

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

Сенникова С. В.

Топтыгина А. П.^{1,4},

Колобов А. А.²

Симбирцев А. С.³

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора.

²ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.

³ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.

⁴Кафедра иммунологии Биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

CHANGES IN THE CAPILLARY AND VENOUS BLOOD CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH PSORIASIS DEPENDING ON THE TREATMENT

Sennikova S. V.^a

Toptygina A. P.^{a,d},

Kolobov A. A.^b,

Simbirtsev A. S.^c,

^aG.N.Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia.

^bInstitute of human hygiene, occupational pathology and ecology Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

^cState Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia.

^dChair of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University

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

сниженный уровень указанных цитокинов, в вене значимо снизился IL-6. Таким образом, метод определения профиля цитокинов капиллярной крови из зоны псориатического поражения можно использовать для мониторинга эффекта лечения у больных псориазом.

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

Abstract. Psoriasis is a chronic autoimmune skin disease involving T-cell immunity. The interleukin (IL)-23/IL-17/IL-22 cytokine axis is key in the immunopathogenesis of psoriasis. The role of the IL-36 subfamily regulating inflammation in the skin is shown. Topical preparations are used to treat psoriasis. Objective: to study changes in the cytokine profile of venous and capillary blood taken near the focus of psoriatic inflammation, depending on the treatment with topical preparations. 40 patients with psoriasis, mean age 43.7 years, were examined. Group 1a (20 people) received local treatment with mometasone, Group 1b (20 people) received topical gel containing IL-36 receptor antagonist. 20 healthy people, mean age 46.6 years, consisted the control group 2. Capillary blood was collected from a finger, in patients near the lesion 200 µl in a microvette with EDTA. Venous blood was taken from the cubital vein 3 ml into a vacuum tube with EDTA. The concentration of 15 cytokines in blood plasma was tested by the multiplex method (MagPix, BioRad, USA). The effectiveness of therapy was assessed using the PASI and DLQI indices. At the end of treatment (day 14), the PASI and DLQI indices significantly decreased in both groups. On the 28th day, the PASI index in Group 1a returned to its original level, in group 1b it remained steadily reduced. Before treatment, the levels of all cytokines except IL-10 in the capillary blood of patients with psoriasis were significantly increased compared to Group 2, and the levels of 5 cytokines were increased in the venous blood. After 14 days in Group 1a, the levels

of IL-1, IL-4, IL-6, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33 significantly decreased in capillary blood, and only IL-17F, IL-21, IL-33 and TNF in the venous blood. On the 28th day, the concentrations of almost all cytokines returned to their original level. In Group 1b, on the 14th day, the levels of IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33 significantly decreased in capillary blood, and in venous blood - IFN- γ , IL-21, IL-22, IL-23, IL-33. On the 28th day, the concentration continued to decrease, or the level of these cytokines remained reduced, and IL-6 significantly decreased in the vein. Thus, the method for determining the profile of capillary blood cytokines from the area of psoriatic lesions can be used to monitor the effect of treatment in patients with psoriasis.

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

1 Введение

2 Система цитокинов – универсальный язык межклеточного общения. Он
3 понятен не только всем клеткам иммунной системы, но также и
4 эпителиальным клеткам, эндотелию сосудов, фибробластам и многим другим
5 типам клеток. Воспалительная реакция сопровождается выраженными
6 изменениями цитокинового профиля. Псориаз – хроническое воспалительное
7 заболевание кожи, имеющее аутоиммунную природу с вовлечением,
8 преимущественно, Т-клеточного звена иммунитета, при котором изменения в
9 цитокиновом профиле достаточно хорошо изучены [5, 19]. На данный момент
10 считается доказанным, что цитокиновая ось интерлейкин (IL)-23/ IL-17/IL-22
11 является ключевой в иммунопатогенезе псориаза [20,24,25]. Однако этими
12 тремя интерлейкинами участие цитокиновой сети в развитии патологического
13 воспаления в коже при псориазе не исчерпывается. Например, была показана
14 роль системы про- и противовоспалительных цитокинов в развитии этого
15 заболевания [11]. Эти исследования послужили основанием для
16 использования антицитокиновых моноклональных антител для лечения
17 псориаза [6,23]. Относительно недавно была показана ключевая роль
18 подсемейства IL-36, включающего провоспалительные IL-36 α , IL-36 β и
19 особенно патогномичный для псориаза IL-36 γ , образующих петлю
20 положительной обратной связи, поддерживающую псориатическое
21 воспаление, и противовоспалительный рецепторный антагонист (IL-36Ra),
22 который блокирует рецептор для IL-36 и останавливает воспаление [14,30].
23 Показано, что мутации в IL-36Ra, подавляющие его активность, приводят к
24 крайне тяжелым генерализованным формам псориаза [16]. Считают, что
25 блокирование рецептора для IL-36 является перспективным направлением для
26 терапии этого заболевания [3,29,31]. Следует отметить, что сведения об
27 изменении концентрации цитокинов при псориазе получены из венозной
28 крови или при культивировании клеток из кожного биоптата. При этом
29 местные изменения в цитокиновом профиле непосредственно в зоне

30 псориатической бляшки нивелируются уровнем цитокинов в целом организме,
31 а культивирование клеток *in vitro* не вполне соответствует событиям *in vivo*.
32 Более того, взятие гистологического материала из псориатической бляшки
33 травматично и не может быть использовано для динамического наблюдения в
34 процессе лечения. Ранее нами было показано, что в капиллярной крови, взятой
35 рядом с очагом псориатического воспаления, выявляются более выраженные
36 отклонения от здорового контроля в концентрации большего числа цитокинов,
37 чем в венозной крови тех же пациентов [4]. Терапия антицитокиновыми
38 препаратами больных с псориазом также проводится системно. Помимо
39 терапевтического эффекта в очагах псориатического воспаления, такая
40 терапия нарушает регуляцию иммунитета в целом, затрудняя его защитные
41 функции [26]. Поэтому использование топических антицитокиновых
42 препаратов обладает рядом преимуществ.

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

47

48 **Материалы и методы**

49 В рамках простого сравнительного проспективного исследования были
50 обследованы 40 пациентов (29 мужчин и 11 женщин). Диагноз был установлен
51 согласно клинико-anamnestическим критериям Российских клинических
52 рекомендаций по диагностике и лечению псориаза. Критериями включения в
53 исследование были: клинически подтвержденный псориаз, прогрессирующая
54 стадия легкой и средней степени тяжести, возраст 18-70 лет. Средний возраст
55 составил $43,7 \pm 2,33$ года. Для оценки эффективности терапии использовали
56 индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). При этом степень
57 выраженности симптомов и площадь поражения оценивается врачом в баллах,
58 затем баллы суммируются. Также использовали Дерматологический индекс

59 качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index), оценку влияния
60 заболевания на качество жизни проводит сам пациент и результат также
61 выражается в баллах. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых
62 взрослых, (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст $46,6 \pm 2,38$ года.
63 Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 52 от
64 29.01.2020), обследованные подписывали информированное согласие. Группа
65 пациентов была разделена на две подгруппы. Пациенты группы 1а (20
66 человек) получали стандартную терапию: 0,1% крема мометазона локально на
67 очаги поражения 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. За период применения
68 препарата было выявлено 1 нежелательное явление в виде чувства жжения в
69 месте нанесения в момент первого применения препарата, самопроизвольно
70 исчезнувшее в течение 30 минут и более не возникавшее при повторном
71 нанесении препарата. У пациентов группы 1б (20 человек) была выявлена
72 стойкая резистентность к предшествующей терапии топическими
73 глюкокортикоидными препаратами. В качестве нового терапевтического
74 подхода предложен гель, содержащий 0,4% рекомбинантного IL-36Ra (RAIL-
75 36 гель). Аппликация производилась локально на очаги поражения 1 раз в
76 сутки на протяжении 14 дней. Гель разработан и предоставлен для
77 исследования ФГУП «Государственный Научно-исследовательский институт
78 особо чистых биопрепаратов» ФМБА. Никаких нежелательных явлений за
79 период применения препарата выявлено не было. Пациенты оценивали
80 нанесение препарата как комфортное. Препарат быстро впитывался в кожу, не
81 оставлял следов, не имел неприятного запаха.

