

## КЕРАТИНОЦИТЫ, НЕЙТРОФИЛЫ, IL-17 – «ТРИ КИТА» ПСОРИАТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Мезенцева Е.А., Шишкова Ю.С., Нефедьева Ю.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Цель обзора – анализ роли нейтрофилов и механизмов коммуникации «кератиноцит – нейтрофил» с участием IL-17 в иммунопатогенезе псориаза на основании опубликованных в открытых источниках научных данных. Псориаз – хроническое аутоиммунное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся аномальным взаимодействием эпидермальных и иммунных клеток. Кератиноциты под воздействием триггерных факторов выделяют алармины, антимикробные пептиды (LL-37), аутоантигены (LL-37–ДНК), секретируют цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , G-CSF) и хемокины (CXCL1, CXCL2, CXCL8/IL-8), что не только способствует активации дендритных клеток кожи, продукции IL-23, дифференцировке Th17 и секреции IL-17, но и привлекает в кожу нейтрофилы. В периферической крови больных псориазом наряду с увеличением абсолютного количества нейтрофилов, коррелирующим с тяжестью заболевания, происходит аккумуляция активированных гранулоцитов низкой плотности и стареющих нейтрофилов с повышенной способностью формировать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) и мигрировать в пораженную кожу; повышается уровень циркулирующих NET/нетозных клеток. В коже нейтрофилы реализуют свой провоспалительный потенциал через дегрануляцию, образование IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, активные формы кислорода и нетоз, во время которого происходит дополнительная экстернализация аутоантигенов. Кроме того, нейтрофилы являются «поставщиками» IL-17 в эпидермис. Ключевым в патогенезе псориаза считается IL-17A, однако IL-17F и IL-17C также способствуют развитию и усилению псориатического воспаления. IL-17 через IL-17RA-сигналинг в кератиноцитах усиливает продукцию ими нейтрофил-активирующих антимикробных пептидов (S100A7), хемокинов (CXCL8), цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, G-CSF), которые могут с помощью экзосом передаваться от клеток эпидермиса нейтрофилам и индуцировать в них экспрессию провоспалительных IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , а также нетоз, во время которого возможно высвобождение IL-17. Посредством NET нейтрофилы эпидермиса способны стимулировать в кератиноцитах экспрессию TLR4, продукцию IL-36 $\gamma$ , CXCL8, CXCL1 и липокалина-2, усиливающих активацию и приток новой порции нейтрофилов в кожу с формированием «петли аутовоспаления». NET также индуцируют синтез  $\beta$ -дефензина-2 в клетках эпидермиса, что снижает вероятность развития инфекций в участках пораженной кожи. Таким образом, при псориазе результатом взаимоотношений кератиноцитов и нейтрофилов при участии IL-17 является формирование «порочного круга» воспаления. IL-17 также способствует развитию характерных для псориаза

### Адрес для переписки:

Мезенцева Елена Анатольевна  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (902) 892-28-43.  
E-mail: alena\_mez\_75@mail.ru

### Address for correspondence:

Elena A. Mezentsseva  
South Ural State Medical University  
64 Vorovsky St  
Chelyabinsk  
454092 Russian Federation  
Phone: +7 (902) 892-28-43.  
E-mail: alena\_mez\_75@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.А. Мезенцева, Ю.С. Шишкова, Ю.В. Нефедьева  
«Кератиноциты, нейтрофилы, IL-17 – «три кита»  
псориатического воспаления» // Медицинская  
иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 289-308.  
doi: 10.15789/1563-0625-KNI-3357

© Мезенцева Е.А. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

E.A. Mezentsseva, Yu.S. Shishkova, Yu.V. Nefedyeva  
“Keratinocytes, neutrophils, IL-17 – the “three pillars”  
of psoriatic inflammation”, *Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 2,  
pp. 289-308.  
doi: 10.15789/1563-0625-KNI-3357

© Mezentsseva E.A. et al., 2026

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

DOI: 10.15789/1563-0625-KNI-3357

нарушений дифференцировки кератиноцитов и их гиперпролиферации, что, как показано на модели Данио-рерио, может быть обусловлено нарушением цитонем-опосредованных взаимодействий между клетками разных слоев эпидермиса. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные и дальнейшее исследование системы «кератиноцит – нейтрофил – IL-17» могут стать основой для выбора новых диагностических и прогностических биомаркеров и разработки новых терапевтических подходов при псориазе.

*Ключевые слова:* псориаз, иммунопатогенез псориаза, псориатическое воспаление, нейтрофилы, кератиноциты, эпидермис, IL-17, провоспалительные цитокины, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, экзосомы, цитонемы

## KERATINOCYTES, NEUTROPHILS, IL-17 – THE “THREE PILLARS” OF PSORIATIC INFLAMMATION

Mezentseva E.A., Shishkova Yu.S., Nefedyeva Yu.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** The aim of this review is to analyze the role of neutrophils and the mechanisms of “keratinocyte–neutrophil” communication involving IL-17 in the immunopathogenesis of psoriasis based on published scientific data. Psoriasis is a chronic autoimmune disease, characterized by abnormal interactions between epidermal and immune cells. Keratinocytes, when exposed to trigger factors, release alarmins, antimicrobial peptides, autoantigens, cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , G-CSF), chemokines (CXCL1, CXCL2, CXCL8), which promote the activation of skin dendritic cells, IL-23 production, Th17 differentiation, IL-17 secretion, and attract neutrophils to the skin. In the peripheral blood of patients with psoriasis, along with an increase in the absolute neutrophil count, there is an accumulation of activated low-density granulocytes and aged neutrophils with an increased ability to form neutrophil extracellular traps (NETs) and migrate into affected skin; the level of circulating NETs also increases. In the skin, neutrophils realize their proinflammatory potential through degranulation, the formation of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, reactive oxygen species, and NETosis, during which additional externalization of autoantigens occurs. Furthermore, neutrophils “suppliers” of IL-17 to the epidermis. IL-17, via IL-17RA signaling in keratinocytes, enhances the production of neutrophil-activating antimicrobial peptides (S100A7), chemokines (CXCL8), cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, G-CSF). These cytokines can be transferred from keratinocytes to neutrophils via exosomes and induce the expression of IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , as well as NETosis, which can lead to the release of IL-17. Through NETs, epidermal neutrophils can stimulate TLR4 expression in keratinocytes and the production of IL-36 $\gamma$ , CXCL8, CXCL1, lipocalin-2, which enhance the activation and recruitment of new neutrophils into the skin. NETs also induce the synthesis of  $\beta$ -defensin-2 in keratinocytes, which reduces the likelihood of developing infections in affected skin areas. Thus, in psoriasis, the interaction keratinocytes–neutrophils with the participation of IL-17 results in the formation of a “vicious circle” of inflammation. IL-17 also promotes keratinocyte hyperproliferation and impaired differentiation, which, as shown in the zebrafish model, may be due to disruption of cytone-mediated interactions between cells of different epidermal layers. The experimental and clinical data available to date and further study of the “keratinocyte–neutrophil–IL-17” system can form the basis for the selection of new diagnostic and prognostic biomarkers and the development of new therapeutic approaches for psoriasis.

*Keywords:* psoriasis, immunopathogenesis of psoriasis, psoriatic inflammation, neutrophils, keratinocytes, epidermis, IL-17, proinflammatory cytokines, neutrophil extracellular traps, NETosis, exosomes, cytonemes

## Введение

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими из-

менениями опорно-двигательного аппарата [10, 14]. Классической основой иммунопатогенеза псориаза считается ось IL-23/IL-17A: под воздействием IL-23, вырабатываемого активированными дермальными дендритными клетками (ДК), происходит дифференцировка, миграция в дерму и активация Т-хелперов 17 (Th17) и цитотоксических Т-лимфоцитов 17 (Tc17), продукция ими IL-17A, IL-21, IL-22 и других цитокинов, которые

усиливают синтез и секрецию ряда хемокинов и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-17 и др.), способствуют гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов [11, 13, 32, 62, 64]. В последние годы эта «линейная» патогенетическая модель подвергается пересмотру и уточнению: стало очевидно, что (1) существуют иммунные клетки, которые вырабатывают IL-17A независимо от IL-23; (2) гомологи IL-17A могут оказывать синергетическое биологическое воздействие; (3) блокада только IL-17A клинически менее эффективна по сравнению с ингибированием нескольких гомологов [20]. На сегодняшний день в качестве источника IL-17 в псориазической коже рассматриваются не только Th17 и Tc17, но и  $\gamma\delta$ T-клетки, инвариантные натуральные киллерные T-клетки (iNKT-клетки), ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные T-клетки (MAIT-клетки), врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3), тучные клетки, а также нейтрофильные гранулоциты [14, 19, 56]. Ключевыми гистологическими признаками псориазических кожных поражений являются гиперплазия эпидермиса с удлинением и расширением эпидермальных отростков (выростов, гребней) и его инфильтрация нейтрофилами с образованием спонгиозных пустул Кога в шиповатом слое и микроабсцессов Мунро в роговом слое [11, 14, 32, 39]. Двустороннее взаимодействие нейтрофил-кератиноцит рассматривается как ключевое звено в патогенезе псориаза [46].

**Цель** обзора – проанализировать роль нейтрофилов и механизмов коммуникации «кератиноцит – нейтрофил» с участием IL-17 в иммунопатогенезе псориаза на основании опубликованных в открытых источниках научных данных.

#### **Нейтрофилы при псориазе**

Нейтрофилы при псориазе участвуют в инициации развития заболевания и на ранних стадиях прогрессирования псориазического воспаления [68], на начальных этапах формирования псориазической бляшки проникая в дерму, а затем мигрируя в эпидермис [24, 43]. В ранних (свежих) элементах кожной сыпи и участках кожи, прилегающих к активным поражениям, выявляется интенсивная инфильтрация CD15<sup>+</sup> нейтрофилами [17, 68]. Хронические очаги также инфильтрированы CD15<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup> и CD15<sup>+</sup>CD10<sup>-</sup> нейтрофилами [60, 68].

Ключевые изменения количественных и функциональных параметров нейтрофилов периферической крови и пораженной кожи при псориазе и его моделях, детектированные разными группами исследователей, представлены в таблице 1.

В 2015 году в исследовании Naik H.V. и соавт. было показано, что в периферической крови пациентов с псориазом значительно повышается абсолютное количество нейтрофилов (фенотип

CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>SSC<sup>hi</sup>), а также процент нейтрофилов с активированным фенотипом, характеризующимся снижением поверхностной экспрессии CD16 (рецептор Fc $\gamma$ RIII) и CD62L (L-селектин), двух мембраносвязанных молекул, ферментативно отщепляющихся при активации лейкоцитов [54]. Кроме того, в сыворотке крови больных псориазом детектировалось увеличение концентрации циркулирующих нейтрофильных биомаркеров: MPO (миелопероксидаза), NE (нейтрофильная эластаза), белкового комплекса S100A8/A9, и цитокинов IL-17, IL-6, TNF $\alpha$ , GM-CSF. При этом с тяжестью псориаза, оцененной по индексу PASI (индекс оценки тяжести и распространенности псориаза), коррелировали два показателя: абсолютное количество нейтрофилов и уровень комплекса S100A8/A9, причем последний демонстрировал корреляцию с выраженностью не только кожных проявлений, но и сосудистого воспаления [54]. S100A8 (кальгранулин А или MRP-8) и S100A9 (кальгранулин В или MRP-14) являются кальций-связывающими белками, которые конститутивно экспрессируются нейтрофилами, составляя примерно 30-60% всех цитозольных белков, и преимущественно образуют гетеродимерный белковый комплекс S100A8/A9 (кальпротектин), который, выделяясь во внеклеточное пространство, выполняет функцию DAMP (danger-associated molecular patterns; ассоциированные с опасностью молекулярные паттерны), активно участвует в воспалительном процессе, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ), выработку активных форм кислорода (АФК), способствуя миграции фагоцитов [41, 69].

