

## СЕМЕЙСТВО ИНТЕРЛЕЙКИНА-36 КАК НОВЫЙ РЕГУЛЯТОР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В БАРЬЕРНЫХ ТКАНЯХ

Сенникова С.В.<sup>1</sup>, Топтыгина А.П.<sup>1, 2</sup>

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

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

**Резюме.** В составе суперсемейства интерлейкина-1 (IL-1) десять лет назад было выделено семейство интерлейкина-36 (IL-36). Данное семейство включает три изоформы IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , обладающие провоспалительной активностью, и рецепторный антагонист – IL-36ra, реализующий противовоспалительную функцию. Все они связываются с одним и тем же рецептором IL-1R6. Провоспалительные изоформы вовлекают в сигналинг также добавочный белок IL-1RACp, в результате образовавшийся рецепторный гетеродимер проводит сигнал внутрь клетки. IL-36ra, напротив, препятствует образованию гетеродимера и блокирует прохождение сигнала. Цитокины семейства IL-36 и рецепторы к нему экспрессируются в норме на эпителиальных клетках барьерных тканей, таких как респираторный, кишечный тракт и кожа. Как и все цитокины суперсемейства IL-1, IL-36 синтезируются в неактивной форме и требует активации, но не за счет каспаз, а за счет ферментов нейтрофилов, таких как катепсин G, протеиназа-3 и эластаза, которые постоянно присутствуют в барьерных тканях. В связи с этим IL-36 вовлечен в гомеостаз барьерных тканей. По-видимому, система цитокинов IL-36 появилась в ответ на развившуюся способность некоторых микроорганизмов ускользать от распознавания и активации системы врожденного иммунитета, в частности провоспалительной системы IL-1. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными ветвями легко приводит к воспалению соответствующей ткани. В данном обзоре рассмотрено участие цитокинов семейства IL-36 в гомеостазе барьерных тканей, роль семейства IL-36 в патогенезе бактериальных, вирусных и грибковых заболеваний кожи, атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, язвенный колит и болезнь Крона. Наиболее хорошо изучена роль цитокинов семейства IL-36 в иммунопатогенезе псориаза. В настоящем обзоре изложены современные представления об иммунопатогенезе псориаза. Показана особая роль цитокинов семейства IL-36 как в индукции псориазического воспаления, так и в формировании петли положительной обратной связи, поддерживающей и усиливающей иммунный компонент воспаления, что приводит к прогрессированию заболевания. Отдельно обсуждаются современные методы лечения псориаза, в частности возможный перспективный подход к блокаде IL-36 или использование рекомбинантного IL-36ra для лечения псориазических больных. Экспериментальные исследования в этой области на мышах дают основание для оптимизма.

**Ключевые слова:** интерлейкин-36, псориаз, воспаление, инфекция, кожа, дерматит

### Адрес для переписки:

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

### Address for correspondence:

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

### Образец цитирования:

С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина «Семейство интерлейкина-36 как новый регулятор воспалительного ответа в барьерных тканях» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 49–60. doi: 10.15789/1563-0625-IFA-1880  
© Сенникова С.В., Топтыгина А.П., 2020

### For citation:

S.V. Sennikova, A.P. Toptygina “Interleukin-36 family as a novel regulator of inflammation in the barrier tissues”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 49–60.  
doi: 10.15789/1563-0625-IFA-1880  
DOI: 10.15789/1563-0625-IFA-1880

# INTERLEUKIN-36 FAMILY AS A NOVEL REGULATOR OF INFLAMMATION IN THE BARRIER TISSUES

Sennikova S.V.<sup>a</sup>, Toptygina A.P.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> M. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The interleukin-36 (IL-36) family was discerned in the superfamily of interleukin-1 (IL-1) ten years ago. This family includes three isoforms of IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , which have pro-inflammatory activity and a specific receptor antagonist, IL-36ra, which implements anti-inflammatory function. All of them bind to the same IL-1R6 receptor. The pro-inflammatory isoforms also involve an accessory IL-1RAcP protein into signaling; resulting into conduction of a signal into the cell via the assembling heterodimer receptor. In contrast, IL-36ra inhibits the formation of a heterodimer and blocks the signal transmission. The cytokines of the IL-36 family and appropriate receptors are normally expressed on epithelial cells in barrier tissues such as the respiratory, intestinal tract and skin. Like all cytokines of the IL-1 superfamily, IL-36 is synthesized as inactive form and requires activation, but not due to caspases, but being mediated by neutrophil enzymes, such as cathepsin G, proteinase-3, and elastase, which are constantly present in barrier tissues. In this regard, IL-36 is involved in homeostasis of barrier tissues. Apparently, the IL-36 cytokine system appeared in response to the developing ability of some microorganisms to avoid immune recognition and activation of innate immune response, and, in particular, the IL-1 pro-inflammatory system. An imbalance between the pro- and anti-inflammatory pathways readily causes inflammation in the corresponding tissue. This review discusses participation of cytokines from the IL-36 family in homeostasis of barrier tissues, as well as potential role of the IL-36 family in pathogenesis of bacterial, viral, and fungal skin diseases, atopic dermatitis, autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, ulcerative colitis and Crohn's disease. The role of IL-36 family cytokines in the immunopathogenesis of psoriasis has been well studied. This review is presenting the modern ideas about immune pathogenesis of psoriasis. The special role of cytokines from the IL-36 family was shown both for induction of psoriatic inflammation and evolving a positive feedback loop that supports and enhances the immune component of inflammation, which leads to progression of the disease. Moreover, modern methods of treating psoriasis are discussed, in particular, a possible promising approach to IL-36 blockade, or usage of recombinant IL-36ra for the treatment of psoriatic patients. Experimental studies in this area in mice provide some grounds for optimism.

*Keywords:* interleukin-36, psoriasis, inflammation, infection, skin, dermatosis

## Введение

Интерлейкин-36 (IL-36) первоначально был описан как некие гены, принадлежащие к суперсемейству IL-1 два десятка лет тому назад, которые несколько раз переименовывались и были известны как IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9 и IL-1F5 [52]. Около десяти лет тому назад были исследованы их функции и, наконец, стало ясно, что IL-36 — это отдельное семейство цитокинов, входящее в суперсемейство IL-1. Эти четыре изоформы были названы IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  и антагонист рецепторов IL-36 (ra) соответственно [27]. Все цитокины IL-36 кодируются близко друг к другу, у человека на 2-й хромосоме, в кластере, содержащем большинство других цитокинов суперсемейства IL-1 [28]. Все цитокины семейства IL-36 распознаются рецептором IL-36 (IL-1R6). Ранее этот рецептор был известен как Interleukin-1 Receptor-Related Protein 2 (IL-1Rrp2), или Interleukin 1 Receptor Like 2

(IL1RL2) [9]. Его лигандами являются все члены семейства IL-36: IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  и IL-36ra. Кроме того, известно, что IL-38 связывает этот рецептор [73]. Для проведения сигнала необходимо также рекрутирование вспомогательного белка рецептора IL-1 (IL-1RAcP) в качестве корецептора [70]. Для рецепторов семейства IL-1 вообще характерно вовлечение вспомогательных корецепторов, в частности IL-1RAcP также участвует в проведении сигнала от IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ .

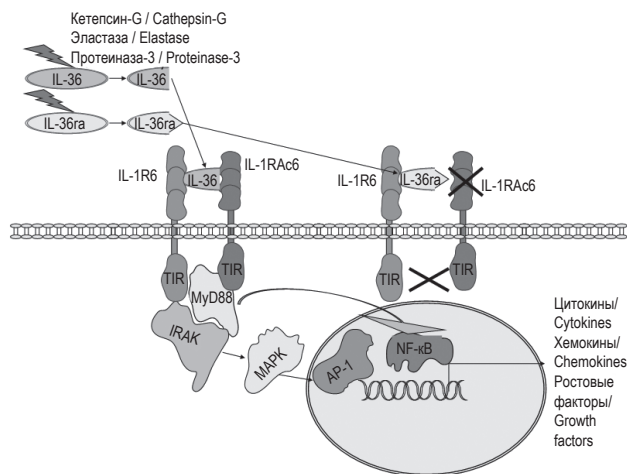
### Биологические функции цитокинов семейства IL-36

Изоформы IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$  обладают провоспалительной функцией и действуют как агонисты рецептора [70], IL-36ra действует как противовоспалительный медиатор [22]. IL-1R6 в основном обнаруживается в эпителиальных клетках барьерных тканей организма [70]. В норме IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  и IL-36ra преимущественно продуцируются кератиноцитами кожи [10]. Кроме того, IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\gamma$  экспрес-

сируются эпителием дыхательных путей [17], а IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$  – эпителием кишечника [47]. Экспрессия IL-1R6, IL-36 $\gamma$  [8] и IL-36 $\alpha$  [20] была выявлена в глиальных клетках мыши, что свидетельствует об участии IL-36 в физиологии мозга. При воспалении и других патологических состояниях клетки иммунной системы, такие как плазматические клетки, Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки, продуцируют IL-36 [10, 75].

Все цитокины IL-36 продуцируются и секретируются в неактивной форме, но без сайта расщепления каспазой, что характерно для других представителей суперсемейства IL-1. В отличие от «традиционных» цитокинов IL-1, цитокины IL-36 регулируются независимо от воспаления [71]. Для активации цитокинов IL-36 требуется расщепление различными протеазами. Так, IL-36 $\alpha$  активируется преимущественно катепсином G и эластазой, IL-36 $\beta$  – катепсином G, IL-36 $\gamma$  – протеиназой-3 и эластазой, а IL-36 $\alpha$  – эластазой. Такое расщепление приводит к повышению активности изоформ IL-36 в сотни и даже в тысячи раз. Показано, что необходимый для активации IL-36 протеолиз преимущественно осуществляется за счет нейтрофилов, имеющих полный набор активирующих протеаз [71]. Протеазы способны обрабатывать IL-36 либо в виде свободных ферментов, либо в виде NET-связанных протеаз [19].

Сигналинг через рецептор IL-36 начинается со связывания активированного цитокина с IL-1R6 и димеризации последнего с IL-1RAcP, что приводит к фосфорилированию TIR-доменов, входящих в состав обоих рецепторов, а это индуцирует пути внутриклеточного сигналинга (рис. 1) [71]. Фосфорилирование TIR-доменов приводит к вовлечению гена миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) [65], а это индуцирует активацию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и активацию митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), что, в свою очередь, приводит к индукции провоспалительных цитокинов, в том числе IL-12, IL-6, TNF и IL-23 [22, 71]. В кератиноцитах, обработанных IL-36 $\gamma$ , было обнаружено большое количество активированных генов, включая IL-1 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  и гены-мишени NF- $\kappa$ B TNFAIP3, NFKB1A, NFKB2, CXCL8 и BIRC3 [65]. IL-36 $\alpha$  имеет в своей структуре участок, препятствующий связыванию с IL-1RAcP, что блокирует внутриклеточный сигналинг [22, 71]. IL-38 не является членом семейства IL-36, но принадлежит к суперсемейству IL-1 и также может связываться с IL-1R6 и обладает схожими противовоспалительными эффектами с IL-36 $\alpha$  [73]. Установлено, что IL-36 $\alpha$  и IL-38 имеют практически одинаковые воздействия на иммунокомпетентные клетки. Например, оба цитокина IL-36 $\alpha$



**Рисунок 1. Сигнальный путь рецептора цитокинов семейства IL-36**

**Примечание.** На схеме представлена активация цитокинов семейства IL-36, связывание с рецептором IL-1R6 и корецептором IL-1AcP. Связывание с рецептором IL-36 $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  запускает провоспалительный каскад; связывание с рецептором IL-36 $\alpha$  препятствует вовлечению IL-1AcP и оказывает противовоспалительное действие. TIR – Toll/интерлейкин-1 рецептор; MyD88 – белок миелоидной дифференцировки первичного ответа; IRAKs – интерлейкин-1 рецептор-ассоциированная киназа; MAPK – митоген-активированная протеинкиназа; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор  $\kappa$  активированным В-клеткам; AP 1 – активатор протеинов 1.

Figure 1. IL-36 family cytokine receptor signaling pathway  
Note. The figure shows the activation of cytokines of the IL-36 family, binding to the IL-1R6 receptor and the IL-1AcP coreceptor. Binding to the IL-36 $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$  receptor triggers a pro-inflammatory cascade; IL-36 $\alpha$  receptor binding inhibits IL-1AcP involvement and has an anti-inflammatory effect. TIR – Toll/interleukin-1 receptor; MyD88 – myeloid differentiation primary response 88; IRAKs – interleukin-1 receptor-associated kinases; MAPK – mitogen activated protein kinases; NF- $\kappa$ B – nuclear factor “kappa-light-chain-enhancer” of activated B cells; AP 1 – activator protein 1.

и IL-38 снижают индуцируемую *Candida* продукцию IL-17 и IL-2 [73], что свидетельствует о том, что не только IL-36 $\alpha$ , но также IL-38 является мощным природным ингибитором провоспалительных цитокинов IL-36.

