

<https://doi.org/10.25208/vdv1219>



Новый наружный препарат для лечения псориаза на основе ингибирования сериновых протеаз

© Жуков А.С.^{1*}, Жарун Е.Р.¹, Хайрутдинов В.Р.¹, Самцов А.В.¹, Красавин М.Ю.², Гарабджигу А.В.³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 26

Обоснование. Псориаз является хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием, характеризующимся повышенной скоростью деления кератиноцитов. Результаты последних исследований позволили установить, что цитокины семейства IL-36 занимают значимое место в инициации и регуляции воспалительного процесса при псориазе. IL-36 находится в неактивной форме, и для его активации в коже необходим протеолитический процессинг, который возможен при участии нейтрофильных сериновых протеаз. Локализация данных ферментов в верхних слоях эпидермиса позволяет предположить клиническую эффективность топического таргетного препарата, ингибирующего сериновые протеазы, — сивелестата. На основании этого действующего вещества нами создан препарат в наружной лекарственной форме и проведено экспериментальное исследование его эффективности на лабораторной модели псориаза.

Цель исследования. Оценить терапевтическую эффективность сивелестата на лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза.

Материалы и методы. В эксперименте использовали инбредных мышей линии BALB/c в количестве 40 особей, которых рандомизировали на 4 группы по 10 штук. Применяли имиквимод-индуцированную модель псориаза. Мыши группы 1 — без терапии (контроль), группы 2 — мазь (вазелин), содержащая 1% сивелестат, группы 3 — крем (ланолин + масло оливковое + вода в равных долях), содержащий 1% сивелестат, группы 4 — крем бетаметазона дипропионат 0,05%. Проводили клиническую оценку высыпаний на коже по PASI-модифицированному методу (mPASI), а также гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи.

Результаты. При оценке клинических проявлений установлено, что суммарный индекс mPASI при использовании крема сивелестат снизился на 50%, а мази сивелестат — на 36%. Гистологическое исследование показало, что толщина эпидермиса в группах, где применяли терапию, была в 2,4–3,6 раза меньше, чем в контрольной группе. При иммуногистохимическом исследовании кожи установлено, что после лечения препаратом сивелестат количество CD3+ клеток в коже было меньше в 1,8–2,2 раза, а уровень пролиферативной активности (Ki-67+ клетки) в 2,3–2,9 раза ниже, чем в группе без терапии.

Заключение. На лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза установлено, что ингибитор сериновых протеаз (сивелестат) обладает терапевтической эффективностью, сравнимой с сильным топическим глюкокортикостероидным препаратом (бетаметазона дипропионат 0,05%). Показано выраженное разрешение элементов кожной сыпи, сокращение толщины эпидермиса, снижение инфильтрации кожи Т-лимфоцитами и нормализация скорости деления клеток эпидермиса и дермы.

Подавление активности IL-36-опосредованного воспаления в коже посредством топических ингибиторов сериновых протеаз является новым перспективным направлением в лечении больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, лечение, сивелестат, сериновые протеазы, модель псориаза, IL-36.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Жуков А.С., Жарун Е.Р., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Красавин М.Ю., Гарабджигу А.В. Новый наружный препарат для лечения псориаза на основе ингибирования сериновых протеаз. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):47–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1219>



A new topical medication for the treatment of psoriasis based on inhibition of serine proteases

© Alexander S. Zhukov^{1*}, Evgeny R. Zharun¹, Vladislav R. Khairutdinov¹, Alexey V. Samtsov¹, Mihail Yu. Krasavin², Alexander V. Garabadzhiu³

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg University
Universitetskaya Emb., 7–9, 199034, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Technological Institute
Moskovsky prosp., 26, 190013, Saint-Petersburg, Russia

Background. Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated disease characterized by an increased rate of keratinocyte division. The results of recent studies have made it possible to establish that the cytokines of the IL-36 family occupy a significant place in the initiation and regulation of the inflammatory process in psoriasis.

IL-36 is in an inactive form and proteolytic processing is required for its activation in the skin, which is possible with the participation of neutrophilic serine proteases. Localization of these enzymes in the upper layers of the epidermis suggests the clinical efficacy of a topical targeted drug that inhibits serine proteases, sivelestat. On the basis of this active substance, we have created a drug in an external dosage form and conducted an experimental study of its effectiveness on a laboratory model of psoriasis.

Aim. To evaluate the therapeutic efficacy of sivelestat in a laboratory model of imiquimod-induced psoriasis.

