

<https://doi.org/10.25208/vdv16814>

# Цитокины крови как возможные предикторы эффективности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом

© Карамова А.Э.<sup>1</sup>, Воронцова А.А.<sup>1\*</sup>, Никоноров А.А.<sup>1</sup>, Никонорова Е.Р.<sup>1,2</sup>, Кубанов А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

**Обоснование.** Несмотря на подтвержденную эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов в лечении псориаза, не у всех пациентов достигаются хорошие результаты — описана гетерогенность ответа на терапию как в кратко-, так и долгосрочной перспективе.

**Цель исследования.** Выявить взаимосвязи между цитокиновым профилем крови, клиническими индексами тяжести псориаза и эффективностью терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом.

**Методы.** В исследовании приняло участие 25 пациентов с обыкновенным псориазом (L40.0 по МКБ-10). Степень тяжести заболевания оценивали по стандартизированным клиническим индексам — PASI, BSA, sPGA. Клиническая эффективность устекинумаба считалась по достижению уровня PASI 50/75/90/100: хороший ответ — PASI  $\geq 90$ ; удовлетворительный — PASI 75, плохой — PASI  $\leq 50$ . Цитокины крови определялись методом мультиплексного иммунологического анализа с использованием технологии xMAP. Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio и языка программирования R.

**Результаты.** Среднетяжелая степень тяжести псориаза диагностирована у 15 (60%) пациентов, тяжелая — у 10 (40%). Выявлены различия в исходных уровнях IL-31, sCD40L, VEGF, которые были соответственно в 2,3 ( $p = 0,018$ ); 2,3 ( $p = 0,010$ ) и 2,0 ( $p = 0,033$ ) раза выше при тяжелом псориазе. К 16-й неделе терапия была эффективной у 92% пациентов и сопровождалась снижением IL-31 в 3,47 раза ( $p = 0,002$ ) и повышением ICAM1 и VEGF соответственно на 35,8% ( $p = 0,026$ ) и в 4,2 раза ( $p < 0,001$ ). Выявлены положительные межцитокиновые взаимодействия средней и высокой силы и корреляция изменения PASI с IL-12, IL-17F, IL-20, IL-22, IL-31, sCD40L, VEGF. Устекинумаб значимо модифицировал межцитокиновые взаимодействия и нивелировал их корреляцию с изменением PASI.

**Заключение.** Исходные уровни IL-31, sCD40L, VEGF коррелируют с тяжестью псориаза, а IL-17F, IL-20 и IL-31 — с изменением PASI, что демонстрирует возможность их применения в качестве объективизации степени тяжести псориаза, а также в прогнозе эффективности терапии устекинумабом.

**Ключевые слова:** псориаз; цитокины крови; цитокиновая сеть; псориатический артрит; ингибитор IL-12/IL-23 устекинумаб

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

**Источник финансирования:** исследование проведено за счет финансирования по месту работы авторов в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00102-22-00.

**Для цитирования:** Карамова А.Э., Воронцова А.А., Никоноров А.А., Никонорова Е.Р., Кубанов А.А. Цитокины крови как возможные предикторы эффективности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):50–58. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16814>



<https://doi.org/10.25208/vdv16814>

# Blood cytokines as potential predictors of therapy effectiveness in patients with moderate to severe psoriasis treated with the IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab

© Arfenya E. Karamova<sup>1</sup>, Anastasiia A. Vorontsova<sup>1\*</sup>, Alexandr A. Nikonorov<sup>1</sup>, Eugenia R. Nikonorova<sup>1,2</sup>, Alexey A. Kubanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

**Background.** Despite the proven efficacy and safety of biologics in the treatment of psoriasis (Ps), a number of patients experience heterogeneity in response to therapy in both the short-term and long-term perspectives.

**Aims.** To identify correlations between the blood cytokine levels, clinical severity indices and the effectiveness of the IL-12/IL-23 inhibitor (ustekinumab) therapy.

**Methods.** The study enrolled 25 patients with psoriasis. The severity of the disease was assessed using PASI, BSA, sPGA. The clinical efficacy of ustekinumab was determined by the percentage of PASI reduction: good response ( $\geq 90$ ) moderate response ( $\geq 75$ ) and low efficacy ( $\leq 50$ ). Blood cytokine levels were determined by multiplex immunological analysis (xMAP) technology. Statistical analysis was performed using RStudio and the R programming language.