Нейтрофилы представляют собой фенотипически гетерогенный пул клеток с высокой пластичностью, морфологической и функциональной вариабельностью [1, 4, 5, 9, 30, 31, 80]. В периферической крови человека встречаются нейтрофилы/гранулоциты низкой плотности (low density neutrophils, LDN/low density granulocytes, LDG), которые, в отличие от обычных полиморфноядерных нейтрофилов (polymorphonuclear neutrophils, PMN) или гранулоцитов нормальной плотности (normal-density granulocytes, NDG), оседающих при разделении по градиенту плотности вместе с эритроцитами, локализируются во фракции мононуклеарных клеток периферической крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) [21]. В свою очередь, хотя LDG (LDN) демонстрируют нейтрофилоподобную морфологию и экспрессируют CD66b (один из специфических маркеров гранулоцитов), их фенотип, статус созревания/активации, а также функция могут быть весьма гетерогенными [33, 61]. Так, было показано, что при системной красной волчанке (СКВ) LDG обладают мощным провоспалительным потенциалом и повышенной способностью

**ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙТРОФИЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПСОРИАЗЕ И В ЕГО МОДЕЛЯХ, ДЕТЕКТИРОВАННЫЕ РАЗНЫМИ ГРУППАМИ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ (В ХРОНОЛОГИЧЕСКОМ ПОРЯДКЕ)**

TABLE 1. CHANGES IN NEUTROPHIL HOMEOSTASIS PARAMETERS IN PSORIASIS AND ITS MODELS, DETECTED BY DIFFERENT RESEARCH GROUPS (IN CHRONOLOGICAL ORDER)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
<b>Нейтрофилы периферической крови</b> Peripheral blood neutrophils		
<b>Пациенты с псориазом</b> (n = 15) Patients with psoriasis (n = 15)	<b>Увеличение процентного числа LDG с повышенной способностью к спонтанному нетозу</b> Elevation percentage number of LDG with increased spontaneous NETosis capacity	2011 [45]
<b>Пациенты с псориазом</b> (n = 60) Patients with psoriasis (n = 60)	<b>Повышение абсолютного количества нейтрофилов, коррелирующего с индексом PASI (<math>\beta = 0,24</math>; <math>p = 0,03</math>)</b> Increase in absolute neutrophil count, associating with the PASI ( $\beta = 0.24$ ; $p = 0.03$ )	2015 [54]
	<b>Значительное повышение процентного числа нейтрофилов с активированным фенотипом</b> Significant increase in frequencies neutrophils with activated phenotype	
	<b>Повышение уровня нейтрофильного биомаркера S100A8/A9, коррелирующего с индексом PASI (<math>\beta = 0,53</math>; <math>p = 0,02</math>); MPO, NE</b> Increase level of the neutrophil biomarker S100A8/A9, associating with the PASI ( $\beta = 0.53$ ; $p = 0.02$ ); MPO, NE	
<b>Пациенты с псориазом</b> (n = 48) Patients with psoriasis (n = 48)	<b>Повышение процента подвергшихся нетозу нейтрофилов (нетозных клеток), положительное коррелирующее с индексом PASI (коэффициент корреляции 0,604; <math>p &lt; 0,001</math>)</b> An increase in the percentage of NETotic cells positively correlated with the PASI index (correlation coefficient 0.604; $p < 0.001$ )	2016 [34]
<b>Пациенты с псориазом</b> (n = 20) Patients with psoriasis (n = 20)	<b>Значительное повышение сывороточного уровня NET (комплексов MPO-ДНК) в сочетании с преактивированным состоянием циркулирующих нейтрофилов</b> Significant increased serum NET (MPO-DNA complexes) levels in combination with a pre-activated state of circulating neutrophils	2019 [66]
<b>Пациенты с псориазом</b> (n = 81) Patients with psoriasis (n = 81)	<b>Увеличение абсолютного количества активированных LDG с повышенной способностью к спонтанному нетозу, коррелирующего с индексом PASI (<math>\beta = 0,28</math>; <math>p = 0,01</math>)</b> Elevation absolute number of activated LDGs with increased spontaneous NETosis capacity, associating with the PASI ( $\beta = 0.28$ ; $p = 0.01$ )	2019 [72]
	<b>Корреляция количества LDG с наличием некальцифицированных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (<math>\beta = 0,18</math>; <math>p = 0,005</math>)</b> Association of LDGs count with the presence of noncalcified atherosclerotic plaques in coronary arteries ( $\beta = 0.18$ ; $p = 0.005$ )	
	<b>Увеличение абсолютного количества NDG</b> Elevation absolute number of NDGs	

Таблица 1 (продолжение)  
Table 1 (continued)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
Пациенты с псориазом (n = 70) Patients with psoriasis (n = 70)	<p><b>Увеличение абсолютного количества зрелых активированных LDG с повышенной способностью к спонтанному нетозу и усиленным хемотаксическим ответом в отношении экстрактов из биоптатов пораженной псориазом кожи</b> Elevation absolute number of mature activated LDGs with increased spontaneous NETosis capacity and enhanced chemotactic response to extracts from biopsies of lesional psoriasis skin</p>	2020 [70]
Пациенты с псориазом (n = 35) Patients with psoriasis (n = 35)	<p><b>Увеличение абсолютного количества активированных стареющих CD10<sup>-</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> нейтрофилов с низкой способностью к фагоцитозу, индуцирующих NET-опосредованную экспрессию IL-17 Т-клетками</b> Elevation absolute number of activated aged CD10<sup>-</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> neutrophils with lowest phagocytic capacity, inducing NET-mediated IL-17 expression by CD4<sup>+</sup>T cells</p> <p><b>Повышение абсолютного количества зрелых CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилов</b> Increase in absolute number of mature CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> neutrophils</p> <p><b>Повышение абсолютного количества CD10<sup>-</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> миелоцитов</b> Increase in the absolute number of CD10<sup>-</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> myelocytes</p>	2021 [60]
Пациенты с псориазом (n = 36) Patients with psoriasis (n = 36)	<p><b>Увеличение процента и абсолютного количества нейтрофилов, положительно коррелирующего с индексом PASI (r = 0,477; p = 0,003)</b> Increase in the percentage and absolute number of neutrophils, positively correlated with the PASI (r = 0.477; p = 0.003)</p> <p><b>Повышенная экспрессия белка и мРНК IL-17 в нейтрофилах</b> Increased expression of IL-17 protein and mRNA in neutrophils</p> <p><b>Способность нейтрофилов индуцировать продукцию CXCL5, CXCL8, IL-1<math>\beta</math>, IL-6 и S100A7, кератиноцитами IL-17A-зависимым способом</b> The ability of neutrophils to induce the production of CXCL5, CXCL8, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, and S100A7 by keratinocytes in an IL-17A-dependent manner</p> <p><b>Усиление миграционной способности нейтрофилов и поверхностной экспрессии интегрин-ассоциированного белка CD66b</b> Increased neutrophil migration capacity and surface expression of the integrin-associated protein CD66b</p>	2022 [46]
<b>Нейтрофилы пораженной кожи</b> Neutrophils of skin lesions		
Пациенты с псориазом (n = 12) Patients with psoriasis (n = 12)	<p><b>Увеличение общего числа нейтрофилов в псориазных бляшках</b> Increased total neutrophil count in psoriatic plaques</p> <p><b>Значительное повышение количества нейтрофилов, содержащих IL-17, в кожных псориазных очагах</b> A significant increase in the number of IL-17-containing neutrophils in psoriatic lesions</p> <p><b>Высвобождение IL-17 из IL-17<sup>+</sup> нейтрофилов псориазных бляшек в процессе формирования NET</b> IL-17 release from IL-17<sup>+</sup> neutrophils in psoriatic plaques during NET formation</p>	2011 [45]

Таблица 1 (продолжение)  
Table 1 (continued)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
<p><b>Здоровые добровольцы с LTB4-апликация-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) (n = 10)</b> Healthy volunteers with LTB4-induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model) (n = 10)</p>	<p><b>Приток нейтрофилов с максимальным накоплением и формированием микроабсцессов в эпидермисе через 24 часа после аппликации LTB4 на кожу</b> Neutrophil influx with maximum accumulation and formation of microabscesses in the epidermis 24 hours after LTB4 application to skin</p>	2014 [40]
	<p><b>Экспрессия нейтрофилами воспаленной кожи ROR<math>\gamma</math>t, белка и мРНК IL-17</b> Expression of ROR<math>\gamma</math>t, IL-17 protein and mRNA by neutrophils from inflamed skin</p>	
	<p><b>Формирование эпидермальными нейтрофилами NET в зоне воспаления</b> Formation of NET by epidermal neutrophils in the area of inflammation</p>	
	<p><b>Способность нейтрофилов высвобождать IL-17 посредством формирования NET</b> The ability of neutrophils to release IL-17 via NET formation</p>	
<p><b>Здоровые добровольцы с тейп-стриппинг-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) (n = 10)</b> Healthy volunteers with tape-stripping induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model) (n = 10)</p>	<p><b>Пиковая аккумуляция нейтрофилов в дерме со спорадической инфильтрацией эпидермиса через 16 часов после тейп-стриппинга</b> Peak accumulation of neutrophils in the dermis with sporadic infiltration of the epidermis 16 hours after tape-stripping</p>	
	<p><b>Экспрессия нейтрофилами воспаленной кожи ROR<math>\gamma</math>t и IL-17</b> Expression of ROR<math>\gamma</math>t and IL-17 by neutrophils from inflamed skin</p>	
<p><b>Пациенты с псориазом (n = 100)</b> Patients with psoriasis (n = 100)</p>	<p><b>Численное преобладание эпидермальных нейтрофилов в активных псориазных бляшках как IL-17-содержащих клеток при отсутствии в них мРНК IL-17A</b> Numerical predominance of epidermal neutrophils in active psoriatic lesions as IL-17-containing cells in the absence of IL-17A mRNA</p>	2015 [58]
	<p><b>Практически полный клиренс эпидермальных IL-17<sup>+</sup> нейтрофилов с одновременным значительным улучшением гистологической картины эпидермиса и снижением экспрессии кератиноцит-продуцируемых CXCL1 и CXCL8 через 2 недели после однократной инфузии секукинама</b> Almost complete clearance of epidermal IL-17<sup>+</sup> neutrophils with a simultaneous significant improvement in the histological picture of the epidermis and a decrease in the expression of keratinocyte-produced CXCL1 and CXCL8 2 weeks after a single infusion of secukinumab</p>	
<p><b>Пациенты с псориазом (n = 20)</b> Patients with psoriasis (n = 20)</p>	<p><b>Высокая частота присутствия NET/нетозных клеток преимущественно в эпидермисе псориазных бляшек в сочетании с выраженной экспрессией псориаз-специфического антимикробного пептида HBD-2</b> High frequency of NETs/NETotic cells presence predominantly in the epidermis of psoriatic plaques in combination with strong expression of psoriasis-specific antimicrobial peptide HBD-2</p>	2016 [34]

