

Уровень основных цитокинов в крови больных псориазом

А.С. Бельтюкова, М.М. Хобейш, Е.В. Соколовский

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8

Цель исследования. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов, страдающих псориатическим артритом (ПсА) и вульгарным псориазом (ПС), и выявление основных иммунных маркеров, ассоциированных с клиническими проявлениями ПС.

Материал и методы. Обследованы 52 пациента с ПсА и 20 пациентов с вульгарным ПС методом мультиплексного анализа белков с использованием прибора Bio-Plex и коммерческих тест-систем 23-Plex, 27-Plex и 8-Plex. Оценка тяжести и распространенности псориатического поражения кожи у пациентов проводилась по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У всех больных определялись показатели острофазовой активности (СОЭ, СРБ), ЦИК. Группу сравнения составили пациенты с диагнозом бляшечной склеродермии (10 человек) и пациенты с атопическим дерматитом (10 пациентов). В качестве контрольной группы были обследованы 13 практически здоровых лиц.

Результаты. Выявлено значительное повышение содержания цитокинов: IL-2, IL-6, GM-CSF, IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови у больных ПС по сравнению с группой практически здоровых лиц и уровня GM-CSF, IFN- γ по сравнению с пациентами с атопическим дерматитом. Определено, что выявленный уровень IL-8 в сыворотке крови имеет прямую корреляционную связь с распространенностью и тяжестью ПС. Установлены обратные корреляционные зависимости между СОЭ и уровнем IL-8, GM-CSF и ЦИК, уровнем IFN- γ и ЦИК и прямая корреляционная зависимость между уровнем TNF- α и СРБ в сыворотке крови.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о сдвигах в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ПС, которые можно рассматривать как проявление эндогенных гомеостатических механизмов, направленных на ограничение интенсивности воспалительного процесса. Выявлены иммунные маркеры, ассоциированные с клиническими проявлениями ПС, в частности распространенностью и тяжестью ПС (по индексу PASI), показателями острофазовой активности (СОЭ, СРБ).

Ключевые слова: цитокины, Bio-Plex, псориаз, псориатический артрит.

Контактная информация: mkhobeysh@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (5): 66—72.

Main level of cytokines in patients with psoriasis

A.S. Beltyukova, M.M. Khobeysh, E.V. Sokolovsky

First St. Petersburg State Medical University named after Ivan Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation

L. Tolstoy str., 6/8, St. Petersburg, 197022, Russia

The aim of the study was to determine the level of cytokines in the serum of patients with psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis vulgaris (PS) and to identify key immune markers associated with clinical manifestations of psoriasis.

Materials and methods. The study involved 52 patients with psoriatic arthritis (PsA) and 20 patients with psoriasis vulgaris (PS) by multiplex analysis of proteins using Bio-Plex device and commercial test kits 23-Plex and 27-Plex, 8-Plex.

Assessment of the severity and prevalence of psoriatic skin lesions in patients was conducted by index PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Indicators of acute-phase activity (ESR, CRP), CEC were defined in all patients. The comparison group consisted of patients with a diagnosis of patchy scleroderma (10 patients) and patients with atopic dermatitis (10 patients). 13 healthy individuals were examined as a control group.

Main results. Significant elevation of cytokines: IL-2, IL-6, GM-CSF, IFN- γ and TNF- α was found in the serum of patients with PS compared with the group of apparently healthy individuals, and GM-CSF, IFN- γ compared with patients with atopic dermatitis. It was determined that the detected levels of IL-8 in serum has a direct correlation with the prevalence and severity of PS. Inverse correlation between ESR and the level of IL-8, GM-CSF and the CEC, IFN- γ and the CEC and the direct correlation between the level of TNF- α and CRP in serum were shown.

Conclusion. The obtained data indicate shifts in the system of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in psoriasis, which can be considered as a manifestation of endogenous homeostatic mechanisms designed to limit the intensity of the inflammatory process. Immune markers associated with clinical manifestations of psoriasis, in particular, the prevalence and severity of PS (index PASI), indicators of acute-phase activity (ESR, CRP), were identified.

