

УДК 616.517-097:577.27

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

¹Камилов Ф.Х., ¹Муфазалова Н.А., ²Капулер О.М., ³Разумная Ф.Г., ¹Муфазалова Л.Ф.

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»,

Уфа, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;

²ЗАО «Косметологическая лечебница», Уфа;

³Кожно-венерологический диспансер, Салават

В обзоре литературы представлены современные данные об иммунологических механизмах развития псориаза. Проанализирована имеющаяся в литературе информация об участии клеток иммунной системы и синтезируемых ими цитокинов в развитии иммунных нарушений у больных псориазом. Псориаз является многофакторным, иммуноопосредованным хроническим заболеванием с повреждением кожи, нарушением микроциркуляции, обмена веществ, системной дезорганизацией соединительной ткани, поражением суставов, внутренних органов, лимфатических узлов. В основе развития псориаза лежит формирование неадекватного иммунного ответа с дисбалансом между регуляторными и эффекторными Т-клетками. Показано, что важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Рассмотрена роль основных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-36, ФНО-α и др.) в развитии псориаза. Представлены данные о важности генетической предрасположенности к заболеванию.

Ключевые слова: псориаз, иммунопатогенез, Т-лимфоциты, дендритные клетки, цитокины

CYTOKINE IMBALANCE IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

¹Kamilov F.H., ¹Mufazalova N.A., ²Kapuler O.M., ³Razumnaja F.G., ¹Mufazalova L.F.

¹Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;

²JSC «Cosmetology Clinic», Ufa;

³Skin and Venereal Diseases Clinic, Salavat

The literature review presents data about the immunological mechanisms of development of psoriasis. Review analyzes available literature information about the involvement of immune system cells and synthesized their cytokines in the development of immune disorders in patients with psoriasis. Psoriasis is a multifactorial, immunopositive chronic disease with skin damage, impaired microcirculation, metabolism, systemic disorganization of connective tissue, affecting the joints, internal organs, lymph nodes. The basis for the development of psoriasis is the formation of an inadequate immune response to the imbalance between regulatory and effector T cells. Review shows that the most important link in the immunopathogenesis of psoriasis is an imbalance of Pro- and anti-inflammatory cytokines. Review examines the role of key cytokines (IL-1, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23, IL-36, TNF-α, and others) in the development of psoriasis. Review presents data on the importance of genetic predisposition to the disease.

Keywords: psoriasis, immunopathogenesis, T-lymphocytes, dendritic cells, cytokines

Кожа ассоциирована с иммунной системой и обладает необходимым составом клеток для реализации всех типов иммунных реакций [2]. Кератиноциты, клетки Лангерганса, мастоциты, гранулоциты, фибробласты, специализированные лимфоциты – продуцируют широкий спектр биологически активных соединений: молекул адгезии, медиаторов воспаления, цитокинов, факторов роста, хемокинов, интерлейкины, интерфероны.

При действии повреждающих или стимулирующих факторов кератиноциты экспрессируют интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, ФНО-α (фактора некроза опухолей-α), колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный, макрофагальный), TGF-β (трансформирующий фактор роста-β), интерфероны, хемокины. Привлекают Т-лимфоциты в кожу активированные клетки Лангерганса и т.д.

В коже присутствуют многие иммунокомпетентные клетки (Th 1, Th 2-лимфоциты, макрофаги, В-лимфоциты и др., ко-

торые в норме не участвуют в иммунных процессах и вовлекаются в развитие воспалительных реакций лишь при инфекциях, повреждении, развитии стресса и т.д.

Огромное значение имеет активация иммунокомпетентных клеток при псориазе, которая наблюдается уже на ранних этапах развития заболевания.

Псориаз составляет не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему [25, 26, 43]. «Болезнь цивилизации» – так характеризуют в настоящее время псориаз ввиду его значительного удельного веса в структуре заболеваний человека [6, 20, 23].

Более 3% населения земного шара (около 80 млн человек) страдает псориазом, с одинаковой частотой мужчины и женщины [23, 26, 37].

Псориаз является распространенным, многофакторным, иммуноопосредованным хроническим заболеванием кожи [1, 30], характеризующимся гиперпролифераци-

ей кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы [3, 4, 6, 17, 43].

При псориазе наряду с поражением кожи отмечаются нарушения микроциркуляции, обмена веществ, системная дезорганизация соединительной ткани, поражение суставов, внутренних органов, лимфатических узлов [22, 43].

