

Клетки Лангерганса и гамма-дельта Т-лимфоциты в патогенезе псориаза

© Сорокина Е.В.^{1,2*}, Калиниченко Е.О.¹, Столпникова В.Н.¹, Бишева И.В.¹

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

Псориаз — часто встречающееся воспалительное заболевание кожи. Фундаментальные исследования патогенеза псориаза существенно расширили наши представления об иммунологии кожи, что позволило внедрить в практику инновационные и высокоэффективные методы лечения. Псориаз — в значительной степени опосредованное Т-лимфоцитами заболевание, при котором активация клеток врожденного иммунитета и патогенных Т-клеток приводит к воспалению и гиперпролиферации кератиноцитов. Клетки Лангерганса (КЛ), как дендритные клетки (ДК), играющие важную роль в иммунной системе, в основном распределены в эпидермисе. Поскольку субпопуляции ДК кожи человека и мыши имеют общие онтогенетические характеристики, мы можем продолжить изучение роли ДК при псориазическом воспалении у мышей. $\gamma\delta$ Т-клетки — это нетрадиционная популяция Т-лимфоцитов, которые играют незаменимую роль в защите хозяина, иммунном надзоре и гомеостазе иммунной системы. Хотя $\gamma\delta$ Т-клетки составляют лишь небольшую часть общего пула Т-клеток, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что aberrantly активированные $\gamma\delta$ Т-клетки могут играть определенную роль в патогенезе псориаза. Дермальные $\gamma\delta$ Т-клетки являются основными IL-17-продуцирующими клетками в коже, которые отвечают на стимуляцию IL-23. Кроме того, $\gamma\delta$ Т-клетки обладают характеристиками клеток памяти, которые опосредуют повторные эпизоды псориазического воспаления. В данном обзоре рассматриваются механизмы, с помощью которых КЛ и $\gamma\delta$ Т-клетки участвуют в патогенезе псориаза.

Ключевые слова: **псориаз; клетки Лангерганса; дендритные клетки; $\gamma\delta$ Т-клетки; цитокины**

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

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Сорокина Е.В., Калиниченко Е.О., Столпникова В.Н., Бишева И.В. Клетки Лангерганса и гамма-дельта Т-лимфоциты в патогенезе псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>

Ahead of Print

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>

Langerhans cells and gamma delta lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis

© Ekaterina V. Sorokina^{1, 2*}, Eugene O. Kalinichenko¹, Vera N. Stolpnikova¹, Irina V. Bisheva¹

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

²Department of Skin and Venereal Diseases with Cosmetology Course Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Institute of Advanced Training of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Psoriasis is a frequently occurring inflammatory skin disease. Fundamental research into the pathogenesis of psoriasis has significantly expanded our understanding of skin immunology, which has enabled the introduction of innovative and highly effective therapies. Psoriasis is a largely T-lymphocyte-mediated disease in which activation of innate immune cells and pathogenic T cells leads to inflammation and hyperproliferation of keratinocytes. Langerhans cells like dendritic cells (DCs), which play an important role in the immune system, are mainly distributed in the epidermis. Since human and mouse skin DC subpopulations share common ontogenetic characteristics, we can further investigate the role of DCs in psoriatic inflammation in mice. $\gamma\delta$ T cells are an unconventional population of T lymphocytes that play an indispensable role in host defense, immune surveillance, and immune system homeostasis. Although $\gamma\delta$ T cells constitute only a small fraction of the total T cell pool, emerging evidence suggests that aberrantly activated $\gamma\delta$ T cells may play a role in the pathogenesis of psoriasis. Dermal $\gamma\delta$ T cells are the major IL-17-producing cells in the skin that respond to IL-23 stimulation. In addition, $\gamma\delta$ T cells have characteristics of memory cells that mediate repeated episodes of psoriatic inflammation. This review discusses the mechanisms by which Langerhans cells and $\gamma\delta$ T cells participate in the pathogenesis of psoriasis.