Key words: **cytokines, Bio-Plex, psoriasis, psoriatic arthritis.**

■ В формировании и реализации клинических проявлений псориаза (ПС) участвуют многочисленные факторы. Многие зарубежные и отечественные исследователи отмечают ведущую роль иммунных механизмов в патогенезе ПС [1, 2]. В последние годы в дерматологии активно обсуждаются вопросы, связанные с внедрением в практику биологических препаратов генно-инженерного производства, которые позволяют контролировать течение системных иммуноассоциированных заболеваний, в том числе ПС. Необходимо не только детальное изучение фармакокинетики этих препаратов, но и поиск биологических маркеров для определения клинико-лабораторной эффективности и выявления группы пациентов с ПС для раннего назначения биологической терапии. Изучение ряда цитокинов, хемокинов, а также факторов иммуногемопоза, ростовых факторов и адгезионных молекул позволит выявить основные иммунные маркеры, ассоциированные с основными клиническими проявлениями ПС, ориентируясь на показатели которых можно определять кандидатов на раннее назначение антицитокиновой терапии генно-инженерными препаратами.

Материал и методы

В первый этап исследования были включены 10 больных с вульгарным ПС (средний возраст больных $34,0 \pm 4,2$ года) со средней длительностью заболевания $4,6 \pm 3,1$ года. У этой группы пациентов были исследованы сыворотки с определением концентрации следующих 50 цитокинов: IL-1, IL-1, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, TNF- α , TNF- α , TRAIL, MIF, IL-10, IL-1RA, IL-2, IL-2R, IFN- γ , IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, LIF, FGFbasic, SCGF, PDGF-BB, beta-NGF, VEGF, HGF, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7, ICAM-1, VCAM-1, SCF, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1, CCL4/MIP-1, CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL27/CTACK, CXCL1/GRO, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 [3]. В результате проведенной работы для дальнейшего детального изучения были выбраны 8 основных цитокинов, повышенные значения которых были связаны с клинической тяжестью ПС: из группы провоспалительных (IL-2, IL-6, TNF- α), противовоспалительных (IL-10), Th1-типа (IFN- γ), Th2 (IL-4), из группы колониестимулирующих факторов (GM-CSF) и хемокинов (CXCL8 / IL-8).

Следующий этап работ включал наблюдение 52 пациентов (12 женщин и 40 мужчин) в возрасте от 26 до 72 лет (средний возраст $46,6 \pm 0,5$ года) с диагнозом псориатического артрита (ПсА) и 10 пациентов (1 женщина и 9 мужчин) с диагнозом вульгарного ПС. Все пациенты с ПсА получали иммуносупрессивную терапию (16 пациентов — сульфасалазин, 28 — метотрексат, 7 — пульс-терапию метотрексатом, 1 — циклоспорин А). 10 пациентов с вульгарным ПС не получали иммуносупрессивную терапию. В группу сравнения вошли 10 пациентов с диагнозом бляшечной

склеродермии (средний возраст больных $29,6 \pm 4,3$ года) и 10 пациентов с атопическим дерматитом ($30,8 \pm 5,9$ года). В качестве контрольной группы были обследованы 13 практически здоровых лиц в возрасте от 17 до 47 лет ($28,6 \pm 7,3$ года). Оценка тяжести и распространенности кожного псориатического поражения у пациентов проводилась по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). По значениям индекса PASI пациенты были разделены на три группы. В 1-й группе ($n = 19$) индекс PASI составлял менее 10 баллов (среднее значение $7,4 \pm 2,1$), что соответствует легкой степени тяжести, во 2-й группе ($n = 18$) — от 10 до 20 баллов (среднее значение $15,4 \pm 2,7$), что считается среднетяжелым псориазом, в 3-й группе ($n = 15$) — более 20 баллов (среднее значение $28,4 \pm 9,9$), что соответствует тяжелому течению ПС.