Согласно современным представлениям, псориаз рассматривается как мультифакториальное, генетически обусловленное иммуновоспалительное заболевание, в основе которого лежит формирование неадекватного иммунного ответа с дисбалансом между регуляторными и эффекторными Т-клетками [4, 9, 12, 15, 17, 29, 43].

Центральное место в иницировании, регуляции и поддержке разнообразия иммунного ответа играют CD4⁺ Т-(хелперные) клетки (Th).

До недавнего времени превалировала концепция о существовании двух популяций Th-клеток: Th1-клетки, активированные ИЛ-12, синтезируют ИФН γ и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции [50]. Однако в настоящее время доказано существование еще одной субпопуляции Th-клеток, так называемых Th17-клеток, открытых в 2005 году. Th17-лимфоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь, ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ-6, ИЛ-21 и ИЛ-22, ФНО- α [32, 41]. Эти клетки играют огромную роль в противомикробной защите, прежде всего от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1 и 2-го типов, а также в развитии аутоиммунных заболеваний и в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [14, 25].

В последние годы большое значение в развитии псориаза отводится Т-регуляторным клеткам, которые обеспечивают иммунологическую толерантность и ограничение иммунного ответа [33, 49].

Т-регуляторные клетки оказывают супрессорное действие на эффекторные Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки посредством секреции ИЛ-10 и TGF- β [9, 49]. Это реализуется при участии белка FOXP3 (ядерный фактор транскрипции-3, связанный с Х-хромосомой), который является уникальным маркером Т-регуляторных лимфоцитов. Белок FOXP3 подавляет другие факторы транскрипции: NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов) и NF κ B (ядерный фактор

транскрипции каппа В), которые контролируют транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-лимфоцитов, экспрессию мРНК важнейших медиаторов воспаления – цитокинов (ФНО- α , γ -интерферона, ИЛ-2 и др.), факторов роста клеток (GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), ИЛ-3, мембранных костимулирующих молекул CD40L (лиганд молекулы CD40) и CTLA-4 (антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4), молекул адгезии (ICAM – молекула межклеточной адгезии, VCAM – молекула адгезии эндотелия сосудов), хемокинов, и реализацию клеточного иммунного ответа при псориазе [9, 15, 49].

В ряде исследований установлено, что количество Т-регуляторных клеток и в периферической крови, и в коже больных псориазом в прогрессирующей период заболевания и в период ремиссии значительно выше, чем у здоровых лиц. Также показано, что экспрессия мРНК белка FOXP3 в псориазных очагах более чем в 3 раза интенсивнее аналогичного показателя в коже здоровых лиц. Более того, выявлена прямая связь между уровнем экспрессии мРНК белка FOXP3 в коже и количеством Т-регуляторных клеток в периферической крови и коже больных псориазом в прогрессирующем периоде [9, 33, 44].

Это свидетельствует о важной роли дефицита или дисфункции Т-регуляторных клеток в формировании неадекватного иммунного ответа при псориазе, что сопровождается активацией Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа [9, 20, 33].

Рядом авторов у больных с обострением распространенного псориаза выявлены повышение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, клеток с хелперной активностью, содержания иммуноглобулинов М, Е и А, циркулирующих иммунных комплексов, ФНО- α , ИЛ-2, вторичная гранулоцитопатия с повышением поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов [38, 44].

Эти данные свидетельствуют о разнообразных нарушениях в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, а также подтверждают аутоиммунный характер заболевания [13, 38, 42].

Следует отметить важную роль дендритных клеток в патогенезе псориаза [19, 27, 48]. Дендритные клетки (ДК) – гетерогенная популяция специализированных клеток, основной функцией которых является иницирование и регуляция иммунного ответа. У человека различают две субпопуляции ДК: плазмацитоидные ДК лимфоидного происхождения и миелоидные ДК, имеющие миелоидный гемопоэ-

тический предшественник. Плазмацитоидные ДК способны синтезировать ИНФ- α , секретировать ИЛ-4 и ИЛ-10, которые участвуют в дифференцировке нативных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов в плазматиты [19, 21, 30]. Миелоидные ДК способны захватывать и презентировать чужеродные антигены Т-лимфоцитам с последующей дифференцировкой Th0 в Т-хелперы 1-го типа (Th1), 17-го типа (Th17) или Т-регуляторные клетки [27, 48]. Клетки Лангерганса считаются юными нативными формами миелоидных ДК, и локализуются в тканях, выполняющих барьерную функцию – эпидермис, эпителий кишечника и бронхов. Клетки Лангерганса способны поглощать антиген, подвергать его процессингу с последующей антигенпрезентацией.

