

Иммунный патогенез псориаза

В.Р. Хайрутдинов, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Представлены современные сведения об иммунных механизмах развития псориаза. Воспаление в коже больных псориазом рассматривается как аутоиммунный процесс, в котором ключевую роль играют сенсibilизированные к кератиноцитам Т-лимфоциты. Одним из наиболее вероятных аутоантигенов, инициирующих иммунное воспаление при псориазе, может являться цитозольная ДНК. Описаны функции отдельных субпопуляций иммунных клеток и эффекты секретируемых ими цитокинов в патогенезе псориаза: дендритных клеток — клеток Лангерганса, плазмацитоидных дендритных клеток, CD11c+ дендритных клеток; Т-лимфоцитов — Т-хелперов 1-го и 17-го типов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-регуляторных лимфоцитов. Важная роль в развитии рецидивов псориаза отводится формированию в коже больных Т-клеточной памяти и интрадермальной пролиферации Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: **псориаз, иммунный патогенез, Т-лимфоциты, дендритные клетки, Т-клетки памяти, интрадермальная пролиферация.**

Контактная информация: haric03@list. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (4): 20—26.

Immune pathogenesis of psoriasis

V.R. Khairutdinov, I.E. Belousova, A.V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

The article presents current information about the immune mechanisms of psoriasis. Inflammation in the skin of psoriasis patients is considered as an autoimmune process, in which a key role is played by T-cells sensitized to keratinocytes. One of the most probable self-antigens that trigger an immune inflammation in psoriasis may be cytosolic DNA. We describe the functions of the subpopulations of immune cells and the effects of secreted cytokines in the pathogenesis of psoriasis: the dendritic cells — Langerhans cells, plasmacytoid dendritic cells, CD11c+ dendritic cells; T-cells — T helper type 1 and 17, cytotoxic T lymphocytes, T-regulatory lymphocytes. Important role in the development of relapses of psoriasis is played by a formation in the skin of patients with T-cell memory and intradermal proliferation of T-cells.

Key words: **psoriasis, immune pathogenesis, T-cells, dendritic cells, memory T-cells, intradermal proliferation.**

Corresponding author: haric03@list. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 4: 20—26.

■ Псориаз — хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи. Заболеваемость псориазом в Европе варьирует от 0,6 до 6,5%, составляя в среднем 2—3%, в США — около 3% [1, 2]. Наиболее часто встречается бляшечный псориаз (рис. 1). Патоморфологические изменения при этой клинической форме заболевания представлены псориазiformной гиперплазией эпидермиса (акантоз с равномерным удлинением эпидермальных отростков и папилломатоз), гиперпаракератозом, очаговым агранулезом и формированием микроабсцессов Мунро (рис. 2). Изменения эпидермиса обусловлены продукцией каскада провоспалительных цитокинов и факторов роста иммунными клетками, аккумулирующимися в дерме в основании псориазических высыпаний. Эти медиаторы воспаления вызывают гиперпролиферацию кератиноцитов, ускорение (до 8 раз) и, как следствие, нарушение их дифференцировки. В дерме наблюдаются расширение и извитость кровеносных сосудов поверхностной сети, неоангиогенез, образование преимущественно периваскулярных умеренной плотности лимфоцитарно-гистиоцитарных инфильтратов в сосочковой части [3].