Содержание цитокинов в сыворотке крови оценивали с помощью x-MAP-технологии методом мультиплексного анализа белков на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем 23-Plex, 27-Plex и 8-Plex (определяемый динамический диапазон 2—32 000 пг/мл). Метод основан на специфическом связывании исследуемых цитокинов с твердой фазой, которая представляет собой суспензию полистироловых гранул размером 5,5 мкм. После связывания гранул с цитокинами, содержащимися в исследуемых образцах сыворотки в калибровочных пробах с известным количеством, в реакционную смесь добавляли антицитокиновые антитела, конъюгированные с биотином. Для детекции образовавшейся «сэндвич-структуры» использовалось взаимодействие биотина со стрептавидином, меченным флюоресцентной меткой. С помощью калибровочных разведений концентрация исследуемых цитокинов вычислялась программой Bio-Plex Manager. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), использовался непараметрический анализ двух переменных (U-критерий Манна — Уилкоксона — Уитни). Достоверными считались различия между группами при $p \leq 0,05$.

Результаты

При оценке содержания цитокинов в сыворотке было отмечено статистически значимое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов: IL-2, IL-6, GM-CSF, IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови больных ПС по сравнению с группой практически здоровых лиц ($p < 0,01$). Также были установлены достоверные различия между концентрацией в сыворотке крови цитокинов GM-CSF и IFN- γ в группе больных ПС и атопическим дерматитом ($p < 0,01$). Показано, что существуют различия в концентрации IL-8 и GM-CSF в сыворотке крови больных ПС без поражения суставов и пациентов с атопическим дерматитом ($p < 0,01$) (таблица; рис. 1). По степени тяжести и распростра-

Таблица

Содержание цитокинов (в пг/мл) в сыворотке крови больных ПС ($n = 52$), групп сравнения и практически здоровых лиц, Me (min — max)

Группа обследованных	Цитокины							
	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	GM-CSF	IFN- γ	TNF- α
Больные ПС (группа в целом) ($n = 62$)	0 (0—106,2)*	0 (0—159,84)	2,39 (0—86,51)*	0,46 (0—200,68)	0,1 (0—355,25)	7,28 (0—25)**	7,28 (0—75,3)**	1,36 (0—11,3)*
В том числе:								
без поражения суставов ($n = 10$)	0 (0—5,5)	0 (0—18,9)	0,42 (0—15,37)	0,36 (0—21,5)**	0 (0—4,3)	4,12 (0—10,7)**	1,99 (0—12,2)	0,35 (0—21,1)
с поражением суставов ($n = 52$)	0,54 (0—106,17)	0 (0—111,82)	5,97 (0—86,51)	0,77 (0—51,5)	0,92 (0—67)	0,79 (0—25)	4,68 (0—75,3)	0,57 (0—11,3)
Больные склеродермией ($n = 10$)	0,09 (0,027—15,75)*	0 (0—19,29)	3,04 (0,26—25,48)*	0,87 (0,39—7,06)	0 (0—3,58)	1,39 (0,21—9,7)*	2,29 (1,4—8,3)	0,31 (0,24—8,23)
Больные atopическим дерматитом ($n = 10$)	0,21 (0—1,28)	1,11 (0—4,5)	1,29 (0,38—16,45)*	1,34 (0,48—26,17)	0,09 (0—1,84)	0,35 (0—0,81)	3,46 (0,25—5,25)*	0,4 (0,37—1,85)*
Практически здоровые лица ($n = 13$)	0 (0—0)	0,04 (0—0,3)	0 (0,01—0,12)	1,0 (0—0,9)	0,01 (0—0,2)	0 (0—0,3)	0 (0—1,1)	0,09 (0—0,3)

Примечание. Достоверность различий показателя $p < 0,01$ по сравнению: * — с практически здоровыми лицами; ** — с больными atopическим дерматитом.