На коже у больных псориазом обнаруживается увеличение содержания Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса [3, 18]. При этом происходит активация клеток Лангерганса, что сопровождается изменением фенотипа – утратой специфических маркеров CD207/Langerin, CD1a, появлением молекулы CD11c, продукцией ряда провоспалительных медиаторов, что ведет к пролиферации и дифференцировке антигенспецифичных лимфоцитов, обеспечивающих иммунный ответ. Иммунный ответ, развивающийся при обострении псориаза, начинается с появления большого количества CD11c-позитивных ДК в области формирующейся псориатической папулы [9, 30, 48]. Эти клетки индуцируют воспаление в коже за счет продукции провоспалительных медиаторов – ФНО- α , индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и др., а также обеспечивают развитие Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа, секретировав цитокины ИЛ-12, ИЛ-22 и ИЛ-23 [2, 3, 12, 27, 48].

Особая роль в иммунопатогенезе псориаза в последние годы отводится Th17-лимфоцитам, которые также играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку, а также аллергических заболеваний, трансплантационного иммунитета, ожирения, канцерогенеза и др. [31, 32, 41].

При псориазе количество Th17-лимфоцитов увеличивается в очаге поражения, что сопровождается формированием характерных морфологических изменений в эпидермисе и дерме [33]. В коже Th17-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины – ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-22,

ИЛ-23 и др., играющие ключевую роль в патогенезе псориаза, а также стимулирующие ангиогенез и миграцию нейтрофилов [17, 18, 20, 22, 31, 47].

Важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [3, 18, 30, 34]. При этом заболевании обнаружена повышенная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ , ИНФ- α [3, 6, 18, 20, 30].

Большое значение в развитии псориатической болезни принадлежит цитокинам семейства ИЛ-1, которое насчитывает 11 гомологичных цитокинов, обладающих плейотропным характером биологической активности, регулирующих все стадии воспалительной реакции [2, 7]. Основными продуцентами ИЛ-1 в коже являются макрофаги, клетки Лангерганса, кератиноциты, эндотелиоциты, Т-лимфоциты, фибробласты, НК-клетки, нейтрофильные лейкоциты [7]. При этом некоторые из цитокинов синтезируются постоянно [7]. Так, ИЛ-1 α постоянно экспрессируется кератиноцитами кожи, обеспечивая обновление эпидермиса, синтез и деградацию коллагеновых волокон и гиалуроновой кислоты в дерме, активирует меланогенез [2].

В условиях воспаления ИЛ-1 индуцирует хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток и экспрессию молекул межклеточной адгезии на их поверхности, пролиферацию антигенспецифических Т-лимфоцитов, фибробластов, способствует резорбции костной ткани, служит костимулирующим фактором процесса презентации антигена клетками Лангерганса наивным Т-лимфоцита [7, 18].

Внутриклеточный домен рецептора ИЛ-1 типа I обладает высокой степенью гомологии с внутриклеточным доменом толл-подобных рецепторов (TLRs). Установлено, что после связывания с лигандом TLRs через активацию адапторного белка MyD88 обеспечивают передачу сигнала к ядру клетки с высвобождением ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) и транслокацией его в ядро клетки, что приводит к транскрипции генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и костимулирующих молекул, опосредующих адаптивный иммунный ответ [7, 20].

Выявлено, что при псориазе снижена способность кератиноцитов к экспрессии ИЛ-1 α , в то время как экспрессия ИЛ-1 β повышена [18].

Особого внимания заслуживают ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, продуцируемые Th17-лимфоцитами [22, 25, 36].

Важная роль в патогенезе псориаза принадлежит ИЛ-6 – гликопептиду с молекулярной массой 26 кДа, состоящему из 212 аминокислот и четырех α -спиральных пучков [35]. К семейству ИЛ-6 относятся также ИЛ-11, ИЛ-31, которые оказывают провоспалительное и иммунорегуляторное действие [7].

ИЛ-6 продуцируется различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. Индукторами синтеза ИЛ-6 служат ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α , ИФН и колониестимулирующие факторы, ингибиторами – ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13. ИЛ-6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток. ИЛ-6 способен активировать гены-мишени, участвующие в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [5].

При псориазе ИЛ-6, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 и ФНО- α , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [11, 35]. Коротаевой Т.В. и соавторами (2011) выявлено повышение содержания ИЛ-6 при псориазическом артрите [10].

ИЛ-17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоит из 155 аминокислот, обеспечивает взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Семейство ИЛ-17 включает ИЛ-17А, В, С, D, E, F, основной функцией которых является активация синтеза провоспалительных цитокинов.

