

# Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ в очагах пораженной кожи больных псориазом

О.Р. Катунина, А.В. Резайкина

Pro-inflammatory IL-1 and TNF alpha cytokines in affected skin foci in psoriatic patients

O.R. KATUNINA, A.V. REZAIKINA

об авторах: ▶

О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, г. Москва, к.м.н.

А.В. Резайкина — ведущий научный сотрудник отделения клинической иммунологии ФГУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, г. Москва, д.м.н.

Приведены собственные данные по одновременному исследованию экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  в пораженной коже больных псориазом. Выявленные особенности заключаются в повышении экспрессии ИЛ-1 на структурах кожи при отсутствии экспрессии ФНО- $\alpha$ .

Ключевые слова: **псориаз, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-альфа.**

The article presents the authors' data related to an ongoing study of the expression of pro-inflammatory IL-1 and TNF alpha cytokines in affected skin foci in psoriatic patients. The authors revealed particular features related to the increased expression of IL-1 in the skin structures with absence of TNF alpha expression.

Key words: **psoriasis, interleukin-1, tumor necrosis factor alpha.**

Многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза псориаза, позволили концептуализировать это заболевание как хронический дерматоз мультифакторной природы с наследственной предрасположенностью, характеризующийся повышением пролиферативной активности кератиноцитов, нарушением их терминальной дифференцировки и формированием воспалительного Т-клеточного инфильтрата в дерме [1—3].

Воспаление представляет собой защитно-приспособительную реакцию ткани на повреждение, развивающуюся с участием комплекса сосудистых изменений и каскада межклеточных взаимодействий, регулируемых цитокинами [4]. Цитокины — полипептидные медиаторы, продуцируемые активированными клетками различного гистогенеза, осуществляющие короткодистантные межклеточные и межсистемные взаимодействия, эффекты которых реализуются через связывание со специфическими высокоаффинными мембранными рецепторами [5]. По данным разных авторов, известно от 150 до 300 полипептидных веществ, относящихся к цитокинам [5—7] и осуществляющих взаимосвязь компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. По механизму действия в

условиях воспаления цитокины разделяют на провоспалительные (инициирующие воспалительную реакцию) и противовоспалительные (подавляющие воспалительную реакцию). В настоящее время выделяют следующие группы цитокинов: интерлейкины, интерфероны, цитокины семейства фактора некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие факторы роста и др. [8]. Спектры биологической активности цитокинов могут перекрываться за счет их синергизма при формировании цитокиновой сети [9, 10].

Острая воспалительная реакция инициируется вследствие активации ключевых провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), обладающих широким спектром биологических свойств и вызывающих цепь клеточных взаимодействий, приводящих к формированию воспалительного клеточного инфильтрата. В свою очередь, клетки воспалительного инфильтрата являются продуцентами этих цитокинов, что обуславливает самоподдерживание локальной воспалительной реакции, регуляция и исход которой зависят от равновесия между продукцией и ингибированием синтеза цитокинов.

Цитокины семейства ИЛ-1 обладают плейотропным характером биологической активности, регулируют все стадии воспалительной реакции [11]. В настоящее время это семейство насчитывает 11 гомологичных цитокинов, из которых наиболее полно изучены являются ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , проявляющие одинаковую биологическую активность и конкурирующие за связывание с общими рецепторами [5]. Как правило, цитокины — продукты активированных клеток, и они не синтезируются в отсутствие воспалительной реакции. Однако некоторые из них продуцируются в небольших количествах постоянно, поддерживая и регулируя жизнедеятельность клеток и тканей [8]. В частности, ИЛ-1 $\alpha$  конституционально экспрессируется кератиноцитами кожи, принимает участие в обновлении эпидермиса, стимулирует процессы синтеза и деградации коллагеновых волокон и гиалуроновой кислоты в дерме, активизирует меланогенез [12—16].

