, низкая — IL-17A и IFNγ. Эти данные свидетельствуют о том, что избыточная активность агонистов IL-36, приводящая к накоплению нейтрофильных гранулоцитов в эпидермисе, может быть ключевым событием в патогенезе ГПП [24, 35].

Участие цитокинов семейства IL-36 в патогенезе псориатического артрита

В эксперименте на животных, моделирующих воспаление суставов, Derog и соавт. (2014) показали, что при артрите уровень мРНК IL-36α и IL-36R повышен в околосуставных тканях [8]. Позже было установлено, что у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом в синовиальной ткани отмечается гиперэкспрессия цитокинов IL-36α и IL-36γ. В отличие от псориатического поражения кожи при артрите основным источником IL-36α являются CD138⁺ плазматические клетки, а мишенью этого цитокина — синовиальные фибробласты, усиленно продуцирующие под его влиянием IL-6 и IL-8 [13].

В то же время на экспериментальных животных было установлено, что для развития воспаления суставов не требуется активация IL-36R. Введение моноклональных анти-IL-36R-антител, блокирующих IL-36R, не оказывало влияния на тяжесть псориатического артрита, в то время как инъекции анти-IL-1R1-антител значительно улучшили течение заболевания [8, 10, 26]. Эти результаты показывают, что в патогенезе псориатического артрита цитокины семейства IL-36, вероятно, не являются ключевыми участниками.

Роль нейтрофильных гранулоцитов при псориазе

Характерным патоморфологическим признаком псориаза является формирование в эпидермисе субкорнеальных микроабсцессов Мунро, содержащих нейтрофильные гранулоциты и фрагменты их ядер [37]. Нейтрофилы являются первым рубежом защиты иммунной системы, который играет значимую роль в первичной

реакции на внедрение возбудителей инфекции или повреждение тканей [25]. Нейтрофильные гранулоциты не только играют важную роль в реализации ответа врожденного иммунитета, но и участвуют в активации механизмов адаптивной иммунной системы, лежащих в основе псориатического воспаления. В очаге поражения эти клетки выделяют активные формы кислорода, гидролитические ферменты и провоспалительные цитокины (IL-1α, IL-1β, IL-6 и др.), которые способствуют гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, дилатации сосудов дермы, активации клеток иммунной системы. Нейтрофильные гранулоциты выделяют ряд медиаторов — IL-8 (CXCL8), Gro-α (CXCL1), фактор комплемента C5a, которые дополнительно рекрутируют и активируют новые нейтрофилы, создавая петлю обратной связи [39, 43]. Кроме того, нейтрофильные гранулоциты секретируют интегрин Mac-1, молекулы адгезии L-селектин (CD62L) и PECAM-1 (CD31), которые являются ключевыми факторами для миграции лейкоцитов к очагу воспаления, Toll-подобные рецепторы — TLR1, TLR2, TLR4 и TLR9, распознающие патоген-ассоциированные молекулярные структуры [15, 39]. Учитывая огромный арсенал секретируемых ферментов, цитокинов, хемокинов и рецепторов лигандов, нейтрофилы играют важную роль в инициации и поддержании хронического воспаления, в том числе при псориазе.

Сериновые протеазы нейтрофилов

Подобно другим членам семейства IL-1, цитокины IL-36 экспрессируются в виде неактивных предшественников, и для их активации требуется протеолитический процессинг [20]. В отличие от представителей семейства IL-1, для образования активных форм цитокинов IL-36 не требуется каспаза-1. В протеолитическом расщеплении IL-36 может участвовать большое количество протеаз, и активность этих ферментов имеет решающее значение в регуляции физиологических и патологических функций цитокинов [30]. Изучение протеаз, секретируемых различными клетками, извлеченными из области псориатических высыпаний, показало, что важную функцию выполняет нейтрофильная эластаза, которая расщепляет N-концевой метиониновый остаток IL-36α. В результате образуется активная форма цитокина, способная связываться с рецептором [19, 30]. Towne и соавт. (2011) продемонстрировали возможность активации эластазой цитокинов IL-36α, IL-36β, IL-36γ [46].

В исследовании Henry C. и соавт. (2016) было установлено, что протеазы нейтрофилов катепсин G, эластаза и протеиназа-3 являются мощными IL-36-активирующими ферментами, повышающими активность цитокинов IL-36 до 500

раз. При этом катепсин G преимущественно активирует IL-36 β , а эластаза и протеиназа-3 — IL-36 γ [20]. Цитокины IL-36, активированные катепсином G, индуцируют длительную экспрессию IL-17C, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и других воспалительных медиаторов, тогда как без протеолиза предшественники IL-36 имеют низкую активность в тех же самых условиях. Эти данные показывают, что активные цитокины семейства IL-36 могут участвовать в развитии иммуннозависимого воспаления при псориазе, инициируя экспрессию разнообразных провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также стимулируя продукцию факторов роста кератиноцитов [20].

