

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КАПИЛЛЯРНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕНИЯ

Сенникова С.В.¹, Топтыгина А.П.^{1,2}, Колобов А.А.³, Симбирцев А.С.⁴

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Псориаз — хроническое аутоиммунное заболевание кожи, с вовлечением Т-клеточного звена иммунитета. Цитокиновая ось интерлейкин IL-23/IL-17/IL-22 является ключевой в иммунопатогенезе псориаза. Показана роль подсемейства IL-36, регулирующего воспаление в коже. Для лечения псориаза используют топические препараты. Цель работы: изучение изменений в цитокиновом профиле венозной и капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления в зависимости от лечения топическими препаратами. Обследованы 40 пациентов с диагнозом псориаз, средний возраст 43,7 лет, группа 1а (20 чел.) получала местное лечение мометазоном, группа 1б (20 чел.) получала местно гель, содержащий рецепторный антагонист IL-36. 20 здоровых, средний возраст 46,6 года, составили контрольную группу 2. Капиллярную кровь собирали из пальца кисти, у больных рядом с очагом поражения 200 мкл в микровету с ЭДТА. Венозную кровь отбирали из локтевой вены 3 мл в вакуумную пробирку с ЭДТА. Концентрацию 15 цитокинов в плазме крови тестировали мультиплексным методом (MagPix, BioRad, США). Эффективность терапии оценивали с помощью индексов PASI и DLQI. На момент окончания лечения (14-й день) в обеих группах индексы PASI и DLQI значительно снизились. На 28-й день индекс PASI в группе 1а вернулся к исходному уровню, в группе 1б остался стабильно сниженным. До лечения в капиллярной крови больных псориазом уровни всех цитокинов кроме IL-10 были значительно повышены по сравнению с группой 2, в венозной крови были повышены уровни 5 цитокинов. Через 14 дней в группе 1а в капиллярной крови значительно снизились уровни IL-1, IL-4, IL-6, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, а в венозной крови — только IL-17F, IL-21, IL-33 и TNF. На 28-й день концентрации практически всех цитокинов вернулись к исходному

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-01.
Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence:

Anna P. Toptygina
G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology
10 Adm. Makarov St
Moscow
125212 Russian Federation
Phone: +7 (495) 452-18-01.
Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Образец цитирования:

С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина, А.А. Колобов, А.С. Симбирцев «Изменение цитокинового профиля капиллярной и венозной крови больных псориазом в зависимости от лечения» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 6. С. 1395-1406.
doi: 10.15789/1563-0625-TDC-2592

© Сенникова С.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.V. Sennikova, A.P. Toptygina, A.A. Kolobov, A.S. Simbirtsev
“Treatment-dependent changes in cytokine profile of capillary and venous blood in patients with psoriasis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2023, Vol. 25, no. 6, pp. 1395-1406.
doi: 10.15789/1563-0625-TDC-2592

© Sennikova S.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-TDC-2592

уровню. В группе 1б на 14-й день в капиллярной крови значительно снизились уровни IFN γ , IL-1, IL-4, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, а в венозной крови — IFN γ , IL-21, IL-22, IL-23, IL-33. На 28-й день продолжалось снижение концентрации либо сохранялся сниженный уровень указанных цитокинов, в вене значительно снизился IL-6. Таким образом, метод определения профиля цитокинов капиллярной крови из зоны псориатического поражения можно использовать для мониторинга эффекта лечения у больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, цитокины, капиллярная кровь, венозная кровь, топические препараты, рецепторный антагонист IL-36, глюкокортикоидные гормоны

TREATMENT-DEPENDENT CHANGES IN CYTOKINE PROFILE OF CAPILLARY AND VENOUS BLOOD IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Sennikova S.V.^a, Toptygina A.P.^{a, b}, Kolobov A.A.^c, Simbirtsev A.S.^d

^a G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^c Research Institute of Human Hygiene, Occupational Pathology and Ecology, St. Petersburg, Russian Federation

^d State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Psoriasis is a chronic autoimmune skin disease with affected T-cell immunity. The interleukin IL-23/IL-17/IL-22 cytokine axis is a key to immunopathogenesis of psoriasis. Certain role of the IL-36 subfamily is shown in regulation of skin inflammation. Topically applied preparations are used to treat psoriasis. Our aim was to evaluate the treatment-related changes in the cytokine profile of venous and capillary blood collected close to the foci of psoriatic inflammation. Forty patients with psoriasis (mean age, 43.7 years), were examined. Group 1a (20 people) received local treatment with Mometasone, Group 1b (20 people) received topical gel containing an IL-36 receptor antagonist. Twenty healthy people (mean age, 46.6 years) comprised the control group 2. 200- μ L aliquots of capillary blood were collected in a microvette with EDTA from the patients' finger near to the lesion area. Venous blood (3 mL) was taken from the cubital vein to a vacuum tube with EDTA. The concentration of 15 cytokines in blood plasma was tested by the multiplex method (MagPix, BioRad, USA). Clinical effectiveness of therapy was assessed using the PASI and DLQI indexes. Upon completion of treatment (day 14), the PASI and DLQI indices were significantly decreased in both groups. On the 28th day, the PASI index in Group 1a returned to its original level, in group 1b it remained permanently reduced. Before treatment, the levels of all cytokines, except of IL-10, were significantly increased in capillary blood samples of patients with psoriasis compared to Group 2, and the levels of five cytokines were increased in the venous blood. In group 1a, the levels of IL-1, IL-4, IL-6, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33 were significantly decreased in capillary blood after 14 days, and only IL-17F, IL-21, IL-33 and TNF showed a decrease in the venous blood specimens. On the day +28, the concentrations of almost all cytokines returned to their original level. In Group 1b, on the 14th day, the levels of IFN γ , IL-1, IL-4, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33 were significantly decreased in capillary blood compared to altered IFN γ , IL-21, IL-22, IL-23, IL-33 in venous blood. On the 28th day, their concentration continued to decrease, or the level of these cytokines remained reduced, along with significant decrease of IL-6 in venous samples. Thus, the method for determining cytokine profile in capillary blood from the area of psoriatic lesions may be used for tracing the effects of therapy in psoriatic patients.

