

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Смирнова С.В., Смольникова М.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН,
г. Красноярск, Россия

Резюме. Актуальность изучения псориаза (ПС) обусловлена ростом заболеваемости, учащением случаев тяжелых форм, таких как псориатический артрит (ПсА). Клиника и исход псориаза и псориатического артрита во многом зависят от степени иммунологических нарушений и дисбаланса цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий. В иммунопатогенезе ПС и ПсА ведущими являются иммунные нарушения, характеризующиеся девиацией цитокинового профиля по Th1-типу (TNF α , IL-2, IFN γ и др.). Проведен анализ данных литературы, раскрывающих особенности иммунопатогенеза ПС и ПсА в ассоциации с характером течения патологического процесса. Привлечено внимание к относительно новым и малоизученным данным о роли цитокинов, продуцируемых Th17- и Th22-клетками (IL-17, IL-22, IL-23, IL-26), подсемейства цитокинов IL-19 (IL-19, IL-20 и IL-24) в патогенезе ПС и ПсА. Поиск иммунологических маркеров риска развития ПС и ПсА является важным шагом персонализированного подхода к прогнозу их течения и формированию профилактических мероприятий с целью предупреждения прогрессирования патологии.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, цитокины, иммунопатогенез

Адрес для переписки:

Смольникова Марина Викторовна
к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория
клеточно-молекулярной физиологии и патологии
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера» СО РАМН
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана
Железняк, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@ya.ru

Авторы:

Смирнова С.В. — д.м.н., профессор, заместитель
директора по научной работе, руководитель
отдела клинической иммунологии и клеточных
технологий ФГБУ «Научно-исследовательский
институт медицинских проблем Севера»
СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Смольникова М.В. — к.б.н., ведущий научный
сотрудник, лаборатория клеточно-молекулярной
физиологии и патологии ФГБУ «Научно-
исследовательский институт медицинских
проблем Севера» СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Поступила 19.05.2013

Отправлена на доработку 10.09.2013

Принята к печати 10.10.2013

IMMUNE PATHOGENESIS OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Smirnova S.V., Smolnikova M.V.

Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Significance of psoriasis (PS) research is determined by increasing incidence of this disorder, higher frequency of severe clinical forms, e.g., psoriatic arthritis (PsA). Clinical course and outcomes of psoriasis and psoriatic arthritis depend on degree of immunological disturbances and imbalance of cytokine regulation of intercellular interactions. The leading immune disorders involved in pathogenesis of psoriasis and PsA are those characterized by alterations of Th1-type cytokine profile (TNF α , IL-2, IFN γ , etc.). We have analyzed publications that reveal some features of PS and PsA immunopathogenesis associated with nature of the diseases. The review draws attention to relatively new and scarcely studied data concerning the role of cytokines produced by Th17- and Th22-cells (IL-17, IL-22, IL-23, IL-26), IL-19 subfamily (IL-19, IL-20, IL-24) in development of psoriasis and PsA. Search for the immunological markers predisposing for risk of psoriasis and PsA is an important step in personalized approach to their prediction and planning of preventive measures, in order to prevent progression of this pathology. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 2, pp 127-138)

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, cytokines, immunopathogenesis

Address for correspondence:

Smolnikova Marina V.
PhD, Leading Research Associate, Laboratory of cellular molecular physiology and pathology, Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, P. Zheleznyaka str., 3g.
Phone/fax: 7 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@ya.ru

Authors:

Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, The head of the Division of Clinical Immunology and Cell Technologies, Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation
Smolnikova M.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of cellular molecular physiology and pathology, Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Received 19.05.2013
Revision received 10.09.2013
Accepted 10.10.2013

Псориаз (ПС) — хронический эритематозно-сквамозный дерматит мультифакториальной природы, относящийся к наследственно детерминируемым, системным заболеваниям, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и тканях на фоне активации Th1-лимфоцитов и повышенной концентрации цитокинов Th1-профиля (IL-2, IFN γ , TNF α) [7, 13, 17, 24, 46].

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хронический прогрессирующий системный воспалительный процесс, ассоциированный с псориазом, который характеризуется преимущественной локализацией в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита [2, 60]. Связь между воспалительным артритом и псориазом была официально признана в 1964 году, хотя впервые описана еще в 1818 году Alibert — основателем французской дерматологической школы [53]. Существующий взгляд на ПсА, как на одну из форм ревматоидного артрита (РА), в настоящее время полностью отвергнут [36]. Точка зрения нозологической самостоятельности ПсА базируется, прежде всего, на вовлеченности и изменении костной ткани и микроциркулярного русла, характерной морфологической картине псориатического синовиита, клинко-рентгенологических особенностях суставного синдрома, его серонегативности по ревматоидному фактору [27, 60].

Псориаз относится к мультифакториальным заболеваниям. Мультифакториальность в генезе псориаза проявляется в сложном взаимодействии различных наследуемых и многочисленных средовых факторов, среди которых следует выделить психотравмирующие ситуации, прием медикаментов, употребление алкоголя, профессиональные вредности, оперативные вмешательства, бытовые условия [3, 9, 23, 24, 50, 65]. Несмотря на большое разнообразие внешних и внутренних факторов, кожа больных ПС обладает способностью отвечать специфическими патоморфологическими изменениями.

Актуальность изучения псориаза обусловлена ростом заболеваемости, учащением случаев тяжелых форм, таких как псориатический артрит, псориатическая эритродермия, экссудативный и пустулезный псориаз, распространенный псориаз с выраженной резистентностью к терапии [11, 18, 27]. Распространенность псориаза в европеоидной популяции составляет 2-3%, который чаще развивается в возрасте 15-30 лет. Поражения суставов при псориазе описаны в возрасте от 9 до 71 года, но с большей частотой патологи-

ческий процесс развивается между 30-50 годами и колеблется от 10 до 40% в структуре больных псориазом. Частота ПсА в общей популяции составляет от 0,04 до 1,4% [27, 32, 49, 57]. Такой широкий разброс показателей связан, прежде всего, с отсутствием общепринятых диагностических критериев псориатического артрита.