Materials and methods. In the experiment, 40 inbred BALB/c mice were used, which were randomized into 4 groups of 10 each. An imiquimod-induced model of psoriasis was used. Mice of group 1 — without therapy (control), group 2 — ointment (vaseline) containing 1% sivelestat, group 3 — cream (lanolin + olive oil + water in equal proportions) containing 1% sivelestat, group 4 — betamethasone cream dipropionate 0.05%. Clinical assessment of skin rashes was performed using the PASI-modified method (mPASI), as well as histological and immunohistochemical examination of the skin.

Results. When evaluating clinical manifestations, it was found that the total mPASI index when using sivelestat cream decreased by 50%, and sivelestat ointment — by 36%. The histological examination showed that the thickness of the epidermis in the groups where the therapy was applied was 2.4–3.6 times less than in the control group. An immunohistochemical study of the skin found that after treatment with sivelestat, the number of CD3 + cells in the skin was 1.8–2.2 times less, and the level of proliferative activity (Ki-67 + cells) was 2.3–2.9 times less. lower than in the group without therapy.

Conclusion. On a laboratory model of imiquimod-induced psoriasis, it was found that a serine protease inhibitor (sivelestat) has a therapeutic efficacy comparable to a strong topical glucocorticosteroid drug (betamethasone dipropionate 0.05%).

A pronounced resolution of the elements of the skin rash, a reduction in the thickness of the epidermis, a decrease in skin infiltration with T-lymphocytes and a normalization of the rate of cell division of the epidermis and dermis are shown.

Suppression of the activity of IL-36-mediated inflammation in the skin by means of topical inhibitors of serine proteases is a promising new direction in the treatment of patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, treatment, sivelestat, serine proteases, psoriasis model, IL-36.

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Zhukov AS, Zharun ER, Khairutdinov VR, Samtsov AV, Krasavin MYu, Garabadzhiu AV. A new topical medication for the treatment of psoriasis based on inhibition of serine proteases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(3):47–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1219>

Обоснование

Псориаз — хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, характеризующееся повышенной скоростью деления кератиноцитов.

Одним из ключевых цитокинов в патогенезе псориаза является IL-36. Генетические вариации рецептора этого цитокина ассоциированы с развитием пустулезных форм заболевания, но в последние годы появились исследования о роли IL-36 в патогенезе и бляшечного псориаза [1, 2].

По данным зарубежных авторов и наших исследований установлено, что в коже больных псориазом цитокины семейства IL-36 (α, β, γ) экспрессируются в повышенном количестве [3, 4]. Обнаружена ассоциация уровня IL-36 γ со степенью тяжести заболевания, а также значение данного маркера для дифференциальной диагностики с другими хроническими дерматозами [3].

На лабораторной модели псориаза выявлена ключевая роль IL-36 в развитии воспалительной реакции. Установлено, что у генетически модифицированных мышей с повышенным синтезом IL-36 α формируется псориазический фенотип: утолщение кожи, появление эритемы и шелушения. В то же время при инактивации рецептора IL-36 (IL-36R) высыпания разрешаются [4].

Примечательно, что IL-36 в коже находится в неактивной форме. Для его активации необходим протеолитический процессинг, который возможен при участии нейтрофильных сериновых протеаз (нейтрофильная

эластаза, катепсин G, протеиназа-3), содержащихся в нейтрофильных гранулоцитах (рис. 1).

Микроабсцессы Мунро, состоящие из нейтрофилов, являются одним из ключевых гистологических признаков псориаза. Попадая в эпидермис из крови, нейтрофилы выбрасывают сетеподобные структуры, в состав которых входят и сериновые протеазы. Последние взаимодействуют с IL-36, повышая его активность до 500 раз, а также вызывают деградацию ряда структурных белков внеклеточного матрикса: эластина, протеогликана, коллагена и фибронектина [5]. Перечисленные факторы могут способствовать формированию аутоиммунного ответа при псориазе.

Повышенная концентрация сериновых протеаз нейтрофилов в верхних слоях эпидермиса позволяет предположить возможность использования топических таргетных препаратов, ингибирующих их активность. Такое избирательное действие в наружной форме препарата снизит частоту развития нежелательных явлений.

В нашем исследовании была поставлена задача создания топического лекарственного препарата, подавляющего активность IL-36-опосредованного псориазического воспаления в коже путем ингибирования сериновых протеаз. В качестве действующего вещества выбран селективный ингибитор сериновых протеаз — сивелестат. В настоящее время данный препарат в некоторых странах применяется для системной терапии легочного дистресс-синдрома, где в патогенезе ведущую роль играет повышенный уровень протеаз нейтрофилов [6].