Таким образом, сериновые протеазы нейтрофилов влияют на соотношение активных и неактивных форм цитокинов IL-36 и, следовательно, могут принимать участие в регуляции IL-36-опосредованного воспаления [30].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

Развитие воспалительного процесса при большинстве аутоиммунных заболеваний провоцируется повреждением клеток, которое сопровождается демаскировкой аутоантигенов. Иммунное воспаление контролируется Т-лимфоцитами и ДК. При псориазе в очаг поражения всегда мигрируют нейтрофильные гранулоциты, основной функцией которых считался фагоцитоз — поглощение антигенов и их переваривание [1, 36].

Сравнительно недавно был описан новый механизм участия нейтрофилов в иммунном ответе — нетоз. Оказалось, что нейтрофильные гранулоциты в очаге воспаления выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, в состав которых входит ДНК, гистоны, а также различные компоненты гранул — кателицидин (LL-37), миелопероксидаза (МРО) и нейтрофильная эластаза (NE). Эти структуры были названы «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (neutrophil extracellular traps, NETs) [1, 39]. Характерной стадией нетоза, предшествующей выбросу НВЛ, является деконденсация хроматина. Hu S. и соавт. (2016) обнаружили в периферической крови пациентов с псориазом значительное количество нейтрофильных гранулоцитов в состоянии нетоза, которое коррелировало с тяжестью заболевания. Кроме того, нейтрофилы, подвергающиеся нетозу, часто встречались в эпидермисе в области псориатических бляшек [21].

Выделяемые нейтрофильными гранулоцитами в процессе нетоза, пептид LL-37, NE и ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы (SLPI) могут формировать иммуностиму-

лирующие комплексы с внеклеточными ДНК и РНК, состоящие из пептидов и нуклеиновых кислот [36]. Уровень LL-37 в коже пациентов с псориазом значительно повышен. Этот пептид способен связываться с ДНК или РНК с образованием нерастворимых комплексов, устойчивых к действию ДНКазы и РНКазы [28, 38]. Комплексы LL-37/ДНК, взаимодействуя с TLR9 — сигнальной молекулой распознавания внеядерной ДНК, стимулируют продукцию кератиноцитами цитокина IL-1 β и интерферонов I и II типа плазматцитоидными ДК. IFN α активирует макрофаги и ДК, что сопровождается увеличением экспрессии МНС и костимулирующих молекул на их поверхности. Высвобождаемый IL-1 β усиливает воспалительный процесс, а IFN γ через факторы транскрипции активирует большое количество интерферон-стимулируемых генов, кодирующих медиаторы воспаления. Комплексы LL-37/РНК через рецепторы TLR7 миелоидных ДК индуцируют синтез TNF α и IL-6 [17, 27]. Помимо кателицидина, в связывании внеклеточной ДНК в псориатических бляшках могут участвовать другие белки нейтрофильных гранулоцитов — NE и SLPI, образующие комплексы ДНК/NE/SLPI. В экспериментах *in vitro* было показано, что они являются еще более мощным индуктором синтеза IFN α , чем LL-37/ДНК [40].

Во время нетоза во внеклеточное пространство выделяется большое количество цитокинов, антимикробных пептидов, внутриклеточных компонентов, сериновых протеаз, которые могут быть вовлечены в инициирование и поддержание хронического воспалительного процесса при псориазе. Сериновые протеазы нейтрофилов катепсин G, эластаза и протеиназа-3, выделяемые во время нетоза, являются мощными IL-36-активирующими ферментами [20]. Внутриклеточные компоненты нейтрофилов, содержащие нуклеиновые кислоты и пептиды, могут выступать в качестве аутоантигенов, способных индуцировать аутоиммунный адаптивный ответ при псориазе [36].

Lin A. и соавт. (2011) обнаружили, что у больных псориазом в пораженной коже IL-17 могут продуцировать не только Th17, но и нейтрофильные гранулоциты [29]. Высокий уровень экспрессии этого ключевого цитокина псориатического воспаления отмечался в эпидермисе, особенно в субкорнеальных микроабсцессах. Предполагается, что IL-17 может усиливать развитие иммунных реакций на внеклеточные ДНК и РНК [29, 36].