Основными продуцентами ИЛ-1 в коже являются макрофаги, клетки Лангерганса, кератиноциты, эндотелиоциты, Т-лимфоциты, фибробласты, NK-клетки, нейтрофильные лейкоциты [17, 24]. В условиях развития воспалительной реакции в организме ИЛ-1 осуществляет различные функции: индуцирует хемотаксис полиморфно-ядерных 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-лимфоцитам в лимфатических узлах. При изучении процессов первичного распознавания молекулярных структур патогенов были получены данные, свидетельствующие о том, что внутриклеточный домен рецептора ИЛ-1 типа I обладает высокой степенью гомологии с внутриклеточным доменом толл-подобных рецепторов (TLRs). После связывания с лигандом TLRs претерпевают конформационные изменения и через активацию адапторного белка MyD88 запускают молекулярный каскад передачи сигнала к ядру клетки, что ведет к высвобождению ядерного фактора каппа-B (NF- $\kappa$ B) и транслокации его в ядро клетки, приводящей к транскрипции генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и костимулирующих молекул, опосредующих адаптивный иммунный ответ. Таким образом, семейство молекул ИЛ-1, используя гомологичные рецепторы и идентичные пути передачи сигнала, полностью повторяет путь передачи сигнала TLR, на основании чего исследователи сделали предположение, что ИЛ-1 является амплификатором иммунных реакций в организме [8].

Сведения о роли и функции ИЛ-1 при псориазе немногочисленны и противоречивы. Авторы приводят разные данные о характере экспрессии белков семейства ИЛ-1 в пораженной и видимо неизменной

коже больных псориазом. В исследованиях К. Соопер и соавт. было обнаружено снижение активности ИЛ-1 в очагах поражения у больных псориазом по сравнению с непораженной кожей [18]. В экспериментах R. Debets и соавт., используя модель *ex vivo*, изучали содержание ИЛ-1 во внеклеточном, мембранном и внутриклеточном компартментах кератиноцитов, выделенных из очагов пораженной кожи больных псориазом [19]. Во внеклеточном пространстве авторами было обнаружено повышение уровня биологически активных форм ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в соотношении 3:1. В цитозоле клеток установлено преобладание ИЛ-1 $\beta$ . В работе А.Ю. Громовой и соавт. при определении показателей экспрессии генов семейства ИЛ-1 было установлено, что в эпидермисе пораженной кожи больных псориазом снижена способность кератиноцитов к экспрессии ИЛ-1 $\alpha$ . В то же время экспрессия ИЛ-1 $\beta$  была повышена, однако авторы сделали предположение о снижении функциональной активности этого цитокина в пораженной коже больных [20].

ФНО- $\alpha$  по спектру клеток-мишеней и биологических эффектов близок к ИЛ-1. В физиологических условиях ФНО- $\alpha$  регулирует клеточный гомеостаз, закладку органов иммунной системы и апоптоз [8, 21]. В условиях воспалительной реакции — подобно ИЛ-1 участвует в реализации местных и системных ее проявлений: вызывает хемотаксис и пролиферацию нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов, дендритных клеток, усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, что способствует проникновению лимфоцитов в очаг поражения [17, 22]. Показано, что ФНО- $\alpha$  стимулирует высвобождение матриксных металлопротеиназ, которые разрушают соединительную ткань и вызывают повреждение суставов [23]. В коже ФНО- $\alpha$  продуцируется в основном макрофагами, кератиноцитами, нейтрофилами, тучными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, клетками Лангерганса [17, 24]. Характер действия ФНО- $\alpha$  зависит от его содержания. Низкие концентрации этого цитокина регулируют развитие местной воспалительной реакции, в то время как высокие концентрации вызывают развитие системной воспалительной реакции, сопровождающейся лихорадкой, лейкоцитозом, повышением уровня белков острой фазы [8].