**Results.** Moderate Ps was diagnosed in 15 patients (60%), severe — in 10 (40%). The baseline levels of IL31, sCD40L and VEGF were respectively 2.3 ( $p = 0.018$ ), 2.3 ( $p = 0.010$ ), and 2.0 ( $p = 0.033$ ) times higher in severe Ps. By the 16th week, therapy was effective in 92% of patients and was accompanied by a 3.47 fold decrease in IL-31 ( $p = 0.002$ ) and an increase in ICAM1 and VEGF by 35.8% ( $p = 0.026$ ) and 4.2 times ( $p < 0.001$ ) respectively. A correlation between  $\Delta$ PASI and IL-12, IL-17F, IL-20, IL-22, IL-31, sCD40L, VEGF was found. Ustekinumab significantly modified cytokine interactions and neutralized their correlation with  $\Delta$ PASI.

**Conclusion.** IL-31, sCD40L and VEGF baseline levels correlate with Ps severity, IL-17F, IL-20 and IL-31 — with  $\Delta$ PASI, demonstrating their potential use in objectively determining Ps severity and predicting the ustekinumab therapy effectiveness.

**Keywords:** psoriasis; blood cytokines; cytokine network; psoriatic arthritis; IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab

**Conflict of interest:** authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Funding source:** the study was carried out within the framework of State Assignment to State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (No. 056-00102-22-00).

**For citation:** Karamova AE, Vorontsova AA, Nikonorov AA, Nikonorova ER, Kubanov AA. Blood cytokines as potential predictors of therapy effectiveness in patients with moderate to severe psoriasis treated with the IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2025;101(1):50–58. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16814>



## Обоснование

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание.

В Российской Федерации по данным на 2022 г. распространенность псориаза находилась на уровне 252,6 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 64,1 на 100 тыс. населения [1]. Общеизвестно, что в основе патогенеза псориаза лежит взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды, результирующими эффектами которого выступают хроническая дисрегуляция иммунной системы и воспаление, сосредоточенные вокруг оси IL-23/IL-17 регуляции Т-клеток [2, 3]. В возникновение и развитие псориаза вовлечены кератиноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, дендритные клетки, взаимодействующие друг с другом посредством широкого спектра цитокиновых сигналов [4].

Ранее считалось, что патогенез псориаза основан на усилении продукции интерферона (IFN)- $\gamma$  и IL12 CD4+ и CD8+ Т-клетками [5, 6]. В дальнейшем было показано, что патогенез псориаза начинается с активации плазматоидных дендритных клеток (dendritic cells, DCs), которые секретируют интерфероны I типа и фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ). TNF $\alpha$  индуцирует высвобождение IL-12 и IL-23 из миелоидных DCs. IL-12 способствует дифференцировке Th1, тогда как IL-23 — пролиферации клеток Th-17 и секреции ими IL-17. Эти цитокины запускают воспалительный каскад, ведущий к пролиферации кератиноцитов, экспрессии ангиогенных и эндотелиальных факторов адгезии, вызывая образование псориазических бляшек [7].

Показано, что псориаз имеет разнообразный и сложный цитокиновый профиль [8]. Точная характеристика иммунных путей, участвующих в псориазе, привела к признанию роли конкретных подмножеств иммунных клеток и продуктов их производства с последующей идентификацией новых терапевтических мишеней. Таким образом, патогенетическая парадигма была пересмотрена в пользу оси IL-23/IL-17 [3, 9–11]. IL-23 принадлежит к семейству цитокинов IL-6/IL-12. Он демонстрирует сходство с IL-12, поскольку оба являются гетеродимерами, состоящими из двух субъединиц: субъединицы p40, общей для обоих цитокинов, и субъединицы p19 или p35, уникально составляющих IL-23 или IL-12 соответственно [12]. IL-23 действует на широкий спектр иммунных клеток через рецепторный комплекс IL-23 (IL-23R), экспрессируемый на Т-клетках памяти, НК-клетках, нейтрофилах, тучных клетках, врожденных лимфоидных клетках и макрофагах [13]. Показано, что IL-23 управляет дифференцировкой CD4+ и CD8+ Т-клеток,  $\gamma$ / $\delta$ T-клеток, индуцируя экспрессию IL-17, а также экспрессию IL-17F, IL-22 и IL-21. Кроме того, IL-23 стимулирует дальнейшую экспрессию рецептора IL-23, создавая таким образом «порочный круг» [14].