Распространенность ПС среди мужчин и женщин одинакова, тогда как ПсА более распространен среди мужчин. У больных ПсА часто наблюдаются генерализованные, преимущественно крупнобляшечные высыпания, и нередко сыпь распространяется на кисти, в том числе на кожу околоногтевых валиков [36, 39]. Предикторами неблагоприятного течения ПсА являются: мужской пол и молодой возраст, дебют псориаза суставного, а не кожного [32, 46]. Интенсивность костно-суставной патологии варьирует от слабо выраженных артралгий до тяжелых форм артрита, деформаций и контрактур, приводящих к существенному снижению качества жизни, потери трудоспособности и ранней инвалидизации. Это определяет проблему формирования псориатической артропатии как чрезвычайно важную медико-социальную проблему.

Динамика формирования кожного и суставного синдромов при ПсА не всегда синхронна. Изменения в области суставов могут возникать после, одновременно или предшествовать появлению псориатических высыпаний на коже, сочетаться с локализованными формами ПС или тяжелыми, атипичными его проявлениями: экссудативными, пустулезными, рупиоидными, а также эритродермией [46]. В большинстве случаев поражение суставов возникает через 2 года и более после манифестации кожных проявлений ПС (около 70% случаев), в 10-20% развиваются синхронно с ним и в 15% предшествуют развитию кожного синдрома [27, 32, 60].

Псориаз имеет триаду характерных феноменов, относящихся к кожным проявлениям: стеариновое пятно (при поскабливании — усиление шелушения, сходное с каплей стеарина); терминальная пленка (после удаления чешуек — в виде тонкой, блестящей поверхности); «кровавая роса» (точечное кровотечение после легкого поскабливания) [13, 46]. Кроме кожи в патологический процесс при псориазе могут вовлекаться различные органы и системы, но чаще всего костно-суставная система с формированием ПсА [3, 24].

Основными причинами летальных исходов при ПС и ПсА являются многочисленные системные проявления, метаболические нарушения и вызванные ими заболевания сосудов сердца и мозга, фиброз и цирроз печени, хроническая почечная недостаточность [11, 27, 46, 60].

По клинике и прогнозу течения ПсА сопоставим с ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева, что диктует необходимость проведения активной и дорогостоящей терапии, направленной на достижение ремиссии или снижение темпов его прогрессирования. Однако выбор результативной терапии до настоящего времени затруднен в связи с отсутствием полного понимания механизма развития ПС и ПсА, в том числе с позиции иммунопатогенеза.

Клеточное и гуморальное звенья иммунитета

Иммунная система — регулируемая гомеостатическая система, осуществляющая свои уникальные функции через сеть клеток и цитокинов. Клиника и исход псориаза и ПсА во многом зависят от степени иммунологических нарушений и дисбаланса цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий [1, 4, 11, 15, 17, 21, 24, 38]. В отличие от нормальных физиологических иммунных реакций, при ПС и ПсА уже на раннем субклиническом этапе в результате дефекта эпидермальных структур наблюдается активация клеток иммунной системы, повышение секреции биологически активных веществ. При этом наблюдается гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, поликлональная гаммапатия, высокая концентрация моноклональных антител к $\text{TNF}\alpha$ и к его растворимым рецепторам [11, 13, 46].

В крови больных ПС отмечается достоверное повышение концентрации IgA, IgM и снижение IgG. В синовиальной жидкости выявляются связанные с антигенами IgA, IgM, IgG иммунные комплексы и макрофаги. Количество иммунных комплексов увеличивается при возрастании активности патологического процесса, что способствует активации системы комплемента и стимулирует систему полиморфноядерных лейкоцитов, коррелирующую, с одной стороны, с количеством IgG и IgA в составе иммунных комплексов, а с другой — с активностью суставного процесса [1, 6, 50].

Основу иммунологических нарушений при ПС и ПсА составляет активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов [24, 46, 57]. Ключевыми событиями в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами, приводящими к развитию клинических проявлений заболевания, являются активация и дифференцировка Т-клеток [38]. Показано, что Т-клеточные инфильтраты кожи, синовиальной жидкости при ПсА в основном состоят из CD4^+ Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины Th1-типа [1]. Т-клетки, локализующиеся в эпидермисе и в синовиальной оболочке, способны стимулировать пролиферацию керати-

ноцитов, ответственных за формирование чешуек в очагах поражения кожи. Имеются и другие доказательства участия Т-лимфоцитов в патогенезе ПС и ПсА. Так, при ПсА выявлен высокий уровень ряда провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости и в биоптатах поврежденной синовиальной оболочки [1, 6, 7]. Ключевыми цитокинами активации кератиноцитов при ПС и ПсА являются $\text{TNF}\alpha$ и $\text{IFN}\gamma$, синтезируемые активированными Th1-лимфоцитами. Кроме этого, косвенным подтверждением участия клеточного звена иммунитета в развитии ПС и ПсА является их тяжелое течение при сочетании с ВИЧ-инфекцией, при которой происходит дезорганизация клеточного звена иммунного ответа [13, 15, 16, 20] (рис. 1).

Была предложена модель псориаза как аутоиммунного заболевания 1 типа, в основе которого лежит активация Th1-лимфоцитов. Главную роль в процессе активации Th1-лимфоцитов играет IL-23. Формирование и прогрессирование воспаления связано в основном с гиперпродукцией $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-17, с генами интерферонов и хемокинов. В свою очередь, хемокины активно привлекают лейкоциты в очаги пораженной псориазом кожи [17, 22, 48, 50].

Существенное место в патогенезе псориаза и псориатического артрита принадлежит дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Т-лимфоциты в зависимости от секретируемых факторов делятся на клетки Th1-типа, продуцирующие такие цитокины, как IL-2, $\text{IFN}\gamma$ и $\text{TNF}\alpha$, вызывающие клеточно-опосредованный иммунный ответ, и Th2-типа, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, приводящие к развитию гуморального иммунного ответа, а также на относительно недавно описанную патогенетическую линию CD4^+ Т-клеток — Th17-клетки и продуцируемые ими IL-17, IL-22, IL-23, IL-26 [8, 17, 40, 71].