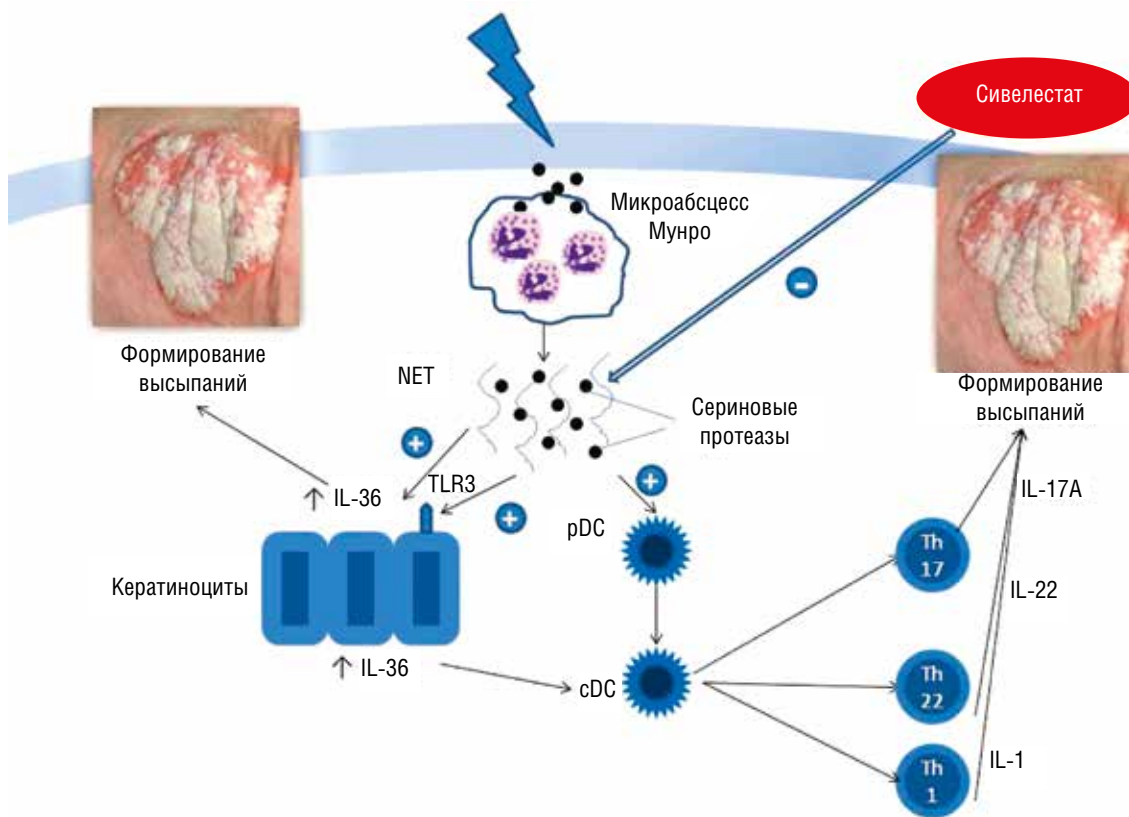


Рис. 1. Схема формирования IL-36-опосредованного воспаления у больных псориазом. NET — нейтрофильные внеклеточные ловушки, TLR — толл-подобные рецепторы, pDC — плазмацитодные дендритные клетки, cDC — миелоидные дендритные клетки, Th17, Th22, Th1 — Т-клетки 17-, 22-, 1-го типа; IL-1, -17A, -22, -36 — интерлейкины 1, 17A, 22, 36

Fig. 1. Scheme of the formation of IL-36-mediated inflammation in patients with psoriasis. NET — neutrophilic extracellular traps, TLR — toll-like receptors, pDC — plasmacytoid dendritic cells, cDC — myeloid dendritic cells, Th17, Th22, Th1 — T cells 17-, 22-, 1 type; IL-1, -17A, -22, -36 — interleukins 1, 17A, 22, 36

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата сивелестат на лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза.

Методы

Дизайн исследования

В эксперименте использовали инбредных мышей линии BALB/c в количестве 40 особей, которых рандомизировали на 4 группы по 10 штук. Формирование псориазiformного воспаления кожи проводили путем ежедневного нанесения на выбритую кожу спины препарата имиквимод (Альдара) 1 раз в день — 10 дней — индукционная модель воспаления «Имиквимод-индуцированный псориаз у мышей» [патент №2736000 С1 от 03.04.2020] (рис. 2).