Более глубокое понимание этих биологических эффектов, особенно провоспалительных, опосредованных IL-12 и IL-23, привело к разработке моноклональных антител, нацеленных на субъединицу p40, общую для IL-12 и IL-23 [15]. Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с IL-12 и IL-23 через их общую белковую субъединицу p40, вследствие чего предотвращает их связывание с белком рецептора IL-12R1, экспрессируемого на поверхности иммунных клеток. Как следствие,

подавляется опосредованное как IL-12, так и IL-23 воспаление, лежащее в основе псориаза [16].

Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении псориаза были установлены в двух двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (PHOENIX-1 и PHOENIX-2), которые проводились параллельно в целом примерно у 2 тыс. пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом [16, 17]. Несмотря на подтвержденную эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов, не у всех пациентов достигаются хорошие результаты — описана гетерогенность ответа на терапию как в кратко-, так и долгосрочной перспективе [18–20]. **Цель работы** — выявление взаимосвязи между цитокиновым профилем, клиническими индексами тяжести псориаза и эффективностью терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование взаимосвязи цитокинов крови у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом с эффективностью терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом.

### Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с обычным псориазом (L40.0 по МКБ-10) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с продолжительностью заболевания к моменту исследования не менее 6 месяцев. Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированные клинические индексы: PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза), BSA (Body Surface Area — площадь поверхности тела, пораженная псориазом), sPGA (static Physician Global Assessment — общая оценка тяжести псориаза врачом). Тяжелая степень тяжести псориаза соответствовала значениям PASI  $\geq 20$ ; среднетяжелая степень тяжести —  $10 \leq \text{PASI} < 20$ . Клиническая эффективность устекинумаба считалась по достижению уровня PASI 50/75/90/100: хороший ответ — PASI  $\geq 90$ ; удовлетворительный — PASI 75, плохой — PASI  $\leq 50$ .

### Условия проведения

Клиническое обследование больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также получение образцов биологического материала выполнены сотрудниками отделения дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Анализ цитокинового профиля крови пациентов проведен на базе отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов того же учреждения.

### Описание медицинского вмешательства

Вместе с проведением клинического обследования от пациентов по стандартной процедуре были получены образцы биологического материала — кровь. Полученная из крови плазма замораживалась и хранилась при  $-80$  °C до проведения мультиплексного иммунологического анализа. Монотерапия ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом осуществлялась в дозировке 45 мг; частота введения — 0, 4 неделя, далее каждые 12 недель; способ введения — подкожно в область живота, верхнюю часть бедра или плеча в места, свободные от псориазических высыпаний.

### Определение цитокинов

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови больных среднетяжелым и тяжелым псориазом проводился на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США) с использованием технологии xMAP, основанной на регистрации взаимодействия «антиген–антитело» на поверхности магнитных микросфер. Исследование выполнено с использованием наборов Procarta Immunoassay KIT HumanMag 9 plex, One PL (№ PC1009M), ICAM-1 HumanCytokineSet (171B6009M), BioPlexProHuman Th17 CytokinePanel 15-Plex (Bio-Rad, США). Для калибровки прибора использовался набор Calibrationkit (Bio-Rad, США). Все этапы исследования проведены согласно инструкции производителя, в одинаковых условиях для всех образцов, в дублях, с использованием одного и того же вспомогательного оборудования. Результаты измерения для плазмы крови выражены в пг/мл и считались достоверными при нахождении в пределах рабочего диапазона концентраций (зоны значений с линейной зависимостью между сигналом флуоресценции и концентрацией цитокина).

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 6 от 29 июня 2018 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

### Статистический анализ

Анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием RStudio (версия 4.2.2) и языка программирования R. Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение в случае нормального распределения и медианы (25–75-й перцентиль) в случае негауссового распределения. Изменения PASI, IL31, ICAM1, sCD40L и VEGF, которые указаны в табл. 4 и использовались для корреляционного анализа (изменение PASI) рассчитывались как: показатель после лечения минус показатель до лечения для каждого пациента, после чего вычисляли медиану (25–75 перцентиль). Первичная оценка взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводилась при помощи методов описательной статистики и корреляционного анализа по Спирмену. Сравнение групп данных по степени тяжести псориаза и эффективности терапии проводилось при помощи критерия Манна–Уитни для независимых выборок, а при сравнении данных до и после лечения — при помощи критерия Манна–Уитни для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Клинико-anamнестические данные пациентов со среднетяжелым и тяжелым обыкновенным псориазом, получивших терапию селективным ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом, представлены в табл. 1. Пациенты в группах среднетяжелого и тяжелого псориаза не различались по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). При этом псориатический артрит был диа-

гностирован у 70% пациентов с тяжелым псориазом против 6,7% у пациентов с псориазом средней степени тяжести. Обращает на себя внимание отсутствие различий в эффективности терапии, оцениваемое по проценту снижения показателей PASI, в зависимости от степени тяжести заболевания. К 16-й неделе терапии 92% PASI пациентов достигли показателя эффективности PASI 75 и выше.