Псориаз ассоциирован с преобладанием цитокинов, продуцируемых Th1-клетками и с относительным уменьшением экспрессии цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами. При ПсА наблюдается повышение уровня цитокинов, таких как IL-2, $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, IL-4, IL-6 и других [17, 40]. Переключение на иммунный ответ Th2-типа происходит при увеличении длительности заболевания. Гиперпродукция цитокинов при псориазе наиболее отчетливо отражается на их содержании в «эпицентре» и в зоне воспалительного микроокружения и не всегда соответствует изменениям в периферической крови [5, 19]. Установлена роль IL-3, $\text{IFN}\gamma$, IL-6, GM-CSF, IL-19 в псориатической гиперпролиферации кератиноцитов — своеобразной защитной реакции, которая становится патологической ввиду разба-

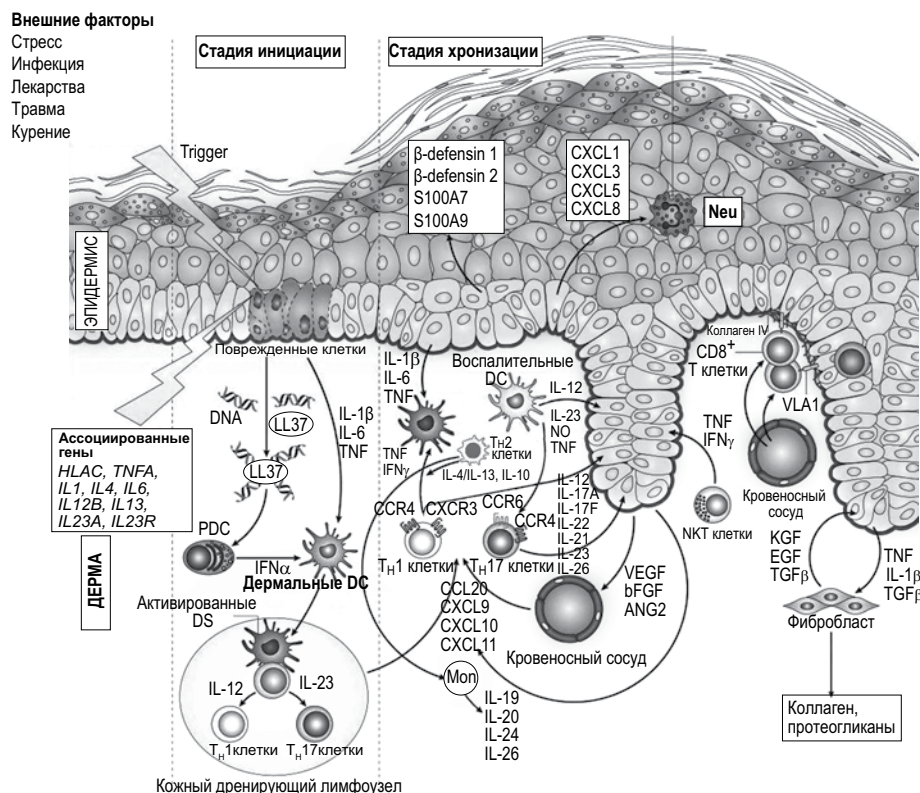


Рисунок 1. Схема иммунопатогенеза псориаза

лансирования регуляторных систем иммунитета и механизмов, контролирующих митоз клеточных элементов [4].

Кроме Th-клеток, большую роль в патогенезе ПС и ПсА играют миелоидные дендритные клетки (ДК), макрофаги и нейтрофилы [50, 57]. Так, манифестация псориаза начинается с активации/созревания антигенпрезентирующих дендритных клеток. Различают несколько видов ДК, в частности миелоидные, образующиеся из моноцитов крови или других миелоидных предшественников, в дальнейшем превращающихся в зрелые ДК, которые обладают способностью оказывать иммуностимулирующее влияние на Т-лимфоциты. Активированные иммунные клетки, в том числе Т-клетки и дендритные клетки ($CD11c^+$), в псориазической дерме вырабатывают комплексную цитокиновую и хемокиновую среду, стимулирующую пролиферацию кератиноцитов [66].

Миелоидные ДК вызывают эпидермальную гиперплазию посредством секретируемого IL-20 — цитокина, который не только стимулирует пролиферацию кератиноцитов, но и индуцирует продукцию воспалительных белков в кератиноцитах [66]. Продукция IL-20 может быть стимулирована с помощью TNFα, продуцируемого, в свою очередь, миелоидными лейкоцитами, в том числе макрофагами и дендритными клетками. $CD68^+/CD11c^+$ дендритные клетки, являющиеся продуцентами IL-20, присутствуют

в дерме, пораженной псориазом. Генетические факторы, способствующие дифференровке, активации/down-регуляции миелоидных клеток, имеют значение для $CD68^+/CD11c^+$ дендритных клеток при псориазе и для $CD68^+$ остеокластов при ПсА [17, 57].

Активированные миелоидные ДК дермы, пораженной псориазом, в повышенных количествах продуцируют также IL-23 — цитокин, являющийся мощным активатором Т-клеток, в частности Th17-лимфоцитов, продуцентов ряда цитокинов, в том числе IL-17 [47]. IL-17 является синергистом $IFN\gamma$ и TNFα в индуцировании IL-6, IL-8 и других воспалительных белков в кератиноцитах [64].

Роль цитокинов

Ключевое значение среди провоспалительных цитокинов принадлежит TNFα, обладающему провоспалительной и иммунорегуляторной активностью. TNFα, являясь мощным модификатором воспаления, рассматривается как основной цитокин в запуске иммунопатологических реакций при псориазе. Этот цитокин синтезируется моноцитами, макрофагами и Т-клетками и отличается широким спектром биологических эффектов: повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, участвующих в миграции лимфоцитов в зону воспаления; активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов; стимулирует синтез лейкотриенов,

простагландинов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, в частности коллагеназы, стромелизина и желатиназы, индуцирующих хрящевую и костную деструкцию [4, 14, 45, 59].