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Объект исследования (объем выборки) Research object (sample size)	Детектированные изменения Detected changes	Год, источник Year, source
Пациенты с псориазом (n = 25) Patients with psoriasis (n = 25)	<b>Присутствие в эпидермисе и дерме пораженной псориазом кожи значительной доли нейтрофилов, продуцирующих IL-17 (IL-17<sup>+</sup> нейтрофилов)</b> The presence in the psoriatic skin epidermis and dermis of a substantial proportion of neutrophils producing IL-17 (IL-17 <sup>+</sup> neutrophils)	2017 [27]
Мыши с имиквимод-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) Mice with imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model)	<b>Снижение/отсутствие инфильтрации нейтрофилами кожных очагов с одновременным значительным уменьшением в них признаков воспаления и морфологических проявлений, характерных для псориаза, у животных с делецией IL-17RA на кератиноцитах</b> Reduction/ absent neutrophil infiltration of skin lesions with a simultaneous significant reduction in signs of inflammation and morphological manifestations characteristic of psoriasis in animals with IL-17RA deletion on keratinocytes	2019 [52]
Мыши с имиквимод-индуцированным псориазоподобным поражением кожи (модель псориаза) (n = 6) Mice with imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions (psoriasis model) (n = 6)	<b>Присутствие NET в очагах кожного поражения</b> Presence of NETs in skin lesions  <b>Снижение выраженности гистологических изменений, воспалительной инфильтрации, экспрессии LCN2, IL-36γ, IL-17A, CXCL1, CCL20 в очагах пораженной кожи при подавлении нетоза или при деградации NET</b> Reduction in the severity of histological changes, inflammatory infiltration, and expression of LCN2, IL-36γ, IL-17A, CXCL1, and CCL20 in skin lesions with suppression of NET formation or NET degradation	2019 [66]
Пациенты с псориазом (n = 6) Patients with psoriasis (n = 6)	<b>Гетерогенность нейтрофилов кожных псориазных очагов при иммуноокрашивании на NE и SLPI с преобладанием в эпидермисе NE<sup>+</sup>SLPI<sup>+</sup> нейтрофилов, в более глубоких слоях кожи – NE<sup>+</sup> нейтрофилов</b> Heterogeneity of neutrophils in skin psoriatic lesions when immunostaining for NE and SLPI with a predominance of NE <sup>+</sup> SLPI <sup>+</sup> neutrophils in the epidermis and NE <sup>+</sup> neutrophils in the deeper layers of the skin	2020 [70]
Пациенты с псориазом (n = 6) Patients with psoriasis (n = 6)	<b>Инфильтрация кожных псориазных очагов зрелыми CD15<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup> нейтрофилами и более многочисленными стареющими CD15<sup>+</sup>CD10<sup>-</sup> нейтрофилами</b> Infiltration of psoriatic skin lesions by mature CD15 <sup>+</sup> CD10 <sup>+</sup> neutrophils and more prominent aged CD15 <sup>+</sup> CD10 <sup>-</sup> neutrophils  <b>Расположение в псориазных бляшках CD10<sup>+</sup> и CD10<sup>-</sup> нейтрофилов на расстоянии менее 50 мкм от Т-лимфоцитов с более близким «соседством» зрелых CD10<sup>+</sup> нейтрофилов с CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетками по сравнению со стареющими CD10<sup>-</sup> нейтрофилами</b> In psoriatic lesions, CD10 <sup>+</sup> and CD10 <sup>-</sup> neutrophils are located at a distance of less than 50 microns from T lymphocytes, with mature CD10 <sup>+</sup> neutrophils being in closer to CD4 <sup>+</sup> and CD8 <sup>+</sup> T cells compared to aged CD10 <sup>-</sup> neutrophils	2021 [60]
Пациенты с псориазом (n = 8) Patients with psoriasis (n = 8)	<b>Положительное иммуногистохимическое окрашивание нейтрофилов абсцессов Мунро на белок IL-17A в отсутствие мРНК IL-17A</b> Positive immunohistochemical staining of neutrophils from Munro abscesses for IL-17A protein in the absence of IL-17A mRNA	2021 [73]

образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NET) с экстернализацией бактерицидных, иммуностимулирующих белков и аутоантигенов, включая LL-37 (кателицидин), IL-17 и двухцепочечную ДНК, и через нетоз уничтожать эндотелиальные клетки и стимулировать синтез  $IFN\alpha$  плазмацитоидными ДК (пДК) [74].

В 2011 году Lin A.M. и соавт. было установлено, что в крови пациентов с псориазом увеличивается количество LDG ( $34,6\pm 5,1\%$  против  $11,0\pm 2,0\%$  в группе контроля,  $p < 0,01$ ), обладающих повышенной способностью к спонтанному (без какой-либо стимуляции) формированию NET [45].

Похожие результаты были получены Teague H.L. и соавт. в 2019 году [72]. Они установили, что при псориазе в периферической крови увеличивается число как LDG, так и NDG в 1,3 и 2,0 раза соответственно, при этом только количество LDG коррелирует с тяжестью заболевания, оцененной с помощью PASI, что, по мнению авторов, делает LDG потенциальной мишенью для лечения псориаза. При сравнении экспрессии маркеров CD15, CD16, CD11b и CD62L на мембране LDG у пациентов с псориазом и у здоровых лиц значимых отличий выявлено не было. Однако наблюдалось значительное увеличение поверхностной экспрессии CD15 с параллельным снижением экспрессии CD62L на псориазных LDG по сравнению с псориазическими NDG. Повышенный шеддинг CD62L, как предположили авторы, может свидетельствовать о более активированном статусе LDG по сравнению с NDG при псориазе, что затем было подтверждено детекцией в LDG увеличения экспрессии ряда генов, участвующих в активации клеток. У LDG больных псориазом наблюдалась повышенная экспрессия генов, кодирующих молекулы адгезии (ICAM2, ITGAM, ITGAL) и гранулярные белки, и большее количество электроплотных первичных гранул по сравнению с NDG. Авторы также определили, что при псориазе LDG, обладающие повышенной склонностью к нетозу, и их NET могут оказывать цитотоксическое действие на эндотелиоциты и способствовать развитию раннего атеросклеротического поражения коронарных сосудов, образуя агрегаты с тромбоцитами, которые, в свою очередь, вероятно, способны стимулировать LDG-опосредованный нетоз [72].

В 2020 году группой ученых из Польши и Франции было показано, что не только для нейтрофилов периферической крови, но и нейтрофилов кожи пациентов с псориазом характерна фенотипическая и функциональная неоднородность [70]. Авторы установили, что нейтрофилы, инфильтрирующие кожные псориазные очаги, различаются по характеру окрашивания с помощью флуоресцирующих моноклональных ан-

тител (MAT) на NE (компонент первичных гранул нейтрофилов) и SLPI (секреторный ингибитор лейкоцитарной протеазы – компонент вторичных гранул нейтрофилов). При этом в эпидермисе преобладают  $NE^+SLPI^+$  нейтрофилы, в то время как в более глубоких слоях кожи в основном встречаются  $NE^+$  нейтрофилы [70].

В крови у обследованных больных псориазом количество LDG в ПБМС было в среднем в 5 раз выше, чем у здоровых лиц [70]. При этом большинство псориазных LDG имели сегментированные ядра; демонстрировали отсутствие значимых изменений экспрессии поверхностных молекул CD10 (маркер зрелости нейтрофилов) и CD11b (альфа-субъединица интегрина  $\alpha M\beta 2$ ) при значительном увеличении экспрессии CD15 и CD66b с параллельным снижением экспрессии CD62L по сравнению с PMN, что, как отметили авторы, соответствует фенотипу зрелых и до определенной степени активированных нейтрофилов. Кроме того, LDG обладали более высокой способностью к спонтанному нетозу, что в совокупности соотносится с данными, полученными группой Teague H.L. [72].

При выявлении NE и SLPI после пермеабиллизации клеток LDG демонстрировали гораздо более выраженное внутриклеточное окрашивание на NE и меньшее на SLPI по сравнению с PMN, хотя ни по количеству белка NE, ни по активности NE LDG от PMN заметно не отличались [70]. При этом если у PMN зоны окрашивания NE и SLPI в основном соответствовали гранулам, то LDG демонстрировали более диффузное цитоплазматическое окрашивание на NE. По мнению авторов, выявленные отличия могут свидетельствовать о частичном высвобождении NE из первичных гранул при ограниченной мобилизации SLPI из вторичных гранул и, как следствие, о менее эффективном контроле SLPI над активностью NE в LDG [70], что, учитывая участие NE в процессе нетоза, при котором она выходит из гранул в цитозоль и мигрирует в ядро клетки [3], соотносится с повышенной склонностью LDG к спонтанному формированию NET [70]. При этом авторы отметили важную деталь: если транслокация NE в цитоплазму нейтрофилов обычно случается в ответ на активацию, у LDG «утечка» NE из гранул происходит в стабильном состоянии, что напоминает переход NE в цитозоль у стареющих нейтрофилов (aged neutrophils) [70], использующих NE для расщепления гасдермина D и ускорения гибели клетки [38].

Хемотаксический анализ *in vitro* показало, что псориазные LDG обладают повышенной миграционной активностью в отношении экстрактов, выделенных из биоптатов пораженной псориазом кожи, и гораздо слабее реагируют на хемоаттрактанты fMLP и CXCL1 по сравнению с PMN, которые значительно активнее мигрируют

в сторону fMLP и CXCL1. Основываясь на полученных данных, авторы предположили, что обе популяции нейтрофилов (LDG и PMN), скорее всего, попадают в воспаленную кожу, но, возможно, локализуются в разных ее участках из-за отличий в миграционных реакциях, что согласуется с распределением нейтрофилов, по-разному окрашивающихся на NE и/или SLPI, по различным кожным нишам [70].

По совокупности результатов авторы предложили модель, согласно которой цитозольная NE, не полностью подавляемая SLPI, приводит к отличиям в функциональном и миграционном поведении LDG по сравнению с PMN. Их способность по-разному реагировать на хемотаксические сигналы влияет на распределение этих клеток в коже. Характерная для LDG «манера» чрезмерно отвечать на кожные раздражители, в частности усиленным высвобождением NET, приводит к патологическим изменениям в коже при псориазе [70].

Изучению гетерогенности фенотипа и функциональных свойств нейтрофилов периферической крови и кожи пациентов с псориазом также было посвящено исследование ученых из Нидерландов и Германии 2021 года [60]. Авторы установили, что в крови у больных псориазом повышено общее число нейтрофилов, как зрелых (CD10<sup>+</sup>), так и незрелых (CD10<sup>-</sup>), по сравнению со здоровыми донорами. При этом CD10<sup>+</sup> нейтрофилы демонстрировали высокую однородность: более 99% клеток этой фракции составили зрелые CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилы. Во фракции CD10<sup>-</sup> нейтрофилов, как у пациентов с псориазом, так и у здоровых лиц, было выявлено 4 субпопуляции: CD10<sup>-</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup> миелоциты, CD10<sup>-</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>low</sup> метамиелоциты, CD10<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> палочкоядерные нейтрофилы и CD10<sup>-</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> нейтрофилы. У больных псориазом по сравнению с группой контроля было больше миелоцитов и в 3 раза больше CD10<sup>-</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> нейтрофилов, имеющих гиперсегментированное ядро и по морфологии напоминающих стареющие нейтрофилы, но при этом, что интересно, не экспрессирующих маркер зрелости CD10. Кроме того, CD10<sup>-</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> нейтрофилы демонстрировали снижение экспрессии CD62L, CD182 (CXCR2), CD14 и CD66b и повышение экспрессии CD184 (CXCR4) по сравнению со зрелыми CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилами; имели самую низкую выживаемость из всех субпопуляций, что было расценено как дополнительное подтверждение их стареющего статуса [60].

По мнению авторов, накопление в кровотоке при псориазе как зрелых, так и стареющих нейтрофилов, может указывать на быстрый клеточный оборот, ускорение процесса старения и/или задержку клиренса стареющих клеток [60].