82 Капиллярную кровь брали из пальца кисти у здоровых однократно, а у
83 больных псориазом вблизи очага с клиническими проявлениями до лечения,
84 на 14-ый и 28-ой день в объеме 200 мкл в микровету (Microvette 200 K3 EDTA).
85 Венозную кровь из локтевой вены брали в те же сроки в вакуумную пробирку
86 с ЭДТА в объеме 3 мл. Плазму крови получали путем отстаивания проб крови,
87 разливали по 50 мкл в пробирки типа Эппендорф, замораживали и хранили

88 при -30°C . Цитокины в плазме крови (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F,
89 IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, IFN- γ , TNF) определяли мультиплексным
90 методом (MagPlex, BioRad, США) с использованием коммерческих тест-систем
91 Th17-Plex, согласно инструкции производителя.

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

98

99 **Результаты**

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

116 использовании геля RAIL-36 отмечается пролонгированный результат,
117 сохраняющийся, по крайней мере, 2 недели.

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

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

136 На рисунке 1 представлены изменения концентраций цитокинов-
137 маркеров основных субпопуляций CD4⁺T-клеток. Из рисунка видно, что
138 цитокины-маркеры основных субпопуляций T-хелперов реагировали на
139 проводимое лечение. Однако в венозной крови группы 1а (см. рисунок 1Б)
140 отмечалось значимое снижение только IL-21 (цитокин-маркер Tfh) с
141 $13,78 \pm 1,22$ до $5,49 \pm 0,51$ пг/мл на 14 день от начала лечения, но спустя 2 недели
142 уровень этого цитокина резко поднялся до $19,15 \pm 1,77$ пг/мл, превысив и без
143 того повышенный исходный уровень. В капиллярной крови группы 1а (см.
144 рисунок 1А) было выявлено больше изменений. Так на 14-й день (завершение

145 терапии) выявлено значимое снижение IL-21 (Tfh) с $55,68 \pm 5,15$ до $29,79 \pm 3,01$
146 пг/мл и IL-22 (Th22) с $13,19 \pm 1,11$ до $6,99 \pm 0,64$ пг/мл, но через 2 недели после
147 завершения лечения уровни этих цитокинов вновь вернулись к исходно
148 повышенному уровню. IL-23 (Th17) снизился с $26,71 \pm 2,32$ до $14,92 \pm 1,31$ пг/мл
149 и оставался на этом уровне спустя 2 недели, тогда как IL-17A, также
150 продуцируемый Th17 оставался без изменений повышенным. IL4 (Th2),
151 значимо снизился только к 28 дню с $15,40 \pm 1,47$ пг/мл до $8,93 \pm 0,88$ пг/мл ($p <$
152 $0,05$). Уровень IL-10 никак не реагировал на проводимое лечение ни в
153 капиллярной, ни в венозной крови.

154 В крови пациентов группы 1б также были выявлены значимые
155 изменения цитокинового профиля. Так в капиллярной крови (см. рисунок 1В)
156 на 14-й день (окончание терапии) значимо снизился IFN- γ (Th1) с $15,23 \pm 1,33$
157 пг/мл до $10,96 \pm 0,97$ пг/мл и продолжал оставаться неотличимым от уровня
158 группы здоровых на 28-й день ($9,34 \pm 0,91$ пг/мл). Аналогично уровень IL-23
159 (Th17) значимо снизился на 14-й день с $22,69 \pm 2,01$ пг/мл до $14,83 \pm 1,26$ пг/мл
160 и продолжал снижаться, достигнув на 28-й день уровня $10,18 \pm 0,99$ пг/мл ($p <$
161 $0,05$), хотя все еще превышал значимо уровень контрольной группы ($p < 0,05$).
162 Тогда как концентрация IL-17A, другого цитокина субпопуляции Th17,
163 значимо не менялась и не отличалась от контрольного уровня. В то же время
164 концентрация IL-21 (Tfh) значимо прогрессивно снижалась с $40,04 \pm 4,12$ пг/мл
165 до $28,44 \pm 2,73$ пг/мл на 14-й день и до $16,92 \pm 1,53$ пг/мл на 28-й день ($p < 0,05$),
166 хотя все еще значимо превышала соответствующий параметр здоровой
167 группы. Цитокины IL-4 (Th2) и IL-22 (Th22) также снижались под действием
168 терапии, достигая к 28-му дню значимых различий: $8,63 \pm 0,82$ пг/мл и
169 $7,04 \pm 0,66$ пг/мл по сравнению с исходным уровнем $12,59 \pm 1,22$ пг/мл и
170 $11,34 \pm 1,02$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Важно, что уровень IL-10
171 (цитокин-маркер Treg) не менялась в процессе лечения и не отличалась от
172 уровня в контрольной группе. В венозной крови (см. рисунок 1Г)
173 концентрация IFN- γ значимо снизилась на 14-й день с $9,33 \pm 0,91$ пг/мл до

174 6,52±0,63 пг/мл и на 28-й день до 5,64±0,54 пг/мл, что было даже значимо ниже
175 уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень IL-23 значимо снизился с
176 10,87±1,09 пг/мл на 14-й день до 8,44±0,82 пг/мл, а на 28-й день до 7,01±0,69
177 пг/мл, что значимо не отличалось от соответствующего показателя группы
178 здоровых. Концентрация IL-21 значимо снизилась с 14,06±1,34 пг/мл до
179 5,49±0,52 пг/мл на 14-й день и оставался на уровне 5,43±0,51 пг/мл на 28-й
180 день наблюдения, что было значимо ниже контрольного уровня ($p < 0,05$). IL-
181 22 также значимо снизился ниже контрольного уровня на 14-й день до
182 1,66±0,15 пг/мл и на 28-й день – 1,63±0,15 пг/мл ($p < 0,05$). Концентрация IL-4
183 не менялась в результате лечения, оставаясь повышенной ($p < 0,05$). Уровни
184 IL-17A и IL-10 также не менялись по результатам лечения, не отличаясь от
185 контрольной группы.

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

202 3,69±0,31 пг/мл, значительно отличаясь от исходного, но все еще значимо
203 превышая здоровый уровень ($p < 0,05$).

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

215 На рисунке 3 представлены цитокины, участвующие в защите эпителия.
216 Показано, что в группе 1а в капиллярной крови (см. рис. 3А) на 14-й день
217 отмечено значимое снижение концентрации IL-25 и IL-33 с 4,68±0,43 пг/мл до
218 2,69±0,24 пг/мл и с 44,19±4,12 пг/мл до 22,59±2,08 пг/мл, соответственно.
219 Достигнутые уровни значимо не отличались от соответствующих параметров
220 контрольной группы. Однако спустя 2 недели после лечения уровни этих
221 цитокинов вновь поднялись до 6,47±0,59 пг/мл и 46,07±4,41 пг/мл, значимо не
222 отличаясь от исходного уровня. Интересно, что эти цитокины выделяют
223 поврежденные эпителиальные клетки. В то же время цитокин IL-17F, который
224 относится к цитокинам Th17, но отвечающий также за защиту эпителиальных
225 клеток от инфекций, оставался повышенным, не реагируя на лечение. В
226 венозной крови (см. рис. 3Б) обнаружено, напротив, значимое ($p < 0,05$)
227 снижение концентрации IL-17F с 9,38±1,01 пг/мл до 4,97±0,51 пг/мл на 14-й
228 день и 5,57 ±0,52 пг/мл на 28-й день наблюдения, что было значимо ниже
229 уровня контрольной группы ($p < 0,05$). Также выявлено значимое снижение
230 концентрации IL-33 на 14-й день с 20,93±1,97 пг/мл до 14,03±1,16 пг/мл и

231 подъем до $16,58 \pm 1,49$ пг/мл на 28-й день, что значимо не отличалось от
232 контрольного уровня. Концентрация IL-25 значимо не менялась в ответ на
233 лечение и не отличалась от уровня контрольной группы.

234 В группе 1б концентрация IL-25 в капиллярной крови значимо снизилась
235 с $4,49 \pm 0,33$ пг/мл до $2,87 \pm 0,27$ пг/мл и $2,29 \pm 0,21$ пг/мл на 14-й и 28-й день
236 наблюдений соответственно (см. рис. 3В), тогда как в венозной крови уровень
237 этого цитокина не отличался от показателя здоровой группы и не менялся в
238 процессе лечения (см. рис. 3Г). Концентрация IL-33 прогрессивно снижалась
239 в капиллярной крови с $50,56 \pm 4,78$ пг/мл до $34,24 \pm 3,05$ пг/мл на 14-й день и до
240 $28,15 \pm 2,31$ пг/мл на 28-й день, но все еще не достигая уровня контрольной
241 группы ($p < 0,05$). Тогда как уровень этого цитокина в венозной крови значимо
242 снижался с $21,26 \pm 1,82$ пг/мл до $14,83 \pm 1,11$ пг/мл на 14-й день и до $9,29 \pm 1,01$
243 пг/мл, что было даже значимо ниже соответствующего уровня группы
244 здоровых ($p < 0,05$). Уровень IL-17F в капиллярной крови также снижался с
245 $25,23 \pm 2,34$ пг/мл, достигая к 28-му дню значимых различий ($19,69 \pm 1,93$ пг/мл),
246 $p < 0,05$. В то же время в венозной крови концентрация IL-17F значимо не
247 отличалась от контрольной группы и не менялась в процессе лечения.

