© Коллектив авторов, 2021

Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В.

Гиперэкспрессия генов инфламмасомного комплекса NLRP1 и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18 в биоптатах пораженной и непораженной кожи больных с псориазом

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Псориаз (ПС) является хроническим аутовоспалительным заболеванием кожи мультифакториальной природы, которое характеризуется гиперпролиферацией клеток эпидермиса и нарушением дифференцировки кератиноцитов. В последние годы все большее внимание уделяется роли врожденного иммунитета в патогенезе ПС и генетической регуляции этого процесса.

Цель исследования – изучить экспрессию генов, кодирующих рецепторы врожденного иммунитета TLR7, TLR9, компоненты инфламмасомного комплекса NLRP1, NLRP3, ASC, CASP1, CASP5, а также генов интерлейкинов(ИЛ)-1 β , ИЛ-18.

Материал и методы. В исследование включены 32 человека. Основную группу составил 21 пациент с диагнозом ПС тяжелой и средней степени тяжести. У пациентов основной группы проводили биопсию здоровой и пораженной ПС кожи. Группу сравнения составили 11 здоровых доноров. Из полученных биоптатов кожи выделяли РНК и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли уровень экспрессии целевых генов.

Результаты. Показано статистически значимое увеличение экспрессии генов рецепторов врожденного иммунитета в кератиноцитах пациентов с ПС. И в псориазическом очаге, и в непораженной коже экспрессия *TLR9* была, соответственно, в 4,8 и 4,3 раза выше, чем в группе сравнения. Вместе с этим выявлена гиперэкспрессия генов инфламмасомного комплекса NLRP1. В пораженной коже пациентов с ПС уровень экспрессии *NLRP1* в 5 раз превышал показатели здоровых доноров. Компонентом инфламмасомного комплекса NLRP1 является CASP5, которая обеспечивает процессинг про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18. В нашем исследовании было показано значительное увеличение экспрессии гена *CASP5* в клетках пораженной и непораженной кожи пациентов с ПС в 200 и 194 раза, соответственно, по отношению к группе сравнения. Активация CASP5 обеспечивает созревание активных форм про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18, увеличение экспрессии которых также было выявлено в работе.

Обсуждение. Увеличение уровня экспрессии генов *TLR7* и *TLR9* клетками кожи больных ПС подтверждает значимую роль этих рецепторов в патогенезе заболевания. Основная функция TLR7 и TLR9 заключается в распознавании эндогенных сигналов опасности, в частности ауто-РНК и ауто-ДНК, которые активно высвобождаются из разрушенных кератиноцитов при псориазическом воспалении. Активация TLR7 и TLR9 может стимулировать усиление экспрессии генов инфламмасомных комплексов NLRP1 и NLRP3. Показанная нами преимущественная гиперэкспрессия генов инфламмасы NLRP1 свидетельствует о возможно большей ее роли в развитии ПС, чем комплекса NLRP3. Рецептор NLRP1 при активации связывает молекулы CASP1 и CASP5, достоверное увеличение экспрессии генов которых было нами продемонстрировано. При этом необходимо отметить повышение экспрессии целевых генов как в здоровой, так и в пораженной коже пациентов с ПС, что говорит о системности изменений во врожденном иммунитете при псориазическом процессе.

Заключение. Полученные нами данные могут быть использованы для более подробного изучения специфических сигнальных путей активации инфламмасомных комплексов и участия цитокинов в развитии псориазического процесса, а также стать основой для ранней диагностики ПС.

Для корреспонденции

Меркушова Екатерина Дмитриевна – ассистент кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: rina.karmin@outlook.com
<http://orcid.org/0000-0003-0013-8651>

Ключевые слова: врожденный иммунитет; псориаз; инфламасома; Толл-подобные рецепторы; воспаление; таргетная терапия

Поступила 04.11.2020. Принята в печать 16.12.2020.

Для цитирования: Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В. Гиперэкспрессия генов инфламасомного комплекса NLRP1 и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18 в биоптатах пораженной и непораженной кожи больных с псориазом. Иммунология. 2021; 42 (1): 21–28. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-21-28>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Merkushova E.D., Khasanova E.M., Gankovskaya L.V.

Hyperexpression of NLRP1 inflammasome complex and cytokines IL-1 β , IL-18 genes in biopates of lesion and healthy skin of patients with psoriasis

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Psoriasis (PS) is a chronic multifactorial auto-inflammatory skin disease characterized by hyperproliferation of epidermal cells and impaired differentiation of keratinocytes. In recent years more attention has been paid to the role of innate immunity in the pathogenesis of psoriasis and its genetic regulation.

Aim – to study the expression of genes of innate immunity receptors TLR7, TLR9, components of the NLRP1, NLRP3, ASC, CASP1, CASP5 and genes of interleukin(IL)-1 β and IL-18.