Keywords: psoriasis; Langerhans cells; dendritic cells; $\gamma\delta$ T cells; cytokines

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Sorokina EV, Kalinichenko EO, Stolpnikova VN, Bisheva IV. Langerhans cells and gamma delta lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(1):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>

Ahead of Print

В настоящее время одним из тяжелых иммуноопосредованных хронических заболеваний с аутоиммунными механизмами является псориаз [1]. Это заболевание мультифакториальной природы с генетической предрасположенностью и различными факторами риска. Этиопатогенез псориаза не до конца изучен, но известно, что в него вовлечены нарушения процессов воспаления, презентации антигенов, клеточной сигнализации и транскрипционной регуляции [2, 3]. В настоящее время эти вопросы служат предметами интенсивных исследований, поскольку знание патогенетических механизмов может помочь усовершенствовать терапию.

Предполагают, что псориаз является результатом взаимодействия генетических факторов и триггеров окружающей среды. Мутации, ведущие к предрасположенности человека к развитию псориаза, затрагивают в основном гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) I и II типов, гены, имеющие отношение к сигнальным путям с участием интерлейкинов IL-17, IL-23 и ядерного фактора каппа-Би (NFκB) [4]. В частности, в патогенезе псориаза выявлены и иммунные реакции против аутоантигенов. Потенциальные аутоантигены при псориазе включают пептидные фрагменты кератина-17 с последовательностями, гомологичными стрептококковым M-белкам, комплексы ДНК человека с антимикробным пептидом LL37 (кателицидином) и меланоцитарный аутоантиген — белок ADAMTSL5. В то время как LL37 может активировать как CD4+ Т-хелперы, так и CD8+ цитотоксические Т-клетки, ADAMTSL5 активирует только CD8+ Т-клетки. При этом оба пептида распознаются иммунной системой после связывания с HLA-C*06:02, что подчеркивает важность определенных генотипов HLA в развитии псориаза [5].

Патогенез псориаза основан на тесном взаимодействии между врожденным и адаптивным компонентами иммунной системы. Роль адаптивного звена и Т-клеток доказывается рядом исследований, в частности терапевтическим эффектом циклоспорина А или ингибирования функций Т-клеток антителами. Показано, что развитие псориаза может наблюдаться при трансплантации костного мозга или переносе Т-клеток от больного здоровому человеку. Доказано, что при трансплантации кожи из очагов псориаза ключевую роль в развитии заболевания играют Т-лимфоциты [5]. По-видимому, воспаление инициируется взаимодействием аутоантигенов с антиген-представляющими клетками кожи, после чего эти клетки презентируют аутоантигены патологическим аутореактивным Т-хелперам, далее претерпевающим олигоклональную экспансию в коже [6].

У больных псориазом и псориатическим артритом были выявлены аутоантитела, направленные против LL37 и ADAMTSL5. Концентрация этих антител в сыворотке коррелировала с тяжестью псориаза, также у пациентов с псориатическим артритом уровень антител в сыворотке был выше, что указывает на возможное их участие в патогенезе заболевания и развитии системного воспаления [7].

Однако появление аутореактивных лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены клеток кожи, не приводит к атаке иммунной системы на эти клетки, как это бывает при таких хорошо изученных аутоиммунных заболеваниях, как сахарный диабет I типа или тиреоидит Хашимото. Иммунные реакции развиваются по другому механизму — индукции воспаления в ткани кожи, сопровождающейся гиперпролиферацией эпидермиса.

Предположительно, для этого недостаточно только реакции на аутоантигены, также требуются изменения функции воспалительных сигнальных путей, которые вызываются мутациями генов, кодирующих вовлеченные в них белки. Эти генетические вариации создают костимулирующие сигналы, которые модулируют врожденные и адаптивные иммунные механизмы и формируют провоспалительную среду. В совокупности с соответствующими молекулами HLA и аутоантигенами они могут превысить пороги активации и поддержания патогенных аутоиммунных и аутовоспалительных реакций при псориазе [6, 8]. При этом в коже формируются воспалительные очаги, характеризующиеся, с одной стороны, изменениями структуры эпидермиса, обусловленными ускоренной пролиферацией и нарушениями дифференцировки кератиноцитов (гиперкератоз, паракератоз), а с другой — расширением сосудов дермы и инфильтрацией кожи лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками (ДК), нейтрофилами [9]. При этом характерна нейтрофильная инфильтрация, поскольку эти клетки мигрируют в эпидермис и образуют в нем скопления — микроабсцессы Мунро, признанные отличительным гистологическим признаком псориаза [9].

