

<https://doi.org/10.25208/vdv1212>

Перспективные направления топической терапии больных псориазом

© Жуков А.С.*, Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В.

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

Топические препараты применяются для лечения не только ограниченных, но и распространенных форм заболевания. Назначаемые в настоящее время наружные противовоспалительные лекарственные средства обладают низкой избирательностью действия, что не позволяет добиться сохранения длительного и выраженного клинического эффекта без развития нежелательных явлений. В данном обзоре представлены новые варианты применения метотрексата в современных топических формах (AuNPs-3MPS), позволяющих снизить частоту развития нежелательных явлений при высокой эффективности терапии. Показан инновационный препарат, блокирующий резидентные клетки памяти (PAP-1), который позволит влиять на течение и рецидивы заболевания, а возможно, даже привести к излечению больного от псориаза. Описано новое направление — ингибирование сериновых протеаз (ER143, AAN-16), приводящее к торможению IL-36-опосредованного воспаления, что позволит контролировать воспалительный процесс при псориазе на ранних этапах его развития. Кроме того, показан ряд препаратов, действие которых основано на блокировании внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к торможению развития воспалительной реакции и разрешению псориазных высыпаний: ингибиторы янус киназ (тофацитиниб), транскрипционного фактора Stat3 (rS3-PA), вторичного мессенджера сигналов (SIS3), фосфодиэстеразы-7 (ASB16165) и -4 (AN-2728/ кризаборол), транскрипционного фактора ROR (PF-06763809), фосфолипазы A2 (AVX001), гидролаз (DZ2002). Приводятся результаты доклинических и начальных этапов клинических исследований с оценкой безопасности и переносимости изучаемых веществ. На основании проведенного обзора охарактеризованы преимущества и недостатки предлагаемых препаратов. Топическая терапия с избирательным действием на ключевые звенья развития псориаза позволит повысить эффективность лечения и снизит частоту нежелательных эффектов.

Ключевые слова: псориаз, наружная терапия, метотрексат, клетки памяти, сериновые протеазы.

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

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Перспективные направления топической терапии больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1212>

Perspective trends of topical therapy of patients with psoriasis

© Alexander S. Zhukov*, Vladislav R. Khairutdinov, Alexey V. Samtsov

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

Topical medications are used to treat not only limited, but also common forms of the disease. Currently prescribed external anti-inflammatory drugs have a low selectivity of action, which does not allow achieving a long-term and pronounced clinical effect without the development of undesirable phenomena. This review presents new options for the use of methotrexate in modern topical forms (AuNPs-3MPS), which make it possible to reduce the incidence of adverse events with a high efficiency of therapy. Shown is an innovative drug that blocks resident memory cells (PAP-1), which will influence the course and relapses of the disease, and possibly even lead to the cure of the patient from psoriasis. A new direction has been described — inhibition of serine proteases (ER143, AAN-16) and thus inhibition of IL-36-mediated inflammation, which will allow controlling the inflammatory process in psoriasis in the early stages of its development. In addition, a number of drugs are shown whose action is based on blocking intracellular signaling pathways, which leads to inhibition of the development of the inflammatory response and resolution of psoriatic eruptions: inhibitors of Janus kinases (tofacitinib), transcription factor Stat3 (rS3-PA), secondary messenger of signals (SIS3), phosphodiesterase 7 (ASB16165) and 4 (AN-2728 / crisaborol), ROR transcription factor (PF-06763809), phospholipase A2 (AVX001), hydrolases (DZ2002). The results of preclinical and initial stages of clinical trials with an assessment of the safety and tolerability of the studied substances are presented. Based on the review, the advantages and disadvantages of the proposed drugs are characterized. Topical therapy with a selective effect on the key links in the development of psoriasis will increase the effectiveness of treatment and reduce the frequency of unwanted effects.

Keywords: psoriasis, topical therapy, methotrexate, memory cells, serine proteases.

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

Source of funding: research and publications article were carried out on personal funds.