Material and methods. Totally 32 participants were included in the study. The main group consisted of 21 patients with severe and moderate psoriasis. Patients in the main group underwent a biopsy of healthy and psoriatic skin. 11 healthy donors formed the comparison group. RNA was isolated from the obtained skin biopsies and gene expression was determined by real-time PCR. The expression of target genes was normalized to the housekeeping gene coding β -actin.

Results. It was shown a statistically significant increase in the expression of innate immunity genes in keratinocytes of patients with psoriasis. The expression of *TLR9* was higher in both the psoriatic and unaffected skin by 4.8 and 4.3 times, respectively, compared to the control group. At the same time, overexpression of the NLRP1 was detected: 5 times more in affected skin and 3.4 times more in unaffected skin in comparison with healthy donors. CASP5 is a component of the NLRP1 inflammasome complex which provides pro-IL1 and pro-IL-18 processing. Our study showed a significant increase in the expression of the *CASP5* gene in the cells of the affected and unaffected skin vs group of comparison by 200 and 194 times, respectively. Activation of CASP5 provides maturation of the active forms of pro-IL1 β and pro-IL 18 which increased expression was also revealed in the work.

Discussion. An increase in the expression of *TLR7* and *TLR9* genes in skin cells of psoriatic patients confirms the significance of the role of these receptors in the pathogenesis of psoriasis. The main function of TLR7 and TLR9 is recognizing endogenous danger signals, in particular auto-RNA and auto-DNA, which are actively released from destroyed keratinocytes in psoriatic inflammation. Activation of TLR7 and TLR9 can stimulate increased expression of the NLRP1 and NLRP3 inflammasome complexes. The revealed predominant overexpression of NLRP1 inflammasome genes indicates that it may play a greater role in the development of psoriasis than the NLRP3 complex. After NLRP1 activation it binds the CASP1 and CASP5 molecules, which genes' significantly increased expression was demonstrated. At the same time, it is necessary to note the increase of the expression of target genes in both healthy and affected skin of patients with psoriasis, which indicates a systematic change of the innate immunity in the psoriatic process.

For correspondence

Ekaterina D. Merkushova – Assistant
of Department of Immunology,
Medical-Biological Faculty,
N.I. Pirogov RNIMU
of the MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: rina.karmin@outlook.com
<http://orcid.org/0000-0003-0013-8651>

Conclusion. The obtained data can be used for a more detailed study of specific signaling pathways of activation of inflammasome complexes and cytokines participation in the development of the psoriatic process and also become the basis for early diagnosis of psoriasis.

Keywords: innate immunity; psoriasis; inflammasoma; Toll-like receptors; inflammation; targeted therapy

Received 04.11.2020. Accepted 16.12.2020.

For citation: Merkusheva E.D., Khasanova E. M., Gankovskaya L.V. Hyperexpression of NLRP1 inflammasome complex genes and cytokines IL-1 β , IL-18 in biopates of lesion and healthy skin of patients with psoriasis. *Immunologiya*. 2021; 42 (1): 21–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-21-28> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Псориаз (ПС) является хроническим генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы, характеризующимся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением дифференцировки кератиноцитов, воспалительной реакцией в дерме и изменениями в органах и тканях [1]. В последние годы ПС рассматривается как комплексное заболевание, сочетающее признаки аутовоспалительного и аутоиммунного процессов. Доказано, что провоцирующими факторами, способствующими возникновению ПС или прогрессированию уже существующего псориатического процесса у лиц с генетической предрасположенностью, являются хронический стресс, травматизация кожи, воздействие ультрафиолета, ожоги, инфекции и др. [2, 3].

Понимание механизмов патогенеза ПС является актуальной проблемой. Долгое время оставался спорным вопрос о том, какой патологический процесс при ПС считается первичным: активация иммунной системы или нарушение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. S.L. Gottlieb и соавт. выдвинули гипотезу о ведущей роли иммунной системы в патогенезе ПС [5]. В ходе дальнейших исследований было выявлено, что аномальная пролиферация кератиноцитов индуцируется под действием цитокинов – интерлейкина(ИЛ)-17 и ИЛ-22, вырабатываемых активированными Th17- и Th22-клетками соответственно. Этот патогенетический механизм считался доминирующим [6–9]. Однако в последние годы все большее внимание уделяется роли врожденного иммунитета в патогенезе ПС. Ключевыми рецепторами системы врожденного иммунитета являются паттерн-распознающие рецепторы (PRR – pattern recognition receptors), которые воспринимают экзогенные сигналы опасности PAMP (pathogen-associated molecular pattern) и эндогенные сигналы опасности DAMP (damage-associated molecular pattern) [10]. Активация эндосомальных TLRs, к которым относят TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, является первым сигналом к индукции синтеза молекул-предшественников провоспалительных цитокинов про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18, играющих важную роль в развитии псориатического воспаления.