Keywords: psoriasis, cytokines, capillary blood, venous blood, topical drugs, IL-36 receptor antagonist, glucocorticoid hormones

Введение

Система цитокинов — универсальный язык межклеточного общения. Он понятен не только всем клеткам иммунной системы, но также

и эпителиальным клеткам, эндотелию сосудов, фибробластам и многим другим типам клеток. Воспалительная реакция сопровождается выраженными изменениями цитокинового профиля. Псориаз — хроническое воспалительное заболе-

вание кожи, имеющее аутоиммунную природу с вовлечением, преимущественно, Т-клеточного звена иммунитета, при котором изменения в цитокиновом профиле достаточно хорошо изучены [5, 19]. На данный момент считается доказанным, что цитокиновая ось интерлейкин IL-23/IL-17/IL-22 является ключевой в иммунопатогенезе псориаза [20, 24, 25]. Однако этими тремя интерлейкинами участие цитокиновой сети в развитии патологического воспаления в коже при псориазе не исчерпывается. Например, была показана роль системы про- и противовоспалительных цитокинов в развитии этого заболевания [11]. Эти исследования послужили основанием для использования антицитокиновых моноклональных антител для лечения псориаза [6, 23]. Относительно недавно была показана ключевая роль подсемейства IL-36, включающего провоспалительные IL-36 α , IL-36 β и особенно патогномичный для псориаза IL-36 γ , образующих петлю положительной обратной связи, поддерживающую псориатическое воспаление, и противовоспалительный рецепторный антагонист (IL-36ra), который блокирует рецептор для IL-36 и останавливает воспаление [14, 30]. Показано, что мутации в IL-36ra, подавляющие его активность, приводят к крайне тяжелым генерализованным формам псориаза [16]. Считают, что блокирование рецептора для IL-36 является перспективным направлением для терапии этого заболевания [3, 29, 31]. Следует отметить, что сведения об изменении концентрации цитокинов при псориазе получены из венозной крови или при культивировании клеток из кожного биоптата. При этом местные изменения в цитокиновом профиле непосредственно в зоне псориатической бляшки нивелируются уровнем цитокинов в целом организме, а культивирование клеток *in vitro* не вполне соответствует событиям *in vivo*. Более того, взятие гистологического материала из псориатической бляшки травматично и не может быть использовано для динамического наблюдения в процессе лечения. Ранее нами было показано, что в капиллярной крови, взятой рядом с очагом псориатического воспаления, выявляются более выраженные отклонения от здорового контроля в концентрации большего числа цитокинов, чем в венозной крови тех же пациентов [4]. Терапия антицитокиновыми препаратами больных с псориазом также проводится системно. Помимо терапевтического эффекта в очагах псориатического воспаления, такая терапия нарушает регуляцию иммунитета в целом, затрудняя его защитные функции [26]. Поэтому использование топических антицитокиновых препаратов обладает рядом преимуществ.

Исходя из всего вышесказанного, **целью настоящей работы** было изучение изменений в цитокиновом профиле венозной и капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления в зависимости от лечения топическими препаратами.

Материалы и методы

В рамках простого сравнительного проспективного исследования были обследованы 40 пациентов (29 мужчин и 11 женщин). Диагноз был установлен согласно клинико-anamnestическим критериям Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению псориаза. Критериями включения в исследование были: клинически подтвержденный псориаз, прогрессирующая стадия легкой и средней степени тяжести, возраст 18-70 лет. Средний возраст составил $43,7 \pm 2,33$ года. Для оценки эффективности терапии использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). При этом степень выраженности симптомов и площадь поражения оценивается врачом в баллах, затем баллы суммируются. Также использовали Дерматологический индекс качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index), оценку влияния заболевания на качество жизни проводит сам пациент и результат также выражается в баллах. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых взрослых (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст $46,6 \pm 2,38$ года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 52 от 29.01.2020), обследованные подписывали информированное согласие. Группа пациентов была разделена на две подгруппы. Пациенты группы 1a (20 человек) получали стандартную терапию: 0,1% крема мометазона локально на очаги поражения 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. За период применения препарата было выявлено 1 нежелательное явление в виде чувства жжения в месте нанесения в момент первого применения препарата, самопроизвольно исчезнувшее в течение 30 минут и более не возникавшее при повторном нанесении препарата. У пациентов группы 1б (20 человек) была выявлена стойкая резистентность к предшествующей терапии топическими глюкокортикоидными препаратами. В качестве нового терапевтического подхода предложен гель, содержащий 0,4% рекомбинантного IL-36ra (RAIL-36 гель). Аппликация производилась локально на очаги поражения 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. Гель разработан и предоставлен для исследования ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА. Никаких нежелательных явлений за период применения препарата выявлено не было. Пациенты оценивали нанесение

препарата как комфортное. Препарат быстро впитывался в кожу, не оставлял следов, не имел неприятного запаха.

Капиллярную кровь брали из пальца кисти у здоровых однократно, а у больных псориазом вблизи очага с клиническими проявлениями до лечения, на 14-й и 28-й день в объеме 200 мкл в микровету (Microvette 200 K3 EDTA). Венозную кровь из локтевой вены брали в те же сроки в вакуумную пробирку с ЭДТА в объеме 3 мл. Плазму крови получали путем отстаивания проб крови, разливали по 50 мкл в пробирки типа Эппендорф, замораживали и хранили при -30°C . Цитокины в плазме крови (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, IFN γ , TNF) определяли мультиплексным методом (MagPix, BioRad, США) с использованием коммерческих тест-систем Th17-Plex, согласно инструкции производителя.

Полученные результаты были подвергнуты статистическим методам обработки. Для исследуемых параметров была подтверждена гипотеза о нормальности распределения признаков методом Колмогорова–Смирнова. Вычисляли среднее арифметическое и ошибку среднего ($M \pm SE$), различия между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Уровень $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты

Клиническую оценку эффективности проводимой терапии осуществляли на основании индексов PASI (выраженность симптомов оценивается врачом) и DLQI (влияние заболевания на качество жизни оценивается пациентом). В таблице 1 представлены изменения индекса PASI. Из таблицы видно, что на момент вхождения в исследование, различий по степени выраженности симптомов между группами 1а и 1б не было. На момент окончания лечения в обеих группах выявлено значимое снижение индекса PASI ($p < 0,05$). При этом в группе 1а снижение составило 34,43%, а в группе 1б – 58,11%, различия между группами 1а и 1б на этом сроке наблюдения оказались значимыми ($p < 0,05$). К 28-му дню наблюдений (14-й день от завершения терапии) в группе 1а средний индекс PASI вернулся к исходному уровню, тогда как в группе 1б индекс PASI остался стабильным на уровне окончания лечения, различия между группами были значимы ($p < 0,05$). Следовательно, при использовании топических глюкокортикостероидов клинический эффект наблюдается только в процессе лечения, а при завершении терапии, достигнутый результат нивелируется. В то же время, при использовании геля RAIL-36 отмечается пролонги-

рованный результат, сохраняющийся по крайней мере 2 недели.

Индекс качества жизни дерматологических пациентов (DLQI) довольно чувствителен к стадии обострения и ремиссии псориаза. В таблице 2 представлены результаты оценки по индексу DLQI. Более выраженная удовлетворенность результатами лечения была в группе 1б, где индекс DLQI снизился на 61,04%, тогда как в группе 1а отмечено снижение индекса всего на 18,13%, различия оказались значимыми ($p < 0,05$). Следовательно, по мнению пациентов, RAIL-36 гель действует существенно лучше, чем топические стероиды.

Лабораторную оценку эффективности проводимой терапии осуществляли по изменению концентрации 15 изученных нами цитокинов в плазме капиллярной и венозной крови. В таблице 3 представлены исходные уровни цитокинов в капиллярной и венозной крови больных псориазом до начала лечения в сравнении с группой здоровых. До начала лечения в капиллярной крови больных псориазом уровни всех представленных в таблице цитокинов, кроме IL-10, были значимо повышены по сравнению со здоровым контролем, тогда как в венозной крови значимое повышение концентрации цитокинов было выявлено только для IL-4, IL-21, IL-23, TNF и sCD40L, а уровень IL-31 был значимо снижен ($p < 0,05$).