При анализе уровней цитокинов в плазме крови было отмечено, что в значительной доле случаев они находились ниже предела количественного определения (табл. 2).

Проведенное лечение устекинумабом сопровождалось значимыми ( $p < 0,001$ ) различиями доли (в %) пациентов с ненулевыми уровнями до и после лечения. Такие цитокины, как IL-4, IL-10, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-25, IL-31, IL-33, имели тенденцию к снижению их сывороточной концентрации, за исключением IL-22 (повышение). Однако все эти изменения были статистически незначимыми, за исключением снижения в процессе лечения IL-31 в 3,47 раза ( $p = 0,002$ ) и повышения ICAM1 и VEGF соответственно на 35,8% ( $p = 0,026$ ) и в 4,2 раза ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2). Анализ исходного уровня цитокинов в зависимости от степени тяжести псориаза выявил статистически значимые различия в уровнях IL-31, sCD40L и VEGF, которые были соответственно в 2,3 ( $p = 0,018$ ); 2,3 ( $p = 0,010$ ) и 2,0 ( $p = 0,033$ ) раза выше при тяжелой степени (табл. 3).

Анализ изменения уровня цитокинов в зависимости от степени тяжести псориаза выявил значимые различия в IL-31 — при тяжелой степени псориаза изменение IL31 было в 5,3 раза выше, чем при средней степени (табл. 4). Следует отметить, что анализ изменения уровня цитокинов в зависимости от эффективности терапии не показал статистически значимых различий.

Поскольку уровни таких цитокинов, как IL-1a, IL-1b, IL-11, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-33, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , до и/или после терапии находились ниже границы чувствительности прибора более чем у 25% пациентов (см. табл. 2), в дальнейшем корреляционном анализе они не использовались. Проведенный анализ показал, что в крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом формируется цитокиновая сеть с положительными межцитокиновыми взаимодействиями средней и высокой силы. При этом цитокины IL-12, IL-17F, IL-20, IL-22, IL-31, а также sCD40L и VEGF коррелировали с изменением PASI (рис. 1, а), что свидетельствует об их взаимосвязи с формированием локального воспаления и кожных изменений, характерных для псориаза. Обращает на себя внимание корреляция высокой силы исходного уровня IL-17F, IL-20 и IL-31 с изменением PASI, что позволяет предположить их возможную предикторную роль в прогнозе эффективности терапии псориаза ингибиторами IL-12/IL-23. Проведенное лечение устекинумабом существенно изменило межцитокиновые взаимодействия и, что особенно важно, устранило взаимосвязь данных цитокинов с изменением PASI (рис. 1, б).

### Обсуждение

Проведенное исследование показало высокую эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом, которая превышала описанную ранее в литературе [16, 21]. Следует отметить, что эффективность терапии не зависела от степени тяжести псориаза и наличия псори-

Таблица 1. Клинико-anamнестические данные пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавшие терапию устекинумабом  
 Table 1. Clinical and anamnestic data of patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab therapy

Показатель	Общая группа (n = 25)	Средняя степень тяжести (n = 15)	Тяжелая степень (n = 10)	Значение p (средняя/тяжелая степень)
Возраст	42,12 ± 11,89	43 ± 10,8	40,8 ± 10,7	0,9
ИМТ	26,24 ± 4,32	26,21 ± 4,6	26,31 ± 4,1	> 0,9
PASI	19 (13–24)	15 (12–16)	28 (22–36)	< 0,001
BSA	26 (18–36)	23 (14–26)	44 (31–58)	0,002
sPGA				
2	11 / 25 (44%)	11 / 15 (73%)	0 / 10 (0%)	< 0,001
3	10 / 25 (40%)	4 / 15 (27%)	6 / 10 (60%)	
4	4 / 25 (16%)	0 / 15 (0%)	4 / 10 (40%)	
Псориатический артрит	8 / 25 (32%)	1 / 15 (6,7%)	7 / 10 (70%)	0,002
Клиническая эффективность				
PASI, 16-я неделя	1,4 (0,0–2,6)	0,0 (0,0–2,2)	1,9 (0,5–4,3)	0,2
BSA, 16-я неделя	1,0 (0,0–7,0)	0,0 (0,0–3,0)	2,5 (0,5–9,3)	0,2
sPGA, 16-я неделя				0,3
0	12 / 25 (48%)	9 / 15 (60%)	3 / 10 (30%)	
1	10 / 25 (40%)	5 / 15 (33%)	5 / 10 (50%)	
2	3 / 25 (12%)	1 / 15 (6,7%)	2 / 10 (20%)	
Хорошая (PASI ≥ 90)	17 (68%)	10 (67%)	7 (70%)	
Удовлетворительная (PASI ≥ 75)	6 (24%)	4 (27%)	2 (20%)	
Плохая (PASI ≤ 50)	2 (8,0%)	1 (10%)	1 (10%)	