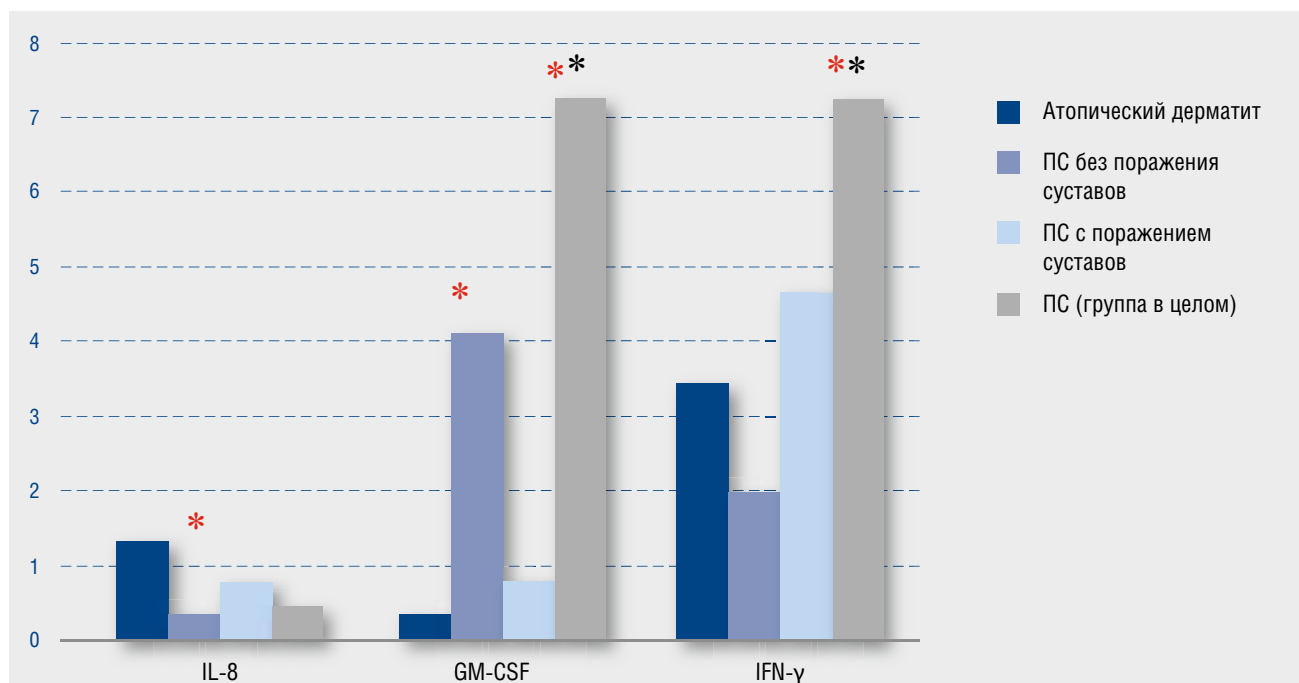


Рис. 1. Концентрация IL-8, GM-CSF и IFN- γ (в пг/мл) в сыворотках больных ПС и пациентов с atopическим дерматитом. Достоверность различий показателя $p < 0,01$ по сравнению: * — с практически здоровыми лицами; * — с больными atopическим дерматитом (критерий Вилкоксона — Манна — Уитни)

ненности кожного поражения пациенты были разделены на три группы: с PASI < 10, с PASI от 10 до 20 и с PASI > 20. Во всех трех группах были обнаружены различия в концентрации IL-6, IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$). В группе с максимальной активностью псориатического воспаления (индекс PASI > 20) выявлено повышение содержания провоспалительного цитокина IL-2 в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$).

Установлена зависимость между двумя группами по содержанию IL-2, IL-6, IL-10 и GM-CSF в сыворотке крови у пациентов с индексом PASI < 10 и индексом PASI > 20 ($p < 0,01$). В группе пациентов с индексом PASI < 10 выявлено достоверно повышенное значение TNF- α по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,007$) (рис. 2).