Одним из ключевых механизмов, регулирующих гомеостаз нейтрофилов, является система IL-23/IL-17/G-CSF: в физиологических условиях стареющие нейтрофилы, мигрирующие в периферические ткани, подвергаются апоптозу и фагоцитируются тканевыми макрофагами и ДК, что подавляет транскрипцию в них IL-23 – цитокина, который усиливает гранулопоэз, стимулируя выработку IL-17, который, в свою очередь, индуцирует выработку G-CSF (основного фактора гранулопоэза) стромальными клетками костного мозга (КМ); в итоге ингибирование оси IL-23/IL-17/G-CSF сдерживает гранулопоэз [25, 30]. Псориаз, для которого, как было отмечено выше, ось IL-23/IL-17 является важным патогенетическим звеном, характеризуется гиперпродукцией этих цитокинов, что, возможно, может приводить к усиленному образованию нейтрофилов в КМ. При хроническом воспалении, характерном для псориаза, убыстренный переход незрелых нейтрофилов в зрелые, выход этих клеток из КМ с аккумуляцией в циркуляции, вероятно, также может происходить через механизм, аналогичный экстренному гранулопоэзу [60]. Экстренный гранулопоэз (emergency granulopoiesis) – программа ускоренной продукции нейтрофилов de novo путем амплификации и дифференцировки клеток-предшественников в КМ, которая, как правило, является ответом гемopoэтической системы на тяжелую инфекцию и запускается при участии TNF $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, G-CSF, IL-1 $\beta$  [30, 57] – цитокинов, уровень которых повышается в сыворотке крови при псориазе, как было показано в работе Naik H.B. [54]. В условиях нормы суточным ритмом старения нейтрофилов управляет их «внутренний таймер» – генетическая программа, в основе которой лежит регулируемая геном *Bmal1* экспрессия хемокина CXCL2, индуцирующая рецептор CXCR2-зависимые суточные изменения в транскрипционных и миграционных свойствах циркулирующих нейтрофилов [15]. Учитывая, что при псориазическом воспалении кератиноциты в ответ на проинфламаторные стимулы (TNF $\alpha$  и IL-17) вырабатывают CXCL2 [16], можно предположить, что этот CXCL2-опосредованный механизм может приводить к ускорению процесса старения нейтрофилов при псориазе [60].

Авторы также продемонстрировали, что лечение пациентов с псориазом адалимумабом (мАТ к TNF $\alpha$ ), устекинумабом (мАТ к p40 IL-12/IL-23) и гуселькумабом (мАТ к p19 IL-23) наряду со снижением индекса PASI сопровождается значимым уменьшением в кровотоке количества CD10<sup>-</sup> нейтрофилов, в то время как число CD10<sup>+</sup> нейтрофилов после лечения не меняется [60]. При этом среди циркулирующих CD10<sup>-</sup> нейтрофилов снижается количество CD10<sup>-</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> стареющих и CD10<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> палочкоядерных

нейтрофилов при отсутствии изменений числа CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> миелоцитов и CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>low</sup> метамиелоцитов. По мнению авторов, восстановление нормального уровня CXCL2 после таргетной терапии МАТ, вероятно, может объяснить снижение количества стареющих нейтрофилов у пациентов после лечения, что требует дальнейшего исследования [60].

Изучение праймирования и последующей способности нейтрофилов к активации путем выработки АФК *in vitro* показало, что среди 4 субпопуляций нейтрофилов наиболее слабую реакцию демонстрируют стареющие CD10<sup>+</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> и вслед за ними незрелые CD10<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>-/low</sup> клетки. При исследовании фагоцитоза убитых нагреванием клеток *Staphylococcus aureus* было установлено, что фагоцитарная способность нейтрофилов при псориазе в целом ниже, чем у нейтрофилов контрольной группы; при этом наименьшей способностью к фагоцитозу обладают незрелые CD10<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>-/low</sup> и стареющие CD10<sup>+</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> клетки. В то же время способность к дегрануляции первичных (азурофильных) гранул у псориатических нейтрофилов была выше, чем у нейтрофилов здоровых лиц, особенно у CD10<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>-/low</sup> и CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> клеток [60].

При совместном культивировании разных субпопуляций псориатических нейтрофилов и Т-клеток *in vitro* стареющие CD10<sup>+</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> и незрелые CD10<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>CD11b<sup>-/low</sup> нейтрофилы индуцировали бóльшую экспрессию и высвобождение IL-17 CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клетками, чем зрелые CD10<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофилы [60]. Используя transwell-планшеты, авторы установили, что для индукции экспрессии IL-17 не обязателен прямой контакт стареющих CD10<sup>+</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> нейтрофилов с CD4<sup>+</sup>Т-клетками, и определили, что стареющие CD10<sup>+</sup>CD16<sup>low</sup>CD11b<sup>low</sup> нейтрофилы индуцируют экспрессию IL-17 посредством нетоза, причем в этом процессе участвуют не только «собранные» NET, но и их отдельные (растворимые) компоненты. Базируясь на полученных данных, авторы резюмировали, что при псориазе циркулирующие CD10<sup>+</sup> нейтрофилы, с одной стороны, демонстрируют провоспалительный потенциал; с другой стороны, подавление механизмов нетоза, через который они этот потенциал реализуют, является перспективным направлением в лечении псориаза [60].

При исследовании кожных биоптатов из очагов псориатического воспаления были обнаружены и CD15<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>, и CD15<sup>+</sup>CD10<sup>-</sup> нейтрофилы с доминированием последних, особенно с низкой экспрессией CD66b (CD66b<sup>low</sup>), указывающей на их стареющий фенотип [60]. При этом среднее расстояние между CD10<sup>+</sup> и CD10<sup>-</sup> нейтрофилами и Т-клетками в псориатических бляшках составляло менее 50 мкм, что, по мнению авторов,

учитывая исследование Nadl S. и соавт., которые показали, что ожидаемое расстояние между функционально взаимодействующими клетками составляет от 15 до 40 мкм [53], указывает на регулируемую роль нейтрофилов в коже при псориатическом воспалении [60].

Таким образом, при псориазе в кровотоке и пораженных участках кожи появляется субпопуляция провоспалительных нейтрофилов с признаками старения, которые повышают экспрессию IL-17 Т-клетками нетоз-зависимым путем и практически исчезают из циркуляции после таргетной терапии биологическими препаратами. Полученные данные подчеркивают прогностическую и терапевтическую ценность определенных разновидностей нейтрофилов при псориазе [60].

#### Механизмы коммуникации кератиноцитов и нейтрофилов при участии IL-17

Пусковым механизмом развития псориаза считается повреждение кератиноцитов у генетически предрасположенных людей с формированием комплекса белка LL-37 (кателицидина) с нуклеиновыми кислотами (ДНК, РНК), вызывающего избыточную выработку IFN I типа пДК, TNFα и IL-6 дермальными ДК, и продукция кератиноцитами в ответ на провоцирующие факторы ряда антимикробных пептидов (АМП), цитокинов и хемокинов [16, 26]. Выбравывающиеся кератиноцитами CXCL1, CXCL2, CXCL8 (IL-8), CXCL10, CCL2, CCL3, CCL5 и CCL20 определяют рекрутирование и скопление нейтрофилов в коже [16, 24, 44, 77]. В свою очередь, пришедшие в очаг нейтрофилы подвергаются респираторному взрыву, дегрануляции и образованию NET, а также продуцируют множество цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-6 и др.), которые способствуют гиперпролиферации и активации кератиноцитов с высвобождением новой порции CXCL1, CXCL8 и G-CSF, привлекающих и дополнительно активирующих нейтрофилы, что в конечном итоге приводит к формированию положительной обратной связи, способствующей развитию псориаза [23, 46]. Среди активирующих кератиноциты факторов, наряду с LL-37, TNFα, IL-22, IL-23, ключевое место занимает IL-17A, который индуцирует в кератиноцитах экспрессию CXCL1, CXCL2 и CXCL8, привлекающих нейтрофилы в псориатический очаг [24, 44, 58].

Семейство IL-17 состоит из шести гомодимерных белков-цитокинов (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25), IL-17F) и гетеродимера IL-17A/F [8, 51, 73]. В здоровой коже IL-17 вырабатывается Tc17 в ответ на компоненты «хорошей» микробиоты, участвует в регуляции состава кожной микрофлоры, обеспечивает противогрибковую защиту, способствует пролиферации эпителиальных клеток при травматизации и нарушении эпителиального барьера [48].

В очагах поражения кожи при псориазе детектирована гиперэкспрессия мРНК и белков IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-17A/F и сниженный уровень мРНК IL-17B, IL-17D и IL-17E (IL-25) по сравнению с непораженной кожей [73]. IL-17A является не только «основателем» и ключевым цитокином в семействе IL-17, но и центральным патогенетическим цитокином при псориазе, однако IL-17F (наиболее близкий гомолог IL-17A с 50% идентичностью аминокислотной последовательности), IL-17A/F и IL-17C (гомологичен IL-17A на 23%) также способствуют развитию и усилению псориазического кожного воспаления [11, 20, 71, 73]. Ингибиторы IL-17, внедренные в лечебную практику, расширили возможности эффективной терапии псориаза, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований. На сегодняшний день в Российской Федерации разрешены к применению три ингибитора IL-17: секукинумаб (полностью человеческое мАТ IgG1 к IL-17A), иксекизумаб (гуманизированное мАТ IgG4 к IL-17A) и натакимаб (гуманизированное мАТ IgG1 к IL-17A), являющийся оригинальным российским препаратом [7].

IL-17A стимулирует продукцию LL-37-аутоантигена; задерживает терминальную дифференцировку кератиноцитов; оказывает как прямое, так и опосредованное (через индукцию IL-19 и IL-24) митогенное действие на кератиноциты [16, 20, 49]. При псориазе IL-17A, воздействуя на кератиноциты, увеличивает на их поверхности экспрессию CCL20, являющегося лигандом рецептора CCR6, что привлекает в эпидермис экспрессирующие CCR6 CLA<sup>+</sup>T-клетки и Th17; последние при этом становятся функционально зрелыми и размножаются под влиянием IL-23 и IL-1 $\beta$ , вырабатываемого в том числе IL-17A-стимулированными кератиноцитами [39]. В локусе генов предрасположенности к псориазу 2 (PSORS2) локализуется ген *Card14*, преимущественно экспрессирующийся в эпидермисе и кодирующий белок CARMA2 [2, 29, 36, 63, 75]. На модели животных было показано, что gain-of-function мутации в гене *Card14* усиливают IL-17A-сигналинг в кератиноцитах и способствуют развитию псориазоподобного поражения кожи [75].

Передача сигнала IL-17A, IL-17F, IL-17C происходит через гетеродимерный рецептор, содержащий общую IL-17-рецепторную субъединицу A (IL-17RA) [48, 52]. Группа Moos S. и соавт. с помощью мышинной модели псориаза определили, что делеция IL-17RA именно на кератиноцитах (но не на T-клетках, нейтрофилах, макрофагах) значительно снижает выраженность имиквид-индуцированного псориазоподобного поражения кожи (ИИППК) у животных, значимо уменьшая деградацию структуры эпидермиса,

гиперпролиферацию кератиноцитов, паракератоз, акантоз [52]. Кроме того, отсутствие IL-17RA на кератиноцитах приводит к прекращению инфильтрации кожных очагов нейтрофилами (но не моноцитами). На основании полученных данных, авторы пришли к выводу, что, с одной стороны, кератиноциты являются основными клетками-мишенями для действия IL-17 в коже при псориазоформном дерматите; с другой стороны, от IL-17RA-сигналинга в кератиноцитах зависит аттракция нейтрофилов в кожу, вероятно, через продукцию вторичных нейтрофил-привлекающих цитокинов и хемокинов, и развитие полноценного псориазического воспаления [52].

Эпидермис человека состоит из морфологически различных клеточных слоев. Самый внутренний слой, базальный, является единственным слоем, обладающим пролиферативным потенциалом, т. е. его клетки способны к делению. После выхода из клеточного цикла и начала дифференцировки кератиноциты покидают базальный слой и перемещаются вверх, в более поверхностные шиповатый, зернистый и роговой слои. Этот уникальный процесс терминальной дифференцировки завершается стереотипной формой гибели клеток, называемой корнификацией, после которой корнеоциты (роговые чешуйки) в конечном счете отшелушиваются с поверхности эпидермиса [59]. Для поддержания эпидермального барьера, подразумевающего строгий контроль пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клетки эпидермиса здоровой кожи способны устанавливать между собой прямой контакт и передавать друг другу сигналы через длинные тонкие выросты, богатые актином, называемые цитонемами [76, 82]. Так как цитонемы — это временные структуры, визуализация в реальном времени считается одним из наиболее эффективных способов их изучения, а наиболее подходящей для этого модельной системой стали рыбы Данио-рерио (*zebrafish*), особенно учитывая тот факт, что для них характерны общие с млекопитающими механизмы развития и формирования эпидермиса [28, 76]. Кроме того, Данио-рерио зарекомендовали себя как весьма эффективное модельное животное для изучения псориаза, в том числе молекулярных механизмов, связанных с кератиноцитами и нейтрофилами [47]. Эпидермис Данио-рерио состоит из трех слоев: поверхностного, промежуточного и базального [22].