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

254

255 **Обсуждение**

256 Оценивая эффективность лечения по изменениям индекса PASI, хорошо
257 видно, что оба препарата приводили к снижению выраженности симптомов
258 заболевания на момент окончания лечения, но спустя 2 недели после отмены
259 препаратов в группе 1а уровень индекса практически возвращался к

260 исходному, тогда как в группе 1б сниженный уровень индекса сохранялся
261 спустя 2 недели после отмены препарата. По оценке самими больными индекс
262 качества жизни (чем ниже, тем лучше) DLQI снизился в группе 1а в 1,24 раза,
263 а в группе 1б – в 2,57 раз. Это свидетельствует о лучшей оценке пациентами
264 полученного эффекта в группе 1б, по сравнению с группой 1а.

265 Сопоставляя результаты лечения больных псориазом по данным,
266 полученным в капиллярной и венозной крови, установили, что в капиллярной
267 крови изменения касались большего количества цитокинов, чем в венозной
268 крови. В группе 1а в капиллярной крови на момент окончания лечения (14
269 дней) обнаружены значимые снижения концентрации цитокинов-маркеров
270 основных субпопуляций хелперов IL-4(Th2), IL-21(Tfh), IL-22(Th22), IL23
271 (Th17), а в вене – только IL-21. Учитывая вовлеченность этих субпопуляций и
272 цитокинов в иммунопатогенез псориаза, такое снижение активности следует
273 расценивать как положительный терапевтический эффект [18]. Однако спустя
274 2 недели после окончания лечения концентрации большинства этих цитокинов
275 вернулись вновь к исходному уровню. Уровни провоспалительных цитокинов
276 IL-1 β и IL-6 в капиллярной крови продемонстрировали аналогичную
277 динамику: снизились на 14-й день и вернулись к исходному на 28-й день
278 исследования. Цитокины, вырабатываемые поврежденными кератиноцитами
279 IL-25 и IL-33 в капиллярной крови также снижались в конце лечения и
280 поднимались спустя 2 недели. Эти результаты хорошо коррелируют с
281 клинической оценкой результатов лечения по индексам PASI и DLQI.
282 Аналогичные результаты при лечении пациентов с псориазом топическими
283 глюкокортикоидами были получены ранее. Так было показано, что в
284 результате терапии топическими глюкокортикостероидами снижается
285 продукция таких цитокинов, как IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12,
286 TNF [10]. К сожалению, эффект глюкокортикоидных гормонов при лечении
287 псориаза непродолжителен, что было показано рядом исследователей [2,13,
288 28].

289 В группе 1б в капиллярной крови в результате лечения наблюдались
290 значимые снижения цитокинов-маркеров IFN- γ (Th1), IL-4(Th2), IL-21(Tfh),
291 IL-22(Th22), IL23 (Th17), в венозной крови также были снижены все
292 перечисленные цитокины, кроме IL-4. Важно, что это снижение наблюдалось
293 на момент окончания лечения (14-й день), и сохранялось спустя 2 недели после
294 лечения. Снижение концентраций основных цитокинов-маркеров
295 субпопуляций Т-клеток, вовлеченных в псориатическое воспаление [12],
296 несомненно, следует расценивать как положительный терапевтический
297 эффект, пролонгированный, по крайней мере, на 2 недели после окончания
298 лечения. Провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-6 также были снижены на
299 14-й и 28-й день наблюдения, как и маркеры поражения кератиноцитов (IL-25
300 и IL-33). При сопоставлении изменений концентраций цитокинов в группе 1б
301 с клинической картиной по индексам PASI и DLQI выявлено, что эти индексы
302 значимо снижались на 14-й день и оставались на этом уровне спустя 2 недели,
303 синхронно с изменением цитокинового профиля.

304 Интересные результаты были получены для цитокинов, которые не
305 рассматривались ранее как важные игроки в иммунопатогенезе псориаза. Так
306 известно, что в зоне псориатического воспаления уровень IL-25 превышает
307 соответствующий уровень в здоровой коже, особенно в базальном и
308 супрабазальном слое эпидермиса. Этот цитокин стимулировал M2 макрофаги
309 для привлечения нейтрофилов, формирующих микроабсцессы Мунро [27].
310 Также в сыворотке венозной крови больных псориазом было показано
311 повышение уровня IL-33, по сравнению с контролем, а при лечении
312 метотрексатом на фоне улучшения состояния кожи этот уровень снижался
313 [9,21]. Эти данные, несомненно, свидетельствуют о том, что IL-25 и IL-33
314 вовлечены в иммунопатогенез псориаза, однако считают, что у этих цитокинов
315 разная роль. Если IL-25 активно участвует в остром воспалении и
316 формировании псориатического воспаления, то у IL-33, скорее, протективная
317 роль [8]. Снижение изначально повышенных концентраций этих цитокинов в

318 капиллярной крови в зоне псориатического воспаления является признаком
319 положительного эффекта проводимой терапии: снижение уровня IL-25
320 говорит о снижении активности псориатического воспаления, а снижение IL-
321 33 свидетельствует об уменьшении повреждения кератиноцитов. Интересно,
322 что уровень IL-31, который считают ответственным за чувство зуда при
323 атопическом дерматите, никак не менялся в процессе лечения. Показано, что
324 при псориазе выраженность зуда не связана с уровнем IL-31, и его роль,
325 видимо, иная, чем при атопическом дерматите, в то же время полагают, что
326 зуд при псориазе обусловлен повышенным уровнем IL-33 [7].

327 Известно, что гиперпродукция IL-36 у больных псориазом [15] или
328 недостаточная эффективность его рецепторного антагониста [16] формируют
329 петлю обратной положительной связи, которая поддерживает ось IL-17 / IL-23
330 / IL-22 и способствует воспалению кожи при псориазе, но и сами цитокины
331 IL-17 / IL-23 и их биологическое действие индуцируется IL-36 [22].
332 Использование для терапии псориаза геля RAIL-36, содержащего
333 рекомбинантный рецепторный антагонист IL-36, который является
334 естественным блокатором рецептора для IL-36 и разрывает эту петлю,
335 поддерживающую псориатическое воспаление, приводит к нормализации
336 цитокинового профиля и разрешению воспаления [1, 17].

337 Исходя из изложенного, можно заключить, что исследование
338 капиллярной крови, взятой близко к очагу псориатического поражения кожи
339 более информативно, чем венозной крови. Предложенный нами метод
340 определения профиля цитокинов капиллярной крови из зоны псориатического
341 поражения можно использовать для мониторинга эффекта лечения у больных
342 псориазом. Он существенно менее травматичный, чем гистологический метод
343 взятия кожного биоптата и более информативный, чем исследование венозной
344 крови. Выявленные отклонения в цитокиновом профиле капиллярной крови из
345 зоны псориатического воспаления отражают особенности иммунопатогенеза
346 псориаза на местном уровне и хорошо коррелируют с ранее описанными

347 характеристиками воспаления в псориатической бляшке. Оба исследованных
348 препарата пригодны для лечения псориаза, однако необходимы
349 дополнительные исследования для подбора наиболее эффективных схем
350 терапии.