For citation: Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Perspective trends of topical therapy of patients with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(1):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1212>

■ Псориаз является хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием, характеризующимся повышенной скоростью деления и нарушением дифференцировки кератиноцитов.

Для его лечения традиционно применяют наружные лекарственные препараты, которые назначают в виде основной терапии при ограниченных формах псориаза и в качестве дополнительной — при распространенном процессе [1].

Современные топические препараты для лечения псориаза (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, цинка пиритион) обладают универсальным противовоспалительным действием. Их применение не всегда достаточно эффективно и нередко наблюдается развитие нежелательных явлений [2]. В системной терапии за последние два десятилетия произошли значительные изменения, в то время как для наружного лечения продолжают использовать препараты, разработанные еще в прошлом веке [3].

Открытие новых лекарственных веществ из группы базисных противовоспалительных и биологических препаратов позволило существенно улучшить результаты лечения. С другой стороны, применение иммуно-

супрессивной терапии может сопровождаться развитием ряда нежелательных явлений, ограничивающих их применение [4].

Накопленные в настоящее время данные о патогенезе псориаза позволяют создавать топические препараты с таргетным действием. В результате этого появляется возможность селективно воздействовать на псориазический процесс на начальных этапах, подавляя развитие воспаления и не оказывая действие на другие органы и системы.

В данном обзоре представлены перспективные топические препараты с избирательным действием на ключевые молекулы в развитии псориаза, которые показали свою эффективность на доклинических и начальных этапах клинических исследований. Представлены результаты оценки безопасности и клинической эффективности изучаемых лекарств (рис.).

Антиметаболит фолиевой кислоты (метотрексат)

Метотрексат является наиболее часто назначаемым системным препаратом для лечения псориаза. Он обладает противовоспалительными свойствами, в результате чего происходит подавление воспаления