Заключение

Совокупность приведенных данных указывает на значимую роль цитокинов семейства IL-36

в патогенезе псориаза. В то же время механизм их участия в развитии иммунного ответа, степень влияния на различные клетки человека еще предстоит изучить. Также недостаточно известна роль каждого из лигандов IL-36 в воспалительном процессе, при том что все они взаимодействуют с одним общим рецептором IL-36R. Требуют дополнительного исследования вопросы регуляции экспрессии и активации цитокинов, различия между активными и неактивными формами IL-36.

Появление сведений о новых цитокинах семейства IL-36 в качестве одних из основных медиаторов воспалительных заболеваний расширило знания о патогенезе псориаза, а также открыло новые

терапевтические цели для лечения этого заболевания [50]. Специфическое ингибирование передачи сигналов IL-36R путем использования рекомбинантных IL-36ra или моноклональных антител, блокирующих рецепторы, вероятно, будет успешной стратегией в терапии псориаза, особенно при пустулезных формах, ассоциированных с мутацией гена IL-36RN [41]. Другим подходом в лечении может стать ингибирование нейтрофильных протеаз катепсина G, нейтрофильной эластазы, осуществляющих активацию членов семейства IL-36 путем протеолитического процессинга. Дальнейшее изучение цитокинов семейства IL-36 и нейтрофилов при псориазе будет важным в разработке новых методов таргетной терапии.

Список литературы / References

1. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2012. № 4. С. 23-32. [Korotina O.L., Generalov I.I. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation, functions. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya* = *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2012, no. 4, pp. 23-32. (In Russ.)]
2. Самцов А.В., Барбинов В.В. Дерматовенерология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 432 с. [Samtsov A.V., Barbinov V.V. *Dermatovenerology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 432 p.]
3. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*, 2015, Vol. 73, no. 2, pp. 342-350.
4. Blumberg H., Dinh H., Dean C.Jr., Trueblood E.S., Bailey K., Shows D., Bhagavathula N., Aslam M.N., Varani J., Towne J.E., Sims J.E. IL-1RL2 and its ligands contribute to the cytokine network in psoriasis. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 7, pp. 4354-4362.
5. Blumberg H., Dinh H., Trueblood E.S., Pretorius J., Kugler D., Weng N., Kanaly S.T., Towne J.E., Willis C.R., Kuehle M.K., Sims J.E., Peschon J.J. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 11, pp. 2603-2614.
6. Carrier Y., Ma H.L., Ramon H.E., Napierata L., Small C., O'Toole M., Young D.A., Fouser L.A., Nickerson-Nutter C., Collins M., Dunussi-Joannopoulos K., Medley Q.G. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines *in vitro* and *in vivo*: implications in psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 12, pp. 2428-2437.
7. Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suarez-Farinas M., Nogales K.E., Tian S., Cardinale I., Chimenti S., Krueger J.G. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 3, pp. 677-687.
8. Derer A., Groetsch B., Harre U., Böhm C., Towne J., Schett G., Frey S., Hueber A.J. Blockade of IL-36 receptor signaling does not prevent from TNF-induced arthritis. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 8, e101954. doi: 10.1371/journal.pone.0101954.
9. D'Erme A.M., Wilschmann-Theis D., Wagenpfeil J., Hölzel M., Ferring-Schmitt S., Sternberg S., Wittmann M., Peters B., Bosio A., Bieber T., Wenzel J. IL36gamma (IL1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, no. 4, pp. 1025-1032.
10. Dietrich D., Gabay C. IL 36 has proinflammatory effects in skin but not in joints. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2014, Vol. 10, no. 11, pp. 639-640.
11. Dietrich D., Martin P., Flacher V., Sun Y., Jarrossay D., Brembilla N., Mueller C., Arnett H.A., Palmer G., Towne J., Gabay C. Interleukin-36 potently stimulates human M2 macrophages, Langerhans cells and keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines. *Cytokine*, 2016, Vol. 84, pp. 88-98.
12. Foster A.M., Baliwag J., Chen C.S., Guzman A.M., Stoll S.W., Gudjonsson J.E., Ward N.L., Johnston A. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 12, pp. 6053-6061.
13. Frey S., Derer A., Messbacher M.E., Baeten D.L., Bugatti S., Montecucco C., Schett G., Hueber A.J. The novel cytokine interleukin-36α is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, Vol. 72, no. 9, pp. 1569-1574.
14. Friedrich M., Tillack C., Wollenberg A., Schaubert J., Brand S. IL36 gamma sustains a proinflammatory self-amplifying loop with IL17C in anti TNF induced psoriasiform skin lesions of patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2014, Vol. 20, no. 11, pp. 1891-1901.
15. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Reprint of Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int. Immunopharmacol.*, 2013, Vol. 17, no. 4, pp. 1185-1197.
16. Gabay C., Towne J.E. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 97, no. 4, pp. 645-652.

17. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., Gregorio J., Meller S., Facchinetti V., Homey B., Barrat F.J., Zal T., Gilliet M. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 9, pp. 1983-1994.
18. Gresnigt M.S., van de Veerdonk F.L. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Semin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 6, pp. 458-465.
19. Gunther S., Sundberg E.J. Molecular determinants of agonist and antagonist signaling through the IL36 receptor. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 2, pp. 921-930.
20. Henry C.M., Sullivan G.P., Clancy D.M., Afonina I.S., Kulms D., Martin S.J. Neutrophil derived proteases escalate inflammation through activation of IL36 family cytokines. *Cell. Rep.*, 2016, Vol. 14, no. 4, pp. 708-722.
21. Hu S.C., Yu H.S., Yen F.L., Lin C.L., Chen G.S., Lan C.C. Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human β -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 31119. doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.072.
22. Johnston A., Fritz Y., Dawes S.M., Diaconu D., Al-Attar P.M., Guzman A.M., Chen C.S., Fu W., Gudjonsson J.E., McCormick T.S., Ward N.L. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 5, pp. 2252-2262.
23. Johnston A., Xing X., Guzman A.M., Riblett M., Loyd C.M., Ward N.L., Wohn C., Prens E.P., Wang F., Maier L.E., Kang S., Voorhees J.J., Elder J.T., Gudjonsson J.E. 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, Vol. 186, no. 4, pp. 2613-2622.
24. Johnston A., Xing X., Wolterink L., Barnes D.H., Yin Z., Reingold L., Kahlenberg J.M., Harms P.W., Gudjonsson J.E. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2016, Vol. S0091-6749, no. 16, pp. 32489-32497.
25. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 159-175.
26. Lamacchia C., Palmer G., Rodriguez E., Martin P., Vigne S., Seemayer C.A., Talabot-Ayer D., Towne J.E., Gabay C. The severity of experimental arthritis is independent of IL 36 receptor signaling. *Arthritis Res. Ther.*, 2013, Vol. 15, no. 2, p. 38.
27. Lande R., Ganguly D., Facchinetti V., Frasca L., Conrad C., Gregorio J., Meller S., Chamilos G., Sebasigari R., Ricciari V., Bassett R., Amuro H., Fukuhara S., Ito T., Liu Y.J., Gilliet M. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2011, Vol. 73, no. 3, p. 19.
28. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B., Cao W., Wang Y.H., Su B., Nestle F.O., Zal T., Mellman I., Schröder J.M., Liu Y.J., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007, Vol. 449, pp. 564-569.
29. Lin A.M., Rubin C.J., Khandpur R., Wang J.Y., Riblett M., Yalavarthi S., Villanueva E.C., Shah P., Kaplan M.J., Bruce A.T. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 1, pp. 490-500.
30. Macleod T., Doble R., McGonagle D., Wasson C.W., Alase A., Stacey M., Wittmann M. Neutrophil Elastasemediated proteolysis activates the anti-inflammatory cytokine IL36 Receptor antagonist. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 24880. doi: 10.1038/srep24880.
31. Marrakchi S., Guigue P., Renshaw B.R., Puel A., Pei X.Y., Fraiag S., Zribi J., Bal E., Cluzeau C., Chrabieh M., Towne J.E., Douangpanya J., Pons C., Mansour S., Serre V., Makni H., Mahfoudh N., Fakhfakh F., Bodemer C., Feingold J., Hadj-Rabia S., Favre M., Genin E., Sahbatou M., Munnich A., Casanova J.L., Sims J.E., Turki H., Bachelez H., Smahi A. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 365, no. 7, pp. 620-628.
32. Milora K.A., Fu H., Dubaz O., Jensen L.E. Unprocessed interleukin-36 α regulates psoriasis-like skin inflammation in cooperation with interleukin-1. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, no. 12, pp. 2992-3000.
33. Muhr P., Zeitvogel J., Heitland I., Werfel T., Wittmann M. Expression of interleukin (IL)-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from patients with psoriasis and healthy donors. *Br. J. Dermatol.*, 2011, Vol. 165, no. 1, pp. 189-193.
34. Mutamba S., Allison A., Mahida Y., Barrow P., Foster N. Expression of IL1Rrp2 by human myelomonocytic cells is unique to DCs and facilitates DC maturation by IL1F8 and IL1F9. *Eur. J. Immunol.*, 2012, Vol. 42, no. 3, pp. 607-617.
35. Onoufriadis A., Simpson M.A., Pink A.E., Di Meglio P., Smith C.H., Pullabhatla V., Knight J., Spain S.L., Nestle F.O., Burden A.D., Capon F., Trembath R.C., Barker J.N. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am. J. Hum. Genet.*, 2011, Vol. 89, no. 3, pp. 432-437.
36. Pinegin B., Vorobjeva N., Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity. Rev.*, 2015, Vol. 14, no. 7, pp. 633-640.
37. Raychaudhuri S.K., Mavarakis E., Raychaudhuri S.P. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun. Rev.*, 2014, Vol. 13, no. 4, pp. 490-495.
38. Schitteck B., Paulmann M., Senyürek I., Steffen H. The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. *Infect. Disord. Drug Targets*, 2008, Vol. 8, no. 3, pp. 135-143.
39. Schön M.P., Broekaert S.M., Erpenbeck L. Sexy again: The renaissance of neutrophils in psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2016, Vol. 26, no. 4, pp. 305-311.