Активированные нейтрофилы при псориазе претерпевают респираторный взрыв, нетоз (разновидность программируемой клеточной гибели нейтрофилов с освобождением нитей из ДНК, связывающих патогенные микроорганизмы) и дегрануляцию, выделяя литические ферменты, что приводит к повреждению тканей в очаге воспаления, протеолитической активации медиаторов воспаления и образованию псориатических

аутоантигенов. Выделяемые нейтрофилами кателицидин и внеклеточная ДНК становятся аутоантигенами, формируя тем самым механизм положительной обратной связи [11].

Таким образом, одним из ключевых эффекторов аутоиммунного воспаления при псориазе и его отличительной чертой являются нейтрофилы, в норме выполняющие в основном функцию фагоцитоза бактериальных патогенов. Инфильтрация кожи нейтрофилами и их активация индуцируются посредством действия ряда цитокинов и хемокинов. Такой тип иммунного ответа принято классифицировать как Th17-опосредованный ответ, характеризующийся преобладанием в адаптивном иммунном ответе особого подтипа антиген-специфических Т-хелперов, Th17-клеток, которые выделяют цитокины IL-17A, IL-17F и IL-22, усиливающие рекрутирование фагоцитов в очаг воспаления [12]. При псориазе отмечают повышенную концентрацию IL-17 в очагах воспаления в коже и в крови, так что его принято относить к аутоиммунным заболеваниям с Th1/Th17-опосредованным механизмом [13]. Стоит отметить, что в привлечении нейтрофилов в очаг воспаления участвуют различные цитокины, а IL-17, в свою очередь, образуется различными клетками (в частности, самими нейтрофилами и кератиноцитами), однако центральной в этом процессе считается роль именно Th17-клеток [12, 14].

Здоровая кожа человека содержит лишь малое количество Th17-клеток, но при псориазе их число резко возрастает. Возникающий в результате дисбаланс между Th17 и регуляторными Т-клетками (Treg), контролирующими Th17 через секрецию IL-10, способствует воспалению. Продукция IL-17 Т-лимфоцитами дополнительно стимулируется активированными кератиноцитами, которые, в свою очередь, стимулируют выработку IL-17 Т-клетками, формируя таким образом петлю положительной обратной связи [5].

В ряде исследований были показаны присутствие Th17-лимфоцитов в очагах псориазического воспаления и их роль в его патогенезе, также выявлена функция цитокина IL-23, присутствующего в повышенных концентрациях в очагах псориаза и необходимого для терминальной дифференцировки, поддержания функционирования и стимуляции функций Th17-клеток, что позволило создать концепцию оси IL-23/IL-17, играющей важную роль в патогенезе псориаза [15–17]. Считается, что роль IL-23 в возникновении и развитии псориаза обусловлена его влиянием на IL-17: IL-23 является ключевым вышестоящим регулятором продукции IL-17A, стимулирующим дифференцировку, активацию, пролиферацию и выживание Th17-клеток, а гиперпродукция IL-17 запускает цикл

воспаления, включающий каскад действий цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов, вызывающих гиперплазию эпидермиса и процессы воспаления, опосредованные факторами врожденного иммунного ответа [18]. Ось IL-23/IL-17 при псориазе отражает тесное взаимодействие продуцирующих IL-23 клеток миелоидного происхождения врожденного звена иммунной системы с клетками адаптивного звена иммунной системы (в данном случае Th17- и IL-17-экспрессирующими CD8+ Т-клетками) [6].