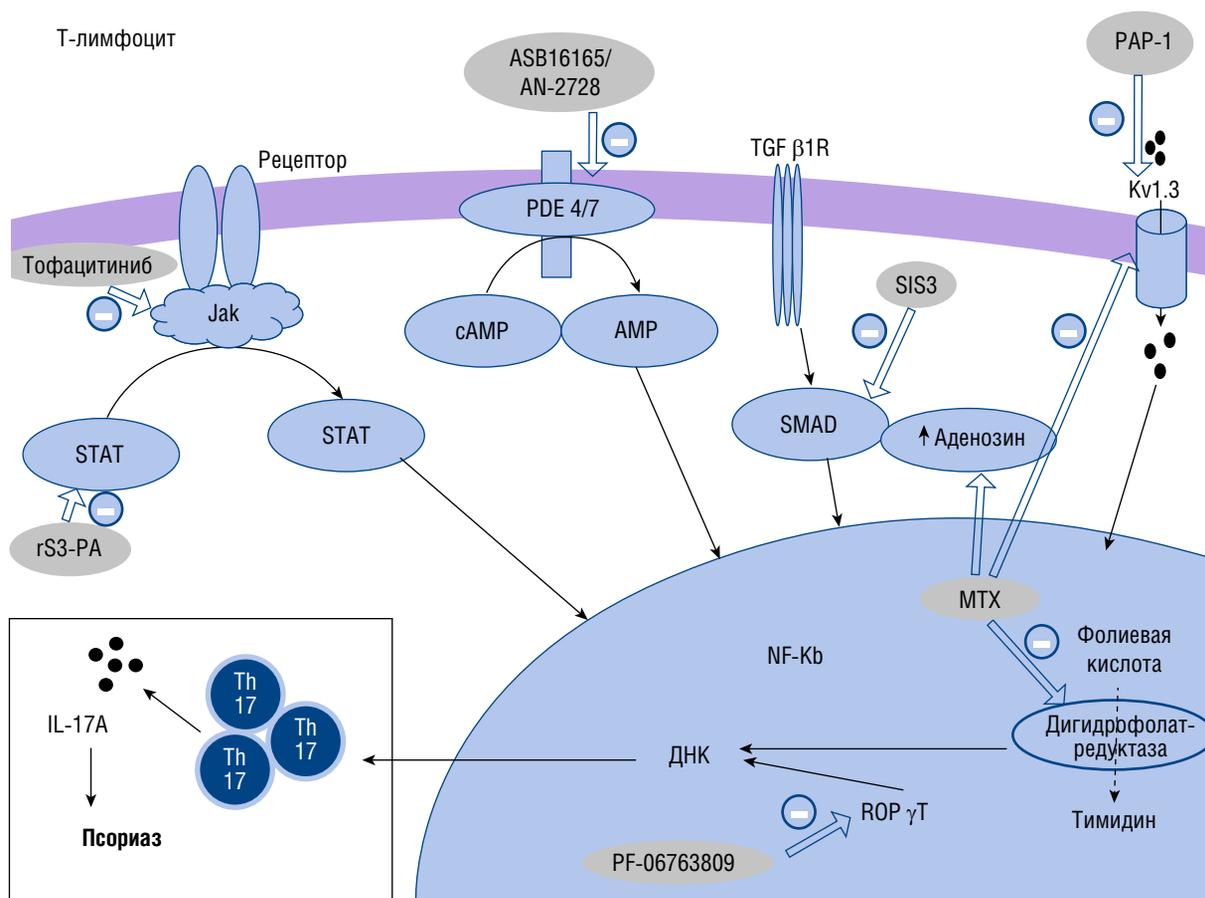


Рисунок. Схема действия разработываемых наружных таргетных препаратов

Примечание. Jak — янус-киназы; STAT3 — сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3-го типа; PDE 4/7 — фосфодиэстераза 4-го и 7-го типов; SMAD — сигнальные преобразователи для рецепторов трансформирующего фактора роста; TGF β1R — рецептор трансформирующего фактора роста бета; AMP — аденозин монофосфат; Kv1.3 — калиевые каналы; ROR γT — орфанный рецептор транскрипционного фактора ретиноевой кислоты; MTX — метотрексат; Th17 — Т-клетки 17-го типа.

Figure. Scheme of action of the developed external targeted drugs

Note. Jak — Janus kinase; STAT3 — type 3 signal transducer and transcription activator; PDE 4/7 — phosphodiesterase types 4 and 7; SMAD — signaling transducers for transforming growth factor receptors; TGF β1R — transforming growth factor beta receptor; AMP, adenosine monophosphate; Kv1.3 — potassium channels; ROR γT — orphan receptor for the transcription factor retinoic acid; MTX — methotrexate; Th17 — T cells type 17.

и разрешение высыпаний. Его действие заключается в ингибировании фермента дегидрофолат редуктазы, участвующего в синтезе ДНК и повышении уровня адеинозина [5]. В то же время такие нежелательные явления, как поражение печени, желудочно-кишечные расстройства, миелосупрессия и ряд других, ограничивают использование системной терапии.

Исследования топических препаратов, содержащих метотрексат, начались еще в 50-е гг. XX в. Применялись такие лекарственные формы, как мазь, крем, гель, раствор под окклюзионную повязку, но их низкая проникающая способность не позволяла достигать высокой клинической эффективности терапии. За последние годы предложен ряд новых лекарственных форм и веществ, обеспечивающих более активное проникновение в кожу.

G. D. Weinstein и соавт. удалось создать гель с метотрексатом, обладающий более высокой проникающей способностью за счет вещества лаурокапрам. Было показано, что у 64% больных, получающих только топическую терапию 0,1% метотрексатом, к 6-й неделе терапии наблюдается 50% улучшение индекса PASI [6].

Кроме того, в настоящее время изучаются нанокapsулы с метотрексатом (AuNPs-3MPS), которые позволяют повысить эффективность лечения за счет более глубокого проникновения в кожу. При лечении препаратом AuNPs-3MPS наблюдается снижение интенсивности шелушения, эритемы. Результаты гистопатологического и иммуногистохимического исследования показали уменьшение толщины эпидермиса в 1,8–2 раза, разрешение пара- и ортокератоза, снижение уровня экспрессии маркеров Ki67 (на 31–47%), CD3 (на 44–47%) и CD8 (на 20–59%) [7].