Мышам группы 1 терапия не проводилась (контроль). Начиная с 6-го дня формирования модели через 1 час после нанесения имиквимода мышам группы 2 наносили мазь (вазелин), содержащую 1% сивелестат 1 р/д — 5 дней; группы 3 — крем (ланолин + масло оливковое + вода в равных долях), содержащий 1% сивелестат 1 р/д — 5 дней; группы 4 — крем бетаметазона дипропионат 0,05 (Акридерм) 1 р/д — 5 дней. Ежедневно проводили клиническую оценку высыпаний на коже по PASI-модифицированному методу (mPASI). Определяли показатели: эритема, индукция, шелушение по 5-балльной шкале от 0 до 4. На 11-й день исследования всем мышам проводили эвтаназию с биопсией кожи. С полученными биоптатами кожи выполняли гистологическое (оценка толщины эпидермиса, выраженности акантоза, гиперкератоза и воспалительного инфильтрата) и иммуногистохимическое (определение пролиферативной активности клеток эпидермиса — маркер Ki-67, содержания лимфоцитов — маркер CD3) исследование. Выраженность акантоза,

гиперкератоза и воспалительного инфильтрата оценивали по 4-балльной шкале («—» — отсутствие признака, «+» — слабо выраженный, «++» — средней выраженности, «+++» — выраженный признак). Подсчет количества меченых клеток проводили при увеличении $\times 200$ на поле площадью 0,34 мм².

Критерии соответствия

Все исследования проводились на лабораторных животных: инбредных мышах линии BALB/c, поставляемых питомником (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»; Рапполово, Ленинградская область). Распределение животных на группы после окончания карантинного периода выполнялось с помощью метода рандомизации.

Условия проведения

Экспериментальное исследование выполнено в виварии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ и общепринятыми методикам и правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986).

Продолжительность исследования

Запланированное время проведения экспериментального исследования — 10 дней.

Основной исход исследования

В качестве основного исхода принимали разрешение высыпаний на коже в исследуемой группе, достоверно более значимое, чем в группе плацебо по индексу mPASI.

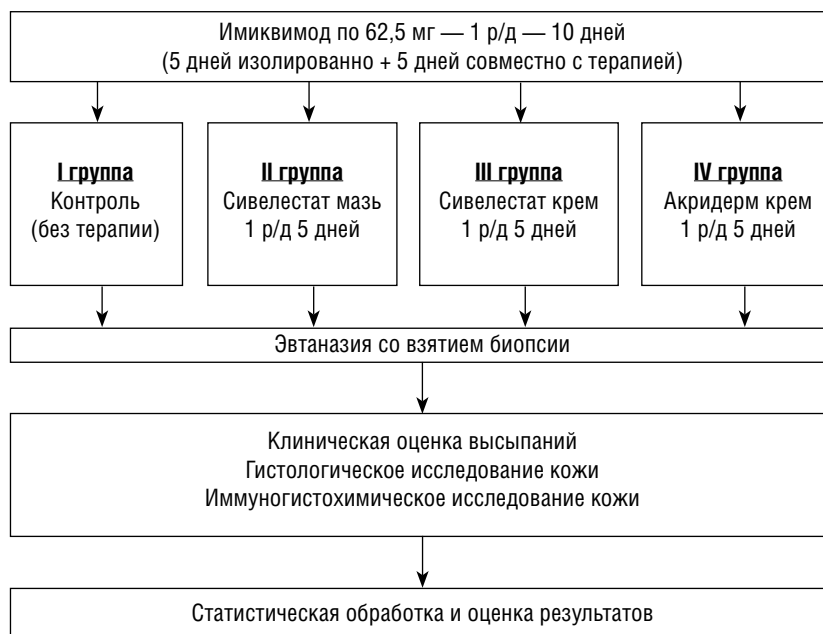


Рис. 2. Дизайн исследования

Fig. 2. Study design

Дополнительные исходы исследования: в качестве дополнительных исходов принимали снижение толщины эпидермиса, уровня экспрессии маркеров CD3+ и Ki-67+, достоверно более значимое, чем в группе плацебо.

Анализ в подгруппах

Не проводился.

Методы регистрации исходов

Для регистрации исходов использовали PASI-модифицированный метод оценки высыпаний на коже (mPASI), гистологический и иммуногистохимический метод исследования кожи.

Этическая экспертиза

На работу получено заключение этического комитета на проведение исследования №245 от 24.11.2020 НЭК Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки:

Количество лабораторных животных определялось рассчитанным числом, необходимым для проверки статистической гипотезы.

Методы статистического анализа данных:

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc). Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Все используемые лабораторные животные относились к одной линии инбредных мышей BALB/c, имели одинаковый пол (самки), сходный возраст (40 ± 15 сут) и вес (18–20 г).

Основные результаты исследования

В ходе индукции модели псориаза на 5-й день у лабораторных животных сформировался псориазиформный фенотип: эритема, шелушение, утолщение кожи. На 10-й день исследования в группе 1 (без терапии) клинические изменения были ярко выражены (рис. 3).