Путем активации факторов транскрипции TNF α регулирует активность генов, кодирующих синтез таких цитокинов, как IL-1, IFN γ , GM-CSF, IL-6, провоспалительного хемокина IL-8, а также других медиаторов воспаления [52, 56]. В процессе формирования воспаления TNF α , воздействуя на гепатоциты, регулирует острофазовый ответ, повышая содержание С-реактивного и других острофазовых белков. TNF α индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. Кроме того, TNF α принимает активное участие в костном ремоделировании, усиливая остеокластогенез, и, возможно, ответственен за развитие внутрисуставного остеолита — характерного стигмата ПсА [50, 61].

Выявлено повышение концентрации TNF α в биологических средах и тканях организма, соответствующее степени активности воспалительного процесса, в частности в очагах псориаза: коже, синовиальной оболочке, синовиальной жидкости [5, 14]. Экспрессия цитокинов в синовиальной оболочке, включая TNF α , IL-2, IFN γ и особенно IL-10, при ПсА выше, чем при ревматоидном артрите, аутоиммунном заболевании, классической «модели» значительного дисбаланса цитокинов [56].

Показано увеличение уровня IL-1 в сыворотке, синовиальной жидкости больных ПС и ПсА, наряду с увеличением концентрации TNF α , IL-6 [38, 40, 59, 62]. При ПС и ПсА стимулируется экспрессия DR-рецепторов на лимфоцитах, усиливается миграция мастоцитов и эозинофилов в очаги поражения. Есть мнение, что количество биологически активного IL-1 снижается в коже, пораженной псориазом [3, 37]. На это указывает и тот факт, что в псориатических кератиноцитах наблюдается более высокий уровень IL-1-рецепторов, чем в нормальной коже [31, 52].

Пораженная при псориазе дерма инфильтрирована лейкоцитами, особенно Т-клетками, на поверхности которых располагаются рецепторы для IL-2, опосредующих активацию Т-клеток. IL-2, наряду с TGF- β , существенно влияет на увеличение роста регуляторных Т-клеток. Кроме повышения концентрации IL-2 в сыворотке крови, IL-2 обнаруживается в синовиальной оболочке больных ПсА, в отличие от РА [69]. IL-2 — патогенетически важный цитокин для ПС и ПсА, поскольку терапевтическая блокада рецепторов к IL-2 приводила к прекращению воспалительного процесса [43].

На ранней фазе воспаления при ПС активация IL-1 и TNF α сопровождается гиперпродукцией IL-2 и IL-4, от которых зависят интенсивность и продолжительность воспалительного процесса [12]. В прогрессивную стадию ПС, а также при ПсА уровень IL-4 в сыворотке крови повышается. IL-4 относится к супрессорным цитокинам, и его повышенный уровень при ПС коррелирует с повышенным уровнем Th2-клеток. IL-4 и IL-13 ингибируют TNF α и IFN γ -индуцированный путь в кератиноцитах [40, 56]. Существуют данные, что псориаз протекал наиболее тяжело на фоне повышенной более чем в два раза концентрации TNF α и сниженной концентрации IL-4 в сыворотке крови [4, 12]. В экспериментах на животных IL-4 предотвращает развитие артрита, индуцируя переключение иммунного ответа с Th1- на Th2-тип [34].

В патогенезе ПС и ПсА определенная роль принадлежит IL-6 — плеiotропному провоспалительному цитокину, который синтезируется Т-лимфоцитами в больших количествах в ответ на системное воспаление. При ряде аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, в том числе при псориазе, наблюдается избыточная экспрессия IL-6 [25, 33]. IL-6, синергически взаимодействуя с IL-1 и TNF α , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [10, 56]. Увеличение количества IL-6 имело место как в эпидермисе, так и дерме, пораженных псориазом. Более того, IL-6 отвечает за повышение уровня провоспалительных белков, синтезированных в печени, и возникновение системных реакций при псориазе, в том числе развитие псориатического артрита [30].

Хемокин IL-8 — сильный хемоаттрактант для полиморфноядерных лейкоцитов, его уровень значительно повышается при псориазе [44, 55]. Это увеличение может быть результатом действия IL-1 на кератиноциты, которые и синтезируют IL-8. Основным эффектом IL-8 является индукция инфильтрации эпидермиса полиморфноядерными лейкоцитами. Однако нельзя сказать, что IL-8 играет уникальную роль в патогенезе псориаза, поскольку его уровень также повышен и при других дерматитах [55].

Доказан защитный эффект IL-10 — регуляторного цитокина с противовоспалительным действием, который модулирует активацию эндотелиальных клеток, влияет на дифференциацию/активацию остеокластов, блокируя остеокластогенез [40, 45]. Тем не менее, в отношении уровня IL-10 при ПС и ПсА в литературе встречаются разноречивые данные. Так, у итальянцев, больных псориазом, наблюдался пониженный

по сравнению с контролем уровень IL-10 в сыворотке крови [29]. Тогда как у россиян, как со среднетяжелым, так и с тяжелым течением псориаза, показано увеличение уровня IL-10 [1, 10]. Установлено, что длительное применение цитокинотерапии IL-10 при псориазе уменьшает частоту обострений заболевания, однако подобного эффекта при ПсА не наблюдалось [10].

IL-15 и IL-18 являются цитокинами врожденного иммунного ответа. Они стимулируют воспаление несколькими путями, в том числе усиливая ангиогенез, активацию и повышение уровня Т-лимфоцитов, активацию макрофагов и нейтрофилов. В синовиальном содержимом больных ПсА наблюдается повышенная экспрессия мРНК IL-15 и IL-18 [41].

Ключевую роль в инфильтрации лимфоцитами псориатических бляшек играет IFN γ . Концентрация IFN γ и его мРНК при псориазе повышается как в сыворотке крови, так и в коже, пораженной псориазом [11, 40, 56]. В качестве побочного эффекта IFN γ показано, что его местное подкожное введение приводит к псориатическому поражению кожи. В то же время внутримышечное введение IFN γ вызывает улучшение течения псориаза у ряда больных [26, 54].