Участники иммунного воспаления

Имуногистохимическое исследование пораженной кожи больных псориазом позволило определить фенотип основных иммунных клеток, вовлеченных в воспалительный процесс. Одними из доминирующих популяций клеток являются Т-лимфоциты (CD3+), количество которых в области высыпаний увеличивается в 6—10 раз по сравнению с кожей здоровых людей. Около 2/3 Т-лимфоцитов представлены CD4+ клетками, которые встречаются исключительно в дерме, располагаясь группами (гнездами), и цитотоксическими лимфоцитами (CD8+), локализующимися рассеянно — около 1/4 в эпидермисе и 3/4 — в сосочковой дерме. CD4+ лимфоциты состоят из субпопуляций Т-хелперов 1-го и 17-го типов (Th1 и Th17), а также Т-регуляторных клеток (T-reg). Последние составляют около 20—25% всех Т-клеток и встречаются преимущественно в сосочках дермы в составе инфильтратов. Более 90% всех Т-лимфоцитов несут на своей поверхности молекулу CD45RO, что свидетельствует о зрелости этих клеток и прохождении ими в лимфоидных органах антигенспецифической дифференцировки. После завершения воспаления и разрешения псориазических высыпаний в коже сохраняется часть этих лимфоцитов, формируя иммунную память. Подобные клетки, хранящие информацию об определенном антигене (резидентные Т-клетки памяти), являются неотъемлемой частью адаптивного иммунитета. Они накапливаются в организме на протяжении всей жизни, концентрируясь преимущественно в пограничных тканях (кожа, желудочно-кишечный тракт), и выполняют



Рис. 1. Больной бляшечным псориазом

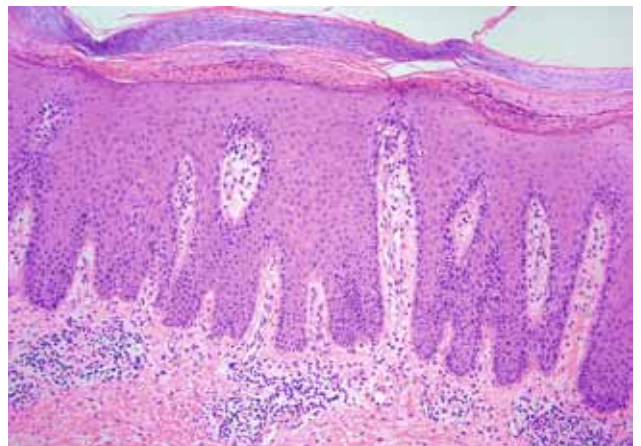


Рис. 2. Патоморфологические изменения при псориазе. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

функцию иммунного барьера. Молекулы-адрессины CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen — антиген лимфоцитов, ассоциированный с кожей) и CCR4 (C-C chemokine receptor type 4 — C-C рецептор хемокина 4), расположенные на поверхности дермальных CD45RO+ клеток памяти, удерживают их в коже. Т-клетки памяти являются субстратом длительной (пожизненной) персистенции псориаза и принимают участие в развитии аутоиммунного воспаления при каждом рецидиве. Роль иммунной Т-клеточной памяти в патогенезе псориаза была продемонстрирована в эксперименте на иммунодефицитных мышах. После пересадки им здоровой на вид кожи больных псориа-

азом, содержащей CD45RO+ лимфоциты, у мышей развивались псориазные высыпания [4—7].

Дендритные клетки (ДК) представлены в коже больных псориазом единичными плазмацитоидными ДК (CD123+) и многочисленной популяцией ДК миелоидного происхождения. К последним относятся несколько разновидностей ДК. Это клетки Лангерганса (юные ДК, Langerin+, CD1a+), которые у здоровых людей и у больных псориазом в период ремиссии располагаются в нижних слоях эпидермиса и, соединяясь своими отростками, образуют сеть. В прогрессирующей период заболевания они в значительном количестве встречаются в сосочковой дерме. CD11c+ клетки (TNF- α /iNOS-продуцирующие ДК) локализируются преимущественно в составе дермальных инфильтратов, их численность эквивалентна всем Т-лимфоцитам. Около 10% миелоидных ДК составляют зрелые CD83+ клетки, располагающиеся в дерме в области эпидермо-дермального сочленения и эпидермисе [8, 9].