ФНО- $\alpha$  рассматривается как один из ключевых цитокинов в патогенезе псориаза. P. Ettenhadi и соавт. обнаружили повышение уровня биологической активности ФНО- $\alpha$  в очагах поражения у больных псориазом по сравнению с непораженной кожей [25]. В. Nickoloff и соавт. выявили экспрессию ФНО- $\alpha$  на дендритных клетках, локализованных в сосочковом слое дермы, и на клетках Лангерганса, присутствующих в эпидермисе пораженной кожи больных псориазом [26]. В исследованиях А. Mussi и соавт. была установлена взаимосвязь повышения содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных псориазом и уве-

личения площади высыпаний [27]. В аналогичном исследовании Л.И. Маркушевой и соавт. было показано повышение содержания ФНО- $\alpha$  не только в сыворотке крови, но и в пораженной коже больных псориазом, а также отмечена его взаимосвязь с тяжестью клинических проявлений. Авторы отмечают, что наиболее выраженное повышение концентрации этого цитокина наблюдалось у больных с распространенными высыпаниями и тяжелыми клиническими формами, плохо поддающимися терапии [28]. Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  обнаружен также в синовиальной жидкости и в синовиальной оболочке больных псориазическим артритом [29, 30].

Таким образом, ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , тесно взаимосвязанные по своим функциям и эффектам, играют ключевую роль в реализации воспалительной реакции в организме. Данные литературы, посвященные изучению продукции ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  при псориазе, свидетельствуют о наличии противоречивых результатов. Сведения о результатах исследования одновременно двух цитокинов — ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  в пораженной коже у больных псориазом отсутствуют. Одновременное определение содержания этих цитокинов в коже у больных псориазом имеет большое значение для понимания механизма возникновения воспаления. ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  индуцируют воспалительный процесс, обуславливая участие структур как врожденного иммунитета (их продукция осуществляется активированными клетками кожи, макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, которые являются компонентами врожденного иммунитета), так и приобретенного иммунитета (обеспечивают процесс презентации антигена в регионарных лимфатических узлах, формирование клона антигенспецифических Т-лимфоцитов и миграцию их в очаг воспаления).

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей экспрессии цитокинов, индуцирующей воспалительную реакцию с одновременным определением ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  в структурах пораженной кожи больных псориазом.

### Материал и методы

Материалом для исследования служили биоптаты, полученные из очагов пораженной кожи 30 больных вульгарным псориазом (18 мужчин и 12 женщин), страдающих этим заболеванием от 5 до 35 лет. Возраст больных составлял от 22 до 68 лет. У 14 больных наблюдалось вовлечение в патологический процесс суставов (лучезапястных, коленных, локтевых, голеностопных, межфаланговых). У 22 больных высыпания локализовались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей и были представлены ярко-красными папулами, сливающимися в бляшки неправильных и округлых очертаний диаметром от 2—3 до 10—12 см. Поверхность бляшек была обильно покрыта серебристыми че-

шуйками, легко снимающимися при поскабливании. У 8 больных наблюдалось состояние эритродермии, патологический процесс локализовался практически на всей поверхности кожного покрова. Цвет кожных покровов был красным, наблюдались отек, инфильтрация, обильное крупнопластинчатое шелушение. Периферические лимфатические узлы были увеличены. Для оценки тяжести состояния и распространенности кожных проявлений использовали индекс PASI, величина которого колебалась от 10 до 65,4 балла (в среднем 36,5 балла).

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев, не имеющих клинических проявлений заболеваний кожи, от которых были получены биоптаты кожи. Обследуемые больные и здоровые лица группы сравнения статистически были сопоставимы по полу и возрасту.

Забор биоптатов кожи проводился до начала лечения под местной анестезией 2% раствором лидокаина после подписания пациентами информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство. Биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке: фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, гистологическую проводку осуществляли путем обезвоживания в этиловом спирте и заливки в парафин.