При этом в мышинных моделях псориаза (индуцируемого введением IL-23 или кожным нанесением лиганда TLR7 — имиквимода) ключевым элементом патогенеза является тот же описанный выше механизм. Так, применение имиквимода вызывает клинически и гистопатологически схожий с псориазом дерматит, сопровождающийся повышенной эпидермальной пролиферацией, аномальной дифференцировкой клеток эпидермиса, накоплением нейтрофилов в микроабсцессах Мунро в эпидермисе, неоангиогенезом и инфильтратами, состоящими из CD4+ Т-клеток, CD11c+ ДК и плазмоцитоидных ДК. Имиквимод индуцирует эпидермальную экспрессию IL-23, IL-17A и IL-17F, а также увеличение Th17-клеток в селезенке. Индуцированный имиквимодом дерматит не развивается у мышей с дефицитом IL-23 или рецептора IL-17, что свидетельствует о ключевой роли оси IL-23/IL-17 [19].

Таким образом, как при псориазе у человека, так и в мышинной модели псориаза ключевую роль играет действие двух цитокинов — IL-23 и IL-17. Оба цитокина выделяются широким спектром клеток, но важно определить основные типы клеток, участвующих в этих процессах. Как видно из вышеизложенного, патогенез псориаза состоит из множества компонентов, из которых в настоящем обзоре будут рассмотрены два типа клеток — $\gamma\delta$ -лимфоциты и клетки Лангерганса (КЛ).

IL-23 преимущественно секретируется антиген-представляющими клетками, такими как дермальные ДК и аналогичные им по функции в эпидермисе КЛ [20, 21].

Ответ на вопрос, какой из этих двух типов клеток более важен в секреции IL-23, остается предметом дискуссии. В частности, две группы исследователей, изучавших патогенез имиквимод-индуцированного псориаза у мышей, пришли к противоположным выводам по этому вопросу — секретируется ли IL-23 преимущественно КЛ [22] или конвенциональными ДК [23], и эти разногласия могут объясняться различиями в формировании используемых моделей [24].

Одним из важных типов антиген-представляющих клеток кожи являются КЛ, представляющие собой тканерезидентные макрофаги кожи, функционально более сходные с ДК. В покое они обнаруживаются в основном в эпидермисе, а после активации могут мигрировать в дренирующие кожу лимфатические узлы, где играют роль антиген-представляющих клеток. После поглощения антигена и его процессинга они представляют его эпитопы через молекулы главного комплекса гистосовместимости либо наивным Т-клеткам лимфатических узлов, либо Т-клеткам памяти в коже. КЛ могут стимулировать Т-клетки на развитие различных адаптивных иммунных ответов, включая иммунные ответы типов Th1, Th2, Th17, а также иммуносупрессию за счет экспансии регуляторных Т-клеток (Treg) [24]. КЛ воспринимают стимулы через отростки, доходящие до верхних слоев эпидермиса [25].

На мышинной модели показано, что снижение секреции IL-23 КЛ снижает взаимодействие между ними и $\gamma\delta$ Т-клетками, тем самым подавляя $\gamma\delta$ Т-клетки и, в свою очередь, секрецию IL-17, что в итоге приводит к ослаблению проявлений псориазоподобного дерматита [26].

В очагах псориаза КЛ подвергаются воздействию множества воспалительных сигналов, которые могут влиять на характер экспрессии и порог активации TLR, в частности, со стороны активированных кератиноцитов, секретирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, активирующий КЛ. Активированные КЛ представляют антигены Т-клеткам, проникающим в кожу, а они, в свою очередь, секретируют IL-17 и IL-22, активируя кератиноциты [27].

Показано увеличение числа эпидермальных КЛ в кожных поражениях у больных псориазом [24], однако есть и данные о противоречивости результатов исследований изменений количества/плотности КЛ в пораженной коже, что может быть связано с вариабельностью этого показателя у разных людей как в норме, так и при псориазе [27].

В прогрессирующей стадии псориаза КЛ колокализуются с Т-клетками и воспалительными ДК в эпидермальных агрегатах и перемещаются внутри эпидермиса к базальной мембране [27, 28]. Известно, что при псориазе КЛ в неповрежденной коже не способны нормально мигрировать в ответ на инъекцию IL-1 β и TNF α [29, 30]. Возможным следствием этого нарушения миграции является накопление КЛ в дерме, где они образуют дермальные агрегаты с Т-клетками вне лимфатических сосудов [27].