атического артрита. Исследование продемонстрировало значительную долю пациентов, у которых уровень целого ряда цитокинов крови находился ниже границы детекции прибора, что в целом не противоречит литературным данным. В частности, в исследовании C.S.B. Andersen и соавт. было показано, что при оценке цитокинового профиля крови при проведении биологической терапии уровни IL-17A, IL-1β и IFNγ были ниже пределов количественного определения, что, безусловно, усложняет использование цитокинов крови в качестве маркеров эффективности терапии [22]. Тем не менее нам удалось показать взаимосвязь IL-31, sCD40L и VEGF, определяемых у 86–100% пациентов, с клиническими показателями тяжести псориаза. IL-31 представляет собой цитокин, продуцируемый Th2-лимфоцитами и индуцирующий активность различных хемокинов, которые реализуют привлечение полиморфно-ядерных клеток, моноцитов и Т-клеток к участкам кожного воспаления *in vivo* [23]. Показано, что IL-31 играет решающую роль в патогенезе и выраженности зуда, в том числе при псориазе [24, 25]. Показанная в рамках данного исследования взаимосвязь IL-31 с клиническими показателями тяжести псориаза, а также его более су-

щественное (в 5,3 раза) снижение под влиянием проводимой терапии в группе с тяжелой степенью псориаза по сравнению со среднетяжелой, безусловно, находится в рамках данной концепции. VEGF — ключевой фактор ангиогенеза, и его сверхэкспрессия при псориазе описана во многих исследованиях, как и повышенное содержание в крови [26, 27]. Ген *VEGFA*, который находится в локусе PSORS1, характеризуется высоким полиморфизмом и связан с риском развития псориаза [28, 29]. Ранее нами было показано снижение сывороточного уровня VEGF при терапии ингибиторами TNFα и его взаимосвязь с эффективностью терапии, что также находится в рамках концепции патогенеза псориаза [30]. Поэтому механизм выявленного в данном исследовании статистически значимого повышения уровня VEGF при терапии устекинумабом, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Показанная в данном исследовании корреляция высокой силы исходного уровня цитокинов IL-17F, IL-20, IL-31 с показателем эффективности терапии псориаза в виде ΔPASI, а также устранение этих взаимосвязей под влиянием терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом позволяют рекомендовать эти цитокины в ка-



Таблица 2. Процент ненулевых значений и медианы (25–75-й перцентиль) (*Me* (0,25–0,75)) цитокинов у пациентов, получавших устекинумаб  
 Table 2. Percentage of non-zero values and median (25–75 percentiles) (*Me* (0.25–0.75)) of cytokines in patients receiving ustekinumab

Цитокины	Доля пациентов с ненулевыми уровнями цитокина в плазме крови, %		<i>Me</i> (0,25–0,75 <i>Q</i> )		Значение <i>p</i> (до/после)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
IL-1a	4	0	—	2,93 (2,93–2,93)	—
IL-1b	4	60	0,01 (0,01–0,01)	0,19 (0,13–0,39)	> 0,9
IL-4	64	20	57 (32–90)	28 (12–30)	0,5
IL-6	20	44	59 (28–94)	15 (6–18)	0,5
IL-10	32	36	15 (5–38)	2 (2–26)	0,5
IL-11	4	4	2,31 (2,31–2,31)	0,12 (0,12–0,12)	0,10
IL-12	48	68	2,02 (1,04–4,56)	3,00 (1,46–4,13)	0,7
IL-17A	4	16	53,48 (53,48–53,48)	5,205 (2,345–9,225)	0,5
IL-17F	44	32	156 (132–221)	20 (10–44)	0,063
IL-20	32	52	18 (7–34)	9 (6–14)	0,8
IL-21	20	8	147,42 (37,44–234,05)	35,39 (25,71–45,10)	0,14
IL-22	48	12	3 (2–37)	8 (6–28)	0,3
IL-23	28	0	72,49 (13,61–72,49)	—	—
IL-25	40	36	3,17 (1,02–5,50)	1,57 (0,39–2,57)	0,3
IL-31	96	84	191 (108–309)	55 (33–101)	0,002
IL-33	64	16	120 (56–183)	11 (11–33)	> 0,9
TNFα	4	36	5,09 (5,09–5,09)	2,61 (0,59–4,34)	0,8
IFNγ	0	12	—	30,77 (18,97–33,92)	—
ICAM1	100	100	226 (196–346)	307 (270–419)	0,026
sCD40L	100	100	540 (244–811)	378 (262–584)	0,2
VEGF	96	100	90 (49–144)	378 (262–584)	< 0,001