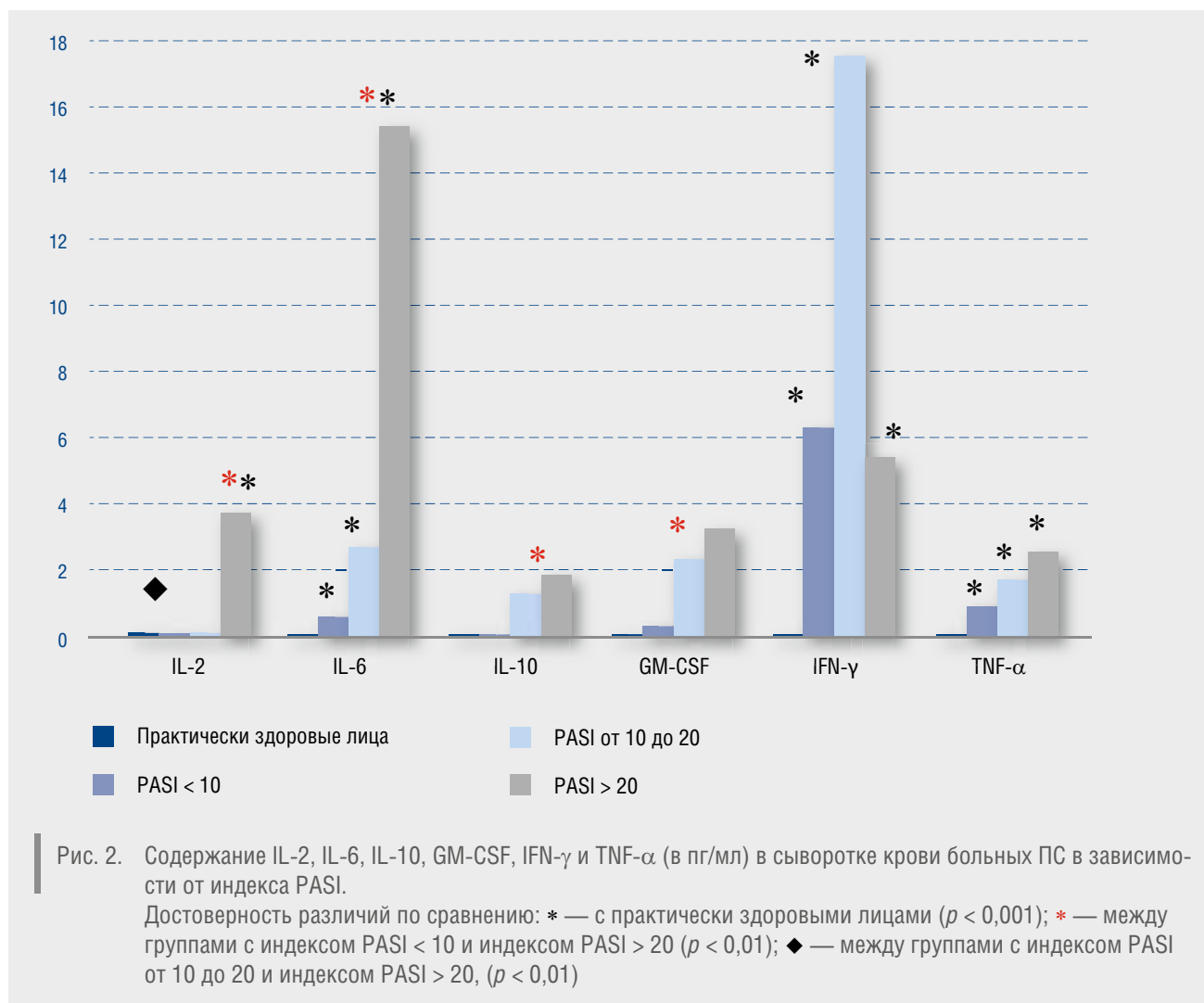
Выявлены различия в уровне IL-8 между группами с индексом PASI < 10 и индексом PASI > 20 ($p < 0,01$).