На рисунке 1 представлены изменения концентраций цитокинов-маркеров основных субпопуляций CD4⁺T-клеток. Из рисунка видно, что цитокины-маркеры основных субпопуляций Т-хелперов реагировали на проводимое лечение. Однако в венозной крови группы 1а (см. рисунок 1Б) отмечалось значимое снижение только IL-21 (цитокин-маркер Tfh) с $13,78 \pm 1,22$ до $5,49 \pm 0,51$ пг/мл на 14-й день от начала лечения, но спустя 2 недели уровень этого цитокина резко поднялся до $19,15 \pm 1,77$ пг/мл, превысив и без того повышенный исходный уровень. В капиллярной крови группы 1а (см. рисунок 1А) было выявлено больше изменений. Так, на 14-й день (завершение терапии) выявлено значимое снижение IL-21 (Tfh) с $55,68 \pm 5,15$ до $29,79 \pm 3,01$ пг/мл и IL-22 (Th22) с $13,19 \pm 1,11$ до $6,99 \pm 0,64$ пг/мл, но через 2 недели после завершения лечения уровни этих цитокинов вновь вернулись к исходно повышенному уровню. IL-23 (Th17) снизился с $26,71 \pm 2,32$ до $14,92 \pm 1,31$ пг/мл и оставался на этом уровне спустя 2 недели, тогда как IL-17A, также продуцируемый Th17, оставался без изменений повышенным. IL-4 (Th2), значимо снизился только к 28-му дню с $15,40 \pm 1,47$ пг/мл до $8,93 \pm 0,88$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень IL-10 никак не реагировал на проводимое лечение ни в капиллярной, ни в венозной крови.

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА PASI В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ (M±SE)

TABLE 1. CHANGE IN THE PASI INDEX DURING TREATMENT (M±SE)

Группа Group	День Day 0	День Day 14	День Day 28
Группа 1а Group 1a	9,99±0,44	6,55±0,55*	9,01±0,43
Группа 1б Group 1b	11,03±0,58	4,62±0,30*	4,47±0,31*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Note. *, $p < 0.05$ compared to the baseline.

ТАБЛИЦА 2. ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ DLQI (M±SE)

TABLE 2. CHANGE IN THE QUALITY-OF-LIFE INDEX DLQI (M±SE)

Группа Group	День Day 0	День Day 14
Группа 1а Group 1a	11,86±0,78	9,71±1,04
Группа 1б Group 1b	12,45±0,60	4,85±0,35

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Note. *, $p < 0.05$ compared to the baseline.

В крови пациентов группы 1б также были выявлены значимые изменения цитокинового профиля. Так, в капиллярной крови (см. рис. 1В) на 14-й день (окончание терапии) значимо снизился $IFN\gamma$ (Th1) с $15,23 \pm 1,33$ пг/мл до $10,96 \pm 0,97$ пг/мл и продолжал оставаться неотличимым от уровня группы здоровых на 28-й день ($9,34 \pm 0,91$ пг/мл). Аналогично уровень IL-23 (Th17) значимо снизился на 14-й день с $22,69 \pm 2,01$ пг/мл до

$14,83 \pm 1,26$ пг/мл и продолжал снижаться, достигнув на 28-й день уровня $10,18 \pm 0,99$ пг/мл ($p < 0,05$), хотя все еще превышал значимо уровень контрольной группы ($p < 0,05$). Тогда как концентрация IL-17A, другого цитокина субпопуляции Th17, значимо не менялась и не отличалась от контрольного уровня. В то же время концентрация IL-21 (Tfh) значимо прогрессивно снижалась с $40,04 \pm 4,12$ пг/мл до $28,44 \pm 2,73$ пг/мл

ТАБЛИЦА 3. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ВЕНОЗНОЙ И КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ (пг/мл)

TABLE 3. CYTOKINE PROFILE IN VENOUS AND CAPILLARY BLOOD OF HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH PSORIASIS (pg/mL)

	Группа 1а Group 1a		Группа 1б Group 1b		Здоровые Healthy	
	Капилляр Capillary	Вена Vein	Капилляр Capillary	Вена Vein	Капилляр Capillary	Вена Vein
IL-1	57,34±5,44*	1,48±0,15	21,18±2,13*	1,27±0,13	1,89±0,21	1,39±0,17
IL-4	15,40±1,47*	5,79±0,51*	12,59±1,22*	5,48±0,52*	2,53±0,31	2,77±0,35
IL-6	7,45±0,72*	3,75±0,33	5,68±0,55	2,79±0,26	4,13±0,43	3,22±0,33
IL-10	3,67±0,35	1,90±0,18	3,36±0,32	1,74±0,17	4,24±0,53	2,13±0,29
IL-17A	5,48±0,51*	1,38±0,12	2,68±0,24*	1,53±0,15	1,36±0,17	1,02±0,14
IL-17F	23,48±2,12*	9,38±1,01	25,23±2,34*	11,01±1,05	12,53±1,53	11,97±1,68
IL-21	55,68±5,15*	13,78±1,22*	40,04±4,12*	14,06±1,34*	7,99±1,11	7,87±0,99
IL-22	13,19±1,11*	2,49±0,21	11,34±1,02*	2,84±0,23	4,52±0,46	3,88±0,37
IL-23	26,71±2,32*	9,37±0,89*	22,69±2,01*	10,87±1,09*	6,86±0,89	7,35±0,95
IL-25	4,68±0,43*	1,60±0,15	4,49±0,33*	1,23±0,11	1,77±0,23	1,11±0,18
IL-31	519,41±47,28	389,33±35,24*	504,26±48,38	220,60±21,73*	571,28±41,78	517,33±40,76
IL-33	44,19±4,12*	20,93±1,97	50,56±4,78*	21,26±1,82	19,20±2,11	18,47±2,18
$IFN\gamma$	16,54±1,32*	8,73±0,81	15,23±1,33*	9,33±0,91	11,6±1,28	10,03±1,17
TNF	10,35±0,99*	7,68±0,72*	10,28±0,95*	4,85±0,43*	2,12±0,29	1,16±0,19
sCD40L	806,89±77,23*	1454,93±98,64*	711,51±67,31*	504,56±49,25*	340,34±32,13	334,51±31,11

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых.

Note. *, $p < 0.05$ compared with the healthy group.