Таблица 3. Исходные уровни цитокинов в зависимости от степени тяжести псориаза  
 Table 3. Baseline cytokine levels depending on the severity of psoriasis

Показатель	Средняя степень тяжести ( <i>n</i> = 15)	Тяжелая степень ( <i>n</i> = 10)	<i>p</i> -value
IL-1a	—	2,93*	—
IL-1b	0,01*	—	—
IL-4	56,56 (49,98–87,65)	54,56 (23,34–81,93)	0,7
IL-6	58,51*	60,91 (25,16–163,34)	> 0,9
IL-10	54,91 (29,765–80,06)	15,24 (6,37–30,09)	> 0,9
IL-11	—	2,31*	—
IL-12	1,1 (0,8–2,3)	4,5 (1,6–6,9)	0,11
IL-17A	—	53,48	—
IL-17F	156,11 (144,28–156,11)	184,92 (127,09–248,56)	0,6
IL-20	2,14 (2,03–2,25)	25,61 (16,98–37,57)	> 0,9
IL-21	37,44 (37,44–37,44)	190,735 (119,93–267,07)	> 0,9
IL-22	2,22 (1,82–2,22)	32,56 (3,34–79,74)	0,10
IL-23	0,71 (0,71–36,6)	72,49 (60,99–97,70)	0,5
IL-25	4,13 (3,65–5,90)	1,415 (0,55–5,0225)	0,3
IL-31	143 (71–237)	324 (229–457)	0,018
IL-33	130 (67–225)	109 (59–151)	> 0,9
TNFα	—	5,09*	—
IFNγ	—	—	—
ICAM1	225 (194–258)	324 (203–379)	0,3
sCD40L	340 (209–597)	775 (552–1,069)	0,010
VEGF	79 (44–94)	161 (74–207)	0,033

\* Одно число.  
 \* One number.

Таблица 4. Изменение уровней цитокинов до и после лечения устекинумабом в зависимости от степени тяжести псориаза  
Table 4. Changes in cytokine levels before and after ustekinumab treatment depending on the severity of psoriasis

Показатель	Средняя степень тяжести (n = 15)	Тяжелая степень (n = 10)	p-value
IL-31	56 (25–185)	296 (85–409)	0,019
ICAM1	-111 (от -145 до -8)	-72 (от -259 до -47)	0,6
sCD40L	34 (от -117 до 278)	295 (136–523)	0,14
VEGF	-284 (от -412 до -145)	-219 (от -681 до -163)	0,9