Физиологическая роль ИЛ-17 заключается в участии в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. При псориазе результатом взаимодействия ИЛ-17 с его рецепторами является индукция экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста, что обеспечивает прогрессирование иммунновоспалительного процесса [22, 28, 31, 45]. Впервые терапевтическая эффективность ингибции Th17-клеток и синтеза ИЛ-17А была показана у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб (МАТ к ИЛ12/ИЛ23) [28, 40, 42].

В последнее время значительная роль в патогенезе псориаза отводится ряду интерлейкинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-10, 19, 20, 22, 24, 26), опосредующих иммуносупрессивное действие [25, 36]. Так, ИЛ-22, который продуцируется Th17- и Th22-лимфоцитами, при псориазе нарушает терминальную дифференцировку кератиноцитов, вызывая характерные на-

рушения в эпидермисе у больных псориазом. Это подтверждается выявлением ИЛ-22 мРНК в псориазически поврежденной коже. Более того, уровень ИЛ-22 коррелирует с тяжестью процесса у больных псориазом [24].

При псориазе внимание исследователей привлекает и ИЛ-23, принадлежащий к семейству ИЛ-12. ИЛ-23 продуцируется дендритными и другими антигенпрезентирующими клетками [30]. Он усиливает пролиферацию и нарушает дифференцировку кератиноцитов, что приводит к формированию акантоза в эпидермисе и характерных псориазических высыпаний на коже [18, 22, 25, 47]. Кроме того, ИЛ-23 играет важную роль в развитии псориазического артрита [42].

В последнее время показана значимая роль ИЛ-36 в развитии псориаза. Потеря ИЛ-36Ra, естественного антагониста ИЛ-36, способствует переходу заболевания в более тяжелую форму – пустулезный псориаз [46].

У больных псориазом установлено значительное повышение спонтанной продукции ФНО- α , что играет важную роль в инициации и поддержании активности иммунной системы и воспалительной реакции кожи [25, 30, 34, 36]. В коже ФНО- α продуцируется макрофагами, кератиноцитами, нейтрофилами, тучными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, клетками Лангерганса [30, 39]. ФНО- α является мощным индуктором воспалительного ответа и ключевым регулятором врожденного иммунитета, также он участвует в процессах тканевой репарации, перестройки цитоскелета, эпидермальной дифференцировки, регуляции клеточного цикла и апоптоза, что реализуется посредством изменения экспрессии ряда генов [7, 29, 39].

ФНО- α индуцирует созревание клеток Лангерганса и их перемещение к лимфатическим узлам для дальнейшей Т-клеточной активации с формированием Т-лимфоцитов кожи [39]. Провоспалительное действие ФНО- α реализуется путем синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- γ , ТФР- β (трансформирующий фактор роста- β) [30, 39].

Brezinski E.A. и соавторы (2014) выявили у больных псориазом и псориазическим артритом эндотелиальную дисфункцию, повышение проницаемости капилляров, снижение эластичности артерий и показали, что применение ингибиторов ФНО- α значительно улучшает состояние эндотелия у этих пациентов [16].

ФНО- α непосредственно участвует в формировании характерных псориазических высыпаний за счет активации пролиферации кератиноцитов и предотвращения

их апоптоза посредством увеличения количества рецепторов вазоинтестинального пептида (VIP), активации ингибитора активатора плазминогена 2-го типа и ингибитора сериновой протеазы [30].

Установлено, что повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови, очагах поражения коррелирует с увеличением площади высыпаний и тяжестью клинических проявлений у больных псориазом [39].

Также выявлено, что ФНО- α стимулирует высвобождение матриксных металлопротеиназ, которые разрушают соединительную ткань и вызывают повреждение суставов, что подтверждается повышением уровня ФНО- α в синовиальной жидкости и в синовиальной оболочке больных псориатическим артритом [28].

В результате накопленных знаний разработан широкий арсенал лекарственных препаратов, ингибирующих ФНО- α , и успешно применяющихся для лечения средне-тяжелых и тяжелых форм псориаза и псориатического артрита – инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт и др. [2, 5, 36, 39].

Немаловажную роль в развитии псориатической болезни играет генетическая предрасположенность к заболеванию, в которой существенное значение имеют гены цитокинов, основных медиаторов иммунного ответа [12, 43, 45]. Так, в последнее десятилетие было обнаружено более десяти локусов «PSORS», расположенных на разных хромосомах и содержащих несколько генов-кандидатов [12].