Изучение экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  в структурах кожи проводилось иммуногистохимическим методом с использованием кроличьих поликлональных антител к ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  производства фирмы «Abbotec» (США) и стрептавидин-биотинилированных вторичных антител Novocastra Peroxidase Detection System производства «Leica Microsystems» (Великобритания). Использовали предметные стекла с полилизинным покрытием. Постановку иммуногистохимической реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым антителам. Демаскировка антигенов проводилась путем кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0) в СВЧ-печи при максимальной мощности 900 Вт тремя циклами по 5 мин. с одноминутными перерывами. Остывшие препараты промывали в растворе трис-буфера (pH 7,54—7,58), обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода на метаноле (1:1) для предотвращения эндогенной пероксидазной активности. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 60 мин. при комнатной температуре 23 °С, со вторичными антителами — в течение 30 мин. в термостате при температуре 37 °С. Для завершения окрашивания осуществляли фоновое контрастирование срезов гематоксилином Майера. Полученные иммуногистохимические препараты изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия). Морфометрический анализ проводили с применением компьютерной программы анализа изображения ImageJ. Для этого цифровой камерой

Leica DFC320 (Германия) фотографировали поля зрения в эпидермисе на отрезке длиной 0,5 мм в дерме площадью 0,15 мм<sup>2</sup>. Экспрессию изучаемых маркеров определяли измерением площади эпидермиса и сосудов дермы с положительной реакцией клеток в квадратных пикселях. Их содержание на стенках сосудов выражали в процентах по отношению к общей площади поля зрения.

Для проведения статистического анализа применяли пакет прикладных программ STATISTICA 8 (Statsoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями. При сравнении количественных показателей несвязанных групп по количественным признакам использовали тест Манна — Уитни. Гипотезы различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования и обсуждение

Экспрессия провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\alpha$  наблюдалась в базальном, шиповатом и зернистом слоях эпидермиса (наиболее интенсивно была выражена в шиповатом и зернистом слоях) (рис. 1, а). Площадь экспрессии ИЛ-1 $\alpha$  в эпидермисе на отрезке длиной 0,5 мм была достоверно повышена до 1 997 168 пикс<sup>2</sup> [1 568 593; 2 252 900] ( $p < 0,001$ ). В дерме экспрессия ИЛ-1 $\alpha$  наблюдалась на эндотелии кровеносных сосудов, клетках воспалительных инфильтратов (рис. 1, б). Подсчет площади сосудов, на эндотелии которых наблюдалась экспрессия ИЛ-1 $\alpha$ , показал достоверное повышение площади сосудов с положительной экспрессией этого цитокина до 7,9% [5,9; 9,8] ( $p < 0,001$ ).

В биоптатах кожи, полученных от здоровых лиц, наблюдалась слабая экспрессия ИЛ-1 $\alpha$  в эпидермисе, на эндотелии сосудов дермы ИЛ-1 $\alpha$  не обнаружен, выявлялись единичные позитивно окрашенные клетки, локализованные вокруг сосудов поверхностного сплетения (рис. 2).

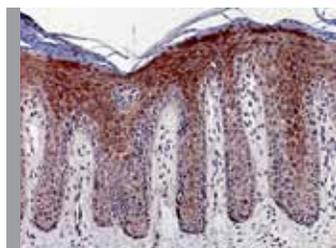
Реакция с поликлональными антителами к ФНО- $\alpha$  была отрицательной в коже как больных псориазом,

так и здоровых испытуемых (рис. 3). В качестве контроля была проведена постановка иммуногистохимической реакции с поликлональными антителами к ФНО- $\alpha$  в образцах ткани низкодифференцированного рака толстой кишки (аутопсийный материал), где положительная очаговая экспрессия исследуемого маркера наблюдалась в опухолевых клетках, а также в клетках инфильтрата соединительнотканной стромы (рис. 4).