Другим вариантом повышения проникающей способности препарата стала предложенная иранскими учеными топическая липосомальная форма метотрексата. В исследовании показано, что применение этой формы вызывает значительное снижение толщины кожи при отсутствии токсического действия на печень и почки. В группе больных, получавших 0,1% крем метотрексата, толщина эпидермиса снизилась на 57%, выраженность лимфогистиоцитарного инфильтрата — на 67%. Оценка фармакологических и токсикологических характеристик топического метотрексата в различных концентрациях показала его безопасность [8].

Кроме того, совершенно недавно было обнаружено, что метотрексат тормозит активацию и пролиферацию тканеспецифических Т-клеток памяти, что дополнительно подтверждает патогенетическую обоснованность назначения топической формы препарата [9].

Ингибитор каналов резидентных клеток памяти (PAP-1)

Т-клетки памяти играют важнейшую роль в развитии псориаза и могут обуславливать его хроническое и рецидивирующее течение. После дебюта заболевания эти клетки длительно сохраняются в местах предшествующих высыпаний, формируя иммунологическую память. Именно в этих областях в ремиссию во внешне неизмененной коже обнаружено повышенное количество Т-клеток памяти, а также показана их пролиферация при рецидиве псориаза [10].

В состав клеточной мембраны Т-лимфоцитов входят калиевые каналы, обеспечивающие активацию

и дифференцировку клеток путем поддержания баланса между уровнем калия и кальция. Научный интерес представляют каналы типа Kv1.3, которые присутствуют только на клетках памяти, что позволяет рассматривать их в качестве мишени таргетной терапии.

У больных псориазом установлено повышенное количество Т-клеток памяти с активированными каналами (Kv1.3TEM) в бляшках по сравнению с непораженной кожей и кожей здоровых лиц. В настоящее время разработан ряд блокаторов каналов клеток памяти, находящихся на разных стадиях клинических исследований.

Одной из наиболее перспективных разработок является топический ингибитор Kv1.3 каналов — PAP-1 (5-(4-phenoxybutoxy) psoralen) [11]. В исследовании *in vitro* показано, что PAP-1 подавляет пролиферацию клеток памяти и синтез ими IL-2 и IFN- γ . При изучении мышей с ксенотрансплантатами кожи больных псориазом отмечено уменьшение толщины эпидермиса в 2 раза и количества CD3-клеток в 8 раз после 4-недельного лечения 2%-й мазью PAP-1. Показано, что клинический эффект сопоставим с лечением сильным топическим стероидом — клобетазолом пропионатом и системным цитостатиком — циклоспорином. Примечательно, что к блокированию данных каналов не чувствительны наивные и центральные Т-клетки памяти, что снижает вероятность развития нежелательных явлений [11].

Топический ингибитор нейтрофильной эластазы (ER143)

Нейтрофильная эластаза представляет собой фермент группы сериновых протеаз, выбрасываемый нейтрофильными гранулоцитами в результате нетоза. В организме она выполняет иммунные функции. Повышение активности эластазы может, с одной стороны, приводить к разрушению белков клеточного матрикса кожи, с другой — к активации IL-36, тем самым инициируя воспалительный процесс. В пораженной коже больных псориазом установлен высокий уровень экспрессии как нейтрофильной эластазы, так и активированных с ее помощью агонистов IL-36 [12, 13].

Повреждение собственных белков может быть триггером различных иммуноопосредованных заболеваний, в том числе и псориаза. Подавление повышенной активности данного фермента рассматривается как одно из перспективных направлений терапии больных псориазом [12].