Суперсемейство IL-1 широко представлено и активно работает во многих клетках организма млекопитающих и их эволюционных предшественников. Считают, что гены семейства IL-36 возникли в результате дупликации генов семейства IL-1, поскольку имеют высокую степень сходства первичной, вторичной и третичной структуры их белковых продуктов [27]. Внутри самого семейства IL-36 также отмечается высокая степень гомологии, составляющая 91% для IL-36 $\alpha$ , 54, 62 и 56% – для IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  соответственно [68]. Спрашивается: зачем нужна была еще одна система провоспалительных цитокинов с собственными рецепторами

и регуляторами, если уже и так есть хорошо работающая система IL-1? Наибольшая активность IL-36 выявлена в барьерных тканях организма (коже, легких и кишечнике). Второй важный аспект – система IL-36 работает постоянно в режиме гомеостаза. Действие основано на балансе постоянно продуцируемых провоспалительных IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  и противовоспалительно-го IL-36 $\alpha$ , в отличие от IL-1, который активируется в ответ на реальную атаку микроорганизмов, развивает воспалительный ответ и балансируется своим антагонистом. По-видимому, система цитокинов IL-36 появилась в ответ на развившуюся способность некоторых микроорганизмов ускользать от распознавания и активации системы врожденного иммунитета, в частности провоспалительной системы IL-1. Потребовалась новая, постоянно активная система, а не активирующаяся по случаю. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что цитокины IL-36 широко представлены у многих видов [43]. Действительно, распознавание IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$  рецептором IL-1R6 приводит к более высокой антимикробной активности соответствующих клеток. Это включает в себя повышенное созревание/дифференцировку мышиных и человеческих миелоидных клеток [31, 42, 75], повышенный бактериальный клиренс мышиными макрофагами в модели сепсиса [67] и повышенную выработку антимикробных пептидов человеческими кератиноцитами [55]. Кроме того, IL-36 индуцирует в кератиноцитах, клетках Лангерганса и макрофагах продукцию провоспалительных медиаторов, таких как цитокины: фактор некроза опухоли (TNF), IL-6 и IL-8 [25, 44], и хемокины: CXCL1, CXCL2, CXCL8, CCL3, CCL5 и CCL20. Передача сигналов IL-36 приводит к привлечению лейкоцитов в кожу человека [31]. Полагают, что члены семейства IL-36 играют важную роль в связях врожденной и адаптивной иммунной системы. Они не только рекрутируют и активируют клетки врожденной иммунной системы, но также оказывают косвенное и прямое влияние на пролиферацию и пластичность адаптивных иммунных клеток. Было показано, что передача сигналов IL-36 способствует пролиферации Т-клеток [31]. Кроме того, это помогает поляризовать наивные Т-хелперы в сторону Th1 за счет усиления продукции IL-2 [76]. IL-36 дозозависимо усиливает продукцию интерферона (IFN)- $\gamma$ , IL-4 и IL-17A *in vitro* и стимулирует формирование Th1-клеток при иммунном ответе *in vivo* [75]. Было показано, что такие цитокины, как TNF, IL-17A и IL-22, напрямую усиливают продукцию цитокинов IL-36, а те, в свою очередь, индуцируют продукцию TNF, IL-6 и IL-8 в культуре кератиноцитов человека [13].

#### Роль цитокинов семейства IL-36 в воспалительных заболеваниях кожи

Как и большинство барьерных тканей, кожа колонизируется бактериями, вирусами, грибами, а иммунные клетки должны различать комменсалы и потенциально патогенные микроорганизмы [62]. Так, золотистый стафилококк (*S. aureus*), грамположительные кокки колонизируют кожу примерно у 10-20% здоровой популяции людей как часть нормальной флоры [46]. Значительная доля всех инфекций кожи и мягких тканей у стационарных больных вызвана инфекцией *S. aureus* [50]. IL-36 $\alpha$  преимущественно продуцируется при поверхностном бактериальном воздействии, тогда как IL-1 $\beta$  активируется после бактериальных стимулов в более глубоких слоях кожи [45]. Показано, что фенолрастворимый модулин  $\alpha$  – основной фактор вирулентности *S. aureus* – приводит к индукции IL-36 $\alpha$  в кератиноцитах. Кроме того, IL-36 $\alpha$  индуцирует опосредованный IL-17 Т-клеточный ответ, способствующий воспалению кожи [53]. Грибковое поражение кожи может встречаться как самостоятельное заболевание или как суперинфекция, например при atopическом дерматите или псориазе. Работ о роли IL-36 в противогрибковой защите достаточно мало, однако была показана выраженная продукция IL-36 $\gamma$  при стимуляции кандидолизинном *in vivo* [74]. Более того, оказалось, что грибки *Candida albicans* и *Trichophyton mentagrophytes* способны индуцировать продукцию IL-36 $\gamma$  в коже у больных псориазом. Мало того, что существует гистоморфологическое сходство псориаза и некоторых грибковых инфекций, воспаление псориазической кожи может быть вызвано грибами как триггерами процесса. С другой стороны, клиническая картина псориаза может быть вызвана ошибочно направленной реакцией IL-36 $\gamma$ , которая первоначально была направлена против грибковых инфекций [11]. Цитокины семейства IL-36 вовлечены также и в противовирусную защиту. В кератиноцитах человека стимуляция *in vitro* вирусом простого герпеса (HSV-1) приводила к индукции IL-36 $\alpha$ , но не индукции IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$  [48]. Напротив, повышенные уровни IL-36 $\gamma$  были обнаружены в вагинальных эпителиальных клетках после инфекции HSV-2 [36]. Было обнаружено, что экзогенный IL-36 $\gamma$  способен ингибировать вирусную репликацию. Обработка IL-36 $\gamma$  приводила к выработке провоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов и хемокинов (например, CCL20) [36].

Серьезную проблему на сегодняшний день представляет такая патология кожи, как atopический дерматит. Было показано увеличение экспрессии IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\gamma$  и IL-36 $\alpha$  в пораженной коже пациентов по сравнению с неповрежден-



ной кожей [63]. Выявлено значимое повышение IL-36 $\alpha$  у пациентов с буллезным пемфигоидом, вульгарным пемфигусом и герпетическим дерматитом, положительно коррелировавшее с уровнем IL-17 [79].

Постепенно в научной среде формируется ответ на еще один принципиальный вопрос: зачем нужны были 3 изоформы IL-36, если они все равно связываются с одним и тем же рецептором и весь внутриклеточный сигнальный путь далее идет одинаково? Как уже было обсуждено выше, изоформы IL-36 по-разному экспрессируются в различных барьерных тканях [8, 10, 17, 47] в гомеостатических условиях, и разные изоформы активируются на различные стимулы при патологии [36, 45, 48, 53, 74]. Более того, показано, что эпидермальный фактор роста (EGF) участвует в регуляции IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\beta$  в коже [32], транскрипционный фактор T-bet регулирует IL-36 $\gamma$  в миелоидных клетках [6]. Показано, что провоспалительные цитокины TNF, IL-17, IL-22 индуцируют продукцию IL-36 в кератиноцитах, а сам IL-36 также способен усилить собственную продукцию [13, 65]. Агонист TLR7 индуцирует продукцию IL-36, особенно IL-36 $\gamma$  в кератиноцитах [66], лиганды TLR2 и TLR4, липополисахариды *Porphyromonas gingivalis* (LPS) и LPS *Escherichia coli* приводят к повышенной индукции IL-36 $\gamma$ , но не IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\beta$  [7], экспрессия IL-36 $\gamma$  в нормальных эпителиальных клетках бронхов человека увеличивается после стимуляции лигандом TLR3 и IL-17A [51].