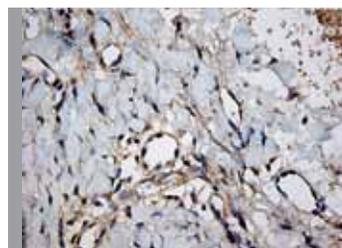
Полученные результаты выявили следующие особенности экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  в структурах пораженной кожи больных псориазом: при наличии клинических признаков воспаления в очагах пораженной кожи установлено увеличение экспрессии ИЛ-1 $\alpha$ , в то время как признаков экспрессии ФНО- $\alpha$  обнаружено не было.

Оба исследуемых цитокина являются короткоживущими, локальное повышение их уровня наблюдается лишь в момент воздействия стимулирующего агента. При этом пик секреции ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  наблюдается в течение 6—48 ч. после воздействия индуцирующего фактора [31]. Вместе с тем известно, что цитокины не депонируются в клетках, а синтезируются импульсно «по запросу» через транскрипцию мРНК соответствующего гена. Однако имеются исключения, в частности, описано депонирование небольших количеств ИЛ-1 в кератиноцитах и ФНО- $\alpha$  в гранулах тучных клеток [32].

По данным ряда авторов, ИЛ-1 $\alpha$  является преимущественно эпидермальным цитокином [33]. Его содержание в 1 г рогового слоя по стандарту ВОЗ соответствует 6000 нг/г [34]. В исследованиях С.М. de Jongh и соавт. содержание ИЛ-1 $\alpha$  в роговом слое эпидермиса здоровых добровольцев составило  $826 \pm 645$  пг/см<sup>2</sup> [35]. Для псориаза характерна гиперпролиферация кератиноцитов с увеличением толщины эпидермиса в несколько раз. Согласно экспериментальным данным А. Schmitt и соавт., наибольшее количество ИЛ-1 в эпидермисе сосредоточено в цитозоле кератиноцитов [36]. Следовательно, при депонировании этого



а



б

Рис. 1. Экспрессия провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\alpha$  в клетках эпидермиса (а;  $\times 200$ ) и в дерме (б;  $\times 400$ ) больного псориазом.

Иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными антителами.

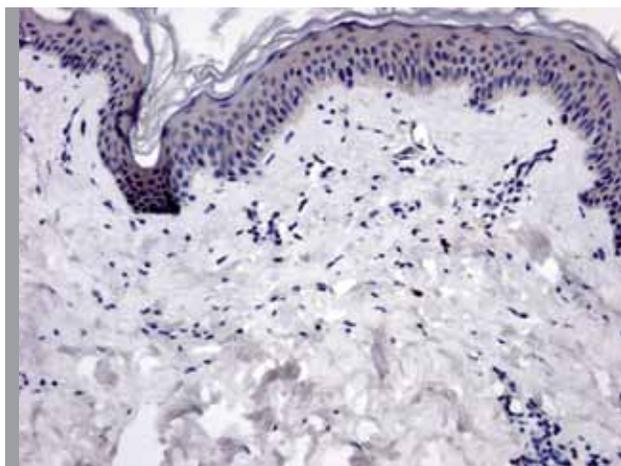
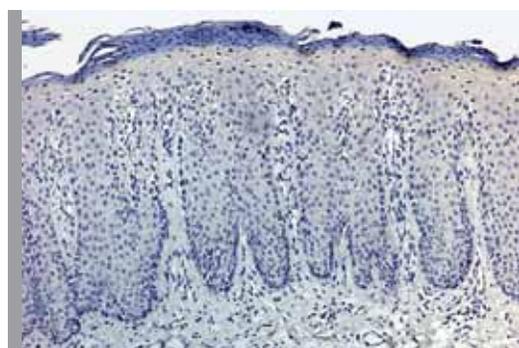


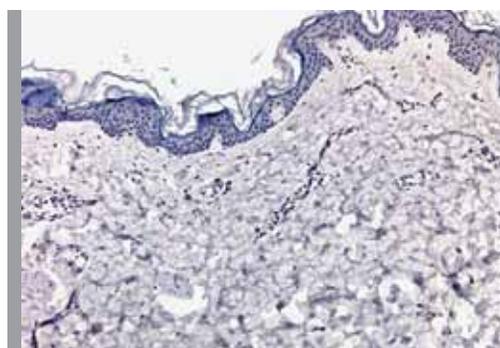
Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с поликлональными антителами к ИЛ-1 $\alpha$  в коже здорового добровольца.  $\times 100$

цитокина в коже больных псориазом иммуногистохимическим методом выявляется его достоверно повышенная экспрессия в очагах поражения.