Зависимостей по содержанию цитокинов между группами с индексом PASI < 10 и PASI от 10 до 20 и индексом PASI от 10 до 20 и индексом PASI > 20 выявлено не было.

При анализе взаимосвязи содержания цитокинов и клинических показателей была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь индекса PASI и уровня IL-8 в сыворотке крови ($r = 0,4$, $p < 0,001$). Отмечены обратные корреляционные зависимости между величиной СОЭ и уровнем IL-8 ($r = -0,4$, $p < 0,02$), GM-CSF и ЦИК ($r = -0,47$, $p < 0,017$), IFN- γ и ЦИК ($r = -0,51$, $p < 0,008$) и прямая корреляционная зависимость между уровнем TNF- α и СРБ ($r = 0,3$, $p < 0,04$) в сыворотке крови [4].

Обсуждение

Считается, что основными эффекторными и регуляторными молекулами, вовлеченными в патогенез ПС, являются цитокины. Они необходимы для реали-



зации различных этапов псориазического воспаления. Они влияют на пролиферацию кератиноцитов, запускают хемотаксис нейтрофилов и Т-клеток, направляют дифференцировку Т-клеток по первому и семнадцатому типам и стимулируют высвобождение хемокинов. Известно, что в основе развития воспалительной реакции в коже и суставах при ПС лежит гиперчувствительность замедленного типа, ключевыми участниками которой являются Th1-, Th17-клетки и макрофаги [5]. Согласно современным представлениям, воспалительную инфильтрацию и эпидермальную гиперпролиферацию, характерную для ПС, запускают различные цитокины и хемокины, которые высвобождаются измененной популяцией Т-клеток, находящихся в коже [6]. Известно, что Т-клетки в очаге поражения при ПС частично представлены популяцией регуляторных Т-клеток. Наиболее чувствительным маркером для регуляторных Т-клеток является внутриклеточный транскрипционный фактор FOXP3 (forkhead box transcription factor). В ранее проведенных нами исследованиях было установлено, что в коже практически здоровых лиц не экспрессируется мРНК FOXP3, а у больных ПС была выявлена достоверно увеличенная экспрессия гена FOXP3 как в пораженной, так и в визуально здоровой коже ($p < 0,005$) [7].

Известно, что регуляторные Т-клетки продуцируют некоторые цитокины и хемокины, такие как IFN- γ , IL-4, и IL-13, которые по своим биологическим свойствам могут быть ответственны за изменения, происходящие при ПС [8]. В наших исследованиях было показано, что существуют достоверные различия в продукции этих цитокинов в сыворотке крови больных ПС с различными значениями индекса PASI и практически здоровых добровольцев [3]. Также нами было показано, что существуют различия в экспрессии хемокинов и их рецепторов в здоровой и пораженной коже пациентов с ПС и коже практически здоровых лиц [9].

Одним из основных цитокинов, принимающих участие в воспалительной реакции при ПС, является TNF- α . Известно, что TNF- α стимулирует продукцию кератиноцитами различных молекул — IL-8, ICAM-1, TGF- α , антимикробных пептидов и молекул, которые предохраняют клетки от апоптоза [10]. Проведенное исследование показало, что больные ПС имели более высокие значения сывороточного уровня TNF- α по сравнению с практически здоровыми лицами и пациентами групп сравнения, а также повышенный уровень других исследуемых провоспалительных цитокинов: IL-2, IL-6, GM-CSF и IFN- γ . Выявлена связь между уровнем TNF- α и содержанием СРБ в сыворотке крови, что позволяет считать TNF- α медиатором активного воспаления при ПС. TNF- α , в свою очередь, является мощным индуктором синтеза еще одного провоспалительного цитокина — IL-6, концентрация которого тесно связана с клиническими и лабораторными показателями активности воспалительного про-

цесса при ПС [11]. IL-6, в свою очередь, представляет собой главный медиатор ответа на повреждение и инфекцию, усиливает активацию, пролиферацию и хемотаксис Т-лимфоцитов в дермальном инфильтрате. Он также усиливает пролиферацию и активацию В-клеток и макрофагов [12].