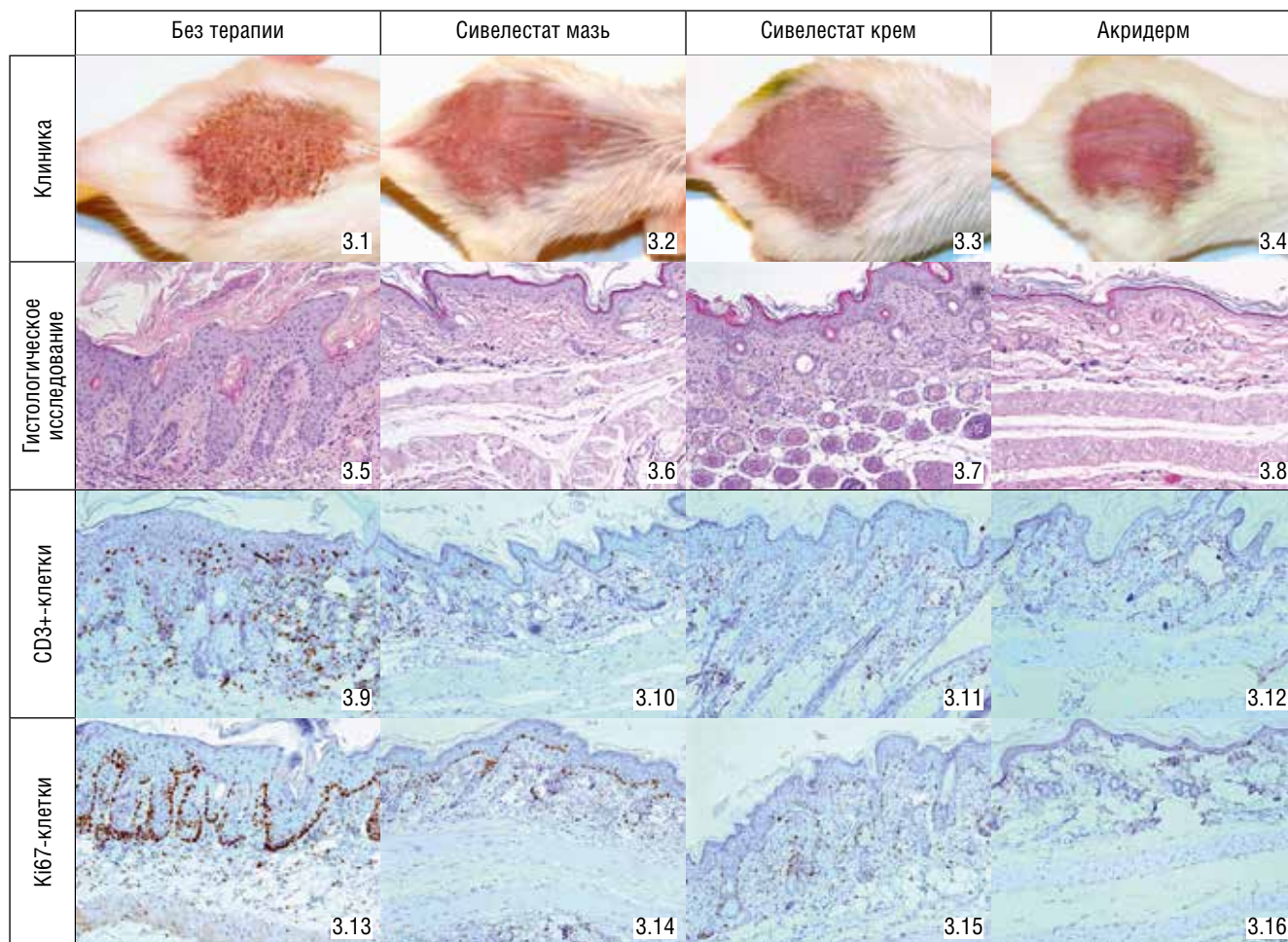


Рис. 3. Результаты клинической оценки высыпаний (3.1–3.4); гистологическое исследование кожи (3.5–3.8); иммуногистохимическое исследование CD3+-клеток (3.9–3.12); Ki-67+-клеток (3.13–3.16) в исследуемых группах

Примечание. При гистологическом исследовании кожи окраска: гем-эозин. Увеличение $\times 100$; иммуногистохимическое исследование. Увеличение $\times 100$.

Fig. 3. Results of clinical assessment of rashes (3.1–3.4); histological examination of the skin (3.5–3.8); immunohistochemical study of CD3+ cells (3.9–3.12); Ki-67+ cells (3.13–3.16) in the study groups

Note. On histological examination of the skin, the color: heme-eosin. Magnification $\times 100$; immunohistochemical study. Magnification $\times 100$.