Относительно новыми и малоизученными являются данные о роли цитокинов, продуцируемых Th17-клетками, в патогенезе ПС и ПсА. Th17-клетки своим развитием и функционированием отличаются от классических линий Th1- и Th2-лимфоцитов и характеризуются продукцией ряда цитокинов (IL-17, IL-22, IL-23), индуцирующих эпидермальный акантоз и паракератоз [17, 28]. Уровень этих цитокинов повышен в коже, поврежденной псориазом. Показано, что активированные Th17-клетки при ПсА наряду с TNF α способны индуцировать остеокластогенез в суставах [51].

IL-12 и IL-23 играют ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете. Во время воспаления IL-12, продуцируемый Th17-клетками, активированными дендритными клетками и макрофагами, может регулировать дифференцировку наивных Th-клеток в Th1-лимфоциты. IL-23, также продуцируемый дендритными клетками и макрофагами, является фактором жизнеспособности Th17-клеток. Уровень IL-23 значительно выше в поврежденной при ПС коже, чем в норме, что может быть детерминировано генетически [47]. IL-12 – гетеродимер, состоит из двух субъединиц – IL12p40 и IL12p35. Сывороточный уровень p40 субъединицы IL-12 и IL-23 – один из белков, также максимально характерных для больных ПсА в отличие от контроля [63]. *In vitro* доказано, что IL-23

также осуществляет процесс остеокластогенеза по IL-17, TNF α и RANKL-зависимому механизму [66]. IL-17 в свою очередь *in vitro* индуцирует экспрессию RANKL в остеобластах [70]. Таким образом, можно говорить о важной роли IL-23 и других Th17-цитокинов в формировании поражений суставов при ПсА.

IL-21 продуцируется активированными Т-клетками и влияет на пролиферацию Т- и В-клеток, на цитолитическую активность NK-клеток [59]. Важно, что IL-21 также продуцируется Th17-клетками и по аутокринному пути поддерживает и развивает Th17-дифференцировку и продукцию IL-17 [67, 68]. Показано, что IL-21 влияет на повышение IL-23R, участие которого в патогенезе ПС и ПсА описано ранее [71]. Тем не менее, в коже и синовии у больных псориазом IL-21 не выявлялся [58].

Пролиферацию кератиноцитов и эпидермальную гиперплазию в коже также индуцирует IL-22, продуцируемый как Th17-клетками, так и уникальными Th22-клетками, которые, в отличие от Th-17, неспособны продуцировать IL-17. В пораженной воспалением коже, в том числе при псориазе, уровень IL-22 значительно выше, чем в нормальной коже. Авторы ведут дискуссию о взаимосвязи избыточной активации IL-22/Th22-пути с кожными заболеваниями, рассматривая перспективные подходы к их терапевтической коррекции [35].

IL-19 подсемейство цитокинов (IL-19, IL-20 и IL-24) было определено как группа IL-10-родственных цитокинов на основе их аналогичной геномной локализации, структуре белка, клеточных источников, рецепторов и клеток-мишеней. Цитокины IL-19 подсемейства являются регуляторами кератиноцитов эпидермиса и играют важную роль в иммуннопатогенезе псориаза, уровень их экспрессии в псориатической дерме выше, чем в нормальной [66].

Таким образом, нельзя объяснить иммуннопатогенез псориаза и псориатического артрита активацией или ингибированием какого-либо одного цитокинового пути. В ходе цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий при ПС и ПсА эти процессы, сопровождающиеся патологическими изменениями в лимфоцитах, дендритных клетках, нейтрофилах, кератиноцитах, эндотелиальных и других клетках соединительной ткани, индуцируются комбинированными эффектами многих цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления. Вполне закономерно, что особый интерес вызывает изучение ассоциаций генов цитокинов с риском развития псориаза и псориатического артрита.

Список литературы

1. Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л., Захарова Н.Б., Никитина В.В. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом // Саратовский научно-медицинский журнал, 2011. — № 2. — С. 434-437.
2. Бадюкин В.В. Современная терапия псориазического артрита // Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 181-188.
3. Бакулев А.Л., Шагова Ю.В., Козлова И.В. Псориаз как системная патология // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — Т. 1, № 19. — С. 13-20.
4. Бельтюкова А.С. Содержание и синтез цитокинов при псориазе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009. — 21 с.
5. Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Ильина Т.Н., Шемеровская Т.Г., Хобейш М.М., Монахов К.Н., Тотолян Арег А. Продукция цитокинов в сыворотке крови и моче пациентов псориазом // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 4. — С. 364
6. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 1. — С. 14-19.
7. Зуев А.В., Дмитрук В.С., Солятова В.М., Стрига Л.В., Колупаева Е.Е. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом // Клиническая дерматология и венерология. — 2011. — № 2. — С. 25-27.
8. Кетлинский С.А. Th17 — новая линия дифференцировки Т хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 3-15.
9. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 1-2. — С. 11-28.
10. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Новиков А.А., Климова Н.В., Александрова Е.Н., Эрдес Ш.Ф., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л., Фирсов Н.Н. Цитокиновый профиль при псориазическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 1. — С. 27-32.
11. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф., Пьюиг Л., Принц Дж., Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — № 1. — С. 35-47.
12. Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Саруханова А.Г. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. — № 4. — С. 4-6.
13. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориазический артрит. — М.: КМК, 2007. — 332 с.
14. Никулин Н.К., Шабашова Н.В., Комарова В.Д. Анализ уровня сывороточных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α у больных псориазом и псориазическим артритом // Отечественная дерматология 2000: проблемы, поиски, решения. — Н. Новгород, 2000. — С. 23-24.
15. Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 2. Локальные процессы. — М.: МУРЕ, 2012. — 116 с.
16. Петрова А.Г. ВИЧ-инфекция в детском возрасте. А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич, С.В. Смирнова. — Иркутск: Папирус, 2007. — 460 с.
17. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза // Иммунология. — 2012. — № 4. — С. 213-219.
18. Прохоренков В.И., Вандышева Т.М. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции // Вестник дерматологии и венерологии. — 2002. — № 3. — С. 17-24.
19. Слесаренко Н.А., Ледванов М.Ю., Довжанский С.И. Реакция бласттрансформации лимфоцитов и интерлейкины у больных красным плоским лишаем и псориазом // Вестник дерматологии и венерологии, — 1995. — № 2. — С. 31-33.
20. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Райкова В.Ю. Клинико-иммунологические особенности псориаза // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 121-122.
21. Тотолян А.А., Шемеровская Т.Г., Монахов К.Н., Сысоев К.А., Хобейш М.М., Ильина Т.Н., Бельтюкова А.С., Очеленко С.А. Экспрессия FOXP3 в коже при псориазе // Иммунология. — 2009. — № 6. — С. 361-365.
22. Шемеровская Т.Г., Монахов К.Н., Сысоев К.А., Хобейш М.М., Тотолян Арег А., Ильина Т.Н., Бельтюкова А.С. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в коже больных псориазом // Медицинская иммунология. — 2008. — № 4-5. — С. 337-346.
23. Шимановский Н.Л., Ухина Т.В., Владимиров Е.В. Лига А.Б. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза псориаза и поиск новых лекарственных соединений для его терапии // Клиническая дерматология и венерология. — 2008. — № 6. — С. 15-19.