IFN- γ влияет на перемещение Т-лимфоцитов в поврежденный эпидермис, индуцируя экспрессию адгезивных молекул ICAM-1 на кератиноцитах и эндотелиальных клетках. В работах G. Fierlbeck и соавт. было показано, что инъекции IFN- γ в неповрежденную кожу пациентов с ПС вызывают новое повреждение [13]. Есть данные, что IFN- γ дает антипролиферативный эффект по отношению к кератиноцитам *in vitro* [14]. При оценке уровня IFN- γ было найдено статистически значимое увеличение содержания этого цитокина в сыворотке крови у пациентов с ПС. Таким образом, IFN- γ , являясь ключевым медиатором гиперчувствительности замедленного типа, играет важную роль в иммунопатогенезе ПС.

В исследовании было показано, что в сыворотках крови больных ПС повышен уровень IL-2, но только в группе пациентов с индексом PASI > 20. Также обнаружена зависимость относительно уровня IL-2 между двумя группами: с индексом PASI < 10 и PASI > 20 и с индексом PASI от 10 до 20 и PASI > 20, что свидетельствует об активности и значимости этого цитокина. Принято считать, что IL-2, являясь синергистом TNF- α , усиливает продукцию IFN- γ [15], таким образом, биологические эффекты IL-2 усиливают повреждающее действие провоспалительных цитокинов.

Описанные эффекты действия GM-CSF на течение ПС противоречивы. Известно, что GM-CSF продуцируется кератиноцитами в ответ на стимуляцию TNF- α , увеличивая пролиферацию кератиноцитов и активируя нейтрофилы. Некоторые исследователи показали, что GM-CSF улучшает течение ПС [16]. С другой стороны, имеются данные, что течение ПС ухудшается под воздействием терапии, ингибирующей GM-CSF [17]. Нами был выявлен повышенный сывороточный уровень GM-CSF по сравнению с практически здоровыми лицами, что указывает на участие этого цитокина в системной воспалительной реакции при ПС.

Показано достоверное повышение уровня сывороточного СХС-хемокина — IL-8 при увеличении распространенности кожного поражения. С другой стороны, проведенное исследование показало, что уровень IL-8 обратно пропорционален величине СОЭ.

Заключение

Сдвиги в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ПС (значительное повышение содержания IL-2, IL-6, GM-CSF, IFN- γ и TNF- α) можно рассматривать как проявление эндогенных гомеостатических механизмов, направленных на ограничение интенсивности воспалительного процесса. Выявлены иммунные маркеры, ассоциирован-

ные с основными клиническими проявлениями ПС. В частности, уровень IL-8 имел прямую корреляционную связь с распространенностью и тяжестью течения ПС; уровень TNF- α — с основным показателем острофазовой активности — СРБ. Эти данные могут быть использованы для определения группы пациентов

с ПС для раннего назначения биологической терапии генно-инженерными препаратами. Уровень этих иммунных маркеров (IL-8, TNF- α) может быть самостоятельным объективным критерием особой тяжести ПС и ПсА и необходимости назначения дорогостоящей антицитокиновой терапии. ■