### Псориаз

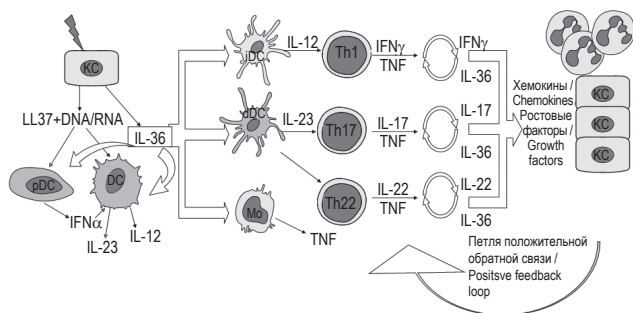
Псориаз – хроническое системное воспалительное заболевание, в основе патогенеза которого лежат генетические и иммунологические нарушения, триггером которого могут быть как внешние, так и внутренние факторы [40]. В основе формирования псориазической папулы лежит хроническое воспаление, реализуемое активно пролиферирующими кератиноцитами, а также активированными иммунными клетками [24]. На территории Европы частота встречаемости псориаза колеблется от 0,6 до 6,5%. В США частота случаев заболевания псориазом составляет 3,15%. Реже заболевание встречается в Китае и Японии [14]. В России, по данным за 2016 год, заболеваемость псориазом достигла уровня 65,0 на 100 тысяч населения [5]. Псориаз одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин.

Принято выделять следующие формы псориаза: вульгарный, пустулезный, артропатический псориаз и псориазическая эритродермия. Наиболее часто встречающимся, до 90% зафиксированных клинических проявлений, является вульгарный псориаз. Выделяют следующие разновидности вульгарного псориаза: каплевидный, себорейный, ладонно-подошвенный, псориаз

складок и бляшечный псориаз. Клинически наиболее тяжело протекает пустулезный псориаз с его вариантами течения (ладонно-подошвенный – тип Барбера; генерализованный – тип Цумбуша), эритродермический и артропатический псориаз [1]. Первичные элементы на кожном покрове преимущественно развиваются в механически напряженных областях, таких как поверхность разгибателя рук и ног, крестцовая область и голова [12]. При вульгарном псориазе обнаруживаются четко ограниченные, эритематозные, зудящие папулезные элементы, обильно покрытые серебристыми чешуйками, способные сливаться в бляшки. Гистологические исследования бляшечной формы псориаза выявляют гиперплазию эпидермиса (акантоз с равномерным удлинением эпидермальных отростков и папилломатоз), гиперпаракератоз, очаговый агранулез с формированием микроабсцессов Мунро [58].

В настоящий момент не вызывает сомнения, что ведущим фактором в развитии псориаза является генетическая предрасположенность. Так, известно, что носители аллеля HLA-C\*06:02 имеют предрасположенность к заболеванию псориазом [21]. Носители этого аллеля, а также родственных аллелей HLA-C\*07:01, HLA-C\*07:02 и HLA-B\*27 способны экспрессировать некоторые аутопептиды, закодированные в локусе PSORS1 (psoriasis susceptibility locus 1) на 6-ой хромосоме в положении 6p21.3 [26]. Такое распознавание вовлекает CD8<sup>+</sup> лимфоциты в аутоиммунный процесс. Однако для запуска воспалительного процесса недостаточно только генетической предрасположенности, необходимы средовые факторы. К триггерным экзогенным факторам относят травму, стрептококковую инфекцию лимфоглоточного кольца, психоневрологический стресс, употребление никотина, злоупотребление алкоголем, прием ряда лекарственных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторы, аминохинолины и др.) [12].

На начальном этапе развития заболевания, в результате гибели кератиноцитов из-за тех или иных триггерных причин, кератиноциты выделяют антимикробные пептиды, такие как  $\beta$ -дефензины и S100 белки и активный пептид кателицидина LL37. Пептид LL37 способен связывать как чужеродную свободную ДНК, так и собственную ДНК, выделяющуюся из гибнущих кератиноцитов. Такой комплекс активирует TLR9 на плазматоцитидных дендритных клетках (pDC), что приводит к продукции интерферонов 1-го типа (IFN $\alpha$  и IFN $\beta$ ). Комплекс LL37/ПНК способен активировать pDC через TLR7, а миелоидные DC – через TLR8. Стимуляция TLR и IFN $\alpha/\beta$  индуцирует созревание миелоидных DC и миграцию их в региональные лим-



**Рисунок 2. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза**

**Примечание.** Поврежденные триггерными факторами кератиноциты (KC) выделяют антимикробные пептиды и активный пептид кателицидина LL37, который, связываясь с ДНК и РНК из гибнущих клеток, индуцирует продукцию интерферонов (IFN) 1-го типа плазматоидными дендритными клетками (pDC) и интерлейкинов (IL) 12 и 23 созревающими миелоидными дендритными клетками (DC). Сформированные воспалительные дендритные клетки (iDC) и дермальные дендритные клетки (dDC), а также активированные моноциты/макрофаги (Mo) продуцируют провоспалительные цитокины, способствующие дифференцировке Т-хелперов (Th) в сторону Th1, Th17 и Th22, а их цитокины, воздействуя на кератиноциты и другие структурные элементы кожи, способствуют выработке хемокинов, ростовых факторов и антимикробных пептидов, которые приводят к пролиферации и замедлению дифференцировки кератиноцитов. Формируется петля положительной обратной связи, поддерживающая воспалительный процесс. Синтез цитокинов семейства IL-36 индуцируется цитокиновым окружением в воспаленной коже, но и IL-36 поддерживает синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, формируя новые петли положительной обратной связи.

Figure 2. Current views on the immunopathogenesis of psoriasis

Note. Keratinocytes (KC) damaged by trigger factors secrete antimicrobial peptides and the active peptide of cathelicidin LL37, which, by binding to DNA and RNA from dying cells, induces the production of type 1 interferons (IFN) by plasmacytoid dendritic cells (pDC) and interleukins (IL) 12 and 23 by maturing myeloid dendritic cells (DC). Formed inflammatory dendritic cells (iDC) and dermal dendritic cells (dDC), as well as activated monocytes/macrophages (Mo) produce pro-inflammatory cytokines that differentiate T helper cells (Th) towards Th1, Th17 and Th22, and their cytokines, acting on keratinocytes and other structural elements of the skin, contribute to the production of chemokines, growth factors and antimicrobial peptides, which lead to proliferation and slowdown of differentiation of keratinocytes. A positive feedback loop is formed that supports the inflammatory process. The synthesis of cytokines of the IL-36 family is induced by the cytokine environment in the inflamed skin, but IL-36 also supports the synthesis of pro-inflammatory cytokines and chemokines, forming new positive feedback loops.

фоузлы [4], что, в свою очередь, индуцирует активацию Т-клеток и продукцию цитокинов, задействованных в патогенезе псориаза [35, 39]. Созревшие субпопуляции DC, такие как воспалительные DC и дермальные DC, продуцируют цитокины IL-12 и IL-23, которые способствуют дифференцировке Т-хелперов в Th1, Th17 и Th22 (рис. 2). Эти субпопуляции Т-клеток продуцируют IFN $\gamma$ , IL-17 и IL-22, которые являются основными игроками в патогенезе псориаза [24, 78]. Субпопуляции CD8<sup>+</sup>Т-клеток, такие как Tc1, Tc17 и Tc22, также вовлечены в продукцию этих цитокинов. Кератиноциты в ответ на указанные цитокины повышают продукцию антимикробных пептидов, кателицидина, хемокинов и ростовых факторов. Такое цитокиновое окружение привлекает в очаг воспаления новые иммунокомпетентные клетки, в частности нейтрофилы и миелоидные DC, способствует активной пролиферации кератиноцитов и тормозит их созревание. Это приводит к формированию патогномичных признаков для псориазической бляшки (акантоз, гиперкератоз и т.п.) и формирует петлю обратной положительной связи, которая усиливает процесс воспаления в пораженной коже. Продукция такого провоспалительного цитокина, как TNF, также повышена за счет активированных моноцитов и Th1, что усиливает воспалительный процесс (рис. 2) [15, 41]. С другой стороны, при псориазе нарушено регуляторное звено иммунитета. Так, например, выявлена дисфункция Treg-клеток при псориазе [64]. Недавние исследования показали, что programmed death (PD-1) молекула вовлечена в патогенез хронического воспаления при псориазе [37].