Ссылки 24-72 см. в References (стр. 136-138). See References for numbers 24-72 at pp. 136-138.

References

1. Akhlopkina M.V., Svistunov A.A., Bakulev A.L., Zakharova N.B., Nikitina V.V. Osobennosti narusheniy v sisteme tsitokinov i lipidnogo obmena u bol'nykh psoriazom [Peculiarities of disorders in cytokine and lipid metabolism system in psoriasis patients]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Science*, 2011, no. 2, pp. 434-437.
2. Badokin V.V. Sovremennaya terapiya psoriacheskogo artrita [Modern treatment of psoriatic arthritis]. *Consilium medicum: Zhurnal dokazatel'noy meditsiny dlya praktikuyushchikh vrachey – Consilium Medicum: Journal of Evidence-Based Medicine for Medical Practitioners*, 2005, vol. 7, no. 3, pp. 181-188.
3. Bakulev A.L., Shagova Yu.V., Kozlova I.V. Psoriaz kak sistemnaya patologiya [Psoriasis as a systemic pathology]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Science*, 2008, vol. 1, no. 19, pp. 13-20.
4. Bel'tyukova A.S. Soderzhanie i sintez tsitokinov pri psoriaze: Avtoref. diss. kand. med. nauk [Content and synthesis of cytokines in psoriasis. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. *St. Petersburg*, 2009. 21 p.
5. Bel'tyukova A.S., Sysoev K.A., Il'ina T.N., Shemerovskaya T.G., Hobeysh M.M., Monakhov K.N., Totolian Areg A. Produktsiya tsitokinov v syvorotke krovi i moche patsientov psoriazom [Cytokine production in blood serum and urine in psoriasis patients]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 4, pp. 364.
6. Dovzhanskiy S.I., Pinson I.Ya. Geneticheskie i immunnnye faktory v patogeneze psoriaza [Genetic and immune factors in the pathogenesis of psoriasis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney – Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2006, no. 1, pp. 14-19.
7. Zuev A.V., Dmitruk V.S., Solyatova V.M., Striga L.V., Kolupaeva E.E. Izuchenie lipidnogo spektra kozhi u bol'nykh psoriazom [The study of skin lipid profile in patients with psoriasis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – Clinical Dermatology and Venereology*, 2011, no. 2, pp. 25-27.
8. Ketlinskiy S.A. Th17 – novaya liniya differentsirovki T khelperov: obzor dannykh [Th17 as a new line of T helpers cell differentiation: a review of the data]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 2009, vol. 8, no. 2, pp. 3-15.
9. Konenkov V.I., Smol'nikova M.V. Strukturnye osnovy i funktsional'naya znachimost' allel'nogo polimorfizma genov tsitokinov cheloveka i ikh retseptorov [The structure bases and functional value of the allelic polymorphism of the cytokine's genes and genes of their receptors]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2003, vol. 5, no. 1-2, pp. 11-28.
10. Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Novikov A.A., Klimova N.V., Aleksandrova E.N., Erdes Sh.F., Denisov L.N., Nasonov E.L., Firsov N.N. Tsitokinovyy profil' pri psoriacheskoy artrite: poisk vzaimosvyazey s vospaleniem i reologicheskimi svoystvami krovi [Cytokine profile in psoriatic arthritis: the search for association with inflammation and rheological properties of blood]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific Practical Rheumatology*, 2011, no. 1, pp. 27-32.
11. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Nikolas Dzh.F., P'yug L., Prints Dzh., Katunina O.R., Znamenskaya L.F. Immunnnye mekhanizmy psoriaza. Novye strategii biologicheskoy terapii [Immune mechanisms of psoriasis. New strategies in biological therapy]. *Vestnik dermatologii i venerologii – Journal of Dermatology and Venereology*, 2010, no. 1, pp. 35-47.
12. Markusheva L.I., Samsonov V.A., Sarukhanova A.G. Otsenka produktsii razlichnykh tsitokinov u bol'nykh psoriazom ([Evaluation of production of various cytokines in patients with psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii – Journal of Dermatology and Venereology*, 2004, no. 4, pp. 4-6.
13. Molochkov V.A., Badokin V.V., Al'banova V.I., Volnukhin V.A. Psoriaz i psoriacheskii artrit [Psoriasis and psoriatic arthritis]. *Moscow, KMK*, 2007. 332 p.
14. Nikulin N.K., Shebashova N.V., Komarova V.D. Analiz urovnya syvorotochnykh tsitokinov IL-4, IL-6, TNF α u bol'nykh psoriazom i psoriacheskim artritom (Otechestvennaya dermatologiya 2000: problemy, poiski, resheniya) [Analysis of the level of serum cytokines IL-4, IL-6, TNF- α in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. National Dermatology 2000: problems, finding, solutions]. *Nizhny Novgorod*, 2000, pp. 23-24.
15. Peslyak M.Yu. Model' patogeneza psoriaza. Chast' 2. Lokal'nye protsessy [Model for psoriasis pathogenesis. Chapter 2. Local processes]. *Moscow, MYPE*, 2012. 116 p.
16. Petrova A.G. VICH-infektsiya v detskom vozraste. A.G. Petrova, V.T. Kiklevich, S.V. Smirnova. [Petrova A.G. HIV-infection in children. Petrova A.G., Kiklevich V.T., Smirnova S.V.]. *Irkutsk, Papirus*, 2007. 460 p.
17. Pinegin B.V., Ivanov O.L., Pinegin V.B. Rol' kletok immunoynoy sistemy i tsitokinov v razvitiy psoriaza [Role of cells of immune system and cytokines in psoriasis development]. *Immunologiya – Immunology*, 2012, no. 4, pp. 213-219.
18. Prokhorenkov V.I., Vandysheva T.M. Lipidnyy obmen pri psoriaze i metody ego korrektsii [Lipid metabolism in psoriasis and methods of its correction]. *Vestnik dermatologii i venerologii – Journal of Dermatology and Venereology*, 2002, no. 3, pp. 17-24.
19. Slesarenko N.A., Ledvanov M.Yu., Dovzhanskiy S.I. Reaktsiya blasttransformatsii limfotsitov i interleykiny u bol'nykh krasnym ploskim lishaem i psoriazom [The reaction of lymphocyte blast transformation and interleukins in