J. Marto и соавт. разработали оксо- β -лактам (ER143) — ингибитор нейтрофильной эластазы. Была использована наружная форма, в состав которой входила крахмальная нанокapsула StNC-ER143 (starch-based nanopcapsules), увеличивающая проникающую способность вещества. На лабораторной модели воспаления было установлено, что изучаемый препарат уменьшал интенсивность эритемы; выраженность отека снизилась на 92%. При гистологическом исследовании показано снижение толщины эпидермиса и инфильтрации кожи нейтрофилами [14]. В 2020 г. A. Nunes и соавт. усовершенствовали характеристики ингибитора, создав препарат AAN-16, что позволило улучшить проникающую способность и снизить токсичность. В настоящее время проводятся заключительные этапы доклинической фазы работ, планируется начало клинических исследований на человеке [12].

Топический ингибитор янус-киназ (тофацитиниб)

Тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1-го и 3-го типов (Jak1, 3), что приводит к блокированию сигнальных путей различных воспалительных цитокинов, участвующих в иммунных реакциях. В результате происходит снижение уровня пролиферации лимфоцитов, торможение выработки ими провоспалительных цитокинов и подавление иммунного ответа.

Во второй фазе клинического исследования мази, содержащей 1% и 2% тофацитиниб, был установлен благоприятный профиль безопасности с приемлемой переносимостью. Показано, что к 12-й неделе исследования у пациентов, применяющих тофацитиниб, наблюдается снижение индекса BSA на 31%, PASI — на 34% [15].

Топический ингибитор Stat3 (rS3-PA)

Транскрипционный фактор Stat3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3-го типа) выполняет центральную функцию в регуляции апоптоза, пролиферации, ангиогенеза, а также участвует в дифференцировке и активации Th17-клеток. Stat3 осуществляет передачу сигнала от рецепторов активированных цитокинов и факторов роста на клеточной поверхности к ядру клетки, обеспечивая транскрипцию целевых генов, участвующих в различных реакциях. Установлено, что данная молекула выполняет значимую функцию при развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Создан топический ингибитор Stat3 — rS3-PA (recombinant Stat3-specific peptide aptamer). В исследованиях на лабораторной модели псориаза выявлено значимое снижение толщины эпидермиса и уровня Stat3 при лечении топическим rS3-PA [16].

Топический ингибитор Smad3 (SIS3)

Пролиферативная активность клеток контролируется различными факторами роста. Воздействуя на них, можно регулировать скорость деления клеток кожи.

Трансформирующий фактор роста (TGF)-b1 реализует пролиферативный эффект посредством Smad-зависимого механизма. Smad3 (Mothers against decapentaplegic homolog) представляет собой вторичный мессенджер сигналов, проводящий импульсы внутрь клетки.

Считается, что TGF-b1 совместно с IL-6 и ROR γ T являются важнейшими факторами, контролирующими дифференцировку Th17-клеток. В опытах на генетически модифицированных животных показано, что повышенная экспрессия TGF-b1 приводит к формированию псориазиформных высыпаний. У больных псориазом уровень TGF-b1 в коже и плазме коррелирует с тяжестью заболевания.

Для оценки роли данного направления для терапии больных псориазом синтезирован топический ингибитор Smad3 — SIS3. При проведении доклинических исследований ингибитора в форме мази показана его безопасность и хорошая переносимость. В исследовании на трансгенных мышах выявлено, что применение 0,5%-й мази SIS3 уменьшает толщину эпидермиса, инфильтрацию кожи Т-лимфоцитами и макрофагами, а также уровней TGF-b1, IL-6, IL-23 и IL-17A как в пораженной коже, так и в плазме [17].

Топический ингибитор фосфодиестеразы-7 (ASB16165)

Фосфодиестераза-7 экспрессируется клетками иммунной системы и принимает участие в активации Т-клеток, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов.

На лабораторной модели хронического воспалительного дерматита был исследован ингибитор фосфодиестеразы-7 — ASB16165.

При местном применении 1%-й мази ASB16165 на 10-й день исследования отмечено снижение толщины эпидермиса на 33%, уменьшение количества пролиферирующих клеток (Ki67+) на 29% [18].

Топический ингибитор фосфодиестеразы-4 (AN-2728/кризаборол)

Другим препаратом со сходным механизмом действия является кризаборол (2%-я мазь), который прошел уже Ib, IIa и IIb фазы клинических исследований и зарегистрирован в США для лечения atopического дерматита.