40. Skrzeczynska-Moncznik J., Wlodarczyk A., Zabieglo K., Kapinska-Mrowiecka M., Marewicz E., Dubin A., Potempa J., Cichy J. Secretory leukocyte proteinase inhibitor-competent DNA deposits are potent stimulators of plasmacytoid dendritic cells: implication for psoriasis. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 4, pp. 1611-1617.
41. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J. Dermatol. Sci.*, 2014, Vol. 74, no. 3, pp. 187-192.
42. Sugiura K., Takemoto A., Yamaguchi M., Takahashi H., Shoda Y., Mitsuma T., Tsuda K., Nishida E., Togawa Y., Nakajima K., Sakakibara A., Kawachi S., Shimizu M., Ito Y., Takeichi T., Kono M., Ogawa Y., Muro Y., Ishida-Yamamoto A., Sano S., Matsue H., Morita A., Mizutani H., Iizuka H., Muto M., Akiyama M. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J. Invest. Dermatol.*, 2013, Vol. 133, no. 11, pp. 2514-2521.
43. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M.A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, p. 508.
44. Tortola L., Rosenwald E., Abel B., Blumberg H., Schäfer M., Coyle A.J., Renauld J.C., Werner S., Kisielow J., Kopf M. Psoriasisform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 11, pp. 3965-3976.
45. Towne J.E., Garka K.E., Renshaw B.R., Virca G.D., Sims J.E. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 14, pp. 13677-13688.
46. Towne J.E., Renshaw B.R., Douangpanya J., Lipsky B.P., Shen M., Gabel C.A., Sims J.E. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 alpha, IL-36 beta, and IL-36 gamma) or antagonist (IL-36ra) activity. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, no. 49, pp. 42594-42602.
47. Towne J.E., Sims J.E. IL-36 in psoriasis. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 486-490.
48. Vigne S., Palmer G., Lamacchia C., Martin P., Talabot-Ayer D., Rodriguez E., Ronchi F., Sallusto F., Dinh H., Sims J.E., Gabay C. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 22, pp. 5813-5823.
49. Vigne S., Palmer G., Martin P., Lamacchia C., Strebel D., Rodriguez E., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I., Ronchi F., Sallusto F., Sims J.E., Gabay C. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4⁺ T cells. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 17, pp. 3478-3487.
50. Walsh P.T., Fallon P.G. The emergence of the IL-36 cytokine family as novel targets for inflammatory diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2016. doi: 10.1111/nyas.13280.

Авторы:

Пашкин А.Ю. — клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Воробьева Е.И. — инженер НИЛ «Клеточная биотехнология» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия

Хайрутдинов В.Р. — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства образования РФ, Санкт-Петербург, Россия

Белюсова И.Э. — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства образования РФ, Санкт-Петербург, Россия

Самцов А.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства образования РФ, Санкт-Петербург, Россия

Гарабаджу А.В. — д.х.н., проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pashkin A. Yu., Clinical Resident, Department of Dermatology and Venerology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Vorobyeva E.I., Engineer, Research Laboratory "Cell Biotechnology", St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russian Federation

Khairutdinov V.R., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatology and Venerology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Belousova I.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Dermatology and Venerology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Samtsov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Dermatology and Venerology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Garabagiu A.V., PhD, MD (Chemistry), Vice-Rector for Research St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 11.07.2017

Отправлена на доработку 22.09.2017

Принята к печати 12.10.2017

Received 11.07.2017

Revision received 22.09.2017

Accepted 12.10.2017