patients with lichen planus and psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii – Journal of Dermatology and Venereology*, 1995, no. 2, pp. 31-33.

20. Smirnova S.V., Smolnikova M.V., Raykova V.Yu. Kliniko-immunologicheskie osobennosti psoriaza [Clinical immunologic peculiarities of psoriasis]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokins and Inflammation*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 121-122.

21. Totolian A.A., Shemerovskaya T.G., Monakhov K.N., Sysoev K.A., Hobeysh M.M., Il'ina T.N., Bel'tyukova A.S., Ochelenko S.A. Ekspressiya FOXP3 v kozhe pri psoriaze [FOXP3 expression in skin under psoriasis]. *Immunologiya – Immunology*, 2009, no. 6, pp. 361-365.

22. Shemerovskaya T.G., Monakhov K.N., Sysoev K.A., Hobeysh M.M., Totolian Areg A., Il'ina T.N., Bel'tyukova A.S. Ekspressiya mRNK khemokinov i khemokinovykh retseptorov v kozhe bol'nykh psoriazom [mRNA expression of chemokines and chemokine receptors in skin in psoriasis patients]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2008, no. 4-5, pp. 337-346.

23. Shimanovskiy N.L., Ukhina T.V., Vladimirova E.V. Liga A.B. Nekotorye aspekty etiologii i patogeneza psoriaza i poisk novykh lekarstvennykh soedineniy dlya ego terapii [Some aspects of psoriasis etiology and pathogenesis and the search for new drug compounds for its treatment]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – Clinical Dermatology and Venereology*, 2008, no. 6, pp. 15-19.

24. Baker B.S., Fry L. The immunology of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1992, vol. 126, pp. 1-9.

25. Baran W., Szepietowski J.C., Mazur G., Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.*, 2008, vol. 88, no. 2, pp. 113-116.

26. Barker J.N., Goodlad J.R., Ross E.L. Increased epidermal cell proliferation in normal human skin in vivo following administration of interferon-gamma. *Am. J. Pathol.*, 1993, vol. 142, pp. 1091-1097.

27. Barton A.C. Genetic epidemiology. Psoriatic arthritis. *Arthritis Res.*, 2002, vol. 4, no. 4, pp. 247-251.

28. Boniface K., Bernard F.X., Garcia M., Gurney A.L., Lecron J.C., Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, no. 6, pp. 3695-3702.

29. Borghi A., Fogli E., Stignani M., Melchiorri L., Altieri E., Baricordi O., Rizzo R., Virgili A. Soluble human leukocyte antigen-G and interleukin-10 levels in plasma of psoriatic patients: preliminary study on a possible correlation between generalized immune status, treatments and disease. *Arch. Dermatol. Res.*, 2008, vol. 300, no. 10, pp. 551-559.

30. Castells-Rodellas A., Castell J., Ramirez-Bosca A. Interleukin-6 in normal skin and psoriasis. *Acta Dermatol. (Stockh.)*, 1992, vol. 72, pp. 165-168.

31. Debets R., Hegmans J.P., Croughs P., Troost R.J., Prins J.B., Benner R., Prens E.P. The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis. *J. Immunol.*, 1997, vol. 158, no. 6, pp. 2955-2963.

32. Eder L., Thavaneswaran A., Chandran V., Gladman D.D. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, vol. 72, no. 4, pp. 578-582.

33. Elder J.T., Sartor C.I., Bowan D.K. Interleukin-6 in psoriasis: expression and mitogenicity studies. *Arch. Dermatol. Res.*, 1993, vol. 284, pp. 324-332.

34. Finnegan A., Mikecz K., Tao P., Glant T.T. Proteoglycan (aggrecan)-induced arthritis in BALB/c mice is a Th1-type disease regulated by Th2 cytokines. *J. Immunol.*, 1999, vol. 163, pp. 5383-5390.

35. Fujita H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J. Dermatol. Sci.*, 2013, [Epub ahead of print].

36. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. In Ballieres Clinical Rheumatology. Classification and assessment of rheumatic disease: Part 1. Edited by Silman A.J., Symmons D.P.M. London: Balliere Tindall, 1995, pp. 319-329.

37. Gooper K.D., Hammerberg G., Baadsgaard Q. IL-1 activity in induced in psoriatic skin. Decreased IL-2a and increased nonfunctional IL-1 β . *J. Immunol.*, 1990, vol. 144, pp. 4593-4603.

38. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, no. 135, pp. 1-8.

39. Hotard R.S., Feldman S.R., Fleischer A.B. Jr. Sex-specific differences in the treatment of severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, vol. 42, no. 4, pp. 620-623.

40. Jain S., Kaur I.R., Das S., Bhattacharya S.N., Singh A. T helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression? *J. Med. Microbiol.*, 2009, vol. 58, no. 2, pp. 180-184.

41. Kane D.J., Gracie J.A., Karanam S. IL-12, IL-15 and IL-18 expression in psoriatic arthritis synovium. *Arthritis Rheum.*, 2003, vol. 48, p. S55.