В ходе первых фаз исследования отмечены хорошая переносимость и клиническая эффективность кризаборол в подавлении воспалительного процесса в коже.

Показано, что при местном применении данный препарат блокирует экспрессию TNF α , IL-23, что определяет перспективность его применения для лечения больных псориазом [19].

В рандомизированном клиническом исследовании 2%-й мази кризаборол у больных псориазом показано, что через 4 недели наблюдалось улучшение на 66%, через 8 недель — на 81% по шкале TLSS (Target Lesion Severity Scale), отмечен благоприятный профиль безопасности препарата [20].

Топический ингибитор рецептора ROR (PF-06763809)

RORC2 (ROR γ T) является транскрипционным фактором. Он участвует в синтезе провоспалительных цитокинов Т-клетками 17-го типа (Th17), играя роль в развитии иммунного ответа.

Создан системный препарат, блокирующий RORC2 (VTP-43742), проведены первые клинические исследования, показавшие его эффективность у больных псориазом [21].

Кроме того, разработана топическая форма ингибитора ROR γ T — PF-06763809, позволяющая проводить местное лечение заболевания и избегать системного действия на организм. В ходе проведенной 1-й фазы клинического исследования показаны его безопасность и хорошая переносимость [22].

Топический ингибитор фосфолипазы A2 (AVX001)

Фосфолипаза A2 является ферментом, гидролизующим глицерофосфолипиды, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот, таких как арахидоновая кислота и лизофосфолипиды. Фосфолипаза A2 участвует в активации NF- κ B-опосредованного сигнального пути, индуцирующего образование TNF α .

В проведенном исследовании оценивали безопасность и эффективность топического ингибитора фосфолипазы A2 (препарат AVX001) у больных псориазом в различной концентрации. Установлено, что через 4 недели терапии наблюдается снижение индекса mPASI на 29%. Не выявлено местных нежелательных явлений при использовании препарата [23].

Топический ингибитор гидролаз (DZ2002)

S-аденозил-L-гомоцистеин (S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase) (SAHH) является белком, вовлеченным в процессы трансметилиации. Блокирование SAHH приводит к ингибированию активности метилтрансферазы и подавлению иммунного ответа.

Разработан топический ингибитор SAHH — DZ2002, который приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками, подавляет T-клеточную активацию и экспрессию Toll-like рецепторов на антиген-презентирующих клетках [24].

На культуре клеток NaCaT установлено, что ингибитор SAHH снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, включая IL-1, IL-1, IL-6, IL-8, TNF α - и ICAM-1, посредством подавления внутриклеточных сигнальных путей.

На лабораторной модели при местном применении 2%-й мази DZ2002 показано, что изучаемый препарат обладает противовоспалительным эффектом, вызывая уменьшение интенсивности эритемы, шелушения и инфильтрации кожи. Установлено, что по своей клинической эффективности DZ2002 сопоставим с кальципотриолом [24].

Обсуждение

Тенденции развития современной дерматологии обуславливают необходимость повышения эффективности лечения больных псориазом со снижением частоты развития нежелательных явлений. В данной работе представлены перспективные направления в лечении больных псориазом на основании разработки новых мишеней таргетной терапии и использования топических лекарственных форм.

Основными принципами подавляющей части разрабатываемых препаратов является блокирование внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к торможению развития воспалительной реакции и разрешению псориазических высыпаний. По такому механизму действуют ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб), транскрипционного фактора Stat3 (rS3-PA), вторичного мессенджера сигналов (SIS3), фосфодиэстеразы-7 (ASB16165) и -4 (AN-2728/кризаборол), транскрипционного фактора ROR (PF-06763809), фосфолипазы A2 (AVX001), гидролаз (DZ2002). В то же время внутриклеточные сигнальные пути участвуют в нормальных физиологических реакциях. Блокирование проведения сигнала может отразиться на эффективности проводимого лечения и послужить причиной развития ряда нежелательных явлений.