на 14-й день и до $16,92 \pm 1,53$ пг/мл на 28-й день ($p < 0,05$), хотя все еще значимо превышала соответствующий параметр здоровой группы. Цитокины IL-4 (Th2) и IL-22 (Th22) также снижались под действием терапии, достигая к 28-му дню значимых различий: $8,63 \pm 0,82$ пг/мл и $7,04 \pm 0,66$ пг/мл по сравнению с исходным уровнем $12,59 \pm 1,22$ пг/мл и $11,34 \pm 1,02$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Важно, что уровень IL-10 (цитокин-маркер Treg) не менялась в процессе лечения и не отличалась от уровня в контрольной группе. В венозной крови (см. рис. 1Г) концентрация IFN γ значимо снизилась на 14-й день с $9,33 \pm 0,91$ пг/мл до $6,52 \pm 0,63$ пг/мл и на 28-й день до $5,64 \pm 0,54$ пг/мл, что было даже значимо ниже уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень IL-23 значимо снизился с $10,87 \pm 1,09$ пг/мл на 14-й день до $8,44 \pm 0,82$ пг/мл, а на 28-й день до $7,01 \pm 0,69$ пг/мл, что значимо не отличалось от соответствующего показателя группы здоровых. Концентрация IL-21 значимо снизилась с $14,06 \pm 1,34$ пг/мл до $5,49 \pm 0,52$ пг/мл на 14-й день и оставался на уровне $5,43 \pm 0,51$ пг/мл на 28-й день наблюдения, что было значимо ниже контрольного уровня ($p < 0,05$). IL-22 также значимо снизился ниже контрольного уровня на 14-й день до $1,66 \pm 0,15$ пг/мл и на 28-й день — $1,63 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,05$). Концентрация IL-4 не менялась в результате лечения, оставаясь повышенной ($p < 0,05$). Уровни IL-17A и IL-10 также не менялись по результатам лечения, не отличаясь от контрольной группы.

На рисунке 2 представлены изменения провоспалительных цитокинов. В группе 1a в капиллярной крови (см. рис. 2А) уровень IL-1 β , исходно превышавший уровень в контрольной группе более чем в 30 раз, значимо снижался на 14-й день до $8,63 \pm 0,74$ пг/мл, хотя все еще превышал контрольный уровень в 4,6 раза. Спустя 2 недели после лечения он вновь поднялся до $40,69 \pm 4,08$ пг/мл ($p < 0,05$). Концентрация другого провоспалительного цитокина, IL-6, изначально превышавшая соответствующий показатель контрольной группы в 1,8 раза также снизилась на 14-й день до $3,02 \pm 0,29$ пг/мл, не отличаясь от уровня группы здоровых. Однако спустя 2 недели после лечения также повысилась до $10,63 \pm 1,24$ пг/мл, превышая уже и исходный уровень в этой группе. При этом уровень TNF оставался повышенным и никак не менялся в процессе лечения. Интересно, что в венозной крови (см. рис. 2Б) концентрация IL-1 β и IL-6, изначально не отличавшаяся от группы здоровых, никак не менялась в процессе лечения. Тогда как уровень TNF, изначально превышавший контрольные цифры в 6,6 раза, снизился через 14 дней до $6,14 \pm 0,59$ пг/мл, а еще через 2 недели —

до $3,69 \pm 0,31$ пг/мл, значимо отличаясь от исходного, но все еще значимо превышая здоровый уровень ($p < 0,05$).

В группе 1б в капиллярной крови (см. рис. 2В) отмечено значимое снижение уровня IL-1 β с $21,18 \pm 2,13$ пг/мл до $13,94 \pm 1,24$ пг/мл на 14-й день и до $10,98 \pm 1,1$ пг/мл на 28-й день, что все еще значимо превышало уровень в контрольной группе. Уровень IL-6 значимо не отличался от контрольной группы и не менялся в результате лечения, а концентрация TNF оставалась значимо повышенной, несмотря на лечение. В венозной крови (см. рис. 2Г) концентрация IL-1 β не отличалась от соответствующего параметра группы здоровых, а TNF оставалась значимо повышенной. Оба параметра не менялись в процессе лечения. Концентрация IL-6 исходно не отличалась от уровня контрольной группы, но значимо снижалась до $1,71 \pm 0,19$ пг/мл на 28-й день наблюдения.

На рисунке 3 представлены цитокины, участвующие в защите эпителия. Показано, что в группе 1a в капиллярной крови (см. рис. 3А) на 14-й день отмечено значимое снижение концентрации IL-25 и IL-33 с $4,68 \pm 0,43$ пг/мл до $2,69 \pm 0,24$ пг/мл и с $44,19 \pm 4,12$ пг/мл до $22,59 \pm 2,08$ пг/мл соответственно. Достигнутые уровни значимо не отличались от соответствующих параметров контрольной группы. Однако спустя 2 недели после лечения уровни этих цитокинов вновь поднялись до $6,47 \pm 0,59$ пг/мл и $46,07 \pm 4,41$ пг/мл, значимо не отличаясь от исходного уровня. Интересно, что эти цитокины выделяют поврежденные эпителиальные клетки. В то же время цитокин IL-17F, который относится к цитокинам Th17, но отвечающий также за защиту эпителиальных клеток от инфекций, оставался повышенным, не реагируя на лечение. В венозной крови (см. рис. 3Б) обнаружено, напротив, значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации IL-17F с $9,38 \pm 1,01$ пг/мл до $4,97 \pm 0,51$ пг/мл на 14-й день и $5,57 \pm 0,52$ пг/мл на 28-й день наблюдения, что было значимо ниже уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Также выявлено значимое снижение концентрации IL-33 на 14-й день с $20,93 \pm 1,97$ пг/мл до $14,03 \pm 1,16$ пг/мл и подъем до $16,58 \pm 1,49$ пг/мл на 28-й день, что значимо не отличалось от контрольного уровня. Концентрация IL-25 значимо не менялась в ответ на лечение и не отличалась от уровня контрольной группы.

В группе 1б концентрация IL-25 в капиллярной крови значимо снизилась с $4,49 \pm 0,33$ пг/мл до $2,87 \pm 0,27$ пг/мл и $2,29 \pm 0,21$ пг/мл на 14-й и 28-й день наблюдений соответственно (см. рис. 3В), тогда как в венозной крови уровень этого цитокина не отличался от показателя здоровой группы и не менялся в процессе ле-