Воспалительный инфильтрат в дерме пораженной кожи больных псориазом состоит преимущественно из лимфоцитов, макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Несмотря на то что количество тучных клеток может быть повышено по сравнению с кожей здоровых испытуемых, скорость их дегрануляции увеличивается [37]. Следовательно, при псориазе условия для депонирования ФНО- $\alpha$  отсутствуют из-за ускоренной дегрануляции тучных клеток и ФНО- $\alpha$  полностью метаболизируется в том объеме, который был выработан. Кроме того, биологические эффекты ФНО- $\alpha$  локально реализуются при очень низких его концентрациях, которые, вероятно, не могут быть определены иммуногистохимическим методом. Контрольные результаты были получены при проведении иммуногистохимического исследования с поликлональными антителами к ФНО- $\alpha$  в образцах ткани низкодифференцированно-

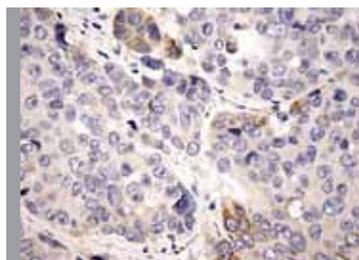


*a*

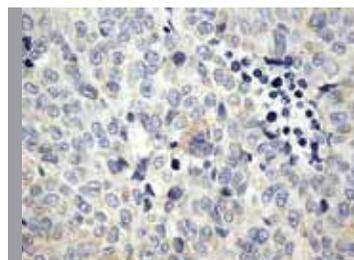


*б*

Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с поликлональными антителами к ФНО- $\alpha$  в коже больного псориазом (*a*;  $\times 200$ ) и в коже здорового добровольца (*б*;  $\times 200$ )



*a*



*б*

Рис. 4. Экспрессия ФНО- $\alpha$  в клетках ткани низкодифференцированной опухоли толстой кишки (*a, б*),  $\times 400$ . Иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными антителами

го рака толстой кишки, где наблюдалось позитивное окрашивание в клетках опухоли и в клетках воспалительного инфильтрата.

### Заключение

Одновременное исследование экспрессии ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  в пораженной коже больных иммуногистохимическим методом выявило повышение экспрессии

провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\alpha$  на кератиноцитах, эндотелиоцитах и клетках воспалительного инфильтрата при отсутствии другого провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ . Полученные результаты можно объяснить возможностью депонирования ИЛ-1 $\alpha$  в коже и локальным функционированием ФНО- $\alpha$  в низких концентрациях, не определяющихся иммуногистохимическим методом. ■