РИСУНКИ

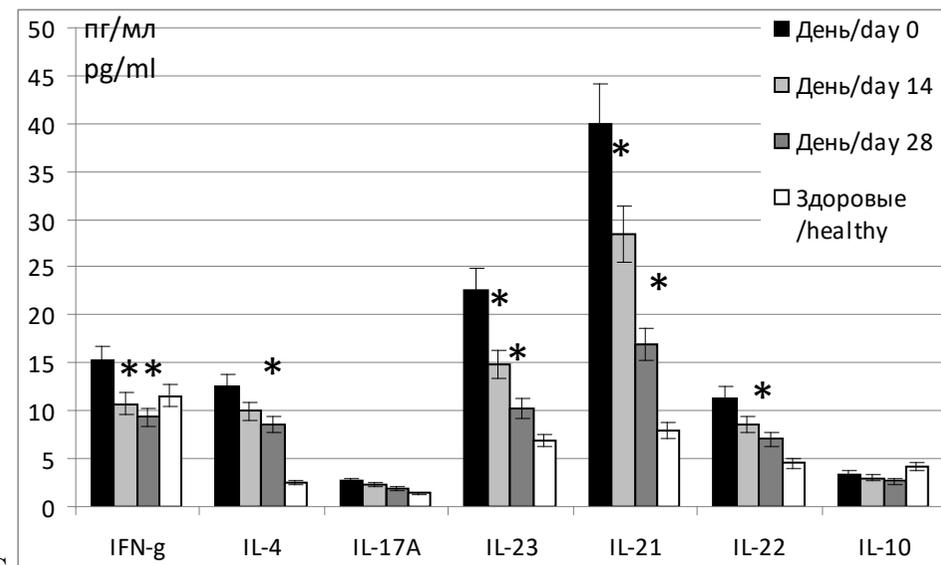
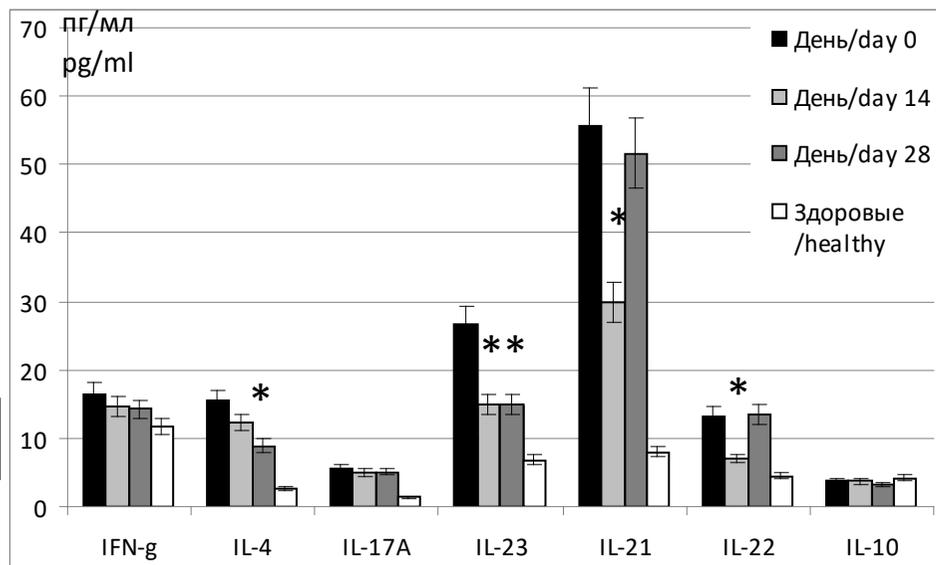


Рисунок 1

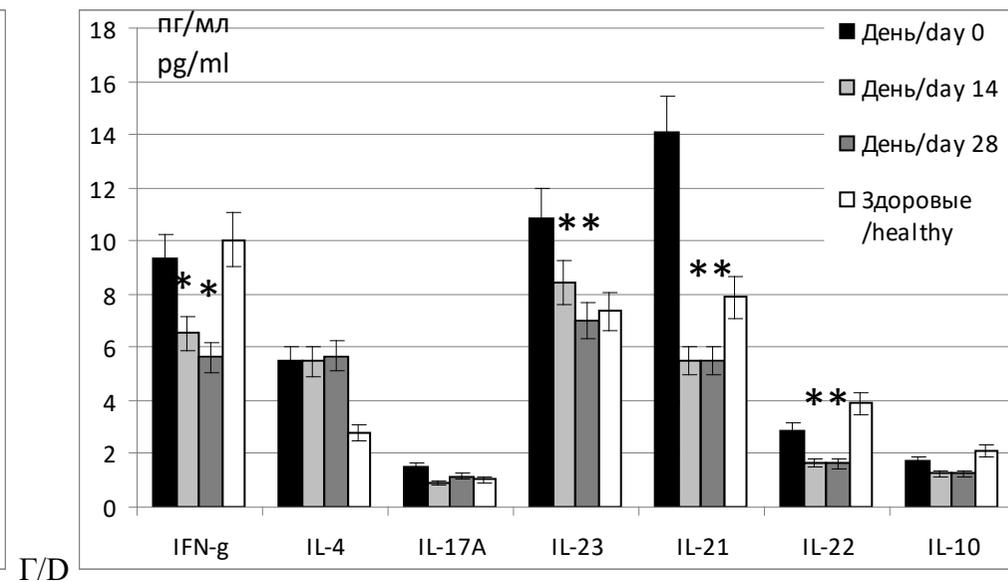
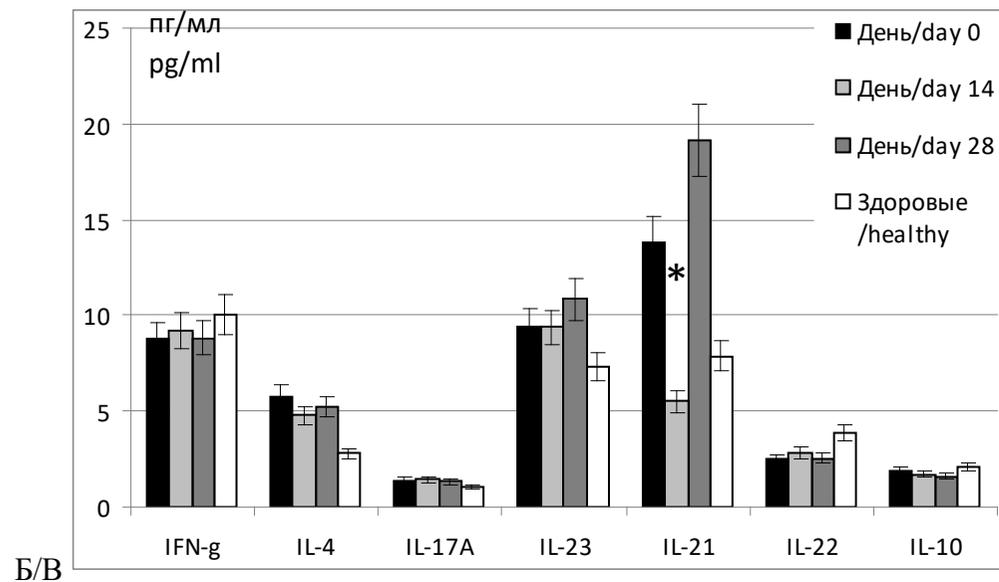