Генетический полиморфизм rs12188300 гена IL12B, кодирующего белок p40, является новым генетическим маркером псориаза и псориатического артрита [9]. Также выявлена ассоциация полиморфного маркера C-590T гена ИЛ-4 с псориатическим артритом [8].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важной роли иммунной системы в развитии псориатической болезни. Глубокое изучение иммунологических механизмов развития псориаза позволит найти новые эффективные методы ее лечения, а значит, и пути повышения качества жизни данной категории пациентов.

Список литературы

1. Айвазян А.А. Псориаз – иммунозависимое заболевание // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 2. – С. 36–38.
2. Катунина О.Р. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α в очагах пораженной кожи больных псориазом / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 25–30.
3. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николас, Л. Пьюиг // Вестн. Дерматол. и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.

4. Лукьянов А.М. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза / А.М. Лукьянов, В.А. Малютин, Т.А. Сикорская // Здоровоохранение (Минск). – 2013. – № 6. – С. 19–24.

5. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 5–14.

6. Пинегин Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б. Пинегин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 19–25.

7. Симбирцев А.С. Новые возможности применения цитокинов в дерматологии и косметологии / А.С. Симбирцев // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 44–50.

8. Смольникова М.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов IL4 (C-590T) и IL10 (C-597A) с псориатическим артритом / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова // Бюллетень ВСНЦ РАМН. – 2012. – Т. 85, № 3. – С. 190–193.

9. Хайрутдинов В.Р. Роль CD 11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза / В.Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 58–64.

10. Цитокиновый профиль при псориатическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови / Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, А.А. Новиков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 27–32.

11. Alenius G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dahlqvist // Clin. Exp. Rheumatol., 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 120–123.

12. Ammar M. Psoriasis: physiopathology and immunogenetics. [Review] [French] / M. Ammar, C. Souissi-Bouchlaka, A. Gati [et al] // Pathologie Biologie. – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 10–23.

13. Azarsiz E. IgG-anti-IgA antibodies: an autoimmune finding in patients with psoriasis vulgaris. / E. Azarsiz, I. Ertam, N. Karaca [et al.] // Minerva Medica. – 2012. – Vol. 103, № 3. – P. 183–187.

14. Bettelli E. Th17: the third member of the effector T cell trilogy / Bettelli E., T. Korn, V.K. Kuchroo // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19(6). – P. 652–657.

15. Bovenschen H.J. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp, R. Woestenenk // Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – Vol. 131(9). – P. 1853–1860.

16. Brezinski E.A. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. [Review] / E.A. Brezinski, M.R. Follansbee, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong // Current Pharmaceutical Design. – 2014. – Vol. 20(4). – P. 513–528.

17. Cai Y. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis / Y. Cai, C. Fleming, J. Yan // Cellular & Molecular Immunology. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 302–309.

18. Coimbra S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review] / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira // International Journal of Dermatology. 2012. – Vol. 51(4). – P. 389–395. UI: 22435425

19. Cools N. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? // N. Cools, A. Petrizzo, E. Smits // Immunotherapy. – 2011. – Vol. 3 (10). – P. 1203–1222.

20. Farkas A. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle. [Review] / A. Farkas, L. Kemeny // International Immunopharmacology. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 215–218.

21. Fitzgerald-Bocarsly P. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history / P. Fitzgerald-Bocarsly, J. Dai., S. Singh // Cytokine Growth Factor Rev. – 2008. – Vol. 19 (1). – P. 3–19.

22. Frleta M. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. [Review] / M. Frleta, S. Siebert, I.B. McInnes // Current Rheumatology Reports. – 2014. – Vol. 16(4). – P. 414.