В недавнем исследовании Wang Y. и соавт. на модели Данио-рерио было показано, что цитонем-опосредованная передача сигналов от krt4<sup>+</sup> дифференцированных кератиноцитов (ДифК) наружного слоя эпидермиса (перидермы) нижележащим krt11c19e<sup>+</sup> недифференцированным кератиноцитам (нДифК) промежуточного слоя играет ключевую роль в регуляции терминальной дифференцировки и пролиферации последних

посредством активации в них сигнального пути Notch [76]. При этом ученые установили, что избыточное накопление в эпидермальном микроокружении IL-17A, характерное для псориаза, приводит к значительному укорочению цитонем в ДифК, подавляя экспрессию сигнальных белков Cdc42 и Rac1, необходимых для контроля актинового цитоскелета. В свою очередь, это ведет к снижению активации Notch в нДифК, к их aberrантной дифференцировке, выраженной дезорганизации перидермы и гиперпролиферации ее кератиноцитов [76].

В отношении гиперплазии эпидермиса и удлинения эпидермальных отростков при псориазе интересная гипотеза была сформулирована Katayama H. [39]. Исходно большинство (96%) нормальных базальных кератиноцитов человека *in vivo* находятся в фазе покоя (в фазе клеточного цикла G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>). Мигрирующие в эпидермис нейтрофилы активируются, вырабатывают ферменты, в частности NE, и локально «прорывают» базальную мембрану, во время чего эпителиоциты базального слоя отделяются от нее. После восстановления базальной мембраны они снова прикрепляются к ней, вступают в фазу деления, в результате чего количество клеток удваивается. Это явление автор назвал «пролиферацией клеток, опосредованной отслоением» (detachment-mediated cell proliferation). Чтобы «освободить место» для делящихся клеток, базальный слой должен увеличить свою длину за счет «роста вниз», что и приводит к удлинению эпидермальных отростков [39].

В 2015 году Reich K. и соавт. было показано, что преобладающим типом IL-17-содержащих клеток в псориазных бляшках являются нейтрофилы эпидермиса (особенно при наличии микроабсцессов Мунро), в то время как количество IL-17-содержащих Т-клеток при активном псориазе невелико (менее 10% от CD3<sup>+</sup>Т-лимфоцитов) [58]. При этом ни в нейтрофилах из очага поражения, ни в нейтрофилах периферической крови пациентов с псориазом не была обнаружена мРНК IL-17A (в отличие от CD3<sup>+</sup>Т-лимфоцитов), что позволило авторам предположить, что нейтрофилы не синтезируют, а накапливают и затем высвобождают преформированный IL-17A. Спустя 2 недели после однократной внутривенной инфузии секукинумаба наблюдалось практически полное исчезновение эпидермальных IL-17<sup>+</sup> нейтрофилов с параллельным значительным улучшением состояния микроархитектуры эпидермиса, уменьшением клинических проявлений псориаза (по индексу PASI) и снижением экспрессии в кожных биоптатах мРНК IL-17A, IL-17F, CXCL1 и CXCL8, в то время как количество Т-клеток и CD11c<sup>+</sup> ДК в очагах псориазического поражения уменьшалось медленнее, оставаясь повышенным до 12 недели.

Полученные результаты, как отметили авторы, с одной стороны, подтверждают мнение, что нейтрофилы при псориазе являются потенциальным источником IL-17; с другой стороны, впервые указывают на нейтрофилы как на раннюю клеточную мишень для класса терапевтических препаратов, направленных на IL-17A [58].

Согласно предлагаемой авторами модели, ранняя реакция на АТ к IL-17A связана с нарушением взаимодействия нейтрофил-кератиноцит, при котором IL-17, вырабатываемый Т-клетками и, возможно, нейтрофилами, стимулирует продукцию хемокинов клетками эпидермиса, которые, в свою очередь, способствуют дальнейшему притоку нейтрофилов в псориазные очаги, в то время как полный и долгосрочный клинический ответ ассоциирован с уменьшением количества ДК и Т-клеток в очагах поражения. При этом наблюдаемый быстрый эпидермальный клиренс нейтрофилов является важным элементом ингибирования IL-17A при псориазе, поскольку эти клетки посредством высвобождения таких медиаторов, как TNF $\alpha$ , LL-37 и IL-17A, поддерживают и усиливают воспаление, характерное для этого заболевания [58].

Для объяснения значительного снижения нейтрофильной инфильтрации кожи при лечении псориаза мАТ к IL-17A также рассматривают механизмы, связанные со способностью IL-17A стимулировать G-CSF [39]. В свою очередь, G-CSF способствует гранулопозу, выходу нейтрофилов из КМ в кровь и поддерживает жизнеспособность нейтрофилов [39, 42]. Формирование определенного дефицита G-CSF, индуцированного подавлением функции IL-17A, может приводить к выраженному уменьшению числа нейтрофилов в псориазных кожных очагах [39].

На сегодняшний день мнения ученых о способности нейтрофилов крови человека синтезировать IL-17 разделились. В статье 2018 года Tamassia N. и соавт., которые установили, что высокоочищенные (> 99,7%) нейтрофилы, выделенные из крови как здоровых доноров, так и пациентов с активной формой псориаза, не экспрессируют/не продуцируют мРНК/белок IL-17A, IL-17F, IL-17AF или IL-17B при инкубации с различными агонистами, приводится ряд ссылок на результаты научных исследований как подтверждающих их выводы, так и содержащих противоположные данные [71]. Также дискуссионным остается вопрос, способны ли нейтрофилы псориазных бляшек сами образовывать IL-17, или они являются лишь его «хранилищем».

В работе Tollenaere M.A.X. и соавт. 2021 года [73], как и в исследовании Reich K. [58], было показано, что при псориазе нейтрофилы кожных поражений положительно окрашиваются на белок IL-17A в отсутствие мРНК IL-17A. Авторы пред-

положили, что нейтрофилы накапливают и, возможно, поглощают IL-17A, но, по-видимому, не способны его вырабатывать [73].

Ранее, в 2011 году, Lin A.M. и соавт. показали, что доминирующие в псориазических бляшках IL-17<sup>+</sup> нейтрофилы и тучные клетки (а не Т-клетки) выделяют белок IL-17A в процессе этоза, т. е. формирования внеклеточных ловушек, и посредством дегрануляции, при крайне низком или неопределяемом уровне мРНК IL-17A в нейтрофилах [45]. В попытке объяснить полученный результат авторы выдвинули две гипотезы: (1) выработка и накопление IL-17A происходит в развивающихся нейтрофилах до выхода из КМ с последующим подавлением транскрипции мРНК при их попадании в кровотоки; (2) нейтрофилы могут связывать и накапливать белок IL-17A, вырабатываемый другими типами клеток. Выявляемые в коже МРО<sup>+</sup> NET часто содержали как IL-17, так и LL-37 (кателицидин). При этом МРО<sup>+</sup> NET с наиболее длинными волокнами хроматина часто не окрашивались на IL-17, а, напротив, NET с более короткими волокнами хроматина часто были IL-17<sup>+</sup>. Авторы отметили, что повышенное высвобождение кератиноцитами CXCL1, CXCL2 и CXCL8, являющихся агонистами нейтрофильных рецепторов CXCR2, вероятно, может способствовать развитию нетоза при псориазе [45].

В 2014 году Keijsers R.R.M.C. и соавт. подтвердили эти результаты на двух моделях, индуцирующих псориазоподобное кожное воспаление у человека, показав, что основными продуцентами IL-17 в коже являются нейтрофилы и тучные клетки (а не Т-клетки) [40]. При этом нейтрофилы экспрессировали белок IL-17, фактор транскрипции ROR $\gamma$ t и мРНК IL-17, а также (в одной из двух моделей) высвобождали IL-17 посредством формирования NET. Важно отметить, что у тучных клеток не было детектировано экспрессии фактора транскрипции ROR $\gamma$ t, связанного с IL-17, и не наблюдалось образования внеклеточных ловушек, что не совпало с данными Lin A.M. [45]. В целом, по мнению авторов, полученные результаты опровергают классическое суждение о том, что при псориазе IL-17 преимущественно связан с Т-клетками [40].

Интересно, что позже в работе Noordenbos T. и соавт. 2016 года было показано, что тучные клетки человека сами не продуцируют IL-17A, а активно захватывают экзогенный IL-17A посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, сохраняют его в своих гранулах и впоследствии могут высвободить в биоактивной форме [55], что не позволяет исключить аналогичной способности у нейтрофилов.

В 2019 году группой японских ученых, которые ранее заявили об отсутствии экспрессии мРНК IL-17 в высокоочищенных нейтрофилах

крови у пациентов с псориазом [79], было выдвинуто предположение, что при псориазе нейтрофилы могут доставлять IL-17 (IL-17A, IL-17F) в пораженный эпидермис на своей поверхности – «IL-17-одетые нейтрофилы» (IL-17-dressed neutrophils) или «IL-17-декорированные нейтрофилы» (IL-17-decorated neutrophils) [50]. При этом нейтрофилы, «покрытые» IL-17A/F, функциональны и, перенося IL-17 в пораженный эпидермис, способны усиливать рекрутирование новых нейтрофилов, индуцируя образование в кератиноцитах S100A7, S100A8, S100A9 [50].

В 2017 году Dyring-Andersen B. и соавт. не только установили, что значительная часть нейтрофилов в очагах кожного воспаления при псориазе продуцируют IL-17 и являются IL-17<sup>+</sup>, но и продемонстрировали, что совместная инкубация нейтрофилов, выделенных из крови, с первичными кератиноцитами человека *in vitro* в течение 4 часов индуцирует выработку в нейтрофилах IL-17 и IL-22 (мРНК IL-17A и IL-22) с одновременным увеличением поверхностной экспрессии CD11b и снижением CD62L у части нейтрофилов, что указывает на состояние их активации и повышенной миграционной готовности [27].

В 2022 году группой китайских ученых было показано, что у пациентов с псориазом увеличивается не только абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови, положительно коррелирующее с активностью заболевания по шкале PASI, но и их миграционная способность с повышением поверхностной экспрессии интегрин-ассоциированного белка CD66b и экспрессии генов нескольких биологических категорий, связанных с миграцией (генов интегринов *ITGAD* (CD11d), *ITGAX* (CD11c), лиганда для интегринов (VEGFA) и др.), а также уровень экспрессии мРНК и белка IL-17A [46]. При совместном культивировании нейтрофилов как больных псориазом, так и лиц из группы контроля, с кератиноцитами человека линии HaCaT наблюдалось значительное повышение экспрессии в клетках HaCaT мРНК хемокинов (CXCL1, CXCL5, CXCL8), цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, G-CSF) и АМР (S100A7, S100A8, S100A9), т. е. медиаторов, характерных для псориазического воспаления. При этом антительная блокада IL-17A значительно снижала уровень транскрипции провоспалительных маркеров CXCL5, CXCL8, IL-1 $\beta$ , IL-6 и S100A7 в клетках HaCaT, что, по мнению авторов, отражает значимость IL-17A в нейтрофил-опосредованной стимуляции кератиноцитов. При культивировании нейтрофилов с клетками HaCaT экспрессия CD11b, продукция АФК и NET у нейтрофилов была выше, чем при совместном культивировании их с клетками других линий (эндотелиальными клетками пупочной вены человека (HUVEC) и дермальными фибробластами), что, как отметили авторы, свидетельствует о боль-

шей восприимчивости нейтрофилов к сигналам от кератиноцитов, чем от эндотелиоцитов и фибробластов. Резюмируя, авторы сделали вывод, что развитию псориаза способствуют повышенная миграционная способность нейтрофилов в направлении эпидермиса и их взаимодействие с кератиноцитами посредством высвобождения IL-17A [46].