Рисунок 2

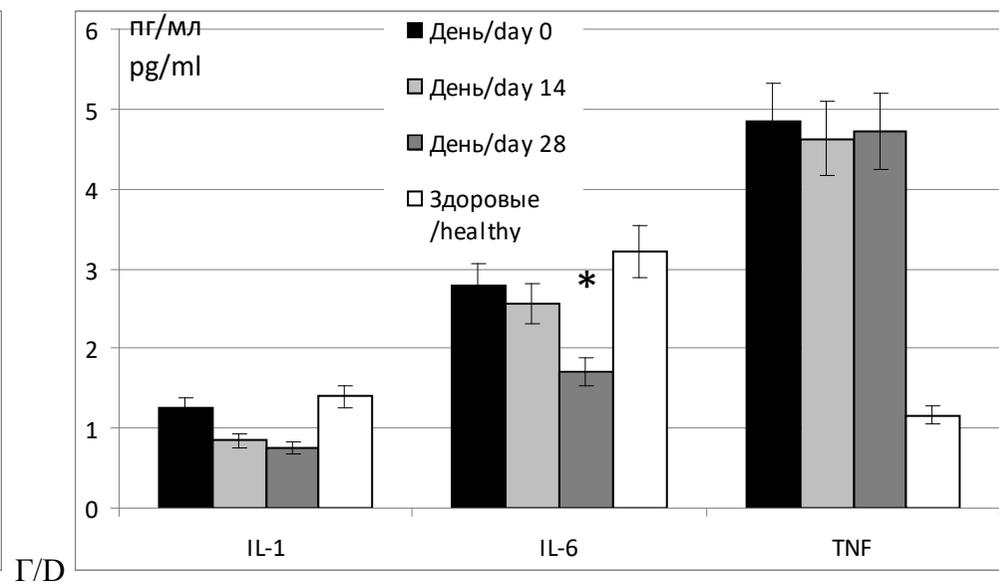
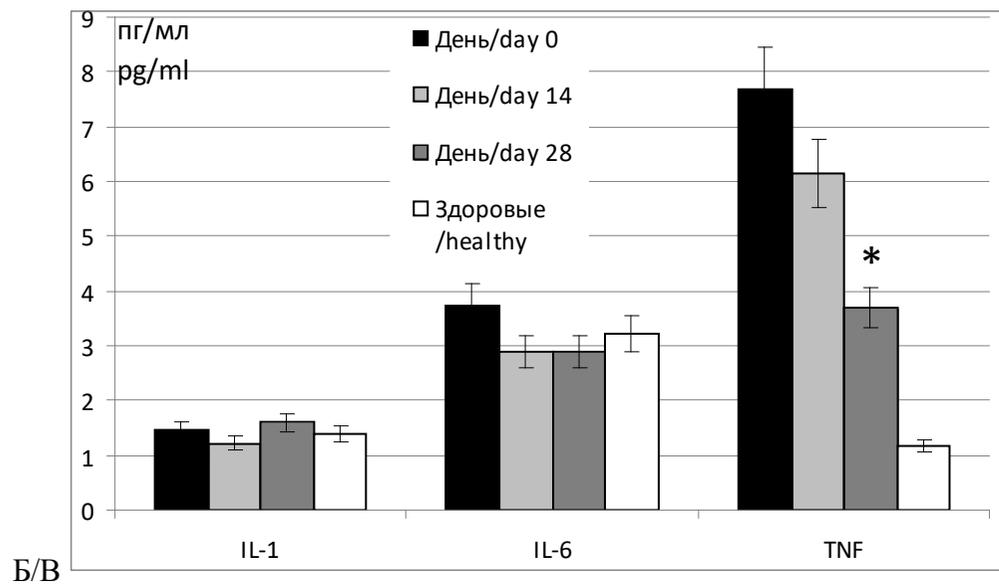
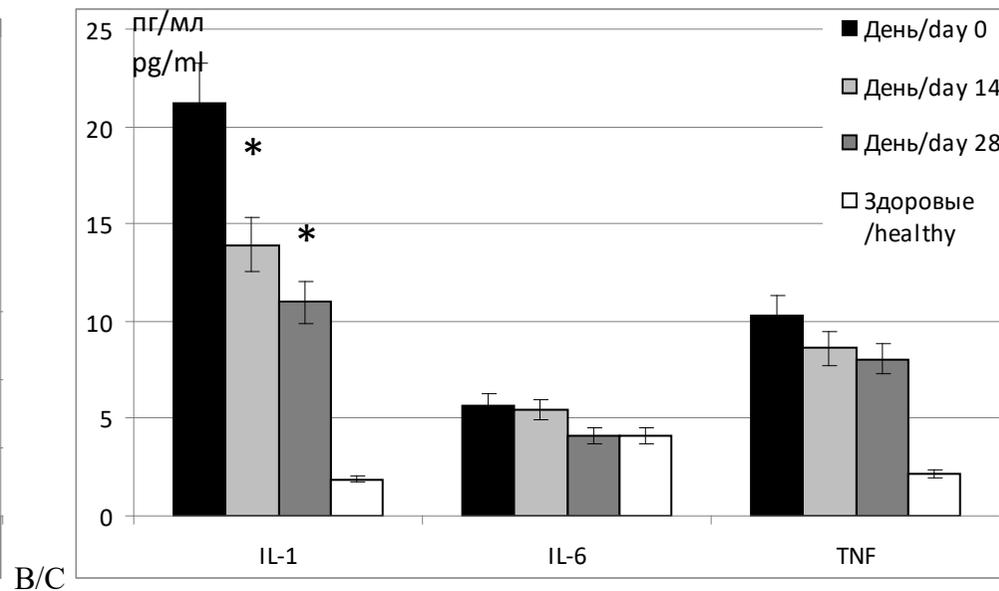
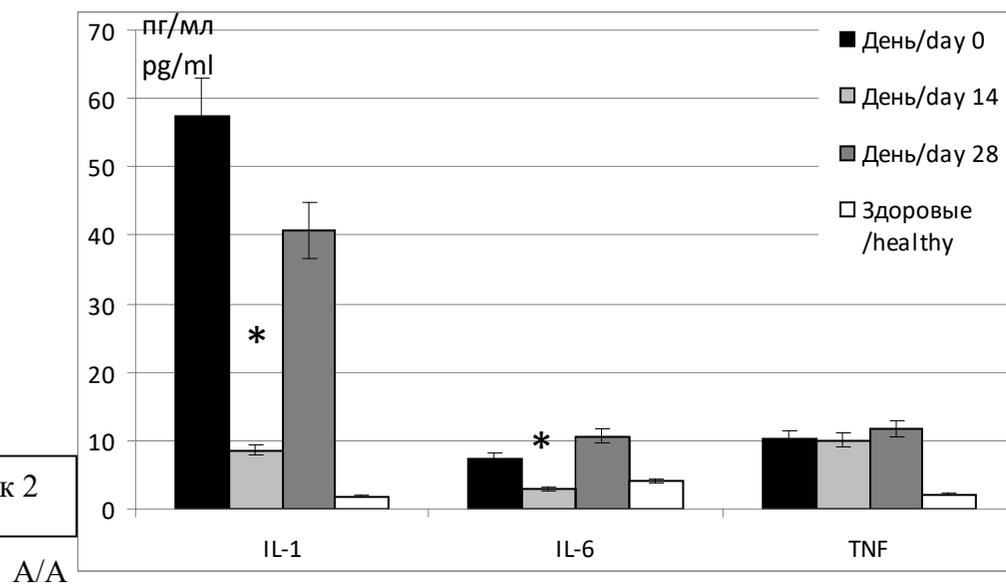