При сравнении результатов оценки mPASI установлено, что значение данного показателя в группах животных, получающих сивелестат крем/мазь и Акридерм, достоверно ниже, чем в группе без лечения ($p < 0,05$). Наименьшие значения наблюдались в группе, получающей глюкокортикостероидный препарат (снижение mPASI на 83%), и в группе, где использовали сивелестат крем (снижение mPASI на 50%) (табл. 1).

При оценке гистологических изменений в группе 1 (без терапии) выявлены характерные для псориаза признаки: в эпидермисе — выраженный акантоз и паракаротоз, в дерме — лимфогистиоцитарный инфильтрат и расширенные сосуды (рис. 3). В группе 4 (Акридерм) патоморфологические изменения практически отсутствовали. В группах 2 (сивелестат мазь) и 3 (сивелестат крем) отмечались невыраженные гистопатологические изменения кожи: умеренный акантоз, фокальный гиперкератоз и скудный лимфогистиоцитарный инфильтрат вокруг слабо расширенных сосудов сосочковой дермы (табл. 2).

Установлено, что толщина эпидермиса группы животных 1 (без терапии) была в 2,4–3,6 раза больше, чем в группах, где применяли терапию ($p < 0,05$).

При попарном сравнении групп, получающих различную терапию, значимых различий толщины эпидермиса не выявлено.

При иммуногистохимическом исследовании кожи установлено высокое содержание CD3+-клеток в группе контроля. После лечения препаратом сивелестат количество CD3+-клеток в коже было меньше в 1,8–2,2 раза, чем в группе без терапии ($p < 0,05$).

Оценка уровня пролиферативной активности (Ki-67+ клетки) кожи показала, что в группах, где применяли препарат сивелестат, данный показатель ниже в 2,3–2,9 раза, чем в группе без терапии ($p < 0,05$).

В группе бетаметазона дипропионата наблюдались наименьшие значения уровней экспрессии маркеров CD3 и Ki67 по сравнению с группой контроля и группами сивелестатом крем/мазь ($p < 0,05$ при попарных сравнениях).

Дополнительные результаты исследования. Нежелательные явления

За время проведения исследования не обнаружено токсического действия или непереносимости препарата.

Таблица 1. Клиническая оценка тяжести изменения кожи животных в исследуемых группах на 10-й день эксперимента
Table 1. Clinical assessment of the severity of changes in the skin of animals in the study groups on the 10th day of the experiment

№	Группа	Эритема	Индурация	Шелушение	mPASI
1	Контроль	2,5 [1,9–2,8]	2,9 [2,1–3,2]	2,7 [2,2–3,1]	8,1 [7,4–8,7]
2	Сивелестат мазь	2,1 [0,5–1,3]	2,4 [0,6–1,2]	0,7 [0,7–1,2]	5,2 [2,2–3,2]*
3	Сивелестат крем	1,5 [0,9–1,9]	1,6 [1,0–2,1]	0,9 [0,4–1,2]	4,0 [0,7–1,4]*
4	Акридерм	0,4 [0,1–0,7]	0,7 [0,2–1,0]	0,1 [0,0–0,2]	1,3 [1,0–1,8]*

Примечание. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал, * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as M [IQR], where M is the median, IQR is the interquartile range, * — $p < 0.05$ when compared with the control group.

Таблица 2. Гистологические изменения кожи животных в исследуемых группах на 10-й день эксперимента
Table 2. Histological changes in the skin of animals in the study groups on the 10th day of the experiment

№	Группа	Толщина эпидермиса, мкм	Акантоз	Гиперкератоз	Лимфогистиоцитарный инфильтрат
1	Контроль	97 [84–98]	+++	+++	+++
2	Сивелестат мазь	40 [37–47]*	++	++	+
3	Сивелестат крем	32 [31–44]*	+	+	+
4	Акридерм	27 [23–29]*	-	+	-

Примечание. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал, * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as M [IQR], where M is the median, IQR is the interquartile range, * — $p < 0.05$ when compared with the control group.

Таблица 3. Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров кожи животных в исследуемых группах на 10-й день эксперимента
Table 3. Expression level of immunohistochemical markers of animal skin in the study groups on the 10th day of the experiment

№	Группа	CD3+-клетки	Ki67+-клетки
1	Контроль	101 [79–135]	316 [292–334]
2	Сивелестат мазь	54 [48–55]*	109 [105–115]*
3	Сивелестат крем	45 [43–52]*	140 [81–143]*
4	Акридерм	7 [6–11]*	52 [50–56]*

Примечание. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал, * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as M [IQR], where M is the median, IQR is the interquartile range, * — $p < 0.05$ when compared with the control group.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования продемонстрировали антипролиферативное, противовоспалительное и разрешающее действие препарата сивелестат, что позволяет рекомендовать его дальнейшее изучение для лечения больных псориазом.