42. Kotake S., Udagawa N., Takahashi N., Matsuzaki K., Itoh K., Ishiyama S., Saito S., Inoue K., Kamatani N., Gillespie M.T., Martin T.J., Suda T. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1999, vol. 103, no. 9, pp. 1345-1352.

43. Krueger J.G., Walters I.B., Miyazawa M., Gilleaudeau P., Hakimi J., Light S., Sherr A., Gottlieb A.B. Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, vol. 43, no. 3, pp. 448-458.
44. Kulke R., Todt-Pingel I., Rademacher D., Röwert J., Schröder J.M., Christophers E. Co-Localized Over-expression of GRO- α and IL-8 mRNA is restricted to the supra-papillary layers of psoriatic lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, vol. 106, no. 3, pp. 526-530.
45. Lacraz S., Nicod L.P., Chicheportiche R., Welgus H.G., Dayer J.M. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J. Clin. Invest.*, 1995, vol. 96, no. 5, pp. 2304-2310.
46. Ladizinski B., Lee K.C., Wilmer E., Alavi A., Mistry N., Sibbald R.G. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Adv. Skin Wound Care*, 2013, vol. 26, no. 6, pp. 271-284.
47. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L., Pittman D., Wang F., Chamian F., Dhodapkar M., Krueger J.G. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J. Exp. Med.*, 2004, vol. 199, no. 1, pp. 125-130.
48. Lew W., Bowcock A.M., Krueger J.G. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and 'Type 1' inflammatory gene expression. *Trends Immunol.*, 2004, vol. 25, no. 6, pp. 295-305.
49. Liu Y., Helms C., Liao W., Zaba L.C., Duan S., Gardner J., Wise C., Miner A., Malloy M.J., Pullinger C.R., Kane J.P., Saccone S., Worthington J., Bruce I., Kwok P.Y., Menter A., Krueger J., Barton A., Saccone N.L., Bowcock A.M. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.*, 2008, vol. 28, no. 4 (3), p. e1000041.
50. Liu Y., Krueger J.G., Bowcock A.M. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes and Immunity*, 2007, no. 8, pp. 1-12.
51. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L.C., Haider A.S., Bowman E.P., Krueger J.G. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2008, vol. 128, no. 5, pp. 1207-1211.
52. Mee J.B., Cork M.J., di Giovine F.S., Duff G.W., Groves R.W. Interleukin-1: a key inflammatory mediator in psoriasis? *Cytokine*, 2006, vol. 33, no. 2, pp. 72-78.
53. Moll J.M., Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.*, 1973, vol. 3, no. 1, pp. 55-78.
54. Nickoloff B.J., Basham T.Y., Merigan T.C. Antiproliferative effects of recombinant alpha- and gamma-interferons on cultured human keratinocytes. *Lab Invest.*, 1994, vol. 51, pp. 697-701.
55. Nickoloff B.J., Karabin G.D., Mitra R.S. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor alpha in psoriasis. *Am. J. Pathol.*, 1991, vol. 138, pp. 129-40.
56. Nickoloff B.J. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol.*, 1991, vol. 127, no. 6, pp. 871-884.
57. Nograles K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2009, vol. 5, no. 2, pp. 83-91.
58. Parrish-Novak J., Foster D.C., Holly R.D., Clegg C.H. Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses. *J. Leukoc. Biol.*, 2002, vol. 72, no. 5, pp. 856-863.
59. Partsch G., Steiner G., Leeb B.F., Dunky A., Bröll H., Smolen J.S. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J. Rheumatol.*, 1997, vol. 24, no. 3, pp. 518-523.
60. Rahman P., Elder J.T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, vol. 64, suppl 2, pp. 37-39, disc. pp. 40-41.
61. Rahman P., Siannis F., Butt C., Farewell V., Peddle L., Pellett F., Gladman D. TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, vol. 65, no. 7, pp. 919-923.
62. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D., Cappuccio J., Osterland C.K., Looney R.J. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J. Rheumatol.*, 1998, vol. 25, no. 8, pp. 1544-1552.
63. Szodoray P., Alex P., Chappell-Woodward C.M., Madland T.M., Knowlton N., Dozmorov I., Zeher M., Jarvis J.N., Nakken B., Brun J.G., Centola M. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, vol. 46, no. 3, pp. 417-425.
64. Teunissen M.B., Koomen C.W., de Waal Malefyt R., Wierenga E.A., Bos J.D. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J. Invest Dermatol.*, 1998, vol. 111, no. 4, pp. 645-649.
65. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.*, 2007, vol. 25, no. 6, pp. 563-567.
66. Wang F., Lee E., Lowes M.A., Haider A.S., Fuentes-Duculan J., Abello M.V., Chamian F., Cardinale I., Krueger J.G. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: gene regulation and cellular effects. *J. Invest Dermatol.*, 2006, vol. 126, no. 7, pp. 1590-1599.
67. Warren R.B., Smith R.L., Flynn E., Bowes J.; UKRAG Consortium, Eyre S., Worthington J., Barton A., Griffiths C.E. A systematic investigation of confirmed autoimmune loci in early-onset psoriasis reveals an association with IL2/IL21. *Br. J. Dermatol.*, 2011, vol. 164, no. 3, pp. 660-664.
68. Wei L., Laurence A., Elias K.M., O'Shea J.J. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, pp. 34605-34610.

69. Wong W.M., Howell W.M., Coy S.D., Cawley M.I., Smith J.L. Interleukin-2 is found in the synovium of psoriatic arthritis and spondyloarthritis, not in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1996, vol. 25, pp. 239-245.
70. Yago T., Nanke Y., Kawamoto M., Furuya T., Kobashigawa T., Kamatani N., Kotake S. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther.*, 2007, vol. 9, no. 5, pp. R96.
71. Zaba L.C., Cardinale I., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J., Novitskaya I., Khatcherian A., Bluth M.J., Lowes M.A., Krueger J.G. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J. Exp. Med.*, 2007, vol. 204, no. 13, pp. 3183-3194.
72. Zhou L., Ivanov I.I., Spolski R., Min R., Shenderov K., Egawa T., Levy D.E., Leonard W.J., Littman D.R. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat. Immunol.*, 2007, vol. 8, no. 9, pp. 967-974.