23. Gudjonsson J.E. Psoriasis: epidemiology // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 535–872.

24. Hao J.Q. Targeting interleukin-22 in psoriasis. [Review] / J.Q. Hao // *Inflammation*. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 94–99.
25. Jabbari A. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. [Review] A. Jabbari, L.M. Johnson-Huang, J.G. Krueger // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 2011. – Vol. 146 (1). – P. 17–30.
26. Janowski K., Steuden S., Petrzak A., Krasowska D., Gradus I., Chodorowska G. Social support and adaptation to the disease in men and women with psoriasis // *Arch Dermatol Res*. – 2012. – Vol. 304. – P. 421–432.
27. Kim T.G. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. [Review] / T.G. Kim, D.S. Kim, H.P. Kim [et al.] // *BMB reports*. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 60–68.
28. Krueger J.G. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. / J.G. Krueger, S. Fretzin, M. Suarez-Farinas [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 145–154.
29. Lima Ede A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. [Review] / Ede A. Lima, Mde A. Lima // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2011. – Vol. 86 (6). – P. 1151–1158.
30. Lowes M.A. Immunology of psoriasis. [Review] / M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J.G. Krueger // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 227–255.
31. Lynde C.W. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. [Review] / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 141–150.
32. Martin D.A. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, № 1. – P. 17–26. DOI: 10.1038/jid.2012.194. Epub 2012 Jun 7.
33. Mattozzi C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. [Review] / C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro [et al.] // *Dermatology*. – 2013. – Vol. 227, № 2. – P. 134–145.
34. Michalak-Stoma A. Cytokine network in psoriasis revisited. [Review] / A. Michalak-Stoma, A. Pietrzak, J.C. Szepietowski, A. Zalewska-Janowska // *European Cytokine Network*. – 2011. – Vol. 22(4). – P. 160–168.
35. Mihara M. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clinical Sci (Lond)*. – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 143–159.
36. Nograles K.E. Anti-cytokine therapies for psoriasis. [Review] / K.E. Nograles, J.G. Krueger // *Experimental Cell Research*. – 2011. – Vol. 317(9). – P. 1293–1300.
37. Onumah N. Psoriasis and its comorbidities / N. Onumah, L.H. Kircik // *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. – 2012. – Vol. 11(5 Suppl). – P. 5–10.
38. Ovcina-Kurtovic N. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease / N. Ovcina-Kurtovic, E. Kasumagic-Halilovic // *Medicinski Arhiv*. – 2010. – Vol. 64(1). – P. 28–29.
39. Patel R. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. [Review] / R. Patel, J.M. Cafardi, N. Patel // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2011. – Vol. 11(10). – P. 1341–1359.
40. Patel D.D. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases / D.D. Patel, D.M. Lee, F. Kolbinger, C. Antoni // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Vol. 72 (Suppl. 2). – P. 116–123. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.
41. Qu N. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu, M. Xu, I. Mizoguchi [et al.] // *Clin Devel Immunol*. – 2013.
42. Quatresooz P. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer / P. Quatresooz, T. Hermanns-Le, G.E. Pierard // *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. – 2012. – P. 147–413.
43. Raju S.S. Psoriasis and lasting implications / Raju S.S. // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 10, № 21. – P. 75–77.
44. Richetta A.G. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement / A.G. Richetta, C. Mattozzi, M. Salvi, S. Giancristoforo // *European Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 21(3). – P. 344–348.
45. Sonder S.U. CIKS/Act1-mediated signaling by IL-17 cytokines in context: implications for how a CIKS gene variant may predispose to psoriasis / S.U. Sonder, A. Poun, H.L. Ha [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2012. – Vol. 188, № 12. – P. 5906–5914.
46. Towne J.E. IL-36 in psoriasis. [Review] / J.E. Towne, J.E. Sims // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 486–490.
47. Wada Y. Apilimod inhibits the production of IL-12 and IL-23 and reduces dendritic cell infiltration in psoriasis. / Y. Wada, I. Cardinale, A. Khatcherian [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – e35069.
48. Yoshiki R. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing T cells. / R. Yoshiki, K. Kabashima, T. Honda [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – Vol. 134, № 7. – P. 1912–1921.
49. Yun W.J. Role of CD4CD25FOXP3 Regulatory T Cells in Psoriasis / W.J. Yun // *Ann dermatol*. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 397–403.
50. Zhu S. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential / S. Zhu, Y. Qian // *Clin Sci (Lond)*. – 2012. – Vol. 122, № 11. – P. 487–511. DOI: 10.1042/CS20110496.