#### IL-36 в патогенезе псориаза

Одна из тяжелейших форм псориаза — генерализованный пустулезный псориаз — оказалась при ближайшем рассмотрении первичным иммунодефицитом. Заболевание основано на миссенс-мутации в гене, кодирующем IL-36 $\alpha$ . Дефект IL-36 $\alpha$  (DITRA) приводит к продукции биохимически нестабильного белка, а также к нарушенной рецепторной активности [30]. Анализ экспрессии генов при псориазе выявил активацию всех членов семейства IL-36 [44], но особенно IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\gamma$  [10]. Интересно, что изоформа IL-36 $\gamma$ , по-видимому, играет специфическую роль при псориазе [23]. Экспрессия IL-36 $\gamma$  коррелирует с активностью заболевания и снижается во время лечения анти-TNF препаратами, что улучшает состояние больного [23], поэтому полагают, что IL-36 является потенциальным биомаркером для идентификации псориаза и мониторинга течения заболевания. Традиционно считалось, что кератиноциты являются основными модуляторами псориаза.

Однако было обнаружено, что опосредованная Т-клетками иммунная реакция через ось IL-17/IL-23/IL-22 способствует воспалению кожи при псориазе [23]. Согласно современным взглядам, цитокины IL-36 регулируются осью IL-17/IL-23 при псориазе [13], но и сами цитокины IL-17/IL-23 и их биологическое действие индуцируются IL-36 [53] (рис. 2). Таким образом, формируется дополнительная петля положительной обратной связи, которая раскручивает и усиливает биологические эффекты, характерные для псориаза: повышенная пролиферация и замедление дифференцировки кератиноцитов, что способствует развитию гистологического признака псориаза — утолщению эпидермиса [59]. Кроме того, оказалось, что обработка экзогенным IL-36γ приводит к снижению экспрессии маркеров дифференцировки на кератиноцитах. Показано, что сигнальный путь Wnt ответственен за каскад изменений дифференцировки и усиления воспаления кератиноцитов при псориазе [77].

Основной целью в терапии псориаза является снижение клинических проявлений, эпизодов обострения, нормализация качества жизни пациента и уменьшение возможности развития коморбидных состояний [57]. Основными направлениями в лечении псориаза являются местная, системная терапия и фототерапия. При легких формах заболевания предпочтительно использование топических препаратов по комбинированной и ротационной схеме [29]. Топические глюкокортикоидные препараты при воздействии на псориазическую кожу оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Происходит снижение образования медиаторов воспаления. В свою очередь при длительной терапии и нарушении протокола лечения могут возникать побочные эффекты, такие как атрофия кожи, гипертрихоз, телеангиэктазии, стероидные акне и угнетение функции надпочечников [3]. Глюкокортикоиды в сочетании с салициловой кислотой и производными витамина D<sub>3</sub>, такие как кальцитриол и бетаметазон дипропионат, считаются наиболее эффективными при лечении псориаза [54]. Принцип действия основан на кератопластическом эффекте витамина D<sub>3</sub>, характеризующемся снижением пролиферации кератиноцитов и модуляцией эпидермальной дифференцировки, а также иммуномодулирующим эффектом, в частности уменьшением экспрессии IL-2 и IFN $\gamma$  [49]. Недавние исследования показывают, что эти агенты влияют на петлю обратной связи между IL-36 $\alpha$  или IL-36 $\gamma$  и осью IL-23/IL-17 [38]. При более тяжелых формах псориаза терапия нацелена на основные провоспалительные цитокины, такие как IL-1 или TNF [72], а также IFN $\gamma$ , IL-17 и IL-22. Подавление оси

IL-17/IL-23/IL-22 считается одним из наиболее перспективных направлений в иммунотерапии псориаза [56]. Однако системное введение антицитокиновых биопрепаратов может иметь серьезные побочные эффекты, поэтому все больше внимания уделяется местному введению препаратов. На мышинных моделях показано, что как специфические антитела против мышинового и человеческого IL-1R6, так и антагонисты рекомбинантного происхождения приводят к снижению воспалительного ответа [2, 34]. Эти результаты были подтверждены *in vitro* путем определения снижения продукции IL-17 кератиноцитами и *in vivo* путем определения уменьшения утолщения пораженной псориазом кожи ушей мыши.

#### **Участие IL-36 в патогенезе аутоиммунных заболеваний**

Различные изоформы IL-36, помимо псориаза, оказались вовлечены в патогенез аутоиммунных заболеваний различных эпителиальных тканей. Так, было показано, что при ревматоидном артрите повышается продукция IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$  клетками синовиальной оболочки пораженных суставов [10]. При системной красной волчанке отмечается значимое повышение IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\gamma$  в плазме крови, положительно коррелирующее с уровнем IL-10 и активностью заболевания [16]. У пациентов с синдромом Шегрена уровень IL-36 $\alpha$  был значимо повышен как в крови, так и в слюнных железах и коррелировал с уровнем IL-17 и IL-22 в сыворотке крови [18]. При воспалительных заболеваниях легких обнаружено повышение IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\beta$ , сопровождающееся нейтрофильной инфильтрацией легких [60]. Уровень IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\gamma$  оказался значимо повышен в слизистой пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно при язвенном колите [61]. В мышинной модели остроты воспаления кишечника коррелировала с уровнем IL-36, а блокада его рецептора, напротив, приводила к разрешению воспаления кишечника. У пациентов с болезнью Крона IL-36 $\gamma$  индуцировал продукцию TNF и поддерживал петлю положительной обратной связи за счет продукции IL-17 и аутостимуляции [33].

## **Заключение**

Из приведенных результатов исследований становится понятно, что цитокины семейства IL-36 активно участвуют как в гомеостазе барьерных тканей, так и в регуляции процессов воспаления при защите организма от вторжения чужеродных микроорганизмов. Система цитокинов IL-36 принимает активное участие в защите от бактериальных, вирусных и грибковых поражений кожи и других барьерных тканей. С другой стороны, IL-36 является активным игроком



в патогенезе патологических состояний при аллергических и аутоиммунных заболеваниях барьерных тканей и, за счет формирования петли положительной обратной связи с другими провоспалительными цитокинами, поддерживает активность процесса. В то же время есть основания думать, что блокада рецептора IL-36 или использование рекомбинантного IL-36ra могут оказаться эффективными средствами в лечении

такой патологии. Имеющиеся положительные результаты терапии различных заболеваний путем блокады активности IL-36 в модельных экспериментах на мышах позволяют надеяться, что работы по созданию таких препаратов для людей смогут внести существенный прогресс в терапию тяжелых иммунозависимых воспалительных заболеваний барьерных тканей.