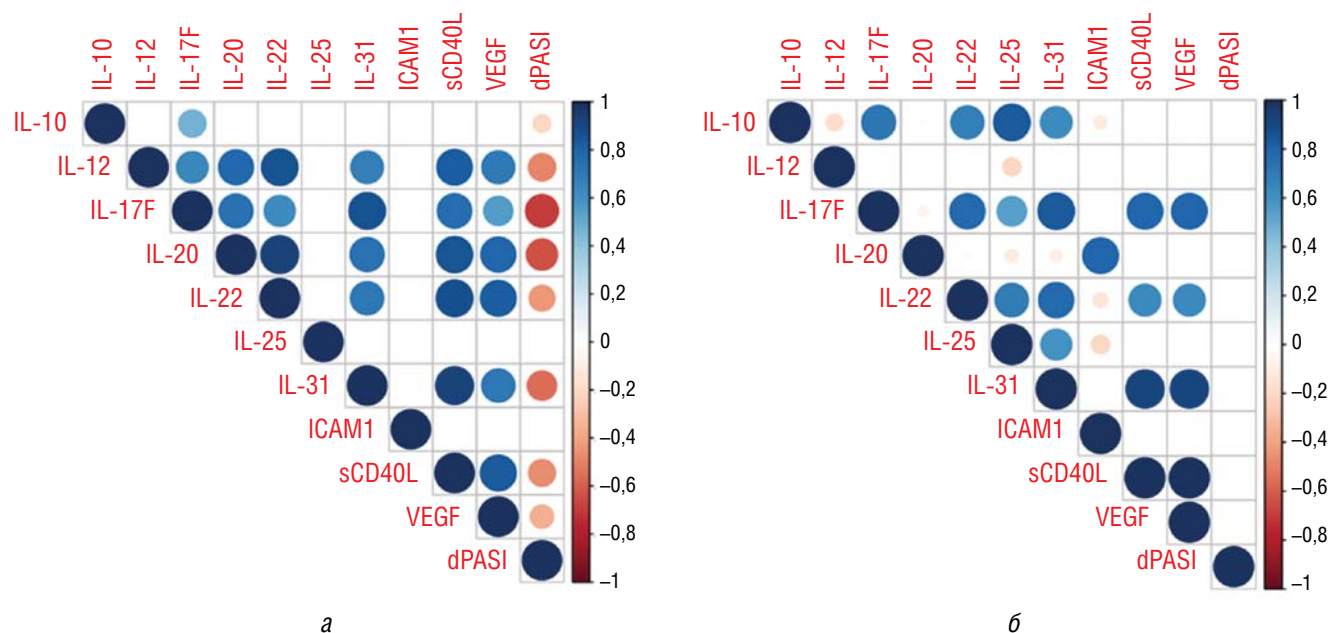


Рис. 1. Влияние терапии устекинумабом на корреляционные взаимосвязи цитокинов сыворотки крови и  $\Delta$ PASI на 0-й неделе (а) и 16-й неделе (б) терапии  
Fig. 1. The effect of ustekinumab therapy on the correlational relationships between serum cytokines and  $\Delta$ PASI before treatment (a) and at week 16 (b)

честве возможных предикторов прогноза эффективности терапии устекинумабом.

Ограничением данного исследования является недостаточное количество пациентов с отсутствием эффективности терапии (всего два пациента (8%)), что не позволило доказать значимость IL-17F, IL-20 и IL-31, показавших корреляцию высокой силы с  $\Delta$ PASI, в прогнозе эффективности терапии устекинумабом при помощи статистических методов.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что в группе пациентов с тяжелой степенью псориаза частота

встречаемости псориатического артрита выше. Продемонстрированы более высокие исходные уровни IL-31, sCD40L и VEGF при тяжелой степени псориаза. Показан выраженный эффект терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом, в основе которого лежит изменение цитокинового взаимодействия в крови с существенным снижением уровня провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе псориаза и устранении их влияния на процессы, формирующие морфологические изменения в коже. Продемонстрирована возможная предикторная роль исходного уровня IL-17F, IL-20 и IL-31 в прогнозе эффективности терапии устекинумабом. ■

## Литература/References

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг. Вестник дерматологии и венерологии, 2023;99(4):18–40. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Resources and performance rates of medical organizations providing medical care

in the field of dermatovenereology in the Russian Federation in 2016–2022. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(4):18–40. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv12385

2. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel, targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645–653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004