КЛ, по-видимому, играют активную роль в поддержании воспаления при псориазе. Транскрипционное профилирование этих клеток, выделенных из очагов псориаза, выявило экспрессию нескольких хемокинов, привлекающих иммунные клетки, включая CXCL1 и CXCL10, и воспалительных хемокинов, таких как CCL18 и CCL20 [31].

Показано, что КЛ из псориазных поражений продуцируют IL-23 после активации через TLR, что служит доказательством их участия в патогенетической оси IL-23/IL-17 [27].

Исследования показали, что после удаления Т-клеток с помощью антител псориазные высыпания временно разрешаются, но новые Т-клетки накапливаются в коже и локализуются в очагах псориаза вместе с КЛ и ДК. Также известно, что при псориазе как ДК, так и КЛ способны активировать аллогенные Т-лимфоциты, на ДК и КЛ выявлена высокая экспрессия CD1a, служащего для представления липидных антигенов, одновременно с присутствием активируемых ими CD1a-рестриктированных (взаимодействующих с антиген-представляющими клетками, презентующими антигены через рецептор CD1a) Т-клеток, синтезирующих IL-17 и IL-22 [27]. При сверхэкспрессии CD1a симптомы псориаза усиливаются, а при лечении антителами против CD1a пациентов с псориазом воспаление и количество цитокинов в коже, особенно TNF α , IL-1 β и IL-17 α , снижаются [24].

КЛ, по-видимому, сохраняют свой патогенный потенциал и после разрешения очагов псориаза, являясь фактором рецидивирования. Показано, что облучение ультрафиолетом и лечение ингибиторами TNF α уменьшает количество этих клеток в пораженной коже, однако они сохраняют повышенную экспрессию IL-15 и IL-23 [27]. Кроме того, КЛ из разрешенных поражений после лечения антагонистами TNF α , в отличие от здоровых клеток, способны реагировать на стимуляцию через TLR продукцией IL-23 [32]. Эти данные показывают, что КЛ стимулируют Т-клетки к секреции IL-17 и IL-22, играя важную роль в оси IL-23/IL-17 [27, 33].

Функцию КЛ оценивали и на мышиных моделях псориаза. У мышей с мутацией гена *ttc7* развивается шелушение кожи, подобное псориазному, при этом количество КЛ увеличивается при обострении и снижается после введения IL-1 β -нейтрализующих антител [27]. На модели имиквимод-индуцированного псориаза показано, что удаление КЛ подавляет гиперкератоз, паракератоз и отек кожи, обработанной имиквимодом, при этом в коже снижаются уровни цитокинов, связанных с Th17-клетками, и количество IL-17A-

продуцирующих CCR6+ $\gamma\delta$ T-клеток [22]. В этой модели плотность эпидермальных КЛ снижена, что связано с их усиленной миграцией в дренирующие кожу лимфатические узлы [34]. Также под воздействием имиквимода КЛ продуцируют провоспалительные цитокины, необходимые для активации патогенных Т-клеток [27].

Какие же клетки в коже при псориазе играют главную роль в секреции IL-17? По-видимому, в этом аспекте псориаз у человека и его модели на мышах (в том числе и простая, удобная модель имиквимод-индуцированного дерматита) значительно отличаются. В отличие от КЛ, по своей представленности, функции и другим характеристикам, схожим у человека и мыши, популяции эпидермальных лимфоцитов значительно отличаются: у человека в коже преобладают $\alpha\beta$ T-клетки, а у мышей — $\gamma\delta$ T-клетки [27]. И это различие имеет параллели с различием псориаза и его мышинной модели. Псориаз у человека — аутоиммунная болезнь, связанная с реакцией адаптивного иммунитета на аутоантигены, в патогенезе которой одну из ключевых ролей играют Th17-клетки, а также CD8+ Т-клетки, включая клетки памяти [18, 35]. Напротив, имиквимод-индуцированное воспаление развивается путем стимуляции клеток врожденного иммунитета через TLR7/8, является острым и развивается в течение нескольких суток [19], что указывает на его независимость от реакций адаптивного иммунного ответа, таких как представление аутоантигенов аутореактивным Т- и В-лимфоцитам с их последующей клональной экспансией.

$\gamma\delta$ T-клетки обладают разнообразными функциями, сходными с клетками Th1, Th2, Treg и Th17, секретируют различные цитокины и хемокины, представляют антигены $\alpha\beta$ T-клеткам. Активированные $\gamma\delta$ T-клетки проявляют широкий спектр цитотоксической активности, особенно в отношении различных видов опухолевых клеток. IL-17-продуцирующие $\gamma\delta$ T-клетки участвуют в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов для усиления воспалительной реакции [36].

У мышей $\gamma\delta$ T-клетки составляют более 99% CD3+ (Т) клеток в эпидермисе. $\gamma\delta$ T-клетки классифицируются по γ -цепи на типы V γ 1–V γ 7, при этом эпидермальные $\gamma\delta$ T-клетки представляют собой преимущественно V γ 5+ и называются дендритными эпидермальными Т-клетками из-за морфологии, напоминающей таковую у ДК. Дендритные эпидермальные Т-клетки, по-видимому, способствуют поддержанию гомеостаза кожи и заживлению ран. В дерме мышей $\gamma\delta$ T-клетки составляют около половины Т-клеток, относящихся в основном к типам V γ 4+ и V γ 6+ [37].

$\gamma\delta$ T-клетки интенсивно исследовались на мышиных моделях псориаза (например, включающих применение имиквимода или введение IL-23), благодаря чему была установлена их роль как основного источника IL-17 в этих моделях [38]. При этом именно в опытах на генетически модифицированных мышах было показано, что удаление именно $\gamma\delta$ T-клеток, а не $\alpha\beta$ T-клеток предотвращало воспаление при введении IL-23 [38]. Также $\gamma\delta$ T-клетки у мышей способны к длительной активации имиквимодом, приводящей к их более быстрой мобилизации при повторном его применении [39].

Как было указано ранее, между псориазом человека и моделями данного заболевания у животных существуют значительные различия. У человека $\gamma\delta$ T-клетки кожи составляют малую часть кожных лимфоцитов, локализуются в основном в дерме и лишь малая их доля — в эпидермисе (эти клетки имеют функцию, схожую с дендритными эпидермальными T-клетками мышей, но не имеют дендритной морфологии) [40]. Популяция $\gamma\delta$ T-клеток оценивалась в 1–10% от числа T-клеток кожи человека [41]. Исследование [42] показало, что $\gamma\delta$ T-клетки составляют около 1% T-клеток при активном псориазе, менее 1% — в разрешенных псориатических поражениях и менее 2% — в здоровой коже.

И тем не менее имеющиеся данные указывают, что $\gamma\delta$ T-клетки вносят важный вклад в патогенез псориаза человека: при псориазе их количество в коже увеличивается, при этом как процентное, так и абсолютное количество $\gamma\delta$ T-клеток, продуцирующих IL-17, было значительно выше, чем у других T-клеток [38]. Авторы предполагают, что дермальные $\gamma\delta$ T-клетки (считающиеся клетками врожденного иммунитета, которые обеспечивают ранние иммунные ответы) участвуют также и в развитии рецидивов псориаза.

Исследование [43] показало повышенный уровень V γ 9V δ 2 T-клеток в очагах псориаза в коже по сравнению со здоровым контролем и значительное снижение количества клеток этого типа в крови. При этом количество циркулирующих V γ 9V δ 2 T-клеток возвращалось к нормальному уровню после успешного лечения псориаза, что говорит о перераспределении V γ 9V δ 2 T-клеток из крови в кожу у больных псориазом.

Подходы к терапии псориаза, основанные на воздействии на $\gamma\delta$ T-клетки, исследуются на мышиных моделях псориаза, но подобные исследования на человеке к настоящему времени отсутствуют [36].

Таким образом, патогенез псориаза сложен и включает в себя взаимодействие различных типов клеток. При этом, хотя его основные свойства как аутоиммунного

заболевания известны, но, как и для большинства заболеваний, полным и исчерпывающим знанием его механизмов современная наука не обладает. Поскольку до сих пор не разработана терапия, способная его излечить, исследование патогенеза этого заболевания является актуальной научной задачей: новые знания о нем могут дать ключи к созданию новых, более эффективных методов лечения. Однако можно с уверенностью сказать, что существующие модели псориаза не отражают в точности патогенез этого заболевания у человека, но повторяют его в основных механизмах, таких как ось IL-23/IL-17. При этом важными компонентами этой оси, опосредующими активацию секреции IL-17 через стимуляцию рецепторов к IL-23, являются КЛ, функционирующие в коллаборации с ДК. Однако, по-видимому, имеется несовпадение второго компонента этой оси — клеток, секретирующих IL-17. У мышей они, несомненно, представлены $\gamma\delta$ T-лимфоцитами; у людей отмечается преобладание Th17 клеток, однако доказано и влияние $\gamma\delta$ T-лимфоцитов на процессы псориазического воспаления, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения функции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов при псориазе.

Литература/References

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006
2. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606–615. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015
3. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:613086. doi: 10.1155/2013/613086
4. Bugaut H, Aractingi S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Front Immunol*. 2021;12:621956. doi: 10.3389/fimmu.2021.621956
5. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
6. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1764. doi: 10.3389/fimmu.2019.01764

7. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Toluoso B, Bui L, et al. Anti-LL37 antibodies are present in Psoriatic Arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA. *Front Immunol.* 2018;9:1936. doi: 10.3389/fimmu.2018.01936
8. Prinz JC. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):970–979. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.011
9. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, лечение // *Consilium medicum.* 2010; 4: 3–8. [Olisova O.Y. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, treatment. *Consilium medicum/* 2010; 4: 3–8 (In Russ).
10. Смольяникова В.А., Карамова А.Э., Нефедова М.А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза. *Архив патологии.* 2020;82(1):30–37. [Smolyannikova VA, Karamova AE, Nefedova MA. Role of IL-17A and neutrophilic granulocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Arkhiv Patologii.* 2020;82(1):30–37. (In Russ.)] doi: 10.17116/patol20208201130
11. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol.* 2019;10:2376. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376
12. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol.* 2018;62(1):1–13. doi: 10.1111/1348-0421.12560
13. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol.* 2019;10:2376. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376
14. Wang WM, Jin HZ. Role of Neutrophils in Psoriasis. *J Immunol Res.* 2020;2020:3709749. doi: 10.1155/2020/3709749
15. 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
16. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008
17. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–1613. doi: 10.4049/jimmunol.1800013
18. Menter A, Krueger GG, Paek SY, Kivelevitch D, Adamopoulos IE, Langley RG. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in

- Psoriasis and Associated Comorbidities. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(2):385–400. doi: 10.1007/s13555-021-00483-2
19. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009;182(9):5836–5845. doi: 10.4049/jimmunol.0802999
20. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81. doi: 10.1038/s41419-022-04523-3
21. Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2249834. doi: 10.1155/2022/2249834
22. Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, Nakamizo S, Sawada Y, Sugita K, et al. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1912–1921. doi: 10.1038/jid.2014.98
23. Wohn C, Ober-Blöbaum JL, Haak S, Pantelyushin S, Cheong C, Zahner SP, et al. Langerin(neg) conventional dendritic cells produce IL-23 to drive psoriatic plaque formation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(26):10723–10728. doi: 10.1073/pnas.1307569110
24. Neagu M, Constantin C, Jugulete G, Cauni V, Dubrac S, Szöllösi AG, et al. Langerhans Cells-Revising Their Role in Skin Pathologies. *J Pers Med*. 2022;12(12):2072. doi: 10.3390/jpm12122072
25. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206(13):2937–2946. doi: 10.1084/jem.20091527
26. Liu L., Chen X., Lu Y., Sun X.Y., Ze K., Zhou Y.Q., et al. Celastrol gel ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice by targeting Langerhans cells. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112644. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112644
27. Eidsmo L, Martini E. Human Langerhans Cells with Pro-inflammatory Features Relocate within Psoriasis Lesions. *Front Immunol*. 2018;9:300. doi: 10.3389/fimmu.2018.00300