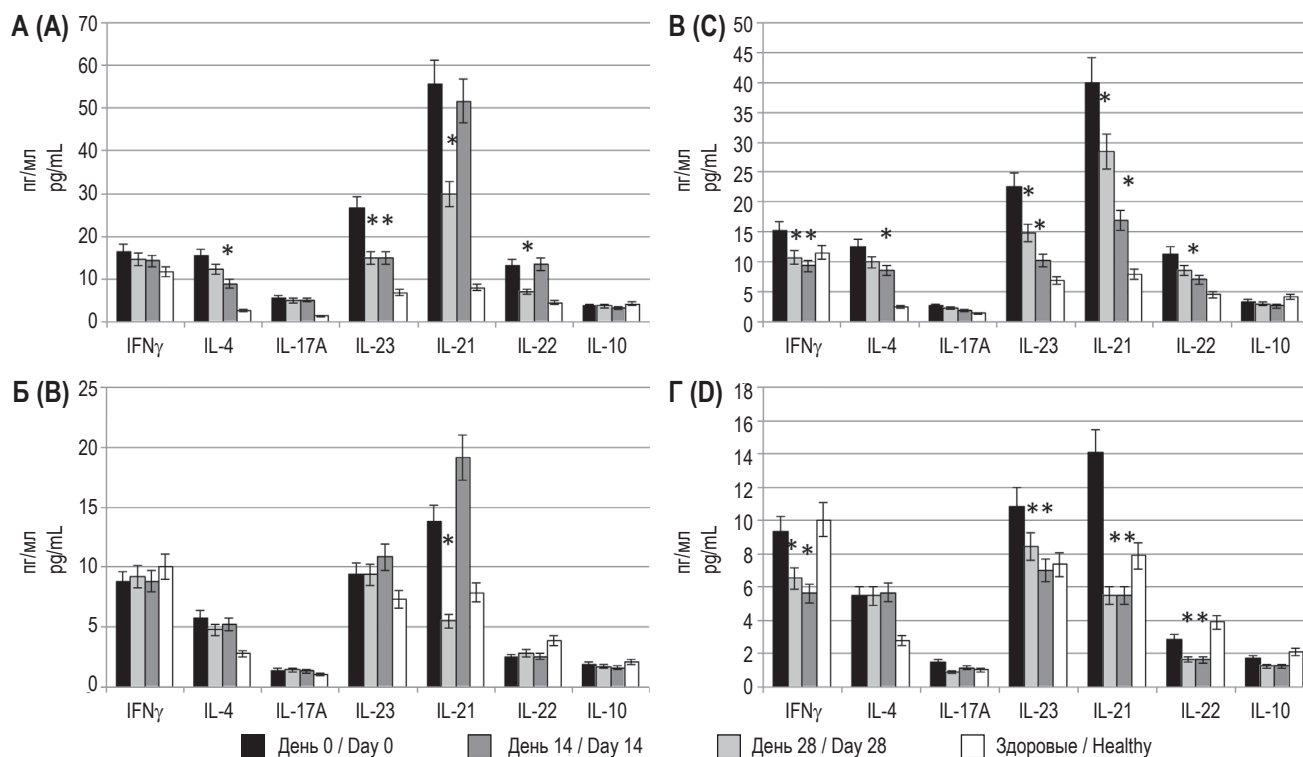


Рисунок 1. Динамика концентраций цитокинов-маркеров основных субпопуляций CD4⁺T-лимфоцитов в зависимости от лечения

Примечание. А – группа 1а, капиллярная кровь. Б – группа 1а, венозная кровь. В – группа 1б, капиллярная кровь. Г – группа 1б, венозная кровь.

Figure 1. Dynamics of cytokines-markers of the main subsets of CD4⁺T lymphocytes concentrations depending on the treatment

Note. A, Group 1a, capillary blood. B, Group 1a, venous blood. C, Group 1b, capillary blood. D, Group 1b, venous blood.

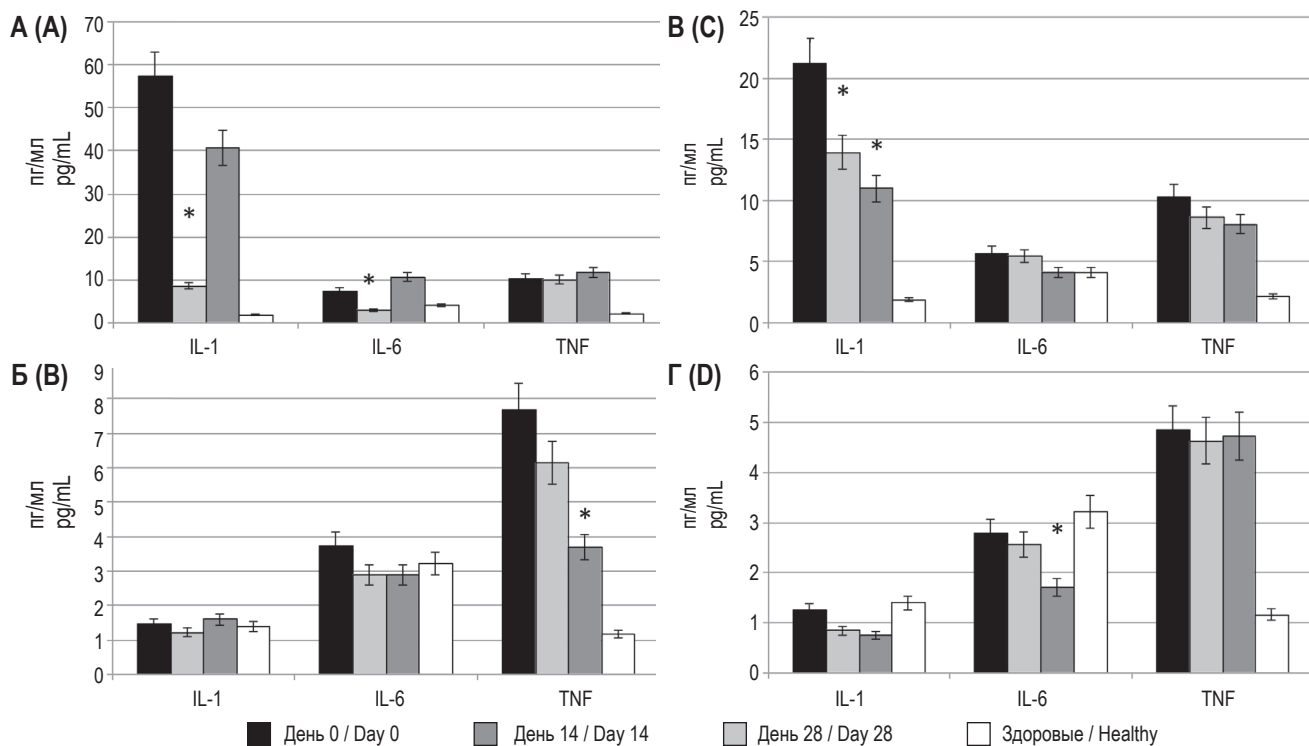


Рисунок 2. Динамика концентраций провоспалительных цитокинов в зависимости от лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Dynamics of pro-inflammatory cytokines concentrations depending on the treatment

Note. As for Figure 1.