Механизм действия метотрексата в системной терапии псориаза обуславливает предположение о сходном действии и его наружных форм. Низкая проникающая способность препарата многие годы препятствовала развитию данного направления, но результаты послед-

них исследований с применением современных лекарственных форм позволяют надеяться на решение данной задачи.

Наиболее перспективным направлением топической терапии псориаза, на наш взгляд, является подавление активности T-клеток памяти и сериновых протеаз. Преимущества препарата первой группы (PAP-1) обусловлены возможностью действия на иммунологическую память клеток кожи. Это позволит влиять на течение и рецидивы заболевания, а возможно, даже привести к излечению больного от псориаза. Следует, однако, отметить, что в настоящее время нет возможности установить, какие клетки памяти ответственны именно за обострение псориаза, и точно влиять на них. Подавление всего пула клеток памяти обуславливает вероятность развития различных нежелательных явлений при проведении такой терапии.

Принципиальным преимуществом ингибирования сериновых протеаз (ER143) является возможность контролировать воспалительный процесс при псориазе на ранних этапах его развития. Это достигается посредством подавления прямого действия сериновых протеаз на межклеточные волокна кожи и торможения IL-36-опосредованного воспаления. Ингибирование одного из ключевых провоспалительных цитокинов посредством наружной терапии определяет большие перспективы разработки данной группы препаратов.

Заключение

Согласно современным представлениям о патогенезе псориаза иммунные клетки, индуцирующие и контролируемые воспалительный процесс при псориазе, находятся в эпидермисе и дерме. Именно в коже происходят характерные для заболевания гистопатологические изменения: псориазиформная гиперплазия эпидермиса, гиперпаракератоз, разрастание эндотелия сосудов и формирование лимфогистиоцитарных инфильтратов в дерме. Это создает предпосылки для создания топических препаратов, не затрагивающих системные иммунные процессы.

Перечисленные в данном обзоре разработанные новые лекарственные вещества для лечения псориаза, в отличие от применяемых сегодня, обладают избирательным действием на ведущие звенья псориазического процесса. Такой подход позволит повысить эффективность терапии и снизить частоту развития нежелательных явлений.

Топические таргетные препараты — это одно из наиболее перспективных новых направлений терапии псориаза. Создание селективно действующих веществ с высокой проникающей способностью позволит пересмотреть подходы к ведению больных псориазом. ■