Обсуждение основного результата исследования

Арсенал дерматовенеролога при выборе наружных средств включает несколько групп препаратов: глюкокортикостероидные, содержащие синтетический аналог витамина Д, салициловую кислоту, деготь и некоторые другие. Основным их недостатком является неспецифичность действия на ключевые звенья развития воспалительного процесса при псориазе, что может проявляться как появлением нежелательных явлений, так и недостаточной активностью.

Препараты, ингибирующие $TNF\alpha$, IL-17A и IL-23, показали наибольшую клиническую эффективность в лечении больных псориазом, но системное иммуносупрессивное влияние, необходимость регулярного введения и высокая стоимость ограничивают их использование.

Принципиальным отличием в реализации эффектов IL-36 от других провоспалительных цитокинов является его активация в коже непосредственно в очаге воспаления при участии сериновых протеаз (рис. 1). Кроме того, продукция IL-36 при травматизации позволяет объяснить формирование феномена Кебнера и характерную локализацию высыпаний. При повреждении кожи происходит активация Toll-подобных рецепторов 3-го типа (TLR3) на кератиноцитах, что приводит к выбросу IL-36 [7]. Активированный IL-36, с одной стороны, индуцирует синтез IL-23 дендритными клетками, запуская IL-17-опосредованное воспаление, с другой — инициирует синтез в кератиноцитах антимикробных регенеративных белков (REG3A) и сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A). Активации этих факторов способствуют пролиферации кератиноцитов, гиперплазии эпидермиса и разрастанию клеток эндотелия, что приводит к неоваскуляризации [7].

IL-36 в коже синтезируют преимущественно кератиноциты, в отличие от IL-17A и IL-23, экспрессируемых

в основном иммунокомпетентными клетками. Таким образом, ожидается, что локальное ингибирование IL-36 будет в значительно меньшей степени влиять на системные иммунные процессы и улучшит профиль безопасности.

В данной работе нами впервые было проведено исследование топического таргетного препарата — ингибитора сериновых протеаз, терапевтический эффект которого направлен на подавление активности IL-36. Преимуществом выбора данной точки воздействия является возможность контролировать воспалительный процесс при псориазе на ранних этапах его развития. Стоит отметить высокую селективность, топическую форму препарата, относительную дешевизну и простоту производства химического соединения [8].

В работе на классической лабораторной модели «имиквимод-индуцированный псориаз» показано выраженное клиническое улучшение состояния кожи при использовании препарата сивелестат, что проявилось в снижении интенсивности эритемы, шелушения и толщины кожи. При гистологическом исследовании установлено, что толщина эпидермиса уменьшилась до 3 раз. Выраженность акантоза, гиперкератоза и лимфогистиоцитарного инфильтрата также сократилась. Объективным критерием эффективности сивелестата являются результаты непрямого иммуногистохимического исследования. Показано, что количество Т-лимфоцитов (CD3+-клетки) в коже при лечении препаратом сивелестат уменьшилось в 1,8–2,2 раза, а пролиферативная активность клеток эпидермиса (число Ki-67+-клеток) снизилась в 2,3–2,9 раза. Более выраженная клиническая эффективность крема сивелестат по сравнению с мазью требует проведения дальнейшего изучения.

При сравнении клинических и гистологических изменений не обнаружено достоверных отличий между группами Акридерм и сивелестат крем. В то же время результаты непрямого иммуногистохимического исследования (маркеры CD3 и Ki67) показали более выраженное снижение уровня Т-лимфоцитов и пролиферативной активности клеток кожи в группе топического глюкокортикостероидного препарата, что можно объяснить его сильным вазоконстрикторным эффектом.

Подавление активности IL-36-опосредованного воспаления в коже посредством топических ингибиторов сериновых протеаз является новым перспективным направлением в лечении больных псориазом. Это позволяет усовершенствовать подходы к лечению как ограниченных, так и распространенных форм заболевания.

Ограничения исследования

Ограничения исследования могут быть связаны с формированием модели имиквимод-индуцированного псориаза, оценкой клинических, гистологических и иммуногистохимических характеристик. Необходимо проведение клинических исследований для оценки эффективности действия и безопасности препарата у больных псориазом.