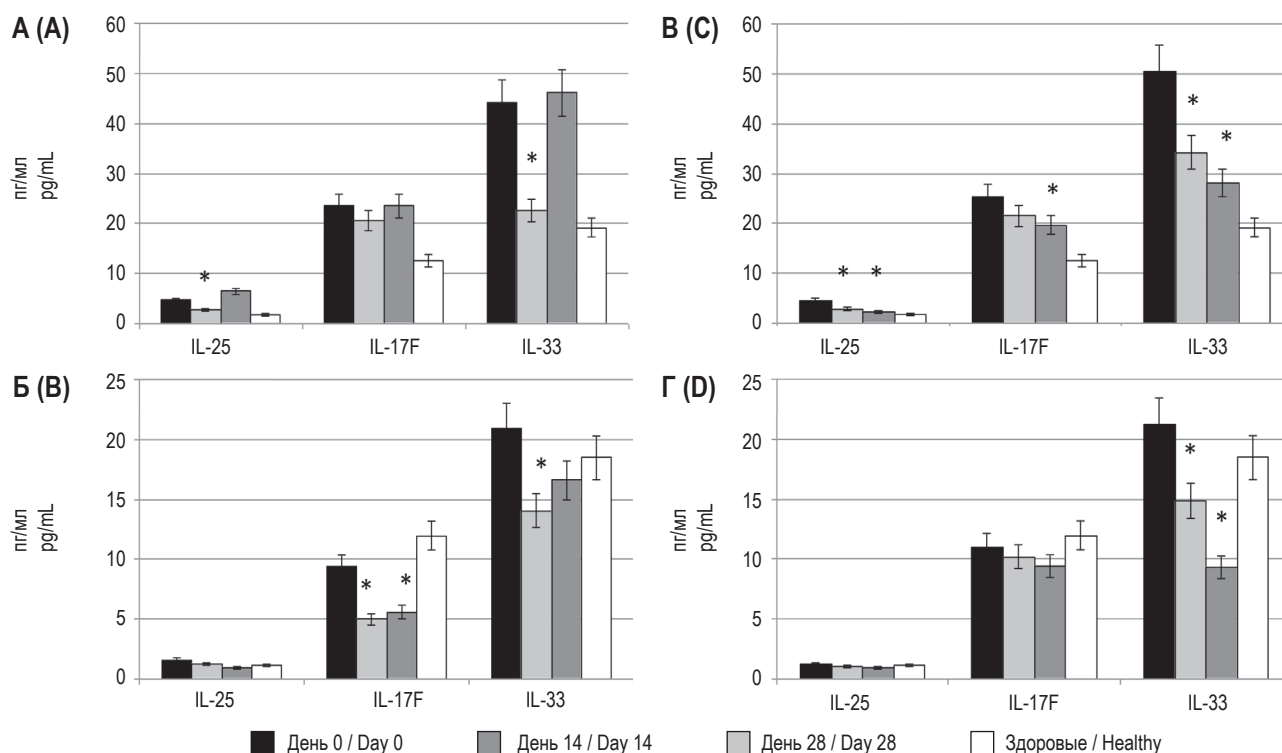


Рисунок 3. Динамика концентраций цитокинов, вовлеченных в защиту кератиноцитов, в зависимости от лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Dynamics of cytokines involved in the protection of keratinocytes concentrations depending on the treatment

Note. As for Figure 1.

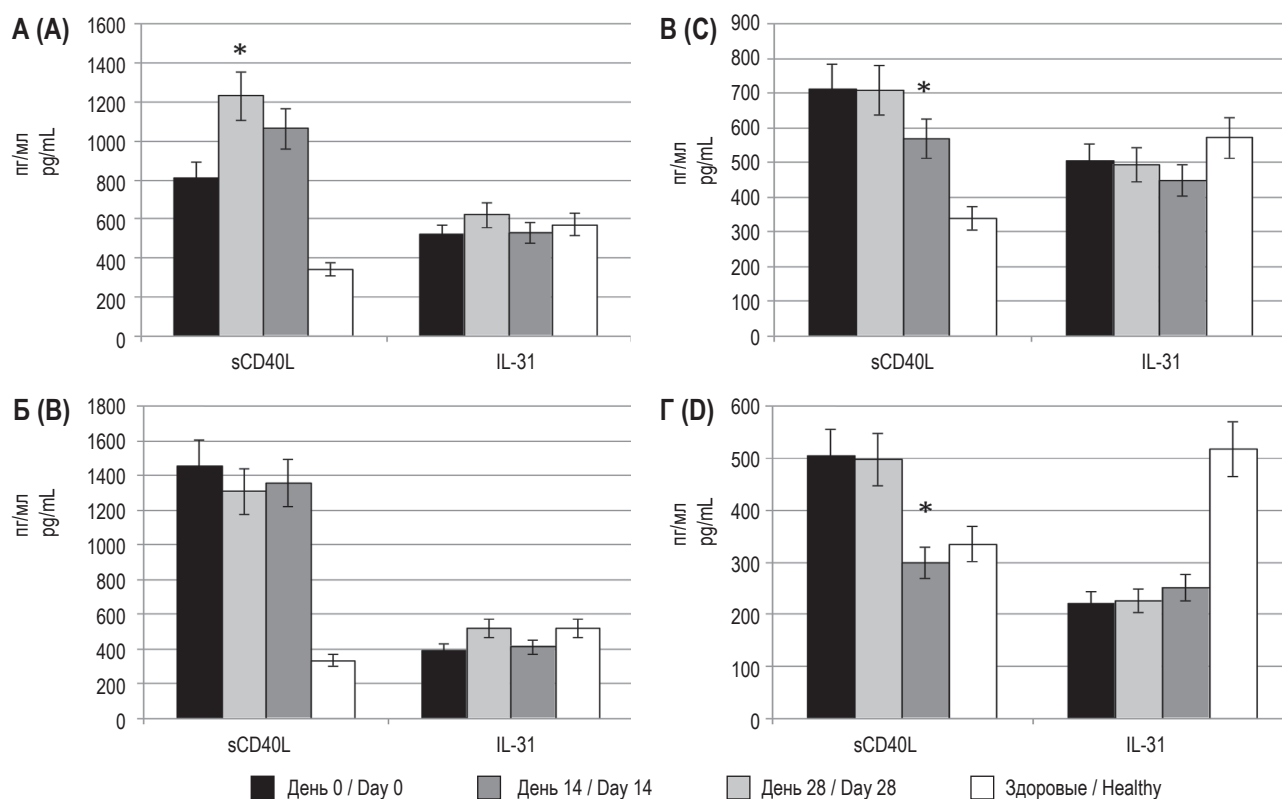


Рисунок 4. Динамика концентраций sCD40L и IL-31 в зависимости от лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 4 Dynamics of sCD40L and IL-31 concentrations depending on the treatment

Note. As for Figure 1.

чения (см. рис. 3Г). Концентрация IL-33 прогрессивно снижалась в капиллярной крови с $50,56 \pm 4,78$ пг/мл до $34,24 \pm 3,05$ пг/мл на 14-й день и до $28,15 \pm 2,31$ пг/мл на 28-й день, но все еще не достигая уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Тогда как уровень этого цитокина в венозной крови значимо снижался с $21,26 \pm 1,82$ пг/мл до $14,83 \pm 1,11$ пг/мл на 14-й день и до $9,29 \pm 1,01$ пг/мл, что было даже значимо ниже соответствующего уровня группы здоровых ($p < 0,05$). Уровень IL-17F в капиллярной крови также снижался с $25,23 \pm 2,34$ пг/мл, достигая к 28-му дню значимых различий ($19,69 \pm 1,93$ пг/мл), $p < 0,05$. В то же время в венозной крови концентрация IL-17F значимо не отличалась от контрольной группы и не менялась в процессе лечения.

На рисунке 4 представлена динамика изменений двух оставшихся цитокинов. Интересно, что IL-31 никак не менялся в процессе лечения ни в группе 1а, ни в 1б. Что касается уровня sCD40L, то в группе 1а он значимо превышал уровень контрольной группы и даже еще повысился в капиллярной крови после лечения. В группе 1б уровень этого цитокина значимо ($p < 0,05$) снизился на 28-й день как в капиллярной, так и венозной крови.