Литература

1. Shegay M.M., Keshileva Z.B., Akishbayeva G.A. The role of some cytokines in the development of psoriasis. *Vestn dermatol venerol* 1998; 5 (7): 13—21. [Шегай М.М., Кешилева З.Б., Акышбаева Г.А. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза. *Вестн дерматол венерол* 1998; 5 (7): 13—21.]
2. Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G., Krasowska D., Michalak-Stoma A., Nockowski P., Osemlak P., Paszkowski T., Roliński J.M. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008; 394 (1—2): 7—21.
3. Belyukova A.S., Sysoev K.A., Khobeys M.M., Monakhov K.N., Sokolovsky E.V., Totolyan Areg A. Determination of 50 cytokines in serum of patients with psoriasis. *Modern probl Dermatol Venereol, immunol and med cosmetol* 2011; 2 (15): 9—15. [Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Хобейш М.М., Монахов К.Н., Соколовский Е.В., Тотолян Арег А. Определение уровня 50 цитокинов в сыворотке крови больных псориазом. *Соврем пробл дерматовенер, иммунол и врач косметол* 2011; 2 (15): 9—15.]
4. Khobeys M.M., Belyukova A.S. Determination of potentially relevant cytokines in patients with severe psoriasis. Abstracts of scientific publications. VI St. Petersburg dermatological reading. 2012. p. 31. [Хобейш М.М., Бельтюкова А.С. Определение содержания потенциально значимых цитокинов у больных тяжелыми формами псориаза. Тезисы научных работ VI Санкт-Петербургские дерматологические чтения, СПб, 2012. С. 31.]
5. Schlaak J.F., Buslau M., Jochum W., Hermann E., Girdt M., Gallati H., Meyer zum Büschenfelde K.H., Fleischer B. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; 102 (2): 145—149.
6. Nickoloff B.J., Karabin G.D., Barker J.N., Griffiths C.E., Sarma V., Mitra R.S., Elder J.T., Kunkel S.L., Dixit V.M. Localization of IL-8 and its inducer tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol* 1991; 138 (1): 129—140.
7. Belyukova A.S., Sysoev K.A., Khobeys M.M., Monakhov K.N., Ochelenko S.A., Iliina T.N., Shemerovsky T.G., Totolyan Areg A. Expression of FOXP3 in skin in psoriasis. *Immunology* 2009; 6: 361—364. [Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Хобейш М.М., Монахов К.Н., Очеленко С.А., Ильина Т.Н., Шемеровская Т.Г., Тотолян Арег А. Экспрессия FOXP3 в коже при псориазе. *Иммунология* 2009; (6): 361—364.]
8. Hijnen D., Knol E.F., Gent Y.Y., Giovannone B., Beijin S.J., Kupper T.S., Bruijnzeel-Koomen C.A., Clark R.A. CD8 (+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (4): 973—979.
9. Belyukova A.S., Sysoev K.A., Iliina T.N., Shemerovsky T.G., Khobeys M.M., Monakhov K.N., Areg A. Totolyan. MRNA expression of chemokines and chemokine receptors in the skin of patients with psoriasis. *Medical Immunology* 2008; 10 (4—5): 337—346. [Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Ильина Т.Н., Шемеровская Т.Г., Хобейш М.М., Монахов К.Н., Тотолян Арег А. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в коже больных с псориазом. *Медицинская иммунология* 2008; 10 (4—5): 337—346.]
10. Gottlieb A.B. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 112—117.
11. Zalewska A., Głowacka E., Wyczółkowska J., Tchórzewski H., Narbutt J., Sypa-Jedrzejowska A. Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2006; 1: 817—867.
12. Nickoloff B.J. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1104—1110.
13. Fierlbeck G., Rassner G., Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351—355.
14. Bonifati C., Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241—251.
15. Totolyan A.A., Freidlin I.S. Cells of the immune system. St. Petersburg: Nauka, 2000; I—II. 28—33. [Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб: Наука 2000; I—II: 28—33.]
16. Krinner E.M., Raum T., Petsch S., Bruckmaier S., Schuster I., Petersen L., Cierpka R., Abebe D., Mølhøj M., Wolf A., Sørensen P., Locher M., Baeuerle P.A., Hepp J. A human monoclonal IgG1 potently neutralizing the pro-inflammatory cytokine GM-CSF. *Mol Immunol* 2007; 44 (5): 916—925.
17. Kelly R., Marsden R.A., Bevan D. Exacerbation of psoriasis with GM-CSF therapy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 468—469.

об авторах:

А.С. Бельтюкова — к.м.н., старший лаборант кафедры дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России

М.М. Хобейш — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье