

<https://doi.org/10.25208/vdv1330>



Роль клеток врожденной иммунной системы при псориазе

© Сорокина Е.В.^{1,2*}, Бишева И.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а

² Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91

Псориаз является иммуноопосредованным заболеванием со сложным патогенезом. Уже известна тесная взаимосвязь развития псориаза с адаптивным иммунным ответом. Однако последние данные показали, что клетки врожденного иммунитета также играют важную роль в развитии псориаза. Врожденные лимфоидные клетки, дендритные клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки, НК-клетки и NKT-лимфоциты активируются при псориазе, внося свой вклад в патологию заболевания посредством IL-17-зависимых и независимых механизмов. Во время развития заболевания $\gamma\delta$ Т-клетки секретируют провоспалительные цитокины, которые индуцируют и усугубляют течение псориаза. $\gamma\delta$ Т-клетки обладают свойствами клеток памяти, которые быстро реагируют на вторичную стимуляцию, что способствует рецидиву заболевания. В статье представлен обзор последних результатов, демонстрирующих роль врожденного иммунитета при псориазе.

Ключевые слова: псориаз, врожденный иммунитет, $\gamma\delta$ Т-клетки, НК-клетки, NKT-лимфоциты

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Сорокина Е.В., Бишева И.В. Роль клеток врожденной иммунной системы при псориазе. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):59–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1330>



The role of cells of the innate immune system in psoriasis

© Ekaterina V. Sorokina^{1,2*}, Irina V. Bisheva¹

¹ I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
Maly Kazenny Pereulok, 5a, 105064, Moscow, Russia

² Federal Medical-Biological Agency of Russia
Volokolamskoe sh., 91, 125371, Moscow, Russia

Psoriasis is an immune-mediated disease with a complex pathogenesis. The close relationship between the development of psoriasis and the adaptive immune response is already known. However, recent data have shown that innate immune cells also play an important role in the development of psoriasis. Congenital lymphoid cells, dendritic cells, $\gamma\delta$ T cells, NK cells, and NKT lymphocytes are activated in psoriasis, contributing to disease pathology through IL-17-dependent and independent mechanisms. During disease progression, $\gamma\delta$ T cells secrete proinflammatory cytokines that induce and exacerbate the course of psoriasis. $\gamma\delta$ T cells have memory cell properties that respond rapidly to secondary stimulation, which contributes to disease relapse. This article presents an overview of recent findings demonstrating the role of innate immunity in psoriasis.

Keywords: psoriasis, innate immunity, $\gamma\delta$ T cells, NK cells, NKT lymphocytes

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

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

For citation: Sorokina EV, Bisheva IV. The role of cells of the innate immune system in psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(5):59–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1330>



■ Псориаз — хронический иммуноопосредованный дерматоз, в сложном патогенезе которого задействованы процессы интенсивной пролиферации кератиноцитов, инфильтрация кожи клетками иммунной системы и факторы межклеточного взаимодействия — провоспалительные цитокины, вырабатываемые иммунными клетками, включая врожденные, такие как врожденные лимфоидные клетки группы 3 (ILC3s), $\gamma\delta$ Т-клетки, естественные киллерные (NK) клетки и естественные киллерные Т-клетки (NKT) [1–3].

Врожденные лимфоидные клетки (ILCs) — недавно идентифицированные представители лимфоидной линии, которые являются ключевыми участниками поддержания барьерной функции кожи [4]. В отличие от Т-клеток и В-клеток, ILCs не имеют антиген-специфического рецептора [4, 5], активируются посредством сигналов от цитокиновых рецепторов и рецепторов натуральных киллеров (NK) и быстро вырабатывают большое количество цитокинов. ILCs условно делятся на три вида в зависимости от типа продуцируемых цитокинов и экспрессии транскрипционных факторов: ILC1 производят IL-12/IFN- γ , ILC2 — IL-4/IL-5, а ILC3 — IL-17/IL-22 [4]. Считается, что ILC3 вносят вклад в патогенез псориаза посредством продукции IL-17 [4]. ILC3, выделенные из псориазических поражений, продуцируют высокий уровень IL-22 при стимуляции IL-2, IL-23 и IL-1 β *in vitro* [6]. Было показано увеличение доли врожденных лимфоидных клеток с рецепторами естественной цитотоксичности (NCR+ ILC3s) в общем количестве ILC3 периферической крови больных псориазом [6, 7]. NCR+ ILC3s больных псориазом обладают способностью продуцировать IL-22 [6], кроме того, доля NCR+ ILC3s в периферической крови положительно коррелирует с тяжестью поражения кожи и уменьшается в зависимости от разрешения очагов псориаза в ответ на лечение анти-TNF- α антителами [7].

Другой группой клеток врожденного иммунитета, участвующих в патогенезе псориаза, являются NKT-клетки (Natural killer T-лимфоциты). NKT-клетки быстро продуцируют большое количество цитокинов в ответ на различные стимулы, такие как липиды, цитокины и клеточные стрессоры [8]. NKT-клетки обнаруживаются в псориазических поражениях кожи [9], и их число снижается после лечения [10, 11]. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно изменения количества циркулирующих NKT-клеток при псориазе. NKT-клетки и кератиноциты могут образовывать петлю клеточной активации с положительной обратной связью через IFN- γ . Некоторые NKT-клетки (NKT17-клетки) вырабатывают IL-17, участвующий в патологии псориаза [12]. NKT17-клетки продуцируют IL-17 в ответ на стимуляцию IL-1 β и IL-23 [13, 14]. Однако роль клеток NKT17 при псориазе еще не определена [15, 16]. При изучении роли NK-клеток при псориазе было показано их увеличение в псориазических очагах [17–19] на фоне снижения в периферической крови [20, 21]. Известно, что IL-17, IL-22 и IL-23 играют важную роль в патогенезе псориаза, а NK-клетки могут продуцировать как IL-17, так и IL-22. Количество IL-17-продуцирующих NK-клеток увеличивается в синовиальной жидкости пациентов с недифференцированным спондилоартритом — заболеванием, тесно связанным с псориазическим артритом [22]. В настоящее время роль IL-17-продуцирующих NK-клеток и NK-22-клеток при псориазе не изучалась, и их роль в этом контексте еще предстоит выяснить.

Роль NK-клеток в мышиных моделях псориаза остается неясной, хотя маркеры созревания NK-клеток, такие как CD11b, CD43, CD27 и лектин-подобный рецептор G1 (KLRG1), увеличиваются в периферической крови и NK-клетках селезенки мышей в имиквимод-индуцированной модели псориаза [23]. Кроме того, изменения в экспрессии маркеров созревания коррелируют с тяжестью заболевания [23].

Таким образом, вероятно, ILC3s, NKT-клетки и NK-клетки связаны с патогенезом псориаза. Повышение числа этих клеток в очагах псориаза, а также снижение индукции псориаза в мышиных моделях, лишенных этих типов клеток, и индукция псориаза при трансплантации этих типов клеток в мышиных моделях указывают на то, что эти клетки принимают участие в развитии псориаза. Кроме того, количество NCR+ ILC3s в периферической крови уменьшается после лечения, что позволяет расценивать это как маркер тяжести течения псориаза.

Дендритные клетки (ДК), являясь клетками врожденной иммунной системы, считаются центральными регуляторами иммунитета и дирижерами адаптивного иммунного ответа. В норме ДК выполняют функции драйверов и тонкой настройки Т-клеточных реакций, направленных против вторжения патогенов, а также контролируют аутореактивные Т-клетки, тем самым поддерживая их толерантность.

Развивающийся при псориазе феномен Кёбнера вследствие повреждения кожи указывает на способность врожденных сигналов опасности вызвать развитие очага воспаления. Ксенотрансплантация непораженной кожи пациентов с псориазом иммунодефицитным мышам вызывала аутоиндукцию псориазических поражений у экспериментальных животных, что указывает на важную роль резидентных иммунных клеток и микроокружения в формировании аутоиммунного процесса [24]. В этой модели плазмацитоидные ДК (pDCs), продуцирующие большое количество IFN I типа в ответ на связывание с TLR7 и TLR9, быстро рекрутировались в очаги поражения, где выполняли важную роль во время фазы инициации формирования псориазического очага.

В экспериментальных моделях на мышах в очагах псориазоподобного воспаления отмечается резкое увеличение числа инфильтрирующих кожных миелоидных ДК, экспрессирующих провоспалительные молекулы TNF- α и iNOS [25]. Псориазические воспалительные ДК характеризуются способностью поляризовать и стимулировать Th1/Th17 иммунный ответ, а пораженные участки кожи в этих моделях содержат повышенное количество Т-клеток Th1/Th17 типов.

Псориазические воспалительные ДК участвуют в развитии и поддержании воспаления главным образом за счет выработки основных патогенетически важных цитокинов, включая TNF- α и IL-23. Использование блокаторов TNF- α при псориазе способствует и IL-17 в очагах [26], блокирование IL-23 IL-12/23p40 или IL-23p19 также демонстрирует высокую клиническую эффективность.

Согласно современному иммунологическим данным, развитие псориазических бляшек поддерживается взаимодействиями между aberrантно дифференцированными кератиноцитами и иммунными клетками как резидентными, так и рекрутированными. Миелоидные и лимфоидные иммунные клетки, включая Т-клетки,

врожденные лимфоидные клетки, воспалительные ДК и нейтрофилы накапливаются в очагах поражения и продуцируют в очаге эффекторные молекулы, такие как IL-23, TNF, IL-17, IL-22, транзим А и IFN- γ .

В развитии рецидивов псориаза медиаторы воспаления TNF и IL-1 β уже доказали свою важную роль. Показано, что главными ДК, ответственными за продукцию этих провоспалительных цитокинов, являются ДК моноцитарного происхождения, в том числе популяция клеток Лангерганса (КЛ) [27]. Эти наблюдения вновь подчеркивают роль КЛ при формировании Th17 иммунного ответа, который характерен для пораженной кожи при псориазе. Несколько исследований показали, что ДК, полученные из очагов поражения при псориазе, поддерживают воспаление, продуцируя TNF, iNOS и IL-23 [28, 29]. Кроме того, ДК из очагов способны активировать Т-клетки и индуцировать выработку IL-17, IL-22 и IFN- γ .

В очагах псориаза КЛ перемещаются как в пределах эпидермиса, так и в дерму. Их локализация в тесном контакте с Т-клетками в очагах поражения указывает на то, что КЛ могут участвовать в очаговой иммунопатологии. Действительно, при прогрессирующем псориазе и в разрешившихся очагах КЛ могут вырабатывать IL-23. Однако, несмотря на значительные усилия в исследованиях на экспериментальных моделях при различных условиях, роль КЛ в патогенезе псориаза еще предстоит выявить. При нынешних темпах развития экспериментальных методик в сочетании с разнообразием новых методов иммунотерапии в ближайшие годы должны появиться широкие возможности для полного выяснения вовлеченности КЛ в псориазическое воспаление.

Еще одной группой клеток врожденного иммунитета, принимающих участие в патогенезе псориаза, являются гамма-дельта Т-клетки ($\gamma\delta$ Т-клетки). $\gamma\delta$ Т-клетки активируются преимущественно при стимуляции цитокинами и проявляют эффекторные функции в отсутствие стимуляции TCR. $\gamma\delta$ Т-клетки также экспрессируют Toll-подобные рецепторы, которые распознают внутренние и внешние сигналы опасности.

В экспериментальных моделях псориаза $\gamma\delta$ Т-клетки интенсивно изучались у мышей. Отмечалось повышение числа IL-17-продуцирующих $\gamma\delta$ Т-клеток в дерме мышей после развития псориазоподобного дерматита на введение рекомбинантного IL-23 [26]. Около 90% IL-17-продуцирующих клеток при IL-23-индуцированном дерматите мышей являются дермальными $\gamma\delta$ Т-клетками [26]. Кроме того, в культивируемой суспензии дермальных клеток, стимулированных IL-23, около 90% IL-17-продуцирующих клеток являются $\gamma\delta$ Т-клетками [26]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что $\gamma\delta$ Т-клетки являются основным источником IL-17 в мышинной модели дерматита, вызванного IL-23. Более того, индукция псориазоподобного дерматита IL-23 ослаблена у мышей Tcr $^{-/-}$, у которых отсутствуют $\gamma\delta$ Т-клетки, о чем свидетельствуют слабо выраженные утолщение кожи и инфильтрация воспалительными клетками [26]. При этом IL-23 вызывает псориазический дерматит у Tcr $^{-/-}$ -мышей так же, как и у мышей дикого типа, несмотря на истощение $\alpha\beta$ Т-клеток [26]. Индукция интерлейкином IL-23 выработки IL-17 значительно ниже в коже мышей Tcrd $^{-/-}$ по сравнению с мышами дикого типа и Tcr α $^{-/-}$. В совокупности эти данные позволяют предположить, что IL-23 вызывает псориазопо-

добный дерматит у мышей, индуцируя секрецию IL-17 в $\gamma\delta$ Т-клетках, а не в $\alpha\beta$ Т-клетках. С другой стороны, при IL-23-индуцированном псориазоподобном дерматите увеличивается число эпидермальных IL-22-продуцирующих $\gamma\delta$ Т-клеток [27]. Аналогичным образом при имиквимод-индуцированном псориазоподобном дерматите увеличиваются число дермальных $\gamma\delta$ Т-клеток и экспрессия IL-23 и IL-17 [26]. Хотя производство IL-17 индуцируется IL-23 в дермальных $\gamma\delta$ Т-клетках, IL-17 сильнее индуцируется при совместной стимуляции IL-1 β и IL-23 [28]. Было показано, что у мышей продуцируемый клетками Лангерганса IL-23 отвечает за IL-17A, продуцируемый $\gamma\delta$ Т-клетками, которые стимулируют рост кератиноцитов и приводят к появлению псориазических очагов [29].

Вполне вероятно, что $\gamma\delta$ Т-клетки обладают иммунной функцией, подобной клеткам памяти. В имиквимод-индуцированной модели псориазоподобного дерматита имиквимод активирует IL-17-продуцирующие V γ 4+ Т-клетки, вызывая миграцию $\gamma\delta$ Т-клеток в лимфатические узлы и последующую пролиферацию и длительное выживание $\gamma\delta$ Т-клеток [25]. Более того, повторное применение имиквимода приводит к усилению воспаления кожи за счет миграции $\gamma\delta$ Т-клеток в обработанную область. $\gamma\delta$ Т-клетки могут обладать иммунологической памятью, что может способствовать быстрому рецидиву псориаза после повторного наружного применения имиквимода на очаги псориаза [30, 31].

К увеличению концентрации IL-17A может приводить стимуляция $\gamma\delta$ Т-клеток в псориазических очагах синтезируемыми макрофагами TNF- α [32]. На эти цитокины реагируют не только эпидермальные $\gamma\delta$ Т-клетки, но и циркулирующие в крови $\gamma\delta$ Т-клетки.

При изучении субпопуляции V γ 9V δ 2+ Т-клеток при псориазе отмечено снижение их числа в периферической крови и увеличение в очагах [33]. Также выявлено, что число V γ 9V δ 2 Т-клеток значительно меньше у пациентов с псориазом, чем у здоровых людей. При оценке фенотипа V γ 9V δ 2 Т-клеток установлено, что у пациентов с псориазом число клеток, несущих провоспалительный кожный лимфоцитарный антиген (CLA+), было меньше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [33]. CLA+ V γ 9V δ 2+ Т-клетки могут проникать из периферической крови в очаги псориаза. CLA+/V γ 9V δ 2+ Т-клетки здоровых людей из контрольной группы продуцируют IFN- γ , TNF- α и IL-17 в ответ на стимуляцию *in vitro* [33]. Супернатант культуры CLA+/V γ 9V δ 2+ Т-клеток активирует кератиноциты и вызывает экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), HLA-DR, IL-6 и TNF- α [33], что свидетельствует о провоспалительном взаимодействии между CLA+/V γ 9V δ 2+ Т-клетками и кератиноцитами. Однако существуют разногласия относительно выраженности инфильтрации очагов $\gamma\delta$ Т лимфоцитами. Скрининг TCRs показал, что доля $\gamma\delta$ Т-клеток от общего числа Т-клеток составляет менее 1% в псориазических поражениях кожи у человека [34], а большинство клонов Т-клеток, продуцирующих IL-17, являются $\alpha\beta$ Т-клетками. При этом в других исследованиях выявлено значительное увеличение числа дермальных $\gamma\delta$ Т-клеток, в том числе IL-17-продуцирующих, в очагах псориаза по сравнению со здоровой кожей [26, 29]. Поэтому необходимо продолжить оценку того, как $\gamma\delta$ Т-клетки участвуют в развитии псориаза, и их относительной роли по сравнению с $\alpha\beta$ Т-клетками.

Заключение

Псориаз является иммуноопосредованным заболеванием со сложным иммуногенезом. Одной из актуальных задач современной медицины является изучение молекулярных механизмов индукции и развития псориаза, а также поиск новых терапевтических мишеней и методов воздействия на них. Во время развития заболевания $\gamma\delta$ Т-клетки секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17 и IFN- γ , которые индуцируют и усугубляют течение псориаза. $\gamma\delta$ Т-клетки обладают свойствами клеток памяти, ко-

торые быстро реагируют на вторичную стимуляцию, что способствует рецидиву псориаза. В перспективе необходимо провести дальнейшие исследования для выяснения возможных функций $\gamma\delta$ Т-клеток в качестве резидентных клеток памяти в очагах, длительности их сохранения, определить, какие ниши в периферических тканях поддерживают их долгосрочное выживание, а также приблизиться к уточнению механизмов, оказывающих влияние на численность и активность $\gamma\delta$ Т-клеток, и их взаимосвязь с развитием рецидивов псориаза. ■

Литература/References

1. Keijsers RRMC, Joosten I, Erp PEJ van, Koenen HJPM, Kerkhof PCM van de. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol*. 2014;23(11):799–803. doi: 10.1111/exd.12487
2. Hirota K, Ahlfors H, Duarte J, Stockinger B. Regulation and function of innate and adaptive interleukin-17-producing cells. *EMBO Rep*. 2012;13(2):113–120. doi: 10.1038/embor.2011.248
3. Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of Innate Immune Cells in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6604. doi: 10.3390/ijms21186604
4. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):145–149. doi: 10.1038/nri3365
5. Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity*. 2014;41(3):354–365. doi: 10.1016/j.immuni.2014.09.005
6. Teunissen M, Munneke J, Bernink JH, Spuls PI, Res PCM, Velde AT, et al. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2014;134(9):2351–2360. doi: 10.1038/jid.2014.146
7. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera G, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):984–991. doi: 10.1038/jid.2013.477
8. Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):101–117. doi: 10.1038/nri3369
9. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al. Overexpression of CD1d-dependent INF- γ production by NK-T cells. *J Immunol*. 2000;165(7):4076–4085. doi: 10.4049/jimmunol.165.7.4076
10. Vissers WHPM, Berends M, Muys L, Erp PEJ van, Jong EMGJ de, Kerkhof PCM van de. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;13(2):106–112. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00151.x
11. Bovenschen HJ, Gerritsen WJ, Rens DWA van, Seyger MMB, Jong EMGJ de, Kerkhof PCM van de. Explorative immunohistochemical study to evaluate the addition of a topical corticosteroid in the early phase of alefacept treatment for psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2007;298(9):457–463. doi: 10.1007/s00403-006-0716-7
12. Coquet JM, Chakravarti S, Kyparissoudis K, McNab FW, Pitt LA, McKenzie BS, et al. Diverse cytokine production by NKT cell subsets and identification of an IL-17-producing CD4-NK1.1-NKT cell population. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(12):11287–11292. doi: 10.1073/pnas.0801631105
13. Doisne JM, Soulard V, Bécourt C, Amniai L, Henrot P, Havenar-Daughton C, et al. Cutting edge: crucial role of IL-1 and IL-23 in the innate IL-17 response of peripheral lymph node NK1.1- invariant NKT cells to bacteria. *J Immunol*. 2011;186(2):662–666. doi: 10.4049/jimmunol.1002725
14. Doisne JM, Bécourt C, Amniai L, Duarte N, Le Luduec JB, Eberl G, et al. Skin and peripheral lymph node-invariant NKT cells are mainly retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t+ and respond preferentially under inflammatory conditions. *J Immunol*. 2009;183(3):2142–2149. doi: 10.4049/jimmunol.0901059
15. Webster KE, Kim HO, Kyparissoudis K, Corpuz TM, Pinget GV, Uldrich AP, et al. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1058–1067. doi: 10.1038/mi.2013.122
16. Milosavljevic N, Gazdic M, Markovic BS, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, et al. Mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury by altering ratio between interleukin 17 producing and regulatory natural killer T cells. *Liver Transpl*. 2017;23(8):1040–1050. doi: 10.1002/lt.24784
17. Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CEM. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2002;294(8):363–369. doi: 10.1007/s00403-002-0349-4
18. Vissers WHPM, Arndtz CHM, Muys L, Erp PEJ van, Jong EMGJ de, Kerkhof PCM van de. Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):852–859. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05683.x
19. Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, Pità O de, Girolomoni G, Cavani A. CD56brightCD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol*. 2006;36(1):118–128. doi: 10.1002/eji.200535243
20. Cameron AL, Kirby B, Griffiths CEM. Circulating natural killer cells in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):160–164. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05319.x
21. Gambichler T, Zhang Y, Höxtermann S, Kreuter A. Natural killer cells and B lymphocytes in peripheral blood of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):894–896. doi: 10.1111/bjd.12067
22. Chowdhury AC, Chaurasia S, Mishra SK, Aggarwal A, Misra R. IL-17 and IFN- γ producing NK and $\gamma\delta$ -T cells are preferentially expanded in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2017;183:207–212. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.016
23. Surcel M, Munteanu AN, Huică RI, Isvoranu G, Pirvu IR, Constantin C, et al. Reinforcing involvement of NK cells in psoriasisform dermatitis animal model. *Exp Ther Med*. 2019;18(6):4956–4966. doi: 10.3892/etm.2019.7967
24. Schiavoni G, Mattei F, Sestili P, Borghi P, Venditti M, Morse HC, et al. ICSBP is essential for the development of mouse type I interferon-producing cells and for the generation and activation of CD8 α (+) dendritic cells. *J Exp Med*. 2002;196(11):1415–1425. doi: 10.1084/jem.20021263
25. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation

of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):79–88. doi: 10.1038/jid.2008.194

26. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183–3194. doi: 10.1084/jem.20071094

27. Singh TP, Zhang HH, Borek I, Wolf P, Hedrick MN, Singh SP, et al. Monocyte-derived inflammatory Langerhans cells and dermal dendritic cells mediate psoriasis-like inflammation. *Nat Commun.* 2016;7:13581. doi: 10.1038/ncomms13581

28. Brunner PM, Koszik F, Reininger B, Kalb ML, Bauer W, Stingl G. Infliximab induces downregulation of the IL-12/IL-23 axis in 6-sulfo-LacNac (slan)+ dendritic cells and macrophages. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1184–1193. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.036

29. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(8):359–366. doi: 10.1007/s00403-007-0775-4

30. Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. $\gamma\delta$ T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(7):467–478. doi: 10.1038/nri2781

31. Cai Y, Xue F, Fleming C, Yang J, Ding C, Ma Y, et al. Differential developmental requirement and peripheral regulation for dermal V γ 4 and V γ 6T17 cells in health and inflammation. *Nat Commun.* 2014;5:3986. doi: 10.1038/ncomms 4986

32. Mabuchi T, Takekoshi T, Hwang ST. Epidermal CCR6+ $\gamma\delta$ T cells are major producers of IL-22 and IL-17 in a murine model of psoriasisiform dermatitis. *J Immunol.* 2011;187(10):5026–5031. doi: 10.4049/jimmunol.1101817

33. Witherden DA, Johnson MD, Havran WL. Coreceptors and their ligands in epithelial $\gamma\delta$ T cell biology. *Front Immunol.* 2018;9:731. doi: 10.3389/fimmu.2018.00731

34. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity.* 2011;35(4):596–610. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.001

Участие авторов: постановка проблемы, анализ литературных данных, формулировка, окончательное редактирование статьи — Е.В. Сорокина; поиск литературных источников, перевод — И.В. Бишева.

Authors' participation: statement of the problem, analysis of literary data, formulation, final editing of the article — Ekaterina V. Sorokina; search for literary sources, translation — Irina V. Bisheva.

Информация об авторах

*Сорокина Екатерина Вячеславовна — д.м.н.; адрес: 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1188-6578>; eLibrary SPIN: 1052-6474; e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Бишева Ирина Васильевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>; eLibrary SPIN: 9846-1006; e-mail: ibisheva@yandex.ru

Information about the authors

*Ekaterina V. Sorokina — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 5a Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1188-6578>; eLibrary SPIN: 1052-6474; e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Irina V. Bisheva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>; eLibrary SPIN: 9846-1006; e-mail: ibisheva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.05.2022

Принята к публикации: 07.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 16.05.2022

Accepted: 07.09.2022

Published: 15.10.2022