References

1. Ajvazjan A.A. Psoriaz immunozavisimoe zaboлевanie // *Jekspierimentalnaja i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2014. no. 2. pp. 36–38.
2. Katunina O.R. Provospalitelnye citokiny IL-1 i FNO- α v ochagah porazhennoj kozhi bolnyh psoriazom / O.R. Katunina, A.V. Rezakina // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011. no. 4. pp. 25–30.
3. Kubanova A.A. Immunnye mehanizmy psoriaza. Novye strategii biologicheskoy terapii / A.A. Kubanova, A.A. Kubanov, Dzh.F. Nikolas, L. Pjuig // *Vestn. Dermatol. i venerologii*. 2010. no. 1. pp. 35–47.
4. Lukjanov A.M. Sovremennye predstavlenija ob immunopatogeneze psoriaza / A.M. Lukjanov, V.A. Maljutin, T.A. Sikorskaja // *Zdravoochranenie (Minsk)*. 2013. no. 6. pp. 19–24.
5. Nasonov E.L. Novye napravlenija farmakoterapii revmaticheskikh zaboлевanij ingibicija interlejkina 6 i interlejkina 17 // *Sovremennaja revmatologija*. 2013. no. 3. pp. 5–14.
6. Pinegin B.V. Rol kletok immunnoj sistemy i citokinov v razvitiu psoriaza / B.V. Pinegin, O.L. Ivanov, V.B. Pinegin // *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2013. no. 3. pp. 19–25.
7. Simbircev A.S. Novye vozmozhnosti primenenija citokinov v dermatologii i kosmetologii / A.S. Simbircev // *Vestnik jesteticheskoy mediciny*. 2010. T. 9, no. 2. pp. 44–50.
8. Smolnikova M.V. Asociacija polimorfnyh markerov genov IL4 (C-590T) i IL10 (C-597A) s psoriaticeskim artritom / M.V. Smolnikova, S.V. Smirnova // *Bjulleten VSNC SO RAMN*. 2012. T. 85, no. 3. pp. 190–193.
9. Hajrutdinov V.R. Rol CD 11c-pozitivnyh dendritnyh kletok v patogeneze psoriaza / V.R. Hajrutdinov // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012. no. 3. pp. 58–64.
10. Citokinovyj profil pri psoriaticeskom artrite: poisk vzaimosvjazej s vospaleniem i reologicheskimi svojstvami krovi / T.V. Korotaeva, E.Ju. Loginova, A.A. Novikov [i dr.] // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2011. no. 1. pp. 27–32.
11. Alenius G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dahlqvist // *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2009. Vol. 27, no. 1. pp. 120–123.
12. Ammar M. Psoriasis: physiopathology and immunogenetics. [Review] [French] / M. Ammar, C. Souissi-Bouchlaka, A. Gati [et al.] // *Pathologie Biologie*. 2014. Vol. 62, no. 1. pp. 10–23.
13. Azarsiz E. IgG-anti-IgA antibodies: an autoimmune finding in patients with psoriasis vulgaris. / E. Azarsiz, I. Ertam, N. Karaca [et al.] // *Minerva Medica*. 2012. Vol. 103, no. 3. pp. 183–187.
14. Bettelli E. Th17: the third member of the effector T cell trilogy / Bettelli E., T. Korn, V.K. Kuchroo // *Curr. Opin. Immunol.* 2007. Vol. 19(6). pp. 652–657.
15. Bovenschen H.J. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are