Обсуждение

Оценивая эффективность лечения по изменениям индекса PASI, хорошо видно, что оба препарата приводили к снижению выраженности симптомов заболевания на момент окончания лечения, но спустя 2 недели после отмены препаратов в группе 1а уровень индекса практически возвращался к исходному, тогда как в группе 1б сниженный уровень индекса сохранялся спустя 2 недели после отмены препарата. По оценке самими больными индекс качества жизни (чем ниже, тем лучше) DLQI снизился в группе 1а в 1,24 раза, а в группе 1б — в 2,57 раза. Это свидетельствует о лучшей оценке пациентами полученного эффекта в группе 1б по сравнению с группой 1а.

Сопоставляя результаты лечения больных псориазом по данным, полученным в капиллярной и венозной крови, установили, что в капиллярной крови изменения касались большего количества цитокинов, чем в венозной крови. В группе 1а в капиллярной крови на момент окончания лечения (14 дней) обнаружены значимые снижения концентрации цитокинов-маркеров основных субпопуляций хелперов IL-4 (Th2), IL-21 (Tfh), IL-22 (Th22), IL-23 (Th17), а в вене — только IL-21. Учитывая вовлеченность этих субпопуляций и цитокинов в иммунопатогенез псориаза, такое снижение активности следует рассценивать как положительный терапевтический эффект [18].

Однако спустя 2 недели после окончания лечения концентрации большинства этих цитокинов вернулись вновь к исходному уровню. Уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 в капиллярной крови продемонстрировали аналогичную динамику: снизились на 14-й день и вернулись к исходному на 28-й день исследования. Цитокины, вырабатываемые поврежденными кератиноцитами IL-25 и IL-33 в капиллярной крови, также снижались в конце лечения и поднимались спустя 2 недели. Эти результаты хорошо коррелируют с клинической оценкой результатов лечения по индексам PASI и DLQI. Аналогичные результаты при лечении пациентов с псориазом топическими глюкокортикоидами были получены ранее. Так, было показано, что в результате терапии топическими глюкокортикостероидами снижается продукция таких цитокинов, как IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TNF [10]. К сожалению, эффект глюкокортикоидных гормонов при лечении псориаза непродолжителен, что было показано рядом исследователей [2, 13, 28].

В группе 1б в капиллярной крови в результате лечения наблюдались значимые снижения цитокинов-маркеров IFN γ (Th1), IL-4 (Th2), IL-21 (Tfh), IL-22 (Th22), IL-23 (Th17), в венозной крови также были снижены все перечисленные цитокины, кроме IL-4. Важно, что это снижение наблюдалось на момент окончания лечения (14-й день) и сохранялось спустя 2 недели после лечения. Снижение концентраций основных цитокинов-маркеров субпопуляций Т-клеток, вовлеченных в псориазическое воспаление [12], несомненно, следует рассценивать как положительный терапевтический эффект, пролонгированный, по крайней мере, на 2 недели после окончания лечения. Провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-6 также были снижены на 14-й и 28-й день наблюдения, как и маркеры поражения кератиноцитов (IL-25 и IL-33). При сопоставлении изменений концентраций цитокинов в группе 1б с клинической картиной по индексам PASI и DLQI выявлено, что эти индексы значимо снижались на 14-й день и оставались на этом уровне спустя 2 недели, синхронно с изменением цитокинового профиля.

Интересные результаты были получены для цитокинов, которые не рассматривались ранее как важные игроки в иммунопатогенезе псориаза. Так известно, что в зоне псориазического воспаления уровень IL-25 превышает соответствующий уровень в здоровой коже, особенно в базальном и супрабазальном слое эпидермиса. Этот цитокин стимулировал М2 макрофаги для привлечения нейтрофилов, формирующих микроабсцессы Мунро [27]. Также в сыворотке венозной крови

больных псориазом было показано повышение уровня IL-33, по сравнению с контролем, а при лечении метотрексатом на фоне улучшения состояния кожи этот уровень снижался [9, 21]. Эти данные, несомненно, свидетельствуют о том, что IL-25 и IL-33 вовлечены в иммунопатогенез псориаза, однако считают, что у этих цитокинов разная роль. Если IL-25 активно участвует в остром воспалении и формировании псориазического воспаления, то у IL-33, скорее, протективная роль [8]. Снижение изначально повышенных концентраций этих цитокинов в капиллярной крови в зоне псориазического воспаления является признаком положительного эффекта проводимой терапии: снижение уровня IL-25 говорит о снижении активности псориазического воспаления, а снижение IL-33 свидетельствует об уменьшении повреждения кератиноцитов. Интересно, что уровень IL-31, который считают ответственным за чувство зуда при atopическом дерматите, никак не менялся в процессе лечения. Показано, что при псориазе выраженность зуда не связана с уровнем IL-31, и его роль, видимо, иная, чем при atopическом дерматите, в то же время полагают, что зуд при псориазе обусловлен повышенным уровнем IL-33 [7].

Известно, что гиперпродукция IL-36 у больных псориазом [15] или недостаточная эффективность его рецепторного антагониста [16] формируют петлю обратной положительной связи, которая поддерживает ось IL-17/IL-23/IL-22 и способствует воспалению кожи при псориазе,

но и сами цитокины IL-17/IL-23 и их биологическое действие индуцируется IL-36 [22]. Использование для терапии псориаза геля RAIL-36, содержащего рекомбинантный рецепторный антагонист IL-36, который является естественным блоком рецептора для IL-36 и разрывает эту петлю, поддерживающую псориазическое воспаление, приводит к нормализации цитокинового профиля и разрешению воспаления [1, 17].

Заключение

Исходя из изложенного, можно заключить, что исследование капиллярной крови, взятой близко к очагу псориазического поражения кожи, более информативно, чем венозной крови. Предложенный нами метод определения профиля цитокинов капиллярной крови из зоны псориазического поражения можно использовать для мониторинга эффекта лечения у больных псориазом. Он существенно менее травматичный, чем гистологический метод взятия кожного биоптата и более информативный, чем исследование венозной крови. Выявленные отклонения в цитокиновом профиле капиллярной крови из зоны псориазического воспаления отражают особенности иммунопатогенеза псориаза на местном уровне и хорошо коррелируют с ранее описанными характеристиками воспаления в псориазической бляшке. Оба исследованных препарата пригодны для лечения псориаза, однако необходимы дополнительные исследования для подбора наиболее эффективных схем терапии.