Провоцирующие факторы псориаза

Предрасположенность к развитию псориаза наследуется полигенно. При этом вероятность развития заболевания у одного из монозиготных близнецов, второй из которых заболел псориазом, составляет 60—75% [10]. Масштабные генетические исследования показали, что предрасположенность к псориазу ассоциирована с генами, регулирующими адаптивные иммунные реакции и функционирование эпидермального барьера [11—13]. К факторам, провоцирующим развитие псориаза и ухудшающим его течение, относят стрептококковую инфекцию лимфоглоточного кольца, психологический стресс, курение, избыточное употребление алкоголя, прием некоторых лекарственных препаратов (β -адреноблокаторы, аминохинолины и др.) [14, 15].

Аутоиммунное воспаление

Воспалительный процесс при псориазе носит аутоиммунный характер. Важная роль в дисрегуляции иммунного ответа отводится инфекционным антигенам. Ранее предполагалось, что развитие псориаза после перенесенной стрептококковой инфекции глотки связано со структурной гомологией М-протеина *Streptococcus pyogenes* и белков кератиноцитов (кератин-6, пероксиредоксин-2, белок теплового шока-27), являющейся причиной перекрестных иммунных реакций (теория «молекулярной мимикрии»). Исследование периферической крови показало, что сенсибилизацией к гомологичному пептиду обладают только CD8+ лимфоциты, а не CD4+ клетки. В то же время именно CD4+ лимфоциты первые мигрируют в кожу в самом начале формирования псориазной папулы. Инъекция CD4+ клеток, взятых из периферической крови пациентов с псориазом, в кожу экспериментальных иммунодефицитных мышей с пересажен-

ной от больных псориазом интактной кожей вызывало развитие псориазных высыпаний [16—20].

У больных псориазом в небных миндалинах и периферической крови выявляется повышенное количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности адресную молекулу CLA. Наличие этой «якорной» молекулы у лимфоцитов является причиной их специфической миграции в кожу и постоянного нахождения там. Более того, у больных псориазом на CLA-позитивных Т-лимфоцитах миндалин выявляется высокая экспрессия рецептора к интерлейкину-23 (IL-23), играющего ключевую роль в процессе их дифференцировки в Th17 [21]. Эти данные убедительно свидетельствуют, что лимфоглоточное кольцо (вторичный лимфоидный орган) при псориазе является источником эффекторных Т-лимфоцитов, мигрирующих в кожу (резидентные дермальные Т-лимфоциты). Воспалительный процесс в лимфоидной ткани глотки, наиболее часто вызываемый *Str. pyogenes*, лишь стимулирует интенсивную пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, их выход в системный кровоток. О гематогенном распространении этих лимфоцитов можно судить по диссеминированному характеру высыпаний на коже при каплевидном псориазе.

При развитии рецидива псориаза в дерме в основании псориазной папулы наблюдается пролиферация Т-клеток. Этот факт опровергает теорию, согласно которой Т-лимфоциты в коже больных псориазом при развитии воспаления накапливаются исключительно путем миграции из лимфоидных органов. Формирование и рост псориазных высыпаний происходят при увеличении в пораженной коже количества Т-клеток, в том числе и путем их интрадермальной пролиферации. При обострениях псориаза высыпания часто развиваются на тех местах, где еще недавно существовали псориазные бляшки. Количество CD45RO+ клеток на этих участках кожи, внешне неизменной, в несколько раз превышает их численность у здоровых людей. Вероятно, специфические для псориаза резидентные Т-клетки памяти, оставшиеся в коже после первой манифестации заболевания, принимают непосредственное участие во всех последующих рецидивах болезни [6, 22].