В 2016 году группой ученых из Тайваня было установлено, что в крови пациентов с псориазом повышено количество подвергшихся нетозу нейтрофилов – нетозных клеток (NETotic cells), которые характеризовались увеличением/растягиванием ядер (nuclear expansion) и образованием внеклеточных паутиноподобных нитей ДНК [34]. Уровень нетозных клеток при псориазе составил в среднем  $11,53 \pm 5,77\%$  (от общего количества нейтрофилов крови), значительно превышая уровень аналогичных клеток у здоровых лиц ( $2,33 \pm 1,09\%$ ). При этом была установлена прямая корреляция между количеством NET/нетозных клеток и тяжестью псориаза, определяемой по шкале PASI. Кроме того, в условиях *in vitro* сыворотка крови больных псориазом демонстрировала повышенную способность индуцировать нетоз у нейтрофилов здоровых доноров, которая возрастала по мере увеличения тяжести псориаза, и нормальную (неизмененную) способность к деградации NET (в отличие от сыворотки крови пациентов с СКВ, для которой характерно снижение способности к клиренсу NET). При изучении 20 биоптатов пораженной псориазом кожи в 18 авторах выявили NET/нетозные клетки преимущественно в эпидермисе (в то время как ни в одном кожном биоптате от больных экземой NET/нетозные клетки не определялись). Кроме того, в 26 из 28 образцов кожи, взятых из псориазных бляшек, в верхних слоях эпидермиса (особенно в роговом слое) была детектирована высокая экспрессия псориаз-специфического антимикробного пептида HBD-2 (человеческий  $\beta$ -дефензин-2) при отсутствии/слабой экспрессии HBD-2 в образцах здоровой кожи. Интересно, что в 2 образцах пораженной кожи со слабой экспрессией HBD-2 не были обнаружены NET. В условиях *in vitro* авторы установили, что NET обладают выраженной способностью индуцировать экспрессию мРНК HBD-2 (но не мРНК LL-37) и секрецию белка HBD-2 в кератиноцитах, и для этого необходима неповрежденная структура NET-ДНК, т. к. предварительная обработка NET ДНКазой I частично подавляет эту способность. Учитывая антимикробные свойства HBD-2, авторы сделали вывод, что NET-индуцированная выработка HBD-2 может обеспечивать механизм снижения восприимчивости псориазных бляшек к инфекциям. Также, по мнению авторов, определение уровня/степени нетоза в периферической крови может стать полезным инструмен-

том для оценки тяжести псориаза дополнительно к индексу PASI [34].

В 2019 году группа ученых из Китая провела исследование механизмов, с помощью которых нейтрофилы и NET влияют на патогенез псориаза [66]. Они подтвердили, что нейтрофилы крови пациентов с псориазом находятся в преактивированном состоянии и образуют циркулирующие NET (комплексы МРО-ДНК), количество которых в сыворотке больных псориазом значительно выше по сравнению со здоровыми людьми. По мнению авторов, поскольку при псориазе повышен уровень IL-17A, TNF $\alpha$ , HMGB1 (ядерный негистоновый белок) и LCN2 (липокалин-2), являющихся мощными индукторами формирования NET, псориазные нейтрофилы, находясь в кровотоке, «подготавливаются» к образованию NET. Кроме того, авторами были обнаружены NET в участках пораженной кожи у животных с ИИППК, подобно NET, детектированным ранее при псориазе в коже человека [34]. Внутривенное введение животным с ИИППК Cl-амидина (ингибитор фермента PAD4, вовлеченного в процесс нетоза) или ДНКазы I, разрушающей NET-ДНК, в течение 7 дней приводило к уменьшению шелушения, акантоза и воспалительной инфильтрации кожи нейтрофилами и Т-клетками, к снижению экспрессии IL-17A, LCN2, IL-36 $\gamma$ , CXCL1 и CCL20 в воспаленной коже и сокращению уровня циркулирующих NET в сыворотке крови, на основании чего авторы допустили возможность использования анти-NET стратегий в лечении псориаза [66].

В исследованиях *in vitro* авторы установили, что NET индуцируют в человеческих кератиноцитах экспрессию мембранных рецепторов TLR4, а также экспрессию генов и продукцию белков LCN2, IL-36 $\gamma$ , хемокинов (CXCL8, CXCL1). Параллельно выраженная экспрессия TLR4, LCN2, IL-36 $\gamma$ , CXCL8, CXCL1 также была детектирована в биоптатах пораженной кожи пациентов с псориазом (но не у лиц в контрольной группе). Масс-спектрометрический анализ протеома NET («нетома»), образованных псориазными нейтрофилами под действием РМА (форбол-мири-стат-ацетат), показал, что их основными белками являются S100A9, S100A8, LCN2 и HSP70 (HSPA1A). Примечательно, что каждый из этих белков в одиночку проявлял минимальное (слабое) активационное действие на кератиноциты, что, как отметили авторы, указывает на кератиноцит-активирующую провоспалительную способность NET в «собранном виде» – как единой системы [66].

Ранее, в 2016 году, той же группой ученых было показано, что в пораженной псориазом коже, в отличие от здоровой кожи, активно экспрессируется LCN2, источником которого являются как активированные кератиноциты, так и

инфильтрирующие кожу нейтрофилы [65]. Также было установлено, что уровень экспрессии LCN2 в клетках HaCaT значительно повышается под воздействием IL-17A, IL-22, TNF $\alpha$ . LCN2 является медиатором воспаления, хемоаттрактантом и стимулятором выработки IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  для нейтрофилов [65].

В исследовании 2019 года авторы установили, что IL-36 $\gamma$  (мощный провоспалительный медиатор и маркер активности псориаза), секретируемый NET-стимулированными кератиноцитами, индуцирует экспрессию TLR4 на их мембране, подготавливая кератиноциты к дальнейшему ответу на NET (с учетом того, что лигандами для TLR4 являются такие компоненты NET, как S100A8, S100A9 и HSP70), а затем, совместно с активацией TLR4, стимулирует кератиноциты к высокой экспрессии LCN2. В свою очередь, LCN2 вызывает миграцию нейтрофилов. Таким образом, высвобождая NET в эпидермисе, нейтрофилы создают «петлю аутовоспаления», в которой повышенная экспрессия и секреция LCN2 кератиноцитами, стимулированными NET, постоянно привлекает в кожу новые нейтрофилы, что приводит к еще большему увеличению уровня NET в коже и тем самым способствует распространению воспалительного процесса [66].

Базируясь на результатах двух исследований, авторы сделали заключение, что NET являются важнейшим связующим звеном между нейтрофильной инфильтрацией и активацией кератиноцитов при псориазе. Кроме того, предположили, что ингибирование TLR4-сигналинга, который aberrантно активируется в кератиноцитах под действием NET, так же как и подавление формирования NET и блокада LCN2 являются потенциальными способами контроля псориазического воспаления и открывают новые возможности для лечения псориаза [66].

Одним из способов коммуникации нейтрофилов и кератиноцитов при псориазе могут служить экзосомы. Экзосомы — это внеклеточные везикулы/мембранные частицы диаметром от 40 до 160 нм (в среднем 100 нм), имеющие эндосомальное происхождение и секретирующиеся во внеклеточное пространство в результате слияния с плазматической мембраной (ПМ) [12, 37]. Экзосомы образуются путем последовательной инвагинации ПМ, что в конечном итоге приводит к образованию мультивезикулярных телец, которые могут «скрещиваться» с другими внутриклеточными везикулами и органеллами, что способствует разнообразию содержащихся в экзосомах компонентов [37].

В 2019 году ученые из Китая впервые продемонстрировали, что экзосомы кератиноцитов, *in vitro* обработанных «коктейлем» псориазических цитокинов (IL-17A, IL-22 и TNF $\alpha$ ), эндоцитируются нейтрофилами и значимо индуцируют

в них нетоз и экспрессию провоспалительных IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  за счет активации путей NF- $\kappa$ B и p38 MAPK; а подкожное введение экзосом, полученных из эпидермиса мышей с ИИППК, усугубляет кожное воспаление за счет усиления эпидермальной инфильтрации нейтрофилами и увеличивает толщину эпидермиса у животных с ИИППК [35].

С другой стороны, было показано, что нейтрофилы пациентов с генерализованным пустулезным псориазом, по сравнению с нейтрофилами лиц из контрольной группы, секретируют больше экзосом, которые быстро интернализуются кератиноцитами, активируют сигнальные пути MAPK и NF- $\kappa$ B и вызывают более высокую экспрессию воспалительных медиаторов IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-36 $\gamma$ , TNF $\alpha$ , CXCL1, CXCL2, CXCL8, что способствует большему притоку нейтрофилов, т. е. формированию «порочного круга» воспаления [67, 81].

## Заключение

Псориаз на сегодняшний день является наиболее изученным иммуопосредованным заболеванием кожи [24], однако механизмы его развития и прогрессирования до конца еще не выяснены [26]. Неоспорим тот факт, что патогенез псориаза является комплексным и многофакторным, и для его развития имеют значение генетическая предрасположенность, нарушения функции иммунной, эндокринной, нервной систем, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды [2, 10]. Основными процессами, характерными для псориазического поражения, являются гиперпролиферация и аномальная дифференцировка клеток эпидермиса и воспалительная инфильтрация [78]. Кератиноциты являются одними из основных «действующих лиц» при псориазе, и в определенной мере псориаз — это кератиноцит-управляемая болезнь [18]. Кератиноциты, подвергаясь действию стрессовых и травмирующих факторов, выделяют алармины, антимикробные пептиды (LL-37), аутоантигены (ДНК-LL-37), цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и др.), посредством которых запускают каскад реакций с участием клеток врожденного и адаптивного иммунитета [26, 34, 78]. В крови больных псориазом повышается уровень ряда цитокинов, включая IL-17, IL-6, TNF $\alpha$ , GM-CSF [54, 66], а также увеличивается количество нейтрофилов [54, 60, 72]. При этом в циркуляции при псориазе преимущественно накапливаются необычные разновидности нейтрофилов, преимущественно относящиеся к LDG, демонстрирующие активированный, часто — стареющий фенотип и провоспалительный статус с повышенной предрасположенностью к деградации и нетозу и миграционной активностью в отношении пораженной кожи [45, 60, 70, 72],

а также повышается уровень циркулирующих NET [34, 66]. С тяжестью псориаза, оцененной по индексу PASI, коррелирует абсолютное число нейтрофилов [54], число LDG [72], количество NET/нетозных клеток [34], уровень комплекса S100A8/A9 [54]. Лечение пациентов с псориазом таргетными препаратами МАТ, специфически ингибирующих биологическую активность TNF $\alpha$ , IL-12 и IL-23, наряду со снижением индекса PASI сопровождается значимым уменьшением в кровотоке количества CD10<sup>+</sup> нейтрофилов [60].