### Литература

1. Traub M., Marshall K.M.S. Psoriasis — Pathophysiology, Conventional, and Alternative Approaches to Treatment. *Alternative Med Rev* 2007; 12: 4: 319—330.
2. Sabat R., Philipp S., Höflich C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatology* 2007; 157: 165—167.
3. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 12: 1664—1675.
4. Воспаление. Руководство для врачей/ Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995; 640.
5. Симбирцев А.С. Новые возможности применения цитокинов в дерматологии и косметологии. *Вестн. эстет. мед.* 2010; 9: 2: 44—50.
6. Oppenheim J., Feldman M. (Eds) *Cytokine Reference*. London: Academic Press, 2000; 2015.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант 2008; 552.
8. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление* 2002; 1: 1: 9—16.
9. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. *Практ. онкол.* 2007; 8: 4: 211—218.
10. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление* 2007; 2: 26—34.
11. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Биологические свойства и перспективы применения в клинике. *Вестн. оторин.* 1997; 4: 10—16.
12. Schoch P., Pomytkin I. Интерлейкин-1-альфа — эпидермальный цитокин, регулятор процессов формирования и функционирования кожи (обзор). *Эстет. мед.* 2010; IX: 2: 115—122.
13. Szabowski A., Maas-Szabowski N., Andrecht S. et al. C-Jun and Jun-B antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. *Cell* 2000; 103: 5: 745—755.
14. Maas-Szabowski N., Stark H.J., Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in defined organotypic cultures through IL-1-induced keratinocyte growth factor expression in resting fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 6: 1075—1084.
15. Mauviel A., Heino J., Kähäri V.M. et al. Comparative effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor -alpha on collagen production and corresponding procollagen mRNA levels in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 2: 243—249.
16. Swope V.B., Abdel-Malek Z., Kassem L.M. et al. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 2: 180—185.
17. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина 1999; 606.
18. Cooper K., Hammerberg C., Baadsgaard O. et al. IL-1 activity is reduced in psoriatic skin: decreased IL-1 alpha and increased non-functional IL-beta. *J Immunol* 1990; 144: 4593—4403.
19. Debets R., Hegmans J.P., Troost R.J. et al. Enhanced production of biologically active interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  by psoriatic epidermal cells ex vivo: evidence of increased cytosolic interleukin-1 $\beta$  levels and facilitated interleukin-1 release. *J Immunol* 1995; 25: 6: 1624—1630.
20. Громова А.Ю., Чаплыгин А.В., Самцов А.В. и др. Различия показателей воспалительного ответа в коже при распространенном вульгарном псориазе и псориатическом артрите. *Росс. журн. кожн. и венер. бол.* 2005; 5: 23—27.
21. Kunkel S.L., Remick D.G., Strieter R.M. et al. Mechanisms that regulate the production and effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Crit Rev Immunol* 1989; 9: 93—117.
22. Соколов Д.И., Кузнецова С.А., Котов А.Ю. и др. Цитокиновая регуляция экспрессии адгезионных молекул ICAM-1 и продукции хемокина ИЛ-8 эндотелиальными клетками. *Мед. иммунол.* 2000; 2: 1: 25—33.
23. Goldring S.R. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42(2): ii11—16.
24. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2008; 1: 41—55.
25. Ettenhadi P., Greaves M.W., Wallach D. et al. Elevated tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146—151.
26. Nickoloff B.J., Karabin G.D., Barker J.N. et al. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol.* 1991; 138: 129—40.
27. Mussi A., Bonifati C., Carducci M. et al. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11: 115—118.
28. Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Саруханова А.Г. и др. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2004; 4: 4—6.
29. Patsch G., Steiner G., Leeb B.F. et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518—523.
30. Krueger G., Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2004; 140: 218—225.
31. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколов Е.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: 2001; 165.
32. Хайтов П.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Имунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд. перераб. и доп.* М.: Медицина 2010; 752.
33. Pomytkin I. Interleukin-1 alpha, an epidermal cytokine critical for skin renewal. *SDFW-Journal* 2009; 135; 8: 2—6.
34. Gahring L.C., Buckley A., Daynes R.A. Presence of epidermal-derived thymocyte activating factor/interleukin 1 in normal human stratum corneum. *J Clin Invest* 1985; 76; 4: 1585—9.
35. De Jongh C.M., Verberk M.M., Spiekstra S.W. et al. Cytokines at different stratum corneum levels in normal and sodium lauryl sulphate-irritated skin. *Skin Res and Technol*, 2007; 13: 390—398.
36. Schmitt A., Hauser C., Jaunin F. et al. Normal epidermis contains high amounts of natural tissue IL 1 biochemical analysis by HPLC identifies a MW approximately 17 Kd form with a P1 5.7 and a MW approximately 30 Kd form. *Lymphokine Res* 1986; 5; 2: 105—18.
37. Barker B., Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1991; 27; 338: 227—230.