Роль цитозольной ДНК

В качестве наиболее вероятного аутоантигена, инициирующего иммунное воспаление при псориазе, рассматривается цитозольная ДНК. В норме молекула ДНК в клетке находится только в ядре, небольшие фрагменты присутствуют в митохондриях. В цитоплазме ДНК может встречаться при патологически повышенной проницаемости ядерной мембраны, механических или иммунных повреждениях, захвате кератиноцитами ДНК соседних разрушенных клеток. Средством взаимодействия с различными внутриклеточными ДНК-сенсорами — сигнальными молеку-

лами распознавания внеядерной ДНК (TLR9: Toll-like receptor — Толл-подобный рецептор, белок AIM2 и др.) цитозольная ДНК стимулирует продукцию кератиноцитами цитокина IL-1 β и интерферонов (IFN) I и II типов плазмацитоидными ДК. Высвобождаемый IL-1 β индуцирует воспалительный процесс, а IFN через факторы транскрипции (STAT-1, -2, NF- κ B и др.) активируют большое количество IFN-стимулируемых генов, кодирующих медиаторы воспаления. Цитокин IL-1 β активирует антигенпрезентирующие свойства ДК за счет усиления синтеза антигенов системы HLA I и II классов. Кроме того, IFN I и II типов повышают экспрессию на поверхности миелоидных ДК костимулирующих молекул — CD40, CD80, CD86, которые участвуют в активации Т-лимфоцитов, а также влияют на баланс Th1/Th2, способствуя развитию Th1-ответа [23—25]. Частая локализация псориазных высыпаний в области волосистой части головы, локтевых и коленных суставов может быть связана с травматизацией этих участков кожи и повреждением кератиноцитов, приводящим к выходу ДНК в цитозоль. Аналогичным образом объясняется развитие изоморфной реакции.

Важную роль в повышении иммуногенности цитозольной ДНК при псориазе играют антимикробные пептиды. В частности, кателицидин LL-37 — универсальный модулятор воспаления, образует в цитоплазме клетки комплекс с молекулой ДНК и способствует ее транспортировке в эндосомы, где локализуются ДНК-сенсоры TLR9. При этом мнения исследователей диаметрально противоположны. Одни авторы предположили, что антимикробный пептид LL-37 играет роль аутоантигена и усиливает воспалительный процесс. У больных псориазом были выявлены сенсibilизированные к кателицидину Th17 клетки, количество которых коррелирует с тяжестью заболевания [26]. Другие считают, что LL-37 тормозит развитие иммунного воспаления, снижая иммуногенность цитозольной ДНК и подавляя продукцию кератиноцитами хемокина CCL20 (Chemokine (C-C motif) ligand-20) — специфического аттрактанта Th17. Доказательством этой точки зрения является повышение уровня кателицидина LL-37 в коже больных псориазом при УФ-облучении и применении аналогов витамина D, сопровождающееся разрешением высыпаний [25].

Таким образом, реакция врожденного иммунитета на цитозольную ДНК, направленная на элиминацию из организма чужеродного (инфекционного) антигена у больных псориазом вследствие генетически детерминированных сбоев в работе иммунной системы, может стать начальным этапом нарушений аутоагрессивности и развития аутоиммунного воспаления.

Дендритные клетки

В настоящее время изучена роль отдельных субпопуляций иммунных клеток в патогенезе псориаза. В то же время моделирование общей схемы развития

заболевания, последовательности событий, многочисленных и разнообразных эффектов межклеточных взаимодействий на всех этапах воспаления происходит во многом гипотетично.

Инициация иммунного ответа происходит в эпидермисе на ДНК-сенсорах кератиноцитов. Сигнал активации от кератиноцитов получают клетки Лангерганса, которые захватывают провоцирующий антиген и перемещаются в дерму. В дерме клетки Лангерганса вовлекают в воспаление плазмацитоидные ДК. Последние встречаются в коже больных псориазом преимущественно на начальных этапах воспалительного процесса. Эти клетки секретируют значительные количества α -, β - и γ -IFN, которые вызывают миграцию Т-лимфоцитов в формирующуюся псориазическую папулу [27].