## Список литературы / References

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкиной, О.Л. Ивановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с. [Dermatovenerology. National manual. Brief Edition. Ed. Yu.S. Butov, Yu.K. Skripkina, O.L. Ivanova]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 896 p.
2. Колобов А.А., Кондратьева Е.В., Кудлинг Т.В., Карасев М.М., Калинин Р.С., Протасов Е.А., Нирицкий П.П., Стефанов В.Е., Александров Г.В., Петров А.В., Симбирцев А.С. Разработка препарата для лечения псориаза на основе рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-36 (IL-36ra) человека // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19 (Спец. вып.). С. 271. [Kolobov A.A., Kondratieva E.V., Kudling T.V., Karasev M.M., Kalinin R.S., Protasov E.A., Nimiritsky P.P., Stefanov V.E., Aleksandrov G.V., Petrov A.V., Simbirtsev A.S. Development of a drug for the treatment of psoriasis based on the recombinant human interleukin-36 receptor antagonist (IL-36ra). *Meditsinskaya Immunologiya = Medical immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, Special Iss., p. 271. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-0.
3. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // Русский медицинский журнал, 2015. Т. 23, № 9. С. 483-484. [Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Pinegin V.B. Modern methods of treatment of psoriasis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2015, Vol. 23, no. 9, pp. 483-484. (In Russ.)]
4. Талаев В.Ю. Механизмы управления миграцией миелоидных дендритных клеток и клеток Лангерганса // Иммунология, 2012. Т. 33, № 2. С. 104-112. [Talaev V.Yu. Mechanisms for controlling the migration of myeloid dendritic cells and Langerhans cells. *Immunologiya = Immunology*, 2012, Vol. 33, no. 2, pp. 104-112. (In Russ.)]
5. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 415 с. [Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5<sup>th</sup> ed., rev. and add.]. Moscow: Business Express, 2016. 415 p.
6. Bachmann M., Scheiermann P., Härdle L., Pfeilschifter J., Mühl H. IL-36 $\gamma$ /IL-1F9, an innate T-bet target in myeloid cells. *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, pp. 41684-41696.
7. Barksby H.E., Nile C.J., Jaedicke K.M., Taylor J.J., Preshaw P.M. Differential expression of immunoregulatory genes in monocytes in response to *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 156, no. 3, pp. 479-487.
8. Berglöf E., Andre R., Renshaw B.R., Allan S.M., Lawrence C.B., Rothwell N.J., Pinteaux E. IL-1Rrp2 expression and IL-1F9 (IL-1H1) actions in brain cells. *J. Neuroimmunol.*, 2003, Vol. 139, no. 1-2, pp. 36-43.
9. Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 6, pp. 394-407.
10. Boutet M.A., Bart G., Penhoat M., Amiaud J., Brulin B., Charrier C., Morel F., Lecon J.C., Rolli-Derkinderen M., Bourreille A., Vigne S., Gabay C., Palmer G., le Goff B., Blanchard F. Distinct expression of interleukin (IL)-36 $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2016, Vol. 184, no. 2, pp. 159-173.
11. Braegelmann J., Braegelmann C., Bieber T., Wenzel J. Candida induces the expression of IL-36 $\gamma$  in human keratinocytes: implications for a pathogendriven exacerbation of psoriasis? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2018, Vol. 32, no. 11, pp. e403-e406.
12. Bronckers I.M., Paller A.S., van Geel M.J., van de Kerkhof P.C., Seyger M.M. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs.*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 373-384.
13. Carrier Y., Ma H.L., Ramon H.E., Napierata L., Small C., O'Toole M., Young D.A., Fouser L.A., Nickerson-Nutter C., Collins M., Dunussi-Joannopoulos K., Medley Q.G. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines *in vitro* and *in vivo*: Implications in psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 12, pp. 2428-2437.
14. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun J.*, 2010, Vol. 34, no. 3, pp. 314-321.



15. Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M., Nograles K.E., Tian S., Cardinale I., Chimenti S., Krueger J.G. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 3, pp. 677-687.
16. Chu M., Wong C.K., Cai Z., Dong J., Jiao D., Kam N.W., Lam C.W., Tam L.S. Elevated expression and pro-inflammatory activity of IL-36 in patients with systemic lupus erythematosus. *Molecules*, 2015, Vol. 20, no. 10, pp. 19588-19604.
17. Chustz R.T., Nagarkar D.R., Puposki J.A., Favoreto S., Avila P.C., Schleimer R.P., Kato A. Regulation and function of the IL-1 family cytokine IL-1F9 in human bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, Vol. 45, no. 1, pp. 145-153.
18. Ciccia F., Accardo-Palumbo A., Alessandro R., Alessandri C., Priori R., Guggino G., Raimondo S., Carubbi F., Valesini G., Giacomelli R., Rizzo A., Triolo G. Interleukin-36alpha axis is modulated in patients with primary sjogren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 2015, Vol. 181, no. 2, pp. 230-238.
19. Clancy D.M., Henry C.M., Sullivan G.P., Martin S.J. Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines. *FEBS J.*, 2017, Vol. 284, no. 11, pp. 1712-1725.
20. Costelloe C., Watson M., Murphy A., McQuillan K., Loscher C., Armstrong M.E., Garlanda C., Mantovani A., O'Neill L.A., Mills K.H., Lynch M.A. IL-1F5 mediates anti-inflammatory activity in the brain through induction of IL-4 following interaction with SIGIRR/TIR8. *J. Neurochem.*, 2008, Vol. 105, no. 5, pp. 1960-1969.
21. de Bakker P.I., Raychaudhuri S. Interrogating the major histocompatibility complex with high-throughput genomics. *Hum. Mol. Genet.*, 2012, Vol. 21, pp. R29-R36.
22. Debets R., Timans J.C., Homey B., Zurawski S., Sana T.R., Lo S., Wagner J., Edwards G., Clifford T., Menon S., Bazar J.F., Kastelein R.A. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 3, pp. 1440-1446.
23. d'Erme A.M., Wilsmann-Theis D., Wagenpfeil J., Hölzel M., Ferring-Schmitt S., Sternberg S., Wittmann M., Peters B., Bosio A., Bieber T., Wenzel J. IL-36 $\gamma$  (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, no. 4, pp. 1025-1032.
24. di Cesare A., di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, Vol. 129, no. 6, pp. 1339-1350.
25. Dietrich D., Martin P., Flacher V., Sun Y., Jarrossay D., Brembilla N., Mueller C., Arnett H.A., Palmer G., Towne J., Gabay C. Interleukin-36 potently stimulates human M2 macrophages, Langerhans cells and keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines. *Cytokine*, 2016, Vol. 84, pp. 88-98.
26. di Marco M., Schuster H., Backert L., Ghosh M., Rammensee H.G., Stevanovic S. Unveiling the peptide motifs of HLA-C and HLA-G from naturally presented peptides and generation of binding prediction matrices. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, no. 8, pp. 2639-2651.
27. Dinarello C., Arend W., Sims J., Smith D., Blumberg H., O'Neill L., Goldbach-Mansky R., Pizarro T., Hoffman H., Bufler P., Nold M., Ghezzi P., Mantovani A., Garlanda C., Boraschi D., Rubartelli A., Netea M., van der Meer J., Joosten L., Mandrup-Poulsen T., Donath M., Lewis E., Pfeilschifter J., Martin M., Kracht M., Muehl H., Novick D., Lukic M., Conti B., Solinger A., Kelk P., van de Veerdonk F., Gabel C. IL-1 family nomenclature. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 11, p. 973.
28. Dunn E., Sims J.E., Nicklin M.J., O'Neill L.A. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family. *Trends Immunol.*, 2001, Vol. 22, no. 10, pp. 533-536.
29. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. EDF in cooperation with EADV and IPC [Accessed on 1 Aug 2017]. Available at: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelinesmiscellaneous>.
30. Farooq M., Nakai H., Fujimoto A., Fujikawa H., Matsuyama A., Kariya N., Aizawa A., Fujiwara H., Ito M., Shimomura Y. Mutation analysis of the IL36RN gene in 14 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. *Hum. Mutat.*, 2013, Vol. 34, no. 1, pp. 176-183.
31. Foster A.M., Baliwag J., Chen C.S., Guzman A.M., Stoll S.W., Gudjonsson J.E., Ward N.L., Johnston A. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 12, pp. 6053-6061.
32. Franzke C.-W., Cobzaru C., Triantafyllopoulou A., Löffek S., Horiuchi K., Threadgill D.W., Kurz T., van Rooijen N., Bruckner-Tuderman L., Blobek C.P. Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, no. 6, pp. 1105-1119.
33. Friedrich M., Tillack C., Wollenberg A., Schaubert J., Brand S. IL-36gamma sustains a proinflammatory self-amplifying loop with IL-17c in anti-TNF-induced psoriasiform skin lesions of patients with crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2014, Vol. 20, no. 11, pp. 1891-1901.
34. Ganesan R., Raymond E.L., Mennerich D., Woska J.R., Caviness G., Grimaldi C., Ahlberg J., Perez R., Roberts S., Yang D., Jerath K., Truncali K., Frego L., Sepulveda E., Gupta P., Brown S.E., Howell M.D., Canada K.A.,