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016; 768 с. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. Moscow: Business Express 2016; 768 p. (In Russ.)]
2. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. 2020;97(2):64–70. [Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Comparative study of anti-inflammatory activity of zinc pyrition on a psoriasis laboratory model. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(2):64–70 (In Russ.)]
3. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00032. doi:10.2340/00015555-3386.
4. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Прецизионная терапия больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):14–21. [Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Precision therapy for psoriasis patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(6):14–21 (In Russ.)]
5. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993;92(6):2675–2682. doi: 10.1172/JCI116884
6. Weinstein GD, McCullough JL, Olsen E. Topical methotrexate therapy for psoriasis. *Archives of dermatology*. 1989;125(2):227–230.
7. Fratoddi I, Benassi L, Botti E, et al. Effects of topical methotrexate loaded gold nanoparticle in cutaneous inflammatory mouse model. *Nanomedicine*. 2019;17:276–286. doi:10.1016/j.nano.2019.01.006
8. Bahramizadeh M, Bahramizadeh M, Kiafar B, et al. Development, characterization and evaluation of topical methotrexate-entrapped deformable liposome on imiquimod-induced psoriasis in a mouse model. *Int J Pharm*. 2019;5569:118623. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118623
9. Xie Z, Zhao Y, Yang W, et al. Methotrexate, a small molecular scaffold targeting Kv1.3 channel extracellular pore region. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;5532(2):265–270. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.050
10. Khairutdinov VR, Mikhailichenko AF, Belousova IE, et al. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):41–44. doi:10.1590/abd1806-4841.20175765
11. Kundu-Raychaudhuri S, Chen YJ, Wulff H, Raychaudhuri SP. Kv1.3 in psoriatic disease: PAP-1, a small molecule inhibitor of Kv1.3 is effective in the SCID mouse psoriasis–xenograft model. *J Autoimmun*. 2014;55:63–72. doi: 10.1016/j.jaut.2014.07.003
12. Nunes A, Marto J, Goncalves LM, et al. Novel and Modified Neutrophil Elastase Inhibitor Loaded in Topical Formulations for Psoriasis Management. *Pharmaceutics*. 2020;14;12(4):358. doi: 10.3390/pharmaceutics12040358
13. Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р. и др. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36γ в коже больных бляшечным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):25–33. [Pashkin AY, Zhukov AS, Khairutdinov VR, et al. Studying of the interleukin-36γ expression level in the skin of patients with plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):25–33 (In Russ.)]
14. Marto J, Ruivo E, Lucas SD, et al. Starch nanocapsules containing a novel neutrophil elastase inhibitor with improved pharmaceutical performance. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;127:1–11. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.01.011
15. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial. *BMC Dermatol*. 2016;3;16(1):15. doi:10.1186/s12895-016-0051-4
16. Mack L, Brill B, Delis N, et al. Stat3 is activated in skin lesions by the local application of imiquimod, a ligand of TLR7, and inhibited by the recombinant peptide aptamer rS3-PA. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2012;10(2):265–272. doi: 10.1515/hmbci-2012-0007
17. Zhang Y, Meng XM, Huang XR, Wang XJ, Yang L, Lan HY. Transforming growth factor-011 mediates psoriasis-like lesions via a Smad3-dependent mechanism in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(11):921–932. doi:10.1111/1440-1681.12294
18. Goto M, Kadoshima-Yamaoka K, Murakawa M, et al. Phosphodiesterase 7A inhibitor ASB16165 impairs proliferation of keratinocytes in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2010;10;633(1-3):93–97. doi:10.1016/j.ejphar.2010.01.024
19. Nazarian R, Weinberg JM. AN-2728, a PDE4 inhibitor for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(11):1236–1242.
20. Hashim PW, Chima M, Kim HJ, et al. Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):360–365. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1288
21. Palmer S, Bryson C, McGeehan G, et al. First evidence of efficacy of an orally active RORc1 inhibitor in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Exp Dermatol* 2016; 25(suppl.): 1 (poster 001).
22. Berstein G, Zhang Y, Berger Z, et al. A phase I, randomized, double-blind study to assess the safety, tolerability and efficacy of the topical RORC2 inverse agonist PF-06763809 in participants with mild-to-moderate plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):122–129. doi: 10.1111/ced.14412
23. Omland SH, Habicht A, Damsbo P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation first-in-man study (phase 0) to assess the safety and efficacy of topical cytosolic phospholipase A2 inhibitor, AVX001, in patients with mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1161–1167. doi: 10.1111/jdv.14128
24. Lin ZM, Ma M, Li H, et al. Topical administration of reversible SAHH inhibitor ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice via suppression of TNF-α/IFN-γ-induced inflammatory response in keratinocytes and T cell-derived IL-17. *Pharmacol Res*. 2018;129:443–452. doi: 10.1016/j.phrs.2017.11.012

Участие авторов: поисково-аналитическая работа с литературой и составление обзора — А.С. Жуков; обсуждение результатов поисково-аналитической работы и формулировка выводов — В.Р. Хайрутдинов; разработка общей концепции работы и окончательное редактирование — А.В. Самцов.

Authors' participation: search and analytical work with domestic and foreign literature and the compilation of a review — Alexander S. Zhukov; discussion of the results of search and analytical work and the formulation of conclusions — Vladislav R. Khairutdinov; development of a general concept of work and final editing — Alexey V. Samtsov.

Информация об авторах

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

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

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

Information about the authors

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

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

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

Статья поступила в редакцию: ??????

Принята к публикации: ??????

Дата публикации: ??????

Submitted: ??????

Accepted: ??????

Published: ??????