Активация клеток Лангерганса после перемещения в дерму сопровождается их дифференцировкой в дермальные миелоидные ДК, изменением иммунофенотипа (наблюдается потеря специфического маркера CD207+/Langerin+), утратой фагоцитирующих свойств. Такие ДК мигрируют в регионарные лимфоидные органы (благодаря экспрессии хемокинового рецептора CCR7), где в качестве антигенпрезентирующих клеток они участвуют в антигенспецифической дифференцировке пролиферирующих наивных Т-лимфоцитов, обеспечивающих развитие адаптивного иммунного ответа [28].

CD11c+ ДК представляют одну из наиболее многочисленных популяций, встречающихся в коже больных псориазом. Моноциты в значительном количестве мигрируют в дерму, накапливаются в основании псориазической папулы и дифференцируются в CD11c+ ДК. Увеличение численности CD11c+ клеток у больных псориазом наблюдается только в коже, а не в периферической крови, что свидетельствует об их интрадермальной дифференцировке. Эти клетки являются основным источником синтеза ключевого цитокина воспаления — фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS), в связи с чем получили название — TNF- α /iNOS-продуцирующие ДК (T_{ip}-DCs). Фермент iNOS посредством образования окиси азота вызывает выраженную вазодилатацию сосудов дермы в области псориазических высыпаний [29—31].

Т-лимфоциты

Из лимфатических узлов Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+), прошедшие специфическую дифференцировку, попадают в кожу благодаря «адресной доставке», которую обеспечивают на их поверхности молекулы, тропные к коже.

Лимфоциты Th1 продуцируют в коже больных псориазом ряд провоспалительных цитокинов, среди которых ключевым является γ -IFN. Роль Th1 клеток на самых ранних этапах воспаления сводится к усиле-

нию и расширению этого процесса, вовлечению в него других клеток-участников. Посредством синтезируемого γ -IFN, контролирующего транскрипцию группы интерферонстимулируемых генов, Th1 вызывают усиленный синтез окружающими клетками (кератиноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами и др.) хемокинов, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ. Благодаря хемокинам (CCR5, CXCL9, CXCL10, IL-8) в коже в области формирующейся псориатической папулы концентрируется значительное количество иммунных клеток, представленных главным образом различными субпопуляциями Т-лимфоцитов, ДК, моноцитами и нейтрофильными лейкоцитами. Секретируемые Th1 цитокины TNF- α и IL-6, обладающие многообразными эффектами, являются важнейшими медиаторами острой фазы воспаления [25, 32].

Лимфоциты Th17 практически не встречаются в коже здоровых людей. Участие этих клеток в воспалительном процессе ассоциировано с развитием аутоиммунного ответа [33]. Th17 занимают важное место в патогенезе псориаза, их участие в воспалительном процессе придает ему специфический характер и приводит к развитию клинических проявлений, характерных для псориаза. Глобальные генетические исследования выявили ассоциацию между развитием псориаза и полиморфизмом генов IL-23R и TRAF3IP2, регулирующих численность и активность субпопуляции Th17 [34, 35]. Опыт применения антител, блокирующих общую субъединицу IL-12/IL-23, цитокин IL-17 или его рецептор IL-17R, продемонстрировал их высокую эффективность в терапии псориаза [36—38]. Th17 экспрессируют фактор транскрипции RORC, рецептор к IL-23, хемокиновый рецептор CCR6 и рецептор к лектину CD161. Дифференцировка в Th17 происходит из предшественников — CD4+CD161+ клеток в присутствии IL-1 β и IL-23. Зрелые Th17 продуцируют провоспалительные цитокины, из которых важное значение имеют IL-17 и IL-22. IL-17, состоящий из мономеров IL-17A и IL-17F, способен связываться с рецептором к IL-17, который экспрессируется на кератиноцитах, эндотелиоцитах, Т-лимфоцитах, моноцитах, фибробластах. Результатом этого взаимодействия является усиление продукции цитокинов IL-6 и IL-8. Секреция IL-8, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофильных лейкоцитов, вызывает накопление этих клеток в области псориатических высыпаний и образование микроабсцессов Мунро [39—44]. IL-22 и IL-17 вызывают гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, что приводит к развитию гиперплазии эпидермиса, агранулеза и гиперпаракератоза [43, 45]. IL-17 вызывает также экспрессию ряда хемокинов, вовлекающих в очаг воспаления Т-лимфоциты, моноциты и ДК. Под влиянием IL-17 на фибробластах появляются хемокины CXCL13 и CCL19. Эти хемокины приводят к миграции в дерму