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные о роли IL-17 в патогенезе псориаза, можно утверждать, что он является ключевым цитокином воспалительной реакции, ведущей к формированию псориазических сыпных элементов [6], а кератиноциты, вероятно, являются основными клетками-мишенями для действия IL-17 в коже [52]. IL-17-стимулированные кератиноциты вырабатывают ключевые для миграции нейтрофилов хемокины CXCL-1, CXCL-2, CXCL-8 [24] и LCN2 [65]. Несмотря на контраверсионность вопроса о способности нейтрофилов синтезировать IL-17, рекрутируемые в кожу при псориазе нейтрофилы могут быть его источником [40, 45, 46, 50, 58, 73], а также способны повышать экспрессию IL-17 в Т-клетках [60]. Между кератиноцитами и нейтрофилами развивается своего рода «диалог», в котором IL-17 играет роль важного посредника. При этом в клеточном «многоголосии» нейтрофилы лучше «слышат» кератиноциты, чем, например, эндотелиоциты и фибробласты [46]. С одной сто-

роны, сами нейтрофилы и поставляемый ими IL-17 способствуют нарушению архитектоники эпидермиса и гиперпролиферации кератиноцитов [39, 76], стимулируют их к продукции ряда хемокинов (в том числе привлекающих Th17 [39]), цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, G-CSF) и АМП (S100A7, S100A8, S100A9) [46, 50], что характерно для псориаза. С другой стороны, активированные кератиноциты усиливают образование нейтрофилами провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$ ), АФК и формирование NET [35, 45, 46], которые могут «доставлять» IL-17 [40, 45]. Кроме того, образующиеся в эпидермисе NET способны стимулировать кератиноциты к продукции хемокинов CXCL8, CXCL1 и липокалина-2, усиливающих миграцию, активацию нейтрофилов и новую «волну» воспаления в коже [65, 66], а также индуцировать в клетках эпидермиса синтез  $\beta$ -дефензина-2, способствуя, вероятно, снижению возможности развития инфекций в участках пораженной кожи [34]. В контексте «общения» нейтрофилов с кератиноцитами NET представляют собой определенный способ нейтрофилов «донести свою мысль до собеседника». Взаимообмен информацией в «разговоре» кератиноцитов и нейтрофилов также может происходить с использованием таких «средств связи», как экзосомы [35, 67, 81]. Таким образом, детализация механизмов иммунопатогенеза открывает перспективы для идентификации новых прогностических маркеров и потенциальных мишеней для разработки эффективных средств терапии псориаза.

## Список литературы / References

1. Андрюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии // Гематология и трансфузиология, 2019. Т. 64, № 2. С. 211-221. [Andryukov B.G., Bogdanova V.D., Lyapun I.N. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*, 2019, Vol. 64, no. 2, pp. 211-221. (In Russ.)]
2. Арсеньева А.А. Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно? // Медицинский совет, 2025. Т. 19, № 2. С. 82-90. [Arsenyeva A.A. Psoriasis – complex mechanisms of pathogenesis and comorbidity: Do we know everything? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2025, Vol. 19, no. 2, pp. 82-90. (In Russ.)]
3. Глухарева А.Е., Афонин Г.В., Мельникова А.А., Гривцова Л.Ю., Колобаев И.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Феномен НЕТОза как функциональная особенность нейтрофилов периферической крови и его возможная роль в патогенезе инфекционных и онкологических заболеваний // Современная онкология, 2022. Т. 24, № 4. С. 487-493. [Glukhareva A.E., Afonin G.V., Melnikova A.A., Grivtsova L.Yu., Kolobaev I.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. The NETOsis phenomena as a functional features of peripheral blood neutrophils and its role in the pathogenesis of infections and oncological diseases: A review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 487-493. (In Russ.)]
4. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых // Бюллетень сибирской медицины, 2019. Т. 18, № 1. С. 30-37. [Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 30-37. (In Russ.)]
5. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 4. С. 609-624. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part I. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 4, pp. 609-624. (In Russ.)] doi: 0.15789/2220-7619-NGP-1257.

6. Жильцова Е.Е., Шилин Р.Р., Сонин Д.Б., Баковецкая О.В., Фильчкова А.Е. Таргетная терапия псориаза: патогенетические аспекты и эффективность // Медицинский совет, 2025. Т. 19, № 2. С. 24-29. [Zhiltsova E.E., Shilin R.R., Sonin D.B., Bakovetskaya O.V., Filchkova A.E. Targeted therapy for psoriasis: Pathogenetic aspects and effectiveness. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2025, Vol. 19, no. 2, pp. 24-29. (In Russ.)]
7. Карамова А.Э., Воронцова А.А., Артамонова О.Г. Эффективность блокаторов IL-17 у больных псориазом: сравнительное нерандомизированное исследование // Вестник дерматологии и венерологии, 2025. Т. 101, № 2. С. 55-65. [Karamova A.E., Vorontsova A.A., Artamonova O.G. Efficacy of interleukin-17 inhibitors in psoriasis patients: a comparative non-randomized study. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2025, Vol. 101, no. 2, pp. 55-65. (In Russ.)]
8. Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А., Гарбер М.Б., Тищенко С.В. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени // Успехи биологической химии, 2019. Т. 59. С. 393-418. [Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biological Chemistry*, 2019, Vol. 84, Suppl. 1, pp. 193-205.
9. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // Иммунология, 2019. Т. 40, № 5. С. 84-96. [Potapnev M.P., Hushchyna L.M., Moroz L.A. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunologiya = Immunology*, 2019, Vol. 40, no. 5, pp. 84-96. (In Russ.)]
10. Псориаз: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2023. 78 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2) (дата обращения: 25.05.2026). [Psoriasis: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2023. 78 p. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2) (date of access: May 25, 2026)].
11. Смольяникова В.А., Карамова А.Э., Нефедова М.А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза // Архив патологии, 2020. Т. 82, № 1. С. 30-37. [Smolyannikova V.A., Karamova A.E., Nefedova M.A. Role of IL-17A and neutrophilic granulocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*, 2020, Vol. 82, no. 1, pp. 30-37. (In Russ.)]
12. Тамкович С.Н., Тутанов О.С., Лактионов П.П. Экзосомы: механизмы возникновения, состав, транспорт, биологическая активность, использование в диагностике // Биологические мембраны, 2016. Т. 33, № 3. С. 163-175. [Tamkovich S.N., Tutanov O.S., Laktionov P.P. Exosomes: Generation, structure, transport, biological activity, and diagnostic application. *Biologicheskie membrany = Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 2016, Vol. 10, pp. 163-173.
13. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // Вестник дерматологии и венерологии, 2016. Т. 92, № 4. С. 20-26. [Khairutdinov V.R., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immune pathogenesis of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2016, Vol. 92, no. 4, pp. 20-26. (In Russ.)]
14. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориаз. Современные представления о дерматозе: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 260 с. [Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Psoriasis. Modern concepts of dermatosis: a guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 260 p.
15. Adrover J.M., del Fresno C., Crainiciuc G., Cuartero M.I., Casanova-Acebes M., Weiss L.A., Huerga-Encabo H., Silvestre-Roig C., Rossaint J., Cossío I., Lechuga-Vieco A.V., García-Prieto J., Gómez-Parrizas M., Quintana J.A., Ballesteros I., Martin-Salamanca S., Aroca-Crevillen A., Chong S.Z., Evrard M., Balabanian K., López J., Bidzhekov K., Bachelerie F., Abad-Santos F., Muñoz-Calleja C., Zarbock A., Soehnlein O., Weber C., Ng L.G., Lopez-Rodriguez C., Sancho D., Moro M.A., Ibáñez B., Hidalgo A. A neutrophil timer coordinates immune defense and vascular protection. *Immunity*, 2019, Vol. 19, no. 2, pp. 390-402.
16. Albanesi C., Madonna S., Gisondi P., Girolomoni G. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1549. doi: 10.3389/fimmu.2018.01549.
17. Albanesi C., Scarponi C., Pallotta S., Daniele R., Bosisio D., Madonna S., Fortugno P., Gonzalvo-Feo S., Franssen J., Parmentier M., de Pità O., Girolomoni G., Sozzani S. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 1, pp. 249-258.
18. Benhadou F., Mintoff D., del Marmol V. Psoriasis: keratinocytes or immune cells – which is the trigger? *Dermatology*, 2019, Vol. 235, no. 2, pp. 91-100.
19. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 55, no. 3, pp. 379-390.
20. Brembilla N.C., Boehncke W.H. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: pathogenesis and potential targets for innovative therapies. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1186455. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186455.
21. Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin. Immunopathol.*, 2013, Vol. 35, no. 4, pp. 455-463.
22. Chang W.-J., Hwang P.-P. Development of zebrafish epidermis. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 2011, Vol. 93, no. 3, pp. 205-214.
23. Chiang C.-C., Cheng W.-J., Korinek M., Lin C.-Y., Hwang T.-L. Neutrophils in psoriasis. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2376. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376.

24. 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.
25. Cossio I., Lucas D., Hidalgo A. Neutrophils as regulators of the hematopoietic niche. *Blood*, 2019, Vol. 133, no. 20, pp. 2140-2148.
26. Duan Y. Research on the pathological mechanisms and current treatment status of psoriasis. *BIO Web Conf.*, 2025, Vol. 174, 01008. doi: 10.1051/bioconf/202517401008.
27. Dyring-Andersen B., Honore T.V., Madelung A., Bzorek M., Simonsen S., Clemmensen S.N., Clark R.A., Borregaard N., Skov L. Interleukin (IL)-17A and IL-22-producing neutrophils in psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.*, 2017, Vol. 177, no. 6, pp. e321-e322.
28. Eisenhoffer G.T., Slattum G., Ruiz O.E., Otsuna H., Bryan C.D., Lopez J., Wagner D.S., Bonkowsky J.L., Chien C.B., Dorsky R.I., Rosenblatt J. A toolbox to study epidermal cell types in zebrafish. *J. Cell Sci.*, 2017, Vol. 130, no. 1, pp. 269-277.
29. Fuchs-Telem D., Sarig O., van Steensel M.A., Isakov O., Israeli S., Nousbeck J., Richard K., Winnepenninckx V., Vernooij M., Shomron N., Uitto J., Fleckman P., Richard G., Sprecher E. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012, Vol. 91, no. 1, pp. 163-170.
30. Ganesh K., Joshi M.B. Neutrophil sub-types in maintaining immune homeostasis during steady state, infections and sterile inflammation. *Inflamm. Res.*, 2023, Vol. 72, no. 6, pp. 1175-1192.
31. Grieshaber-Bouyer R., Nigrovic P.A. Neutrophil heterogeneity as therapeutic opportunity in immune-mediated disease. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 346. doi: 10.3389/fimmu.2019.00346
32. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J. Psoriasis. *Lancet*, 2021, Vol. 397, no. 10281, pp. 1301-1315.
33. Hong C.-W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw.*, 2017, Vol. 17, no. 5, pp. 298-306.
34. 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  $\beta$ -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 31119. doi: 10.1038/srep31119.
35. Jiang M., Fang H., Shao S., Dang E., Zhang J., Qiao P., Yang A., Wang G. Keratinocyte Exosomes Activate Neutrophils and Enhance Skin Inflammation in Psoriasis. *FASEB J.*, 2019, Vol. 33, no. 12, pp. 13241-13253.
36. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D., Pierson K.C., Yang C.F., Joyce C.E., Ryan C., Duan S., Helms C.A., Liu Y., Chen Y., McBride A.A., Hwu W.-L., Wu J.-Y., Chen Y.-T., Menter A., Goldbach-Mansky R., Lowes M.A., Bowcock A.M. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012, Vol. 90, no. 5, pp. 784-795.
37. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, Vol. 367, no. 6478, eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
38. Kambara H., Liu F., Zhang X., Liu P., Bajrami B., Teng Y., Zhao L., Zhou S., Yu H., Zhou W., Silberstein L.E., Cheng T., Han M., Xu Y., Luo H.R. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death. *Cell Rep.*, 2018, Vol. 22, no. 11, pp. 2924-2936.
39. Katayama H. Development of psoriasis by continuous neutrophil infiltration into the epidermis. *Exp. Dermatol.*, 2018, Vol. 27, no. 10, pp. 1084-1091.
40. Keijsers R.R.M.C., Hendriks A.G.M., van Erp P.E.J., van Cranenbroek B., van de Kerkhof P.C.M., Koenen H.J.P.M., Joosten I. In vivo induction of cutaneous inflammation results in the accumulation of extracellular trap-forming neutrophils expressing ROR $\gamma$ t and IL-17. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, Vol. 134, no. 5, pp. 1276-1284.
41. Kerkhoff C., Voss A., Scholzen T.E., Averill M.M., Zänker K.S., Bornfeldt K.E. Novel insights into the role of S100A8/A9 in skin biology. *Exp. Dermatol.*, 2012, Vol. 21, no. 11, pp. 822-826.
42. Kolls J.K., Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, Vol. 21, no. 4, pp. 467-476.
43. Li L., Lu J., Liu J., Wu J., Zhang X., Meng Y., Wu X., Tai Z., Zhu Q., Chen Z. Immune cells in the epithelial immune microenvironment of psoriasis: emerging therapeutic targets. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 14, 1340677. doi: 10.3389/fimmu.2023.1340677.
44. Li N., Yamasaki K., Saito R., Fukushi-Takahashi S., Shimada-Omori R., Asano M., Aiba S. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36 $\gamma$  induction in human epidermal keratinocytes. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 10, pp. 5140-5148.
45. 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.
46. Liu X., Shi Z., Lu S., Hong D., Qiu X., Tan G., Xiong H., Guo Q., Wang L. Enhanced Migratory Ability of Neutrophils Toward Epidermis Contributes to the Development of Psoriasis via Crosstalk With Keratinocytes by Releasing IL-17A. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 817040. doi: 10.3389/fimmu.2022.817040.
47. Martínez-Navarro F.J., Martínez-Menchón T., Mulero V., Galindo-Villegas J. Models of human psoriasis: Zebrafish the newly appointed player. *Dev. Comp. Immunol.*, 2019, Vol. 97, pp. 76-87.
48. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 Family of cytokines in health and disease. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 4, pp. 892-906.
49. Menter A., Krueger G.G., Paek S.Y., Kivelevitch D., Adamopoulos I.E., Langley R.G. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities. *Dermatol. Ther.*, 2021, Vol. 11, pp. 385-400.