28. Clarke LE, Helm KF, Hennessy J, Bruggeman RD, Clarke JT. Dermal dendritic cells in psoriasis, nummular dermatitis, and normal-appearing skin. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):98–105. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.001
29. Cumberbatch M, Singh M, Dearman RJ, Young HS, Kimber I, Griffiths CE. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *J Exp Med.* 2006;203(4):953–960. doi: 10.1084/jem.20052367
30. Eaton LH, Mellody KT, Pilkington SM, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CEM. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis is due to an altered keratinocyte phenotype induced by interleukin-17. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1364–1372. doi: 10.1111/bjd.16172
31. Fujita H, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Johnson-Huang LM, Tintle S, Cardinale I, et al. Lesional dendritic cells in patients with chronic atopic dermatitis and psoriasis exhibit parallel ability to activate T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):574–82.e1–12. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.016
32. Martini E, Wikén M, Cheuk S, Gallais Sérézal I, Baharom F, Ståhle M, et al. Dynamic changes in resident and infiltrating epidermal dendritic cells in active and resolved psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):865–873. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.033
33. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014;192(7):3111–3120. doi: 10.4049/jimmunol.1302313
34. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2000;114(1):135–141. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00833.x
35. West HC, Bennett CL. Redefining the Role of Langerhans Cells As Immune Regulators within the Skin. *Front Immunol.* 2018;8:1941. doi: 10.3389/fimmu.2017.01941
36. Qi C, Wang Y, Li P, Zhao J. Gamma Delta T Cells and Their Pathogenic Role in Psoriasis. *Front Immunol.* 2021;12:627139. doi: 10.3389/fimmu.2021.627139
37. 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
38. 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

39. Ramírez-Valle F, Gray EE, Cyster JG. Inflammation induces dermal V γ 4+ $\gamma\delta$ T17 memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(26):8046–8051. doi: 10.1073/pnas.1508990112
40. Hu W, Shang R, Yang J, Chen C, Liu Z, Liang G, et al. Skin $\gamma\delta$ T Cells and Their Function in Wound Healing. *Front Immunol*. 2022;13:875076. doi: 10.3389/fimmu.2022.875076
41. Cruz MS, Diamond A, Russell A, Jameson JM. Human $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T Cells in Skin Immunity and Disease. *Front Immunol*. 2018;9:1304. doi: 10.3389/fimmu.2018.01304
42. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, Hamm D, Kirsch IR, Robins HS, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4031–4041. doi: 10.1172/JCI93396
43. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V γ 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187(5):2783–2793. doi: 10.4049/jimmunol.1100804

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Е.В. Сорокина; сбор и обработка материала — Е.О. Калиниченко, В.Н. Столпникова, И.В. Бишева; написание текста — Е.В. Сорокина; редактирование — Е.В. Сорокина, И.В. Бишева.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Ekaterina V. Sorokina; collection and processing of material — Eugene O. Kalinichenko, Vera N. Stolpnikova, Irina V. Bisheva; text writing — Ekaterina V. Sorokina; editing — Ekaterina V. Sorokina, Irina V. Bisheva.

Информация об авторах

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

Калиниченко Евгений Олегович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-3968>; eLibrary SPIN: 9835-5120; e-mail: gladius.domini@gmail.com

Столпникова Вера Николаевна — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-2274>;
eLibrary SPIN: 4287-5853; e-mail: stolpnikova@yandex.ru

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

Information about the authors

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

Eugene O. Kalinichenko — Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-3968>;
eLibrary SPIN: 9835-5120; e-mail: gladius.domini@gmail.com

Vera N. Stolpnikova — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-2274>;
eLibrary SPIN: 4287-5853; e-mail: stolpnikova@yandex.ru

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

Статья поступила в редакцию: 05.10.2023

Submitted: 05.10.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Accepted: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 15.02.2024

Published online: 15.02.2024