лимфоцитов и могут индуцировать формирование эктопической лимфоидной ткани, в которой происходит образование новых аутореактивных Т-лимфоцитов [46, 47].

CD8+ лимфоциты больных псориазом взаимодействуют в лимфоидных органах и коже с антиген-презентирующими ДК и стимулируют продукцию ими IL-12 (субъединицы IL-12p70). Секреция этого цитокина вызывает дифференцировку наивных Т-клеток в Th1, значительное увеличение их численности и подавление образования Th2. Другой важной функцией CD8+ клеток в формирующихся псориатических бляшках является их участие в быстрой дифференцировке моноцитов, мигрирующих в пораженную кожу из периферической крови, в CD11c+ ДК [30, 48].

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов развития псориаза, накопленные сведения о роли различных популяций клеток в этом процессе и эффектах продуцируемых ими медиаторов, на сегодняшний день нет целостного понимания иммунного патогенеза псориаза. Статичное описание патоморфологии иммунного воспаления при этом заболевании не отражает совокупности всех происходящих процессов и межклеточных взаимодействий. Постоянно расширяются наши представления об особенностях функционирования иммунной системы. До недавнего времени существовала парадигма, что дифференцировка Т-лимфоцитов имеет односторонний линейный характер. Это в значительной мере упрощало изучение патогенеза иммунопосредованных заболеваний. В последние годы появились сведения о том, что клетки иммунной системы обладают высокой пластичностью — способностью одной субпопуляции быстро менять фенотип и дифференцироваться в другую клеточную линию. Дифференцировка Т-лимфоцитов в субпопуляции Th1, Th2, Th17 или T-reg не является окончательной и необратимой. Под действием факторов микроокружения цитокиновый профиль лимфоцитов, который определяет функциональную принадлежность этих клеток, может полярно меняться [49]. Так, Th17 в присутствии IL-12 и/или TNF- α приобретают промежуточный цитокиновый профиль Th1/Th17 клеток, продуцируя одновременно γ -IFN и IL-17, или демонстрируют свойства Th1 клеток — не синтезируют IL-17, а производят исключительно γ -IFN [50, 51]. В отличие от классических Th1 новая субпопуляция клеток экспрессирует молекулу CD161 и обладает более высоким воспалительным потенциалом. Увеличение численности этих клеток коррелирует с прогрессией заболевания [52].

В другом исследовании показано, что Т-регуляторные клетки (FOXP3+), которые являются иммуносупрессорами, должны сдерживать экспансию Th17

и подавлять аутоиммунные реакции, в псориазических очагах в условиях высокого содержания IL-23 сами дифференцируются в клетки, продуцирующие IL-17A (фенотип CD4+IL-17A+FOXP3+). В результате этого аутоиммунное воспаление, опосредованное Th17, не останавливается, а, наоборот, продолжает развиваться. Способностью к подобной трансформации в большей степени обладают Т-лимфоциты больных с тяжелыми формами псориаза, чем клетки пациентов с легким течением болезни и здоровых лиц [53].

Определенные трудности в изучении иммунопатогенеза псориаза связаны с тем, что ключевые цитокины, продуцируемые в ходе воспаления, дают многочисленные эффекты и регулируют самые разнообразные процессы. У большинства этих медиаторов нет строгой принадлежности к одному типу клеток и четкой нозологической специфичности, многие из этих

пептидов принимают участие в развитии различных воспалительных заболеваний, а секретировать их могут разные популяции клеток. Различные комбинации этих цитокинов, детерминированные генетически, определяют полиморфизм клинических проявлений псориаза.