Заключение

На лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза установлено, что ингибитор сериновых протеаз (сивелестат) обладает клинической эффективностью, сравнимой с сильным топическим глюкокортикостероидным препаратом. Показано выраженное разрешение элементов кожной сыпи: эритемы, индурации и шелушения, а также их суммарного показателя — индекса mPASI; значительное снижение воспалительных изменений в коже (сокращение толщины эпидермиса и численности лимфогистиоцитарного инфильтрата); снижение инфильтрации кожи Т-лимфоцитами и нормализация скорости деления клеток эпидермиса и дермы. ■

Литература/References

1. Пашкин А.Ю., Воробьева Е.И., Хайрутдинов В.П., Белоусова И.Э., Самцов А.В., Гарабаджиу А.В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза. Медицинская иммунология. 2018;20(2):163–170. [Pashkin AY, Vorobyeva EI, Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV, Garabadzhiu AV. The role of cytokines of interleukin 36 family in immunopathogenesis of psoriasis. Medical Immunology (Russia). 2018;20(2):163–170 (In Russ.)]
2. D'Erme AM, Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Hölzel M, Ferring-Schmitt S, Sternberg S, et al. IL-36*γ* (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):1025–1032. doi: 10.1038/jid.2014.532
3. Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.П., Белоусова И.Э., Самцов А.В., Гарабаджиу А.В. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36*γ* в коже больных бляшечным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):25–33. [Pashkin AY, Zhukov AS, Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV, Garabadzhiu AV. Studying of the interleukin-36*γ* expression level in the skin of patients with plaque psoriasis. *Vestnik dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):25–33 (In Russ.)]
4. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, Pretorius J, Kugler D, Weng N, et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med*, 2007;204(11):2603–2614. doi: 10.1084/jem.20070157
5. Nunes A, Marto J, Gonçalves LM, Simões S, Félix R, Ascenso A, et al. Novel and modified neutrophil elastase inhibitor loaded in topical formulations for psoriasis management. *pharmaceutics*. 2020;12(4):358. doi: 10.3390/pharmaceutics12040358
6. Aikawa N, Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:621–629. doi: 10.2147/TCRM.S65066
7. Ni X, Lai Y. Keratinocyte: A trigger or an executor of psoriasis? *J LeukocBiol*. 2020;108(2):485–491. doi: 10.1002/JLB.5MR0120-439R
8. Красавин М.Ю., Гуреев М.А., Гарабаджиу А.В., Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.П. и др. Ингибирование нейтрофильной эластазы и катепсина G как новый подход к лечению псориаза: от фундаментальной биологии к разработке мишень-специфичных препаратов. Доклады Академии наук. 2019;487(4):455–459. [Krasavin MY, Gureev MA, Garabadzhiu AV, Pashkin AY, Zhukov AS, Hajrutdinov VR, et al. Inhibition of neutrophil elastase and cathepsin G as a new approach to the treatment of psoriasis: From fundamental biology to development of New Target-Specific Drugs. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2019;487(4):455–459 (In Russ.)]

Участие авторов: написание текста — А.С. Жуков; статистическая обработка данных — В.П. Хайрутдинов; проведение экспериментального исследования и обзора литературы — Е.П. Жарун; концепция исследования — А.В. Самцов; редактирование — М.Ю. Красавин; дизайн исследования — А.В. Гарабаджиу.

Authors' participation: writing the text — Alexander S. Zhukov; statistical data processing — Vladislav R. Khairutdinov; conducting experimental research and literature review — Evgeny E. Zharun; research concept — Alexey V. Samtsov; editing — Mikhail Yu. Krasavin; study design — Alexander V. Garabadzhiu.

Информация об авторах

***Александр Сергеевич Жуков** — к.м.н., адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4915-9157>; eLibrary SPIN: 4570-3470; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Евгений Русланович Жарун — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6668-2230>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: dkkillq@mail.ru

Владислав Ринатович Хайрутдинов — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric@mail.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Михаил Юрьевич Красавин — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0200-4772>; eLibrary SPIN: 3022-9223; e-mail: krasavintm@gmail.com

Александр Васильевич Гарабаджи — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9972-8517>; eLibrary SPIN: 2999-6177; e-mail: gar-54@mail.ru

Information about the authors

***Alexander S. Zhukov** — MD, Cand. (Sci.) Med.; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4915-9157>; eLibrary SPIN: 4570-3470; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Evgeny R. Zharun — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6668-2230>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: dkkillq@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov — MD, Dr. (Sci.) Med., assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric@mail.ru

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Mihail Yu. Krasavin — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0200-4772>; eLibrary SPIN: 3022-9223; e-mail: krasavintm@gmail.com

Alexander V. Garabadzhiu — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9972-8517>; eLibrary SPIN: 2999-6177; e-mail: gar-54@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 11.03.2021

Принята к публикации: 18.03.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 11.03.2021

Accepted: 18.03.2021

Published: 15.06.2021