Рисунок 3

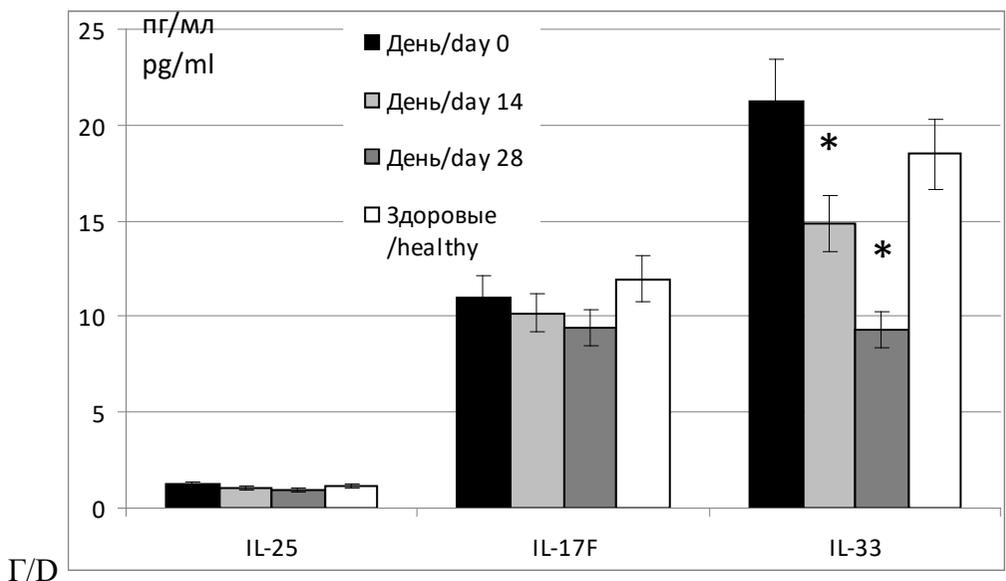
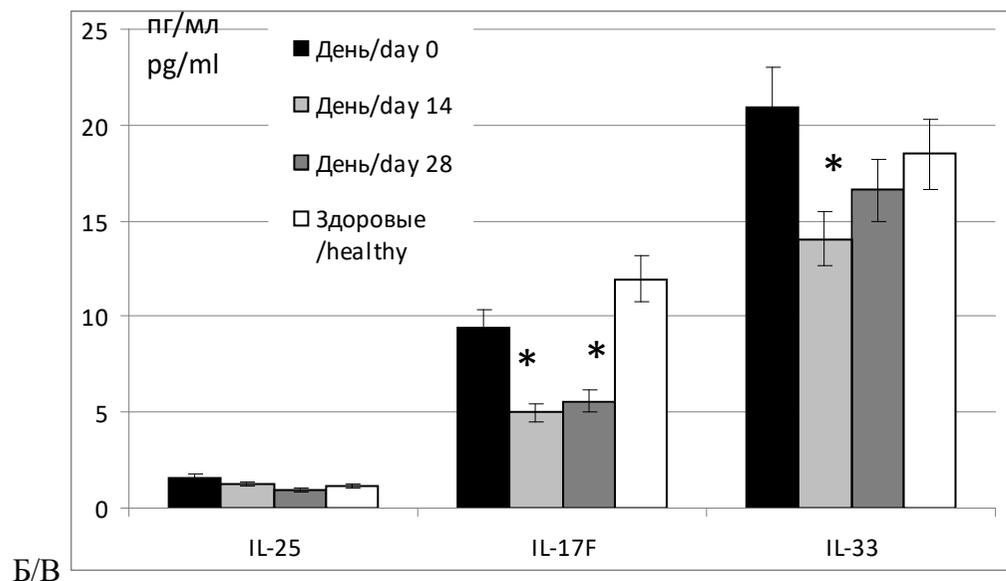
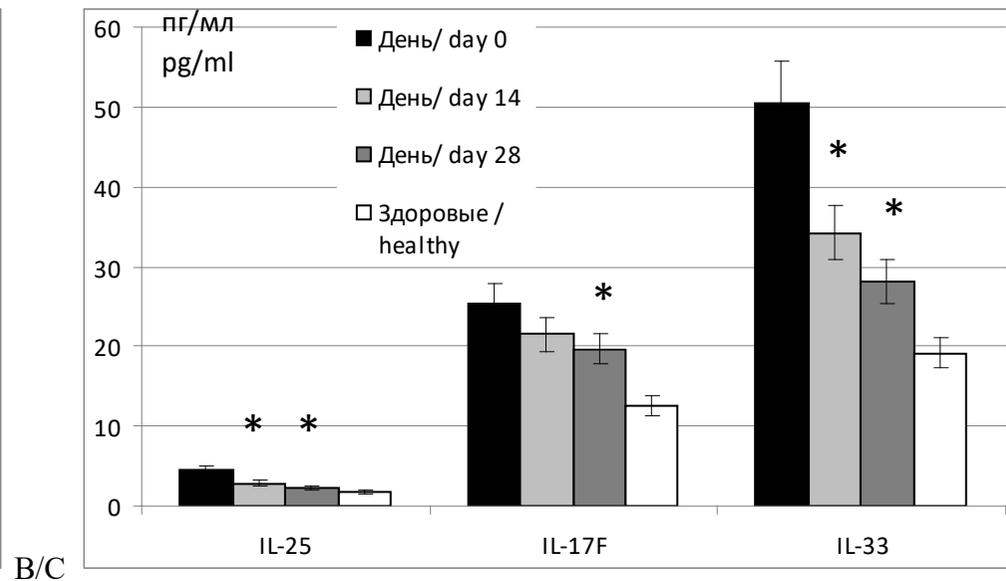
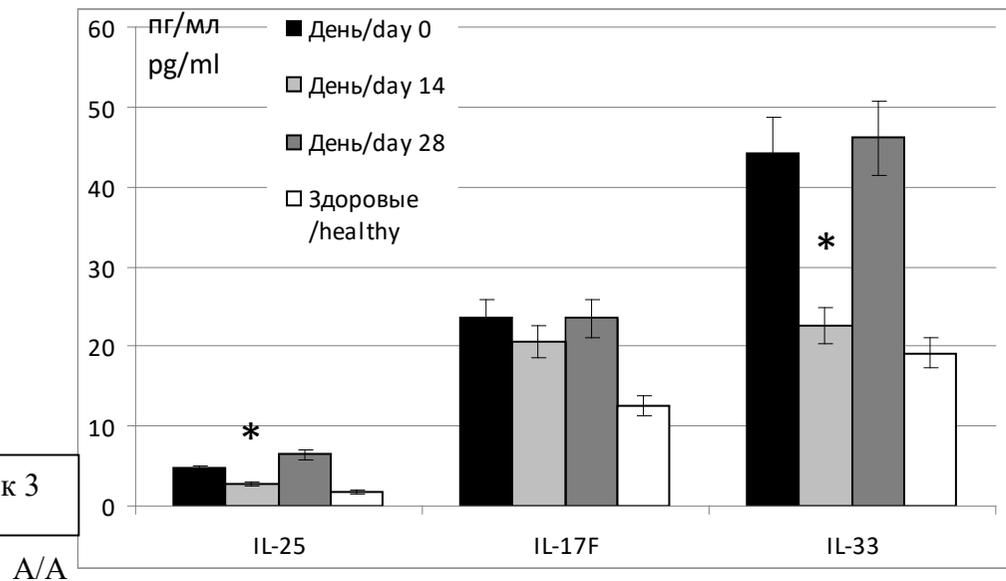
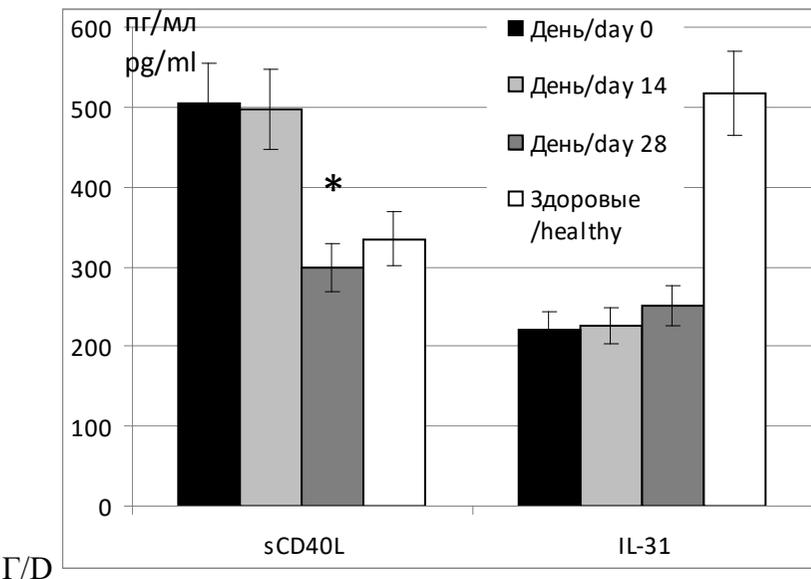
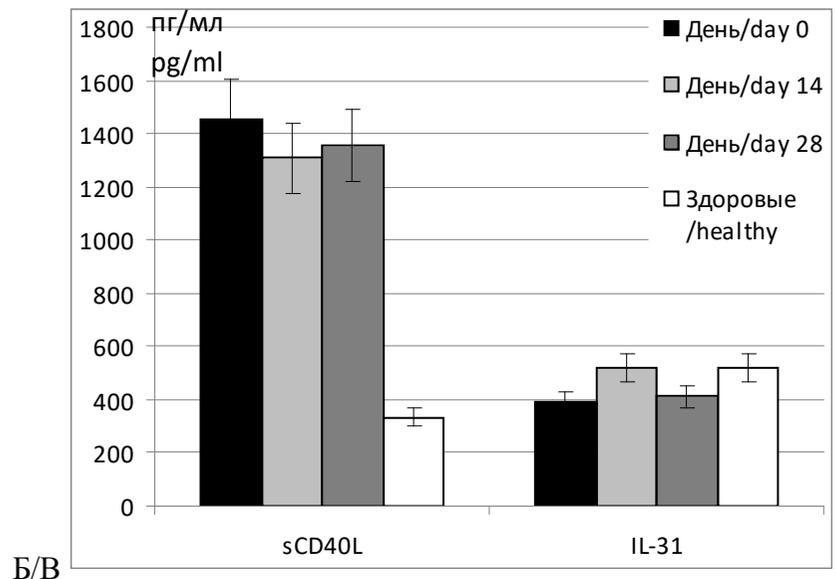
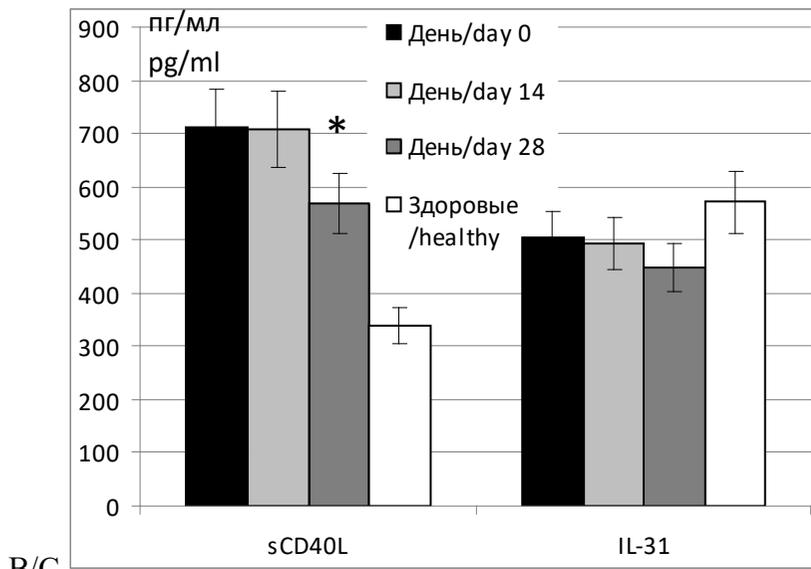
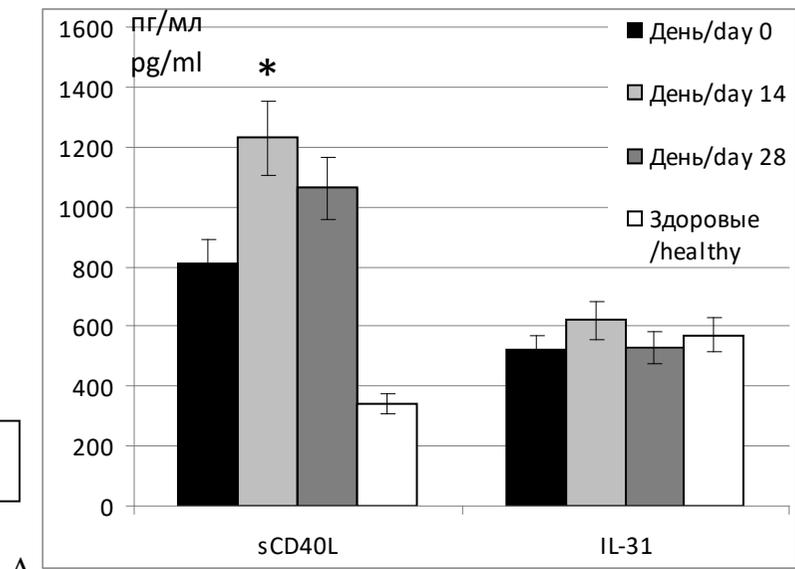