3. Ten Bergen LL, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis — Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scand J Immunol.* 2020;92(4):e12946. doi: 10.1111/sji.12946
4. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179. doi: 10.3390/ijms19010179
5. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol.* 1994;102(2):145–149. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371752
6. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: Cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and “Type 1” inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* 2004;25(6):295–305. doi: 10.1016/j.it.2004.03.006
7. Wride AM, Chen GF, Spaulding SL, Tkachenko E, Cohen JM. Biologics for Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2024;42(3):339–355. doi: 10.1016/j.det.2024.02.001
8. Cardoso PR, Lima EV, Lima MM, Rêgo MJ, Marques CD, Pitta Ida I, et al. Clinical and cytokine profile evaluation in Northeast Brazilian psoriasis plaque-type patients. *Eur Cytokine Netw.* 2016;27(1):1–5. doi: 10.1684/ecn.2016.0371
9. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* 2013;34(4):174–181. doi: 10.1016/j.it.2012.11.005
10. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17 is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):145–154.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.024
11. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):17–26. doi: 10.1038/jid.2012.194
12. Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol.* 2006;176(9):5652–5661. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5652
13. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol.* 2002;168(11):5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699
14. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol.* 2008;9(6):650–657. doi: 10.1038/ni.1613
15. Boehncke WH, Brembilla NC. Pathogenesis-oriented therapy of psoriasis using biologics. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(12):1463–1473. doi: 10.1080/14712598.2022.2100219
16. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;17:371(9625):1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
17. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675–1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
18. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(1):73–86. doi: 10.1007/s13555-019-00337-y
19. Pandey R, Al-Nuaimi Y, Mishra RK, Spurgeon SK, Goodfellow M. Role of subnetworks mediated by TNF $\alpha$ , IL-23/IL-17 and IL-15 in a network involved in the pathogenesis of psoriasis. *Sci Rep.* 2021;11(1):2204. doi: 10.1038/s41598-020-80507-7
20. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Haderl E, Liao W, Bhutani T, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics.* 2021;15:39–51. doi: 10.2147/BTT.S252578
21. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
22. Papp KA, Lebwohl MG, Thaçi D, Jaworski J, Kwiek B, Trefler J, et al. Efficacy and safety of candidate biosimilar CT-P43 versus originator ustekinumab in moderate to severe plaque psoriasis: 28-week results of a randomised, active-controlled, double-blind, phase III study. *BioDrugs.* 2024;38(1):121–131. doi: 10.1007/s40259-023-00630-5
23. Andersen CSB, Kvist-Hansen A, Siewertsen M, Enevold C, Hansen PR, Kaur-Knudsen D, et al. Blood cell biomarkers of inflammation and cytokine levels as predictors of response to biologics in patients with psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6111. doi: 10.3390/ijms24076111
24. Dillon S, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;5(7):752–760. doi: 10.1038/ni1084
25. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, Cordiano R, Alessandrello C, Gangemi S. IL-31: state of the art for an inflammation-oriented interleukin. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6507. doi: 10.3390/ijms23126507
26. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Salao K, Winaikosol K, Julanon N, Wongjirattikarn R, et al. Increased serum IL-31 levels in chronic spontaneous urticaria and psoriasis with pruritic symptoms. *Heliyon.* 2020;6(12):e05621. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05621
27. Прутило О.А., Петров А.А., Мараках М.Я. Клиническое значение плазменных маркеров ангиогенеза у больных псориазом. 2022;25(5):409–418. [Pritulo OA, Petrov AA, Maraqa MYN. Clinical significance of plasma markers of angiogenesis in patients with psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2022;25(5):409–418. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv111100
28. Marina ME, Roman II, Constantin AM, Miha CM, Tătaru AD. VEGF involvement in psoriasis. *Clujul Med.* 2015;88(3):247–252. doi: 10.15386/cjmed-494
29. Sudhesan A, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Satheesh S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. *Hum Immunol.* 2017;78(10):657–663. doi: 10.1016/j.humimm.2017.08.004
30. Bozduman T, Evans SE, Karahan S, Hayran Y, Akbiyik F, Lay I. Genetic risk factors for psoriasis in Turkish population: -1540C/A, -1512Ins18, and +405C/G polymorphisms within the vascular endothelial growth factor gene. *Ann Dermatol.* 2016;28(1):30–39. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.30
31. Karamova AE, Znamenskaya LF, Vorontsova AA, Obratsova O, Nikonorov A, Nikonorova E, et al. Plasma cytokines for prediction of the effectiveness of TNF $\alpha$  inhibitors etanercept, infliximab, and adalimumab in the treatment of psoriasis. *J Clin Med.* 2024;13(13):3895. doi: 10.3390/jcm13133895



**Участие авторов:** все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн статьи, написание текста статьи, редактирование, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова; сбор и обработка материала — А.А. Воронцова; анализ литературы, интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи — А.А. Никоноров; статистический анализ результатов исследования, интерпретация полученных данных — Е.Р. Никонорова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study, text writing, editing, final approval for submission of the manuscript — Arfenya E. Karamova; collection and processing of material — Anastasiia A. Vorontsova; analysis of literary data, data interpretation, preparation the text — Alexandr A. Nikonorov; statistical analysis of research results, data interpretation — Eugenia R. Nikonorova; concept and design of the study, editing, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov.

### Информация об авторах

**\*Воронцова Анастасия Александровна** — м.н.с.; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

**Карамова Арфеня Эдуардовна** — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

**Никоноров Александр Александрович** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov\_all@mail.ru

**Никонорова Евгения Рамильевна** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

### Information about the authors

**\*Anastasiia A. Vorontsova** — Junior Research Associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

**Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

**Alexandr A. Nikonorov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov\_all@mail.ru

**Eugenia R. Nikonorova** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

**Alexey A. Kubanov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 01.08.2024

Принята к публикации: 19.01.2025

Опубликована онлайн: 19.01.2025

Submitted: 01.08.2024

Accepted: 19.01.2025

Published online: 19.01.2025