Список литературы / References

1. Колобов А.А., Сазонова Т.А., Александров Г.В., Петров А.В. Модель псориазоподобного поражения кожи у мышей при внутрикожном введении рекомбинантного ИЛ-36γ человека // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 2. С. 807-809. [Kolobov A.A., Sazonova T.A., Alexandrov G.N., Petrov A.V. The model of psoriasisiform dermatitis in mice induced by intradermal administration of recombinant human IL-36γ. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 2, pp. 807-809. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006690-4.
2. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Кохан М.М., Зильберберг Н.В., Топычканова Е.П., Куклин И.А., Киселева Н.В. Оптимизация терапии больных вульгарным псориазом с учетом нарушений липидного обмена и коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Учебное пособие. Екатеринбург, 2014. 18 с. [Kungurov N.V., Filimonkova N.N., Kokhan M.M., Zilberberg N.V., Topychkanova E.P., Kuklin I.A., Kiseleva N.V. Optimization of therapy in patients with psoriasis vulgaris, taking into account lipid metabolism disorders and comorbid cardiovascular pathology. Textbook]. Yekaterinburg, 2014. 18 p.
3. Сенникова С.В., Топтыгина А.П. Семейство интерлейкина 36 как новый регулятор воспалительного ответа в барьерных тканях // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 49-60. [Sennikova S.V., Toptygina A.P. Interleukin-36 family as a novel regulator of inflammation in the barrier tissues *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 49-60. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IFA-1880.
4. Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Акулова С.С. Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1333-1346. [Sennikova S.V., Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Akulova S.S. Mononuclear subsets and cytokine profile of venous and capillary blood in patients with psoriasis and healthy people. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1333-1346. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391.

5. Afonina I.S., van Nuffel E., Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2021, Vol. 78, pp. 2709-2727. doi: 10.1007/s00018-020-03726-1.
6. Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review. *JAMA*, 2020, Vol. 323, pp. 1945-1960.
7. Bodoor K., Al-Qarqaz F., Heis L.A., Alfaqih M.A., Oweis A.O., Almomani R., Obeidat M.A. IL-33/13 Axis and IL-4/31 axis play distinct roles in inflammatory process and itch in psoriasis and atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2020, Vol. 13, pp. 419-424.
8. Borgia F., Custurone P., Peterle L., Pioggia G., Gangemi S. Role of epithelium-derived cytokines in atopic dermatitis and psoriasis: evidence and therapeutic perspectives. *Biomolecules*, 2021, Vol. 11, 1843. doi:10.3390/biom11121843.
9. Borsky P., Fiala Z., Andrys C., Beranek M., Hamakova K., Malkova A., Svadlakova T., Krejsek J., Palicka V., Borska L., Rehacek V. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in Psoriasis Vulgaris. *Mediat. Inflamm.*, 2020, Vol. 2020, 8465083. doi: 10.1155/2020/8465083.
10. Cato A.C., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci. STKE*, 2002, Vol. 138, re9. doi: 10.1126/stke.2002.138.re9.
11. 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, pp. 677-687.
12. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 179. doi:10.3390/ijms19010179.
13. Clark R.A. Gone but not forgotten: lesional memory in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, pp. 283-285. doi: 10.1038/jid.2010.374.
14. Debets R., Timans J.C., Homey B., Zurawski S., Sana T.R., Lo S., Wagner J., Edwards G., Clifford T., Menon S., Bazar J.F., Kastelein R.A. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, pp. 1440-1446. doi:10.4049/jimmunol.167.3.1440.
15. D'Erme A.M., Wilsman-Theis D., Wagenpfeil J., Hölzel M., Ferring-Schmitt S., Sternberg S., Wittmann M., Peters B., Bosio A., Bieber T., Wenzel J. IL-36γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, pp. 1025-1032.
16. Farooq M., Nakai H., Fujimoto A., Fujikawa H., Matsuyama A., Kariya N., Aizawa A., Fujiwara H., Ito M., Shimomura Y. Mutation analysis of the IL36RN gene in 14 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. *Hum. Mutat.*, 2013, Vol. 34, pp. 176-183.
17. Ganesan R., Raymond E.L., Mennerich D., Woska J.R., Caviness G., Grimaldi C., Ahlberg J., Perez R., Roberts S., Yang D., Jerath K., Truncali K., Frego L., Sepulveda E., Gupta P., Brown S.E., Howell M.D., Canada K.A., Kroe-Barrett R., Fine J.S., Singh S., Mbow M.L. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. *MAbs*, 2017, Vol. 9, pp. 1143-1154.
18. Hirahara K., Nakayama T. CD4⁺T-cell subsets in inflammatory diseases: Beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int. Immunol.*, 2016, Vol. 28, pp. 163-171.
19. Korman N.J. Management of psoriasis as a systemic disease: What is the evidence? *Br. J. Dermatol.* 2020, Vol. 182, 840. doi: 10.1111/bjd.18245.
20. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L.C., Haider A.S., Bowman E.P., Krueger J.G. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2008, Vol. 128, no. 5, pp. 1207-1211.
21. Meephansan J., Subpayasarn U., Ponnikorn S., Chakkavittumrong P., Juntongjin P., Komine M., Ohtsuki M., Poovorawan Y. Methotrexate, but not narrowband ultraviolet B radiation, suppresses interleukin-33 mRNA levels in psoriatic plaques and protein levels in serum of patients with psoriasis. *J. Dermatol.* 2017, Vol. 45, pp. 322-325.
22. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y., Oguma R., Wakabayashi S., Nygaard T., Saijo, Inohara N., Otto M., Matsue H., Nunez G., Nakamura Y. Staphylococcus aureus virulent PSMα peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. *Cell Host Microbe*, 2017, Vol. 22, pp. 667-677.e5.
23. Petit R.G., Cano A., Ortiz A., Espina M., Prat J., Muñoz M., Severino P., Souto E.B., García M.L., Pujol M., Sánchez-López E. Psoriasis: from pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, 4983. doi: 10.3390/ijms22094983.
24. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
25. Santini S.M., Lapenta C., Donati S., Spadaro F., Belardelli F., Ferrantini M. Interferon-α-conditioned human monocytes combine a TH1-orienting attitude with the induction of autologous TH17 responses: role of IL-23 and IL-12. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 2, e.17364. doi:10.1371/journal.pone.0017364.
26. Schadler E.D., Ortel B., Mehlis S.L. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis. Mon.*, 2019, Vol. 65, no. 3, pp. 51-90.
27. Senra L., Stalder R., Martinez D.A., Chizzolini C., Boehncke W.-H., Brembilla N.C. Keratinocyte-derived IL-17E contributes to inflammation in psoriasis. *J. Investig. Dermatol.*, 2016, Vol. 136, pp. 1970-1980.
28. Suarez-Farinas M., Fuentes-Duculan J., Lowes M.A., Krueger J.G. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, pp. 391-400.

29. Tortola L., Rosenwald E., Abel B., Blumberg H., Schafer 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, pp. 3965-3976.
30. Towne J.E., Garka K., 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-kappa B and MAPKs. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, pp. 13677-13688.
31. 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 α , IL-36 β and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, pp. 42594-42602.

Авторы:

Сенникова С.В. — аспирант лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Топтыгина А.П. — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Колобов А.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории химии пептидов ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, научный руководитель ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Sennikova S.V., Postgraduate Student, Laboratory of Cytokines, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Head, Laboratory of Cytokines, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Kolobov A.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Peptide Chemistry, Research Institute of Human Hygiene, Occupational Pathology and Ecology, St. Petersburg, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Research Director, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 12.10.2022
Принята к печати 08.11.2022

Received 12.10.2022
Accepted 08.11.2022