Kroe-Barrett R., Fine J.S., Singh S., Mbow M.L. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. *MAbs*, 2017, Vol. 9, no. 7, pp. 1143-1154.

35. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., Gregorio J., Meller S., Facchinetti V., Homey B., Barrat F.J., Zal T., Gilliet M. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 9, pp. 1983-1994.

36. Gardner J.K., Herbst-Kralovetz M.M. IL-36 $\gamma$  induces a transient HSV-2 resistant environment that protects against genital disease and pathogenesis. *Cytokine*, 2018, Vol. 111, pp. 63-71.

37. Geller S., Pulitzer M., Horwitz S.M., Moskowicz A.J., Myskowski P.L. Mycosis fungoides, psoriasis and anti-PD-1 – a new aspect of known associations. *J. Dtsch Dermatol. Ges.*, 2019, Vol. 17, no. 2, pp. 186-188.

38. Germán B., Wei R., Hener P., Martins C., Ye T., Gottwick C., Yang J., Seneschal J., Boniface K., Li M. Disrupting the IL-36 and IL-23/IL-17 loop underlies the efficacy of calcipotriol and corticosteroid therapy for psoriasis. *JCI Insight*, 2019, Vol. 4, no. 2, 123390. doi: 10.1172/jci.insight.123390.

39. Gilliet M., Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008, Vol. 20, no. 4, pp. 401-407.

40. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J. Autoimm.*, 2015, Vol. 64, pp. 66-73.

41. Harper E.G., Guo C., Rizzo H., Lillis J.V., Kurtz S.E., Skorcheva I., Purdy D., Fitch E., Iordanov M., Blauvelt A. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes *in vitro* and *in vivo*: implications for psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, Vol. 129, no. 9, pp. 2175-2183.

42. Higgins J., Mutamba S., Mahida Y., Barrow P., Foster N. IL-36 $\alpha$  induces maturation of Th1-inducing human MDDC and synergises with IFN- $\gamma$  to induce high surface expression of CD14 and CD11c. *Hum. Immunol.*, 2015, Vol. 76, no. 4, pp. 245-253.

43. Jensen L.E. Interleukin-36 cytokines may overcome microbial immune evasion strategies that inhibit interleukin-1 family signaling. *Sci. Signal.*, 2017, Vol. 10, no. 492, eaan3589. doi: 10.1126/scisignal.aan3589.

44. Johnston A., Xing X., Guzman A.M., Riblett M., Loyd C.M., Ward N.L., Wohn C., Prens E.P., Wang F., Maier L.E., Kang S., Voorhees J.J., Elder J.T., Gudjonsson J.E. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 2613-2622.

45. Liu H., Archer N.K., Dillen C.A., Wang Y., Ashbaugh A.G., Ortines R.V., Kao T., Lee S.K., Cai S.S., Miller R.J., Marchitto M.C., Zhang E., Riggins D.P., Stibitz S., Geha R.S., Miller L.S. *Staphylococcus aureus* epicutaneous exposure drives skin inflammation via IL-36-mediated T cell responses. *Cell Host Microbe*, 2017, Vol. 22, no. 5, pp. 653-666.e5.

46. Lowy F.D. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.*, 1998, Vol. 339, no. 8, pp. 520-532.

47. Medina-Contreras O., Harusato A., Nishio H., Flannigan K.L., Ngo V., Leoni G., Neumann P.A., Geem D., Lili L.N., Ramadas R.A., Chassaing B., Gewirtz A.T., Kohlmeier J.E., Parkos C.A., Towne J.E., Nusrat A., Denning T.L. Cutting edge: IL-36 receptor promotes resolution of intestinal damage. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 1, pp. 34-38.

48. Milora K.A., Uppalapati S.R., Sanmiguel J.C., Zou W., Jensen L.E. Interleukin-36 $\beta$  provides protection against HSV-1 infection, but does not modulate initiation of adaptive immune responses. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, p. 5799.

49. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 9, pp. 685-698.

50. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J., Fosheim G.E., McDougal L.K., Carey R.B., Talan D.A., EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 355, no. 7, pp. 666-674.

51. Mori K., Fujisawa T., Kusagaya H., Yamanaka K., Hashimoto D., Enomoto N., Inui N., Nakamura Y., Maekawa M., Suda T. Synergistic proinflammatory responses by IL-17A and tolllike receptor 3 in human airway epithelial cells. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0139491. doi: 10.1371/journal.pone.0139491.

52. Mulero J.J., Pace A.M., Nelken S.T., Loeb D.B., Correa T.R., Drmanac R., Ford J.F. IL1HY1: A novel interleukin-1 receptor antagonist gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, Vol. 263, no. 3, pp. 702-706.

53. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y., Oguma R., Wakabayashi S., Nygaard T., Saijo S., Inohara N., Otto M., Matsue H., Nunez G., Nakamura Y. *Staphylococcus aureus* virulent PSM $\alpha$  peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. *Cell Host Microbe*, 2017, Vol. 22, no. 5, pp. 667-677.e5.

54. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U., Ockenfels H.-M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Muller S., Orzechowski H.D., Rosumeck S., Schmid-Ott G., Weberschock T., Rzany B. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J. Dtsch Dermatol. Ges.*, 2012, Vol. 10, Suppl. 2, pp. S1-S95.

55. Nguyen T.T., Niyonsaba F., Ushio H., Akiyama T., Kiatsurayanon C., Smithrithee R., Ikeda S., Okumura K., Ogawa H. Interleukin-36 cytokines enhance the production of host defense peptides psoriasin and LL-37 by human keratinocytes through activation of MAPKs and NF- $\kappa$ B. *J. Dermatol. Sci.*, 2012, Vol. 68, no. 1, pp. 63-66.
56. Nograles K.E., Krueger J.G. Anti-cytokine therapies for psoriasis. *Exp. Cell Res.*, 2011, Vol. 317, no. 9, pp. 1293-1300.
57. Ortonne J., Chimenti S., Luger T., Puig L., Reid F., Trueb R.M. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2009, Vol. 23, no. 12, pp. 1435-1444.
58. Perera G.K., di Meglio P., Nestle F.O. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol.*, 2012, Vol. 7, pp. 385-422.
59. Pfaff C.M., Marquardt Y., Fietkau K., Baron J.M., Lüscher B. The psoriasis associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 15631. doi: 10.1038/s41598-017-15892-7.
60. Ramadas R.A., Ewart S.L., Medoff B.D., LeVine A.M. Interleukin-1 family member 9 stimulates chemokine production and neutrophil influx in mouse lungs. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, Vol. 44, no. 2, pp. 134-145.
61. Russell S.E., Horan R.M., Stefanska A.M., Carey A., Leon G., Aguilera M., Statovci D., Moran T., Fallon P.G., Shanahan F., Brint E.K., Melgar S., Hussey S., Walsh P.T. IL-36 $\alpha$  expression is elevated in ulcerative colitis and promotes colonic inflammation. *Mucosal Immunol.*, 2016, Vol. 9, no. 5, pp. 1193-1204.
62. Segre J.A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, pp. 1150-1158.
63. Suárez-Fariñas M., Ungar B., Correa da Rosa J., Ewald D.A., Rozenblit M., Gonzalez J., Xu H., Zheng X., Peng X., Estrada Y.D., Dillon S.R., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implications. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 135, no. 5, pp. 1218-1227.
64. Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E., Garaczi E., Shimada S., Stevens S.R., McCormick T.S., Cooper K.D. Dysfunctional blood and target tissue CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 1, pp. 164-173.
65. Swindell W.R., Beamer M.A., Sarkar M.K., Loftus S., Fullmer J., Xing X., Ward N.L., Tsoi L.C., Kahlenberg M.J., Liang Y., Gudjonsson J.E. RNA-Seq analysis of IL-1B and IL-36 responses in epidermal keratinocytes identifies a shared MyD88-dependent gene signature. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, p. 80.
66. Takaishi M., Satoh T., Akira S., Sano S. Regnase-1, an immunomodulator, limits the IL-36/IL-36R autostimulatory loop in keratinocytes to suppress skin inflammation. *J. Invest. Dermatol.*, 2018, Vol. 138, no. 6, pp. 1439-1442.
67. Tao X., Song Z., Wang C., Luo H., Luo Q., Lin X., Zhang L., Yin Y., Cao J. Interleukin 36 $\alpha$  attenuates sepsis by enhancing antibacterial functions of macrophages. *J. Infect. Dis.*, 2017, Vol. 215, no. 2, pp. 321-332.
68. Taylor S.L., Renshaw B.R., Garka K.E., Smith D.E., Sims J.E. Genomic organization of the interleukin-1 locus. *Genomics*, 2002, Vol. 79, no. 5, pp. 726-733.
69. Tortola L., Rosenwald E., Abel B., Blumberg H., Schäfer M., Coyle A.J., Renauld J.C., Werner S., Kisielow J., Kopf M. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 11, pp. 3965-3976.
70. Towne J.E., Garka K., Renshaw B.R., Virca G.D., Sims J.E. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappa B and MAPKs. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 14, pp. 13677-13688.
71. Towne J.E., Renshaw B.R., Douangpanya J., Lipsky B.P., Shen M., Gabel C.A., Sims J.E. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$ ) or antagonist (IL-36Ra) activity. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, no. 49, pp. 42594-42602.
72. Tsai Y.-C., Tsai T.-F. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: current evidence and clinical usefulness. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 2017, Vol. 9, no. 11, pp. 277-294.
73. van de Veerdonk F.L., Stoeckman A.K., Wu G., Boeckermann A.N., Azam T., Netea M.G., Joosten L.A., van der Meer J.W., Hao R., Kalabokis V., Dinarello C.A. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 8, pp. 3001-3005.
74. Verma A.H., Zafar H., Ponde N.O., Hepworth O.W., Sihra D., Aggor F.E., Ainscought J.S., Ho J., Richardson J.P., Coleman B.M., Hube B., Stacey M., McGeachy M.J., Naglik J.R., Gaffen S.L., Moyes D.L. IL-36 and IL-1/IL-17 drive immunity to oral candidiasis via parallel mechanisms. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 201, no. 2, pp. 627-634.
75. Vigne S., Palmer G., Lamacchia C., Martin P., Talabot-Ayer D., Rodriguez E., Ronchi F., Sallusto F., Dinh H., Sims J.E., Garbay C. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 22, pp. 5813-5823.



76. Vigne S., Palmer G., Martin P., Lamacchia C., Strebel D., Rodriguez E., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I., Ronchi F., Sallusto F., Sims J.E., Gabay C. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4<sup>+</sup> T cells. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 17, pp. 3478-3487.
77. Wang W., Yu X., Wu C., Jin H. IL-36 $\gamma$  inhibits differentiation and induces inflammation of keratinocyte via Wnt signaling pathway in psoriasis. *Int. J. Med. Sci.*, 2017, Vol. 14, no. 10, pp. 1002-1007.
78. Zaba L.C., Fuentes-Duculan J., Eungdamrong N.J., Abello M.V., Novitskaya I., Pierson K.C., Gonzalez J., Krueger J.G., Lowes M.A. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, Vol. 129, no. 1, pp. 79-88.
79. Zebrowska A., Wozniacka A., Juczynska K., Ociepa K., Waszczykowska E., Szymczak I., Pawliczak R. Correlation between IL36 $\alpha$  and IL17 and activity of the disease in selected autoimmune blistering diseases. *Mediators Inflamm.*, 2017, Vol. 2017, 8980534. doi: 10.1155/2017/8980534.

---

**Авторы:**

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

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

---

**Authors:**

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

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

---

Поступила 25.10.2019

Отправлена на доработку 20.11.2019

Принята к печати 03.12.2019

---

Received 25.10.2019

Revision received 20.11.2019

Accepted 03.12.2019