50. Mizutani K., Matsushima Y., Habe K., Yamanaka K. Interleukin-17-dressed neutrophil: Neutrophil does not produce but delivers interleukin-17 to lesional epidermis causing keratinocyte S100A expression. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2019, Vol. 85, no. 5, pp. 531-534.
51. Monin L., Gaffen S.L. Interleukin 17 family cytokines: signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2018, Vol. 10, no. 4, a028522. doi: 10.1101/cshperspect.a028522.
52. Moos S., Mohebiany A.N., Waisman A., Kurschus F.C. Imiquimod-induced psoriasis in mice depends on the IL-17 signaling of keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2019, Vol. 139, no. 5, pp. 1110-1117.
53. Nagl S., Haas M., Lahmer G., Büttner-Herold M., Grabenbauer G.G., Fietkau R., Distel L.V. Cell-to-cell distances between tumor-infiltrating inflammatory cells have the potential to distinguish functionally active from suppressed inflammatory cells. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 5, e1127494. doi: 10.1080/2162402X.2015.1127494.
54. Naik H.B., Natarajan B., Stansky E., Ahlman M.A., Teague H., Salahuddin T., Ng Q., Joshi A.A., Krishnamoorthy P., Dave J., Rose S.M., Doveikis J., Playford M.P., Prussick R.B., Ehrlich A., Kaplan M.J., Lockshin B.N., Gelfand J.M., Mehta N.N. Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015, Vol. 35, no. 12, pp. 2667-2676.
55. Noordenbos T., Blijdorp I., Chen S., Stap J., Mul E., Cañete J.D., Lubberts E., Yeremenko N., Baeten D. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J. Leukoc. Biol.*, 2016, Vol. 100, no. 3, pp. 453-462.
56. O'Brien-Gore C., Gray E.H., Durham L.E., Taams L.S., Kirkham B.W. Drivers of inflammation in psoriatic arthritis: the old and the new. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2021, Vol. 23, no. 6, 40. doi: 10.1007/s11926-021-01005-x.
57. Paudel S., Ghimire L., Jin L., Jeansonne D., Jeyaseelan S. Regulation of emergency granulopoiesis during infection. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 961601. doi: 10.3389/fimmu.2022.961601.
58. Reich K., Papp K.A., Matheson R.T., Tu J.H., Bissonnette R., Bourcier M., Gratton D., Kunyetz R.A., Poulin Y., Rosoph L.A., Stingl G., Bauer W.M., Salter J.M., Falk T.M., Blödorn-Schlicht N.A., Hueber W., Sommer U., Schumacher M.M., Peters T., Kriehuber E., Lee D.M., Wieczorek G.A., Kolbinger F., Bleul C.C. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2015, Vol. 24, no. 7, pp. 529-535.
59. Rice G., Rempel P. Advances in resolving the heterogeneity and dynamics of keratinocyte differentiation. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2020, Vol. 67, pp. 92-98.
60. Rodriguez-Rosales Y.A., Langereis J.D., Gorris M.A.J., van den Reek J.M.P.A., Fasse E., Netea M.G., de Vries I.J.M., Gomez-Muñoz L., van Cranenbroek B., Körber A., Sondermann W., Joosten I., de Jong E.M.G.J., Koenen H.J.P.M. Immunomodulatory aged neutrophils are augmented in blood and skin of psoriasis patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 148, pp. 1030-1040.
61. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 273, no. 1, pp. 48-60.
62. Schön M.P., Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323.
63. Scudiero I., Zotti T., Ferravante A., Vessicelli M., Vito P., Stilo R. Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF- $\kappa$ B activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J. Cell. Physiol.*, 2011, Vol. 226, no. 12, pp. 3121-3131.
64. Segura E., Touzot M., Bohineust A., Cappuccio A., Chiochia G., Hosmalin A., Dalod M., Soumelis V., Amigorena S. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 2, pp. 336-348.
65. Shao S., Cao T., Jin L., Li B., Fang H., Zhang J., Zhang Y., Hu J., Wang G. Increased lipocalin-2 contributes to the pathogenesis of psoriasis by modulating neutrophil chemotaxis and cytokine secretion. *J. Invest. Dermatol.*, 2016, Vol. 136, no. 7, pp. 1418-1428.
66. Shao S., Fang H., Dang E., Xue K., Zhang J., Li B., Qiao H., Cao T., Zhuang Y., Shen S., Zhang T., Qiao P., Li C., Gudjonsson J.E., Wang G. Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 746. doi: 10.3389/fimmu.2019.00746.
67. Shao S., Fang H., Zhang J., Jiang M., Xue K., Ma J., Zhang J., Lei J., Zhang Y., Li B., Yuan X., Dang E., Wang G. Neutrophil exosomes enhance the skin autoinflammation in generalized pustular psoriasis via activating keratinocytes. *FASEB J.*, 2019, Vol. 33, no. 6, pp. 6813-6828.
68. Sieminska I., Pieniawska M., Grzywa T.M. The immunology of psoriasis – current concepts in pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2024, Vol. 66, pp. 164-191.
69. Simard J.-C., Cesaro A., Chapeton-Montes J., Tardif M., Antoine F., Girard D., Tessier P.A. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF- $\kappa$ B. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 8, e72138. doi: 10.1371/journal.pone.0072138.
70. Skrzeczynska-Moncznik J., Zabieglo K., Osiecka O., Morytko A., Brzoza P., Drozd L., Kapinska-Mrowiecka M., Korkmaz B., Pastuszczak M., Kosalka-Wegiel J., Musial J., Cichy J. Differences in staining for neutrophil elastase and its controlling inhibitor SLPI reveal heterogeneity among neutrophils in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2020, Vol. 140, no. 7, pp. 1371-1378.
71. Tamassia N., Arruda-Silva F., Calzetti F., Lonardi S., Gasperini S., Gardiman E., Bianchetto-Aguilera F., Gatta L.B., Girolomoni G., Mantovani A., Vermi W., Cassatella M.A. A reappraisal on the potential ability of human

neutrophils to express and produce IL-17 family members *in vitro*: failure to reproducibly detect it. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 795. doi: 10.3389/fimmu.2018.00795.

72. Teague H.L., Varghese N.J., Tsoi L.C., Dey A.K., Garshick M.S., Silverman J.I., Baumer Y., Harrington C.L., Stempinski E., Elnabawi Y.A., Dagur P.K., Cui K., Tunc I., Seifuddin F., Joshi A.A., Stansky E., Purmalek M.M., Rodante J.A., Keel A., Aridi T.Z., Carmona-Rivera C., Sanda G.E., Chen M.Y., Pirooznia M., McCoy J.P., Gelfand J.M., Zhao K., Gudjonsson J.E., Playford M.P., Kaplan M.J., Berger J.S., Mehta N.N. Neutrophil subsets, platelets, and vascular disease in psoriasis. *J. Am. Coll. Cardiol. Basic Trans. Science*, 2019, Vol. 4, no. 1, pp. 1-14.

73. Tollenaere M.A.X., Hebsgaard J., Ewald D.A., Lovato P., Garcet S., Li X., Pilger S.D., Tiirikainen M.L., Bertelsen M., Krueger J.G., Norsgaard H. Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. *Br. J. Dermatol.*, 2021, Vol. 185, no. 3, pp. 585-594.

74. Villanueva E., Yalavarthi S., Berthier C.C., Hodgins J.B., Khandpur R., Lin A.M., Rubin C.J., Zhao W., Olsen S.H., Klinker M., Shealy D., Denny M.F., Plumas J., Chaperot L., Kretzler M., Bruce A.T., Kaplan M.J. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 1, pp. 538-552.

75. Wang M.C., Zhang S.S., Zheng G.X., Huang J., Songyang Z., Zhao X., Lin X. Gain-of-function mutation of card14 leads to spontaneous psoriasis-like skin inflammation through enhanced keratinocyte response to IL-17A. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 1, pp. 66-79.

76. Wang Y., Nguyen T., He Q., Has O., Forouzesk K., Eom D.S. Cytoneme-mediated intercellular signaling in keratinocytes is essential for epidermal remodeling in zebrafish. *eLife*, 2025, Vol. 13, RP97400. doi: 10.7554/elife.97400.

77. Wang Z., Shi D. Research progress on the neutrophil components and their interactions with immune cells in the development of psoriasis. *Skin Res. Technol.*, 2023, Vol. 29, e13404. doi: 10.1111/srt.13404.

78. Wu M., Dai C., Zeng F. Cellular mechanisms of psoriasis pathogenesis: a systemic review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2023, Vol. 16, pp. 2503-2515.

79. Yamanaka K., Yamagiwa A., Akeda T., Kondo M., Kakeda M., Habe K., Imafuku S., Sano S., Mizutani H. Neutrophils are not the dominant interleukin-17 producer in psoriasis. *J. Dermatol.*, 2017, Vol. 44, no. 7, pp. e170-e171.

80. Yang P., Li Y., Xie Y., Liu Y. Different faces for different places: heterogeneity of neutrophil phenotype and function. *J. Immunol. Res.*, 2019, Vol. 2019, 8016254. doi: 10.1155/2019/8016254.

81. Yu H., Feng H., Zeng H., Wu Y., Zhang Q., Yu J., Hou K., Wu M. Exosomes: The emerging mechanisms and potential clinical applications in dermatology. *Int. J. Biol. Sci.*, 2024, Vol. 20, no. 5, pp. 1778-1795.

82. Zhang C., Scholpp S. Cytonemes in development. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2019, Vol. 57, pp. 25-30.

---

**Авторы:**

**Мезенцева Е.А.** — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Шишкова Ю.С.** — д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Нефедьева Ю.В.** — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Authors:**

**Mezentseva E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Shishkova Yu.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology, and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Nefedyeva Yu.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 08.12.2025

Отправлена на доработку 18.01.2026

Принята к печати 16.03.2026

---

Received 08.12.2025

Revision received 18.01.2026

Accepted 16.03.2026