- found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp, R. Woestenek // *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131(9). pp. 1853–1860.
16. Brezinski E.A. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. [Review] / E.A. Brezinski, M.R. Follansbee, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong // *Current Pharmaceutical Design*. 2014. Vol. 20(4). pp. 513–528.
17. Cai Y. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis / Y. Cai, C. Fleming, J. Yan // *Cellular & Molecular Immunology*. 2012. Vol. 9, no. 4. pp. 302–309.
18. Coimbra S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review] / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira // *International Journal of Dermatology*. 2012. Vol. 51(4). P. 389–395. UI: 22435425
19. Cools N. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? // N. Cools, A. Petrizo, E. Smits // *Immunotherapy*. 2011. Vol. 3 (10). pp. 1203–1222.
20. Farkas A. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle. [Review] / A. Farkas, L. Kemeny // *International Immunopharmacology*. 2012. Vol. 13, no. 2. pp. 215–218.
21. Fitzgerald-Bocarsly P. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history / P. Fitzgerald-Bocarsly, J. Dai, S. Singh // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008. Vol. 19 (1). pp. 3–19.
22. Frleta M. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. [Review] / M. Frleta, S. Siebert, I.B. McInnes // *Current Rheumatology Reports*. 2014. Vol. 16(4). pp. 414.
23. Gudjonsson J.E. Psoriasis: epidemiology // *Clin. Dermatol*. 2007. Vol. 25, no. 6. P. 535–872.
24. Hao J.Q. Targeting interleukin-22 in psoriasis. [Review] / J.Q. Hao // *Inflammation*. 2014. Vol. 37, no. 1. pp. 94–99.
25. Jabbari A. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. [Review] / A. Jabbari, L.M. Johnson-Huang, J.G. Krueger // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2011. Vol. 146 (1). pp. 17–30.
26. Janowski K., Steuden S., Petrzak A., Krasowska D., Gradus I., Chodorowska G. Social support and adaptation to the disease in men and women with psoriasis // *Arch Dermatol Res*. 2012. Vol. 304. pp. 421–432.
27. Kim T.G. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. [Review] / T.G. Kim, D.S. Kim, H.P. Kim [et al.] // *BMB reports*. 2014. Vol. 47, no. 2. pp. 60–68.
28. Krueger J.G. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. / J.G. Krueger, S. Fretzin, M. Suarez-Farinas [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2012. Vol. 130, no. 1. pp. 145–154.
29. Lima Ede A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. [Review] / Ede A. Lima, Mde A. Lima // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011. Vol. 86 (6). pp. 1151–1158.
30. Lowes M.A. Immunology of psoriasis. [Review] / M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J.G. Krueger // *Annual Review of Immunology*. 2014. Vol. 32. pp. 227–255.
31. Lynde C.W. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. [Review] / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014. Vol. 71, no. 1. pp. 141–150.
32. Martin D.A. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. 2013. Vol. 133, no. 1. pp. 17–26. DOI: 10.1038/jid.2012.194. Epub 2012 Jun 7.
33. Mattozzi C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. [Review] / C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro [et al.] // *Dermatology*. 2013. Vol. 227, no. 2. pp. 134–145.
34. Michalak-Stoma A. Cytokine network in psoriasis revisited. [Review] / A. Michalak-Stoma, A. Pietrzak, J.C. Szepietowski, A. Zalewska-Janowska // *European Cytokine Network*. 2011. Vol. 22(4). pp. 160–168.
35. Mihara M. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clinical Sci (Lond)*. 2012. Vol. 122, no. 4. pp. 143–159.
36. Nograles K.E. Anti-cytokine therapies for psoriasis. [Review] / K.E. Nograles, J.G. Krueger // *Experimental Cell Research*. 2011. Vol. 317(9). pp. 1293–1300.
37. Onumah N. Psoriasis and its comorbidities / N. Onumah, L.H. Kircik // *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2012. Vol. 11(5 Suppl). pp. 5–10.
38. Ovcina-Kurtovic N. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease / N. Ovcina-Kurtovic, E. Kasumagic-Halilovic // *Medicinski Arhiv*. 2010. Vol. 64(1). pp. 28–29.
39. Patel R. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. [Review] / R. Patel, J.M. Cafardi, N. Patel // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2011. Vol. 11(10). pp. 1341–1359.
40. Patel D.D. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases / D.D. Patel, D.M. Lee, F. Kolbinger, C. Antoni // *Ann Rheum Dis*. 2013. Vol. 72 (Suppl 2). pp. 116–123. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202371. Epub 2012 Dec 19.
41. Qu N. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu, M. Xu, I. Mizoguchi [et al.] // *Clin Devel Immunol*. 2013.
42. Quatresooz P. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer / P. Quatresooz, T. Hermans-Le, G.E. Pierard // *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. 2012. pp. 147–413.
43. Raju S.S. Psoriasis and lasting implications / Raju S.S. // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014. Vol. 10, no. 21. pp. 75–77.
44. Richetta A.G. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement / A.G. Richetta, C. Mattozzi, M. Salvi, S. Giancristoforo // *European Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 21(3). pp. 344–348.
45. Sonder S.U. CIKS/Act1-mediated signaling by IL-17 cytokines in context: implications for how a CIKS gene variant may predispose to psoriasis / S.U. Sonder, A. Paun, H.L. Ha [et al.] // *Journal of Immunology*. 2012. Vol. 188, no. 12. pp. 5906–5914.
46. Towne J.E. IL-36 in psoriasis. [Review] / J.E. Towne, J.E. Sims // *Current Opinion in Pharmacology*. 2012. Vol. 12, no. 4. pp. 486–490.
47. Wada Y. Apilimod inhibits the production of IL-12 and IL-23 and reduces dendritic cell infiltration in psoriasis. / Y. Wada, I. Cardinale, A. Khatcherian [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2012. Vol. 7, no. 4. :e35069.
48. Yoshiki R. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing T cells. // R. Yoshiki, K. Kabashima, T. Honda [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2014. Vol. 134, no. 7. pp. 1912–1921.
49. Yun W.J. Role of CD4CD25FOXP3 Regulatory T Cells in Psoriasis / W.J. Yun // *Ann dermatol*. 2010. Vol. 22, no. 4. pp. 397–403.
50. Zhu S. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential / S. Zhu, Y. Qian // *Clin Sci (Lond)*. 2012. –Vol. 122, no. 11. pp. 487–511. DOI: 10.1042/CS20110496.

Рецензенты:

Имельбаева Э.А., д.б.н., профессор кафедры лабораторной диагностики ИПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа;

Хайруллина Р.М., д.м.н., профессор, врач высшей категории, заведующая лабораторией иммунологии с отделением клинической иммунологии, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», главный внештатный иммунолог Министерства здравоохранения республики Башкортостан, г. Уфа.