Рисунок 4



ПОДПИСИ К РИСУНКАМ

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

- А. Группа 1а, капиллярная кровь
- Б. Группа 1а, венозная кровь
- В. Группа 1б, капиллярная кровь
- Г. Группа 1б, венозная кровь

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

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

Рисунок 2 Динамика концентраций провоспалительных цитокинов в зависимости от лечения.

- А. Группа 1а, капиллярная кровь
- Б. Группа 1а, венозная кровь
- В. Группа 1б, капиллярная кровь
- Г. Группа 1б, венозная кровь

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

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

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

- А. Группа 1а, капиллярная кровь
- Б. Группа 1а, венозная кровь
- В. Группа 1б, капиллярная кровь
- Г. Группа 1б, венозная кровь

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

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

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

- А. Группа 1а, капиллярная кровь
- Б. Группа 1а, венозная кровь
- В. Группа 1б, капиллярная кровь
- Г. Группа 1б, венозная кровь

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

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

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1 Изменение индекса PASI в процессе лечения (M±SE)
Table 1 Change in the PASI index during treatment (M±SE)

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

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем
Note. * - $p < 0.05$ compared to the baseline

Таблица 2 Изменение индекса качества жизни DLQI (M±SE)**Table 2 Change in the quality-of-life index DLQI (M±SE)**

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

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

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

Таблица 3 Цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови здоровых и больных псориазом (пг/мл).**Table 3 Cytokine profile in venous and capillary blood of healthy people and patients with psoriasis (pg/ml).**

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

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

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

МЕТАДАННЫЕ

Автор, ответственный за переписку:

Топтыгина Анна Павловна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов; профессор кафедры иммунологии	Toptygina Anna P., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Head of Laboratory of Cytokines; Professor of the Chair of Immunology
ФБУН «Московский научно- исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора; Кафедра иммунологии Биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»	G.N.Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia; Chair of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова 10, МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, Топтыгиной А.П.	10 Admiral Makarov Street, Moscow, 125212, Russia
Тел: +7(495) 452-18-01, Факс: +7(495) 452-18-30 E-mail: toptyginaanna@rambler.ru	Phone: +7(495) 452-18-01, Fax: +7(495) 452-18-30 E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Соавторы:

Сенникова С.В. – аспирант ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: drsennikova@mail.ru	Sennikova S.V. PhD Student, Laboratory of Cytokines, of the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia.
Колобов А. А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории химии пептидов ФГУП «Научно- исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alexey.kolobov.spb@gmail.com 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. 93	Kolobov A.A. PhD, Senior Research Associate of Laboratory of peptide chemistry, Institute of human hygiene, occupational pathology and ecology, Saint-Petersburg, Russia. Leningrad region, Vsevolzhsky district, urban settlement Kuzmolovsky, Art. Kapitolovo, bldg. 93, 188663, Russia.
Симбирцев А.С. - д.м.н., профессор, член корр. РАН, научный руководитель института ФГУП	Simbirtsev A.S. , PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member,

«Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия. 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7 E-mail: simbas@mail.ru	Russian Academy of Sciences, scientific director of the institute State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia. 7 Pudozhskaya Street, Saint-Petersburg, 197110, Russia
--	---

Изменение цитокинового профиля капиллярной и венозной крови больных псориазом в зависимости от лечения.

13 страниц текста, 3 таблицы, 4 рисунка.

Статья направлена для раздела «Оригинальные статьи».

Работа отправлена 12.10.2022

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

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

CHANGES IN THE CAPILLARY AND VENOUS BLOOD CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH PSORIASIS DEPENDING ON THE TREATMENT

Сенникова Светлана Валерьевна¹, аспирант лаборатории цитокинов.
Sennikova Svetlana V.^a - PhD Student, Laboratory of Cytokines

Топтыгина Анна Павловна^{1,4}, д.м.н., главный научный сотрудник,
руководитель лаборатории цитокинов; профессор кафедры иммунологии.
Toptygina Anna P.^{a,d}, PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Head of
Laboratory of Cytokines; Professor Chair of Immunology.

Колобов Алексей Александрович², к.б.н., старший научный сотрудник
лаборатории химии пептидов
Kolobov Alexey A^b, PhD, Senior Research Associate of Laboratory of peptide
chemistry

Симбирцев Андрей Семенович³, д.м.н., профессор, член корр. РАН, научный
руководитель института
Simbirtsev Andrey S.^c, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences, scientific director of the institute

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и
микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора.

^aG.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
Moscow, Russia.

²ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и
экологии человека» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.

^bInstitute of human hygiene, occupational pathology and ecology Federal Medical-
Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

³ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых
биопрепаратов» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.

^cState Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological
Agency, Saint-Petersburg, Russia.

⁴Кафедра иммунологии Биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский
государственный университет им. М.В. Ломоносова».

^dChair of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University.
Medical Immunology (Russia)

Краткое название статьи: **Динамика цитокинов при лечении псориаза.**
Cytokines dynamics in psoriasis treatment

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

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

Адрес для переписки: 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова 10, МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, Топтыгиной А.П. Тел.: +7(495) 452-18-01, моб.: +7(916)389-66-04; Факс: +7(495) 452-18-30
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence: Toptygina Anna P.
G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, Russia, Moscow, Admiral Makarov str., 10.
Phone: +7(495)452-18-01
Fax: +7(495) 452-18-30
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ ссылок и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Интернет-адрес цитируемой статьи
1	Колобов А.А., Сазонова Т.А., Александров Г.В., Петров А.В. Модель псориазоподобного поражения кожи у мышей при внутрикожном введении рекомбинантного ИЛ-36γ человека. // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13(22), №2. – С.807-809.	Kolobov A.A., Sazonova T.A., Alexandrov G.N., Petrov A.V. The model of psoriasiform dermatitis in mice induced by intradermal administration of recombinant human IL-36γ. <i>Russian immunological journal / Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal, Vol. 13(22), no 2, pp.807-809.</i>	doi: 10.31857/S102872210006690-4
2	Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Кохан М.М., Зильберберг Н.В., Топычканова Е.П., Ку克林 И.А., Киселева Н.В. Оптимизация терапии больных вульгарным псориазом с учетом нарушений липидного обмена и коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Учебное пособие / Екатеринбург, 2014. – 18с.	Kungurov N.V., Filimonkova N.N., Kokhan M.M., Zilberberg N.V., Topychkanova E.P., Kuklin I.A., Kiseleva N.V. Optimization of therapy in patients with psoriasis vulgaris, taking into account lipid metabolism disorders and comorbid cardiovascular pathology. <i>Textbook / Yekaterinburg, 2014. – 18p.</i>	ISBN: 978-5-89516-236-1
3	Сенникова С.В., Топтыгина А.П. Семейство интерлейкина 36 как новый регулятор воспалительного ответа в	Sennikova S.V., Toptygina A.P. Interleukin-36 family as a	doi: 10.15789/1563-0625-IFA-1880

	барьерных тканях. //Медицинская иммунология, 2020. Т.22, №1. С.49-60.	novel regulator of inflammation in the barrier tissues. <i>Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya</i> , 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 49-60.	
4	Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Акулова С.С. Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей. //Медицинская иммунология. – 2021. - Т. 23. - №6. – С. 1333-1346	Sennikova S.V., Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Akulova S.S. Mononuclear subsets and cytokine profile of venous and capillary blood in patients with psoriasis and healthy people, <i>Medical Immunology = Meditsinskaya immunologiya (Russia)</i> , 2021, Vol. 23, no 6, pp. 1333-1346.	doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391
5	Afonina I.S., Van Nuffel E., Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis. <i>Cell. Mol. Life Sci.</i> 2021, Vol. 78, pp. 2709–2727.		doi: 10.1007/s00018-020-03726-1.
6	Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. <i>JAMA</i> 2020, Vol. 323, pp.1945–1960.		doi: 10.1001/jama.2020.4006.
7	Bodoor K., Al-Qarqaz F., Heis L.A., Alfaqih M.A., Oweis A.O., Almomani R., Obeidat M.A. IL-33/13 Axis and IL-4/31 Axis Play Distinct Roles in Inflammatory Process and Itch in Psoriasis and Atopic Dermatitis. <i>Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.</i> 2020, Vol. 13, pp. 419–424.		doi: 10.2147/CCID.S257647.

8	Borgia F., Custurone P., Peterle L., Pioggia G., Gangemi S. Role of Epithelium-Derived Cytokines in Atopic Dermatitis and Psoriasis: Evidence and Therapeutic Perspectives. <i>Biomolecules</i> 2021, Vol. 11, pp. 1843.	doi:/10.3390/biom11121843
9	Borsky P., Fiala Z., Andrys C., Beranek M., Hamakova K., Malkova A., Svadlakova T., Krejsek J., Palicka V., Borska L., Rehacek V. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in Psoriasis Vulgaris. <i>Mediat. Inflamm.</i> , 2020, Vol. 2020, pp. 8465083.	doi: 10.1155/2020/8465083.
10	Cato A.C., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. <i>Sci STKE.</i> , 2002, Vol.138, re9.	doi: 10.1126/stke.2002.138.re9
11	Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, Chimenti S, Krueger JG. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. <i>J Invest Dermatol.</i> , 2011, Vol. 131, pp.677–687.	doi: 10.1038/jid.2010.340.
12	Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. <i>Int. J. Mol.Sci.</i> , 2018, Vol.19, no.1, p.179.	doi: 10.3390/ijms19010179 .
13	Clark RA. Gone but not forgotten: lesional memory in psoriatic skin. <i>J Invest Dermatol</i> , 2011, Vol. 131, pp. 283–285.	doi: 10.1038/jid.2010.374
14	Debets R., Timans J.C., Homey B., Zurawski S., Sana T.R., Lo S., Wagner J., Edwards G., Clifford T., Menon S., Bazar J.F., Kastelein R.A. Two novel IL-1 family members, IL-1δ	doi:10.4049/jimmunol.167.3.1440.

	and IL-1 α , function as an antagonist and agonist of NF- κ B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. <i>J Immunol.</i> , 2001, Vol. 167, pp. 1440–1446.		
15	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 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. <i>J Invest Dermatol.</i> , 2015, Vol. 135, pp.1025–1032.		doi: 10.1038/jid.2014.532
16	Farooq M., Nakai H., Fujimoto A., Fujikawa H., Matsuyama A., Kariya N., Aizawa A., Fujiwara H., Ito M., Shimomura Y. Mutation analysis of the IL36RN gene in 14 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. <i>Hum Mutat.</i> , 2013, Vol. 34, pp.176–183.		doi: 10.1002/humu.22203
17	Ganesan R., Raymond E.L., Mennerich D., Woska J.R., Caviness G., Grimaldi C., Ahlberg J., Perez R., Roberts S., Yang D., Jerath K., Truncali K., Frego L., Sepulveda E., Gupta P., Brown S.E., Howell M.D., Canada K.A., Kroe-Barrett R., Fine J.S., Singh S., Mbow M.L. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. <i>MAbs.</i> , 2017, Vol. 9, pp. 1143–1154.		doi: 10.1080/19420862.2017.1353853
18	Hirahara K., Nakayama T. CD4 ⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: Beyond the Th1/Th2 paradigm. <i>Int. Immunol.</i> 2016, Vol. 28, pp. 163–171.		doi: 10.1093/intimm/dxw006.
19	Korman N.J. Management of psoriasis as a systemic disease: What is the evidence? <i>Br. J. Dermatol.</i> 2020, Vol. 182, pp.840		doi: 10.1111/bjd.18245.

20	Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L.C., Haider A.S., P Bowman E.M., James G Krueger J.G. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. <i>J. Invest. Dermatol.</i> , 2008, Vol. 128, no. 5, pp. 1207–1211.	doi: 10.1038/sj.jid.5701213.
21	Meephansan J., Subpayasarn U., Ponnikorn S., Chakkavittumrong P., Juntongjin P., Komine M., Ohtsuki M., Poovorawan Y. Methotrexate, but not narrowband ultraviolet B radiation, suppresses interleukin-33 mRNA levels in psoriatic plaques and protein levels in serum of patients with psoriasis. <i>J. Dermatol.</i> 2017, Vol. 45, pp. 322–325.	doi: 10.1111/1346-8138.14009.
22	Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y., Oguma R., Wakabayashi S., Nygaard T., Saijo, Inohara N., Otto M., Matsue H, Nunez G., Nakamura Y. Staphylococcus aureus virulent PSM α peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. <i>Cell Host Microbe.</i> , 2017, Vol. 22, pp. 667-677.e5.	doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008
23	Petit R.G., Cano A., Ortiz A., Espina M., Prat, J., Muñoz M., Severino P., Souto E.B., García M.L., Pujol M., Sánchez-López E. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2021, Vol. 22, pp. 4983.	doi: 10.3390/ijms22094983.
24	Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2019, Vol. 20, pp. 1475.	doi: 10.3390/ijms20061475.
25	Santini S.M., Lapenta C., Donati S., Spadaro F., Belardelli F., Ferrantini M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a TH1-orienting attitude with the induction of	doi:10.1371/journal.pone.0017364.

	autologous TH17 responses: role of IL-23 and IL-12. <i>PLoS One</i> , 2011, Vol.6, no.2, e.17364.		
26	Schadler E.D., Ortel B., Mehlis S.L. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. <i>Dis Mon.</i> , 2019, Vol. 65, no3, pp. 51-90.		doi: 10.1016/j.disamonth.2018.06.001.
27	Senra L., Stalder R., Martinez D.A., Chizzolini C., Boehncke W.-H., Brembilla N.C. Keratinocyte-Derived IL-17E Contributes to Inflammation in Psoriasis. <i>J. Investig. Dermatol.</i> 2016, Vol. 136, pp. 1970–1980.		doi: 10.1016/j.jid.2016.06.009.
28	Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Lowes MA, Krueger JG. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. <i>J Invest Dermatol.</i> 2011; 131:391–400.		doi: 10.1038/jid.2010.280
29	Tortola L., Rosenwald E., Abel B., Blumberg H., Schafer M., Coyle A.J., Renauld JC, Werner S, Kisielow J, Kopf M. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. <i>J Clin Invest.</i> , 2012, Vol. 122, pp. 3965–3976.		doi: 10.1172/JCI63451.
30	Towne J.E., Garka K., Renshaw B.R., Virca G.D., Sims J.E. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcp to activate the pathway leading to NF-kappa B and MAPKs. <i>J Biol Chem.</i> , 2004, Vol. 279, pp.13677–13688.		doi: 10.1074/jbc.M400117200
31	Towne J.E., Renshaw B.R., Douangpanya J., Lipsky B.P., Shen M., Gabel C.A., Sims JE. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 α , IL-36 β and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity. <i>J Biol Chem.</i> , 2011, Vol. 286, pp. 42594–42602.		doi: 10.1074/jbc.M111.267922 .