Расширение знаний в области молекулярно-генетических и иммунологических основ патогенеза псориаза необходимо для создания и совершенствования новых подходов в таргетной терапии этого заболевания. Перспективным методом лечения псориаза может оказаться разработка биологических молекул, направленных на устранение специфических «псориазических» Т-клеток памяти, которые поддерживают персистенцию заболевания и принимают участие в развитии аутоиммунного воспаления. Контроль над иммунной памятью псориаза позволит радикально изменить исход заболевания. ■

Литература

- Gudjonsson J.E., Elder J.T. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25 (6): 535—546.
- Chandran, V., Raychaudhuri, S.P., 2010. Geo-epidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun* 2010 May; 34 (3): J314—21.
- Lowes M.A., Russell C.B., Martin D.A., Towne J.E., Krueger J.G. 2013. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 34, 174—181.
- Boyman O., Conrad C., Tonel G. et al. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol* 2007; 28: 51—7.
- Clark R.A. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med* 2015 Jan 7; 7 (269): 269rv1.
- Hayrutdinov V.R., Mihaylichenko A.F., Piskunova A.L. i dr. Rol CD45RA, CD45RO limfotsitov v patogeneze psoriaza. *Ros zhurn kozh i ven bol* 2012; 6: 30—5. [Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Пискунова А.Л. и др. Роль CD45RA+, CD45RO+ лимфоцитов в патогенезе псориаза. *Рос журн кож и вен бол* 2012; 6: 30—5.]
- Hayrutdinov V.R. Rol immunnoy sistemyi kozhi v patogeneze psoriaza. *Immunopatol, allergol, infektol* 2012; 2: 54—62. [Хайрутдинов В.Р. Роль иммунной системы кожи в патогенезе псориаза. *Имунопатол, аллергол, инфектол* 2012; 2: 54—62.]
- Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202: 135—143.
- Hayrutdinov V.R. Rol CD11c-kletok Rol CD11c-pozitivnyih dendritnyih kletok v patogeneze psoriaza. *Vestn dermatol i venerol* 2012; 3: 58—64. [Хайрутдинов В.Р. Роль CD11c-клеток Роль CD11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза. *Вестн дерматол и венерол* 2012; 3: 58—64.]
- Lonnberg A.S., Skov L., Skytthe A. et al. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol* 2013; 169: 412—6.
- Tsoi L.C., Spain S.L., Knight J. et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012; 44 (12): 1341—8.
- Tang H., Jin X., Li Y. et al. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet* 2014; 46 (1): 45—50.
- Chandra A., Ray A., Senapati S., Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol* 2015; 64 (2): 313—323.
- Weigle N., McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013 May 1; 87 (9): 626—33.
- Kimball A.B., Leonardi C., Stahle M. et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol* 2014 Jul; 171 (1): 137—47.
- Nickoloff B.J., Wrono-Smith T. Injection of prepsoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999; 155 (1): 145—58.
- Valdimarsson H., Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L. et al. Psoriasis — as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol* 2009 Oct; 30 (10): 494—501.
- Besgen P., Trommler P., Vollmer S. Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol* 2010; 184: 5392—402.
- Fry L., Baker B.S., Powles A.V. et al. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol* 2013 Jul; 169 (1): 47—52.
- Fry L., Baker B.S., Powles A.V., Engstrand L. Psoriasis is not an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 2015 Apr; 24 (4): 241—4.
- Sigurdardottir S.L., Thorleifsdottir R.H., Valdimarsson H., Johnston A. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. *Clin Exp Immunol* 2013; 174 (1): 139—51.
- Hayrutdinov V.R. Immunogistohimicheskiy analiz kozhi bolnyih psoriazom. *Tsitokiny i vospalenie* 2012; 11 (3): 27—34. [Хайрутдинов В.Р. Иммуногистохимический анализ кожи больных псориазом. *Цитокины и воспаление* 2012; 11 (3): 27—34.]
- Dombrowski Y., Peric M., Koglin S. et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 82ra38.
- Paludan S.R., Bowie A.G. Immune sensing of DNA. *Immunity*. 2013; 38: 870—80.
- Chiliveru S., Rahbek S.H., Jensen S.K. et al. Inflammatory cytokines break down intrinsic immunological tolerance of human primary keratinocytes to cytosolic DNA. *J Immunol* 2014; 192 (5): 2395—404.
- Lande R., Botti E., Jandus C. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 2014 Dec 3; 5: 5621.
- Albanesi C., Scarponi C., Pallotta S. et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009; 206: 249—58.
- Berthier-Vergnes O., Bermond F., Flacher V. et al. TNF-alpha enhances phenotypic and functional maturation of human epidermal Langerhans cells and induces IL-12 p40 and IP-10/CXCL-10 production. *FEBS Lett* 2005; 579: 3660—8.

29. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1130—6.
30. Chong S.Z., Wong K.L., Lin G. et al. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur J Immunol* 2011; 41 (6): 1639—51.
31. Wilsmann-Theis D, Koch S, Mindrich C. et al. Generation and functional analysis of human TNF- α /iNOS-producing dendritic cells (Tip-DC). *Allergy* 2013 Jul; 68 (7): 890—8.
32. Campanati A., Orciani M., Consales V. et al. Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2014 Dec; 306 (10): 915—20.
33. Fouser L.A., Wright J.F., Dunussi-Joannopoulos K., Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev* 2008; 226: 87—102.
34. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273—90.
35. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P. et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet* 2010; 42: 991—5.
36. Tan J.Y., Li S., Yang K. et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatol Treat* 2011; 22 (6): 323—36.
37. Gordon K.B., Leonardi C.L., Lebwohl M. et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (6): 1176—82.
38. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27 (2): 127—33.
39. Acosta-Rodriguez E.V., Rivino L. et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T-helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 639—46.
40. Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V. et al. Human interleukin-17-producing cells originate from a CD161+ CD4+ T-cell precursor. *J Exp Med* 2008; 205: 1903-16.
41. Maggi L., Santarlasci V., Capone M. et al. CD161 is a marker of all human IL-17-producing T-cell subsets and is induced by RORC. *Eur J Immunol* 2010; 40 (8): 2174—81.
42. Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 763—776.
43. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)* 2012 Jun; 122 (11): 487—511.
44. Cosmi L., Liotta F., Maggi E. et al. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164 (3): 171—7.
45. Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E. et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203: 2577—87.
46. Hsu H.C., Yang P., Wang J. et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008; 9: 166—75.
47. Rangel-Moreno J., Carragher D.M., Luz Garcia-Hernandez M. et al. The development of inducible bronchus-associated lymphoid tissue depends on IL-17. *Nature Immunology* 2011; 12: 639—46.
48. Wong K., Lew F., MacAry P., Kemeny D. CD40L-expressing CD8+ T-cells prime CD8 α + DC for IL-12p70 production. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2251—62.
49. O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T-cells. *Science* 2010; 327 (5969): 1098—102.
50. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F. et al. Main features of human T-helper 17 cells. *Ann NY Acad Sci* 2013; 1284: 66—70.
51. Maggi L., Cimaz R., Capone M. et al. Brief report: etanercept inhibits the tumor necrosis factor α -driven shift of Th17 lymphocytes toward a nonclassic Th1 phenotype in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1372—7.
52. Nistala K., Adams S., Cambrook H. et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14751—6.
53. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E. et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J invest dermatol* 2011; 9: 9—16.

об авторах:

В.Р. Хайрутдинов — д.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

И.Э. Белоусова — д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.В. Самцов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

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