К суперсемейству PRRs также относится семейство NOD-подобных рецепторов (NOD-like receptors, NLRs), которые активируются после распознавания сигналов

опасности, олигомеризуются и запускают сборку инфламмасомного комплекса. После этого происходит активация каспаз путем протеолитического расщепления. Каспазы осуществляют превращение молекул предшественников цитокинов про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в биологически активные формы. Кроме того, инфламмасома активирует редкую провоспалительную форму клеточной гибели – пироптоз [11].

В последние годы появились исследования о вовлечении в псориатический процесс инфламмасомных комплексов NLRP1 и NLRP3, однако точный механизм их участия в патогенезе до сих пор не выяснен [12, 13]. Также к настоящему времени не проведено комплексных исследований, позволяющих оценить вклад комплексов NLRP1 и NLRP3 в развитие псориатического воспаления и расшифровать механизмы патогенеза ПС. Исследование молекулярных механизмов функционирования системы врожденного иммунитета позволит выявить новые подходы к прогнозу и разработке таргетной терапии ПС. В связи с вышесказанным **цель** данной работы – исследование роли инфламмасомных комплексов NLRP3 и NLRP1 в развитии воспаления в псориатическом очаге у больных ПС.

Материал и методы

В исследование включены 32 человека. Основную группу составил 21 пациент с диагнозом ПС тяжелой и среднетяжелой степени тяжести (средний возраст – 36 ± 15). Группу сравнения составили 11 здоровых доноров (средний возраст – 26 ± 5). Всего было исследовано 53 образца кожи, из них 42 образца – биоптаты пораженных ($n = 21$) и непораженных ($n = 21$) участков кожи пациентов с ПС, а также 11 образцов кожи здоровых доноров. Материал был предоставлен М.М. Гитиновой (заведующий кафедрой – д-р. мед. наук, проф. Э.А. Баткаев).

Критерии включения в группу: возраст пациента от 20 до 65 лет; наличие у пациентов средней или тяжелой степени тяжести псориатического процесса; индекс PASI > 10 (Psoriasis area and severity index); длительность течения кожного процесса от 2 до 5 лет; письменное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 20 и старше 65 лет; наличие тяжелой соматической патологии,

Рис. 1. Экспрессия генов *TLR7* и *TLR9* в биоптатах пораженной и непораженной кожи больных псориазом и здоровой кожи доноров группы сравнения (здесь и на рис. 2, 4 графики представлены в логарифмических координатах)

у женщин – беременность; наличие аллергических, аутоиммунных, острых и хронических заболеваний в стадии обострения на момент взятия материала.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

В ходе работы был исследован уровень экспрессии генов семейства *TLR* – *TLR7* и *TLR9*, являющихся важными распознающими рецепторами во врожденном иммунитете, инфламасомных комплексов *NLRP3* (*NLRP3*, *ASC*, *CASP1*) и *NLRP1* (*NLRP1*, *CASP5*), а также провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 (*IL1B*, *IL18*) в биоптатах кожи пациентов разных групп. Взятие биоптатов из пораженного очага и из участков здоровой кожи проводили с помощью дерматологического пробойника. После взятия биопсии образцы кожи погружали в физиологический раствор. Важно отметить, что взятие биопсии с применением дерматологического пробойника обеспечивает содержание в образце клеток всех слоев кожи [14].

Полученные образцы кожи фрагментировали пинцетом и помещали в лизирующий раствор, далее выделяли РНК с использованием набора для выделения ДНК/РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля «АмплиПРАЙМ Рибосорб» («ИнтерЛабСервис», Россия) в соответствии с протоколом производителя. Полученную РНК хранили при -70 °С. Далее с помощью набора для проведения реакции обратной транскрипции (ОТ) («Синтол», Россия) проводили реакцию ОТ для получения кДНК на основе выделенной матричной РНК. Полученную кДНК использовали для постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), которую проводили, используя набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBRGreenI и праймеров, синтезированных фирмой «Синтол» (Россия). Экспрессию целевых генов нормализовали на ген домашнего хозяйства *ACTB*, кодирующий β-актин, оценивали по методу ΔΔCt [62]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0, для построения графиков использовали программу GraphPad® Prism (США).

Результаты

На первом этапе исследования нами были оценены уровни экспрессии генов *TLR7* и *TLR9* в образцах пораженной и непораженной кожи при ПС и сравнены с соответствующим показателем в образцах кожи из доноров группы сравнения. Выбор генов этих рецепторов обусловлен тем, что эндосомальные *TLR7* и *TLR9* распознают эндогенные сигналы опасности, в частности ауто-РНК и ауто-ДНК, которые являются аутоантигенами при ПС. Взаимодействие данных рецепторов с лигандами может быть первым сигналом для активации инфламасомных комплексов *NLRP1* и *NLRP3*.

Было выявлено, что экспрессия генов *TLR7* и *TLR9* в биоптатах пораженной кожи больных ПС значимо выше, чем в биоптатах здоровой кожи группы сравнения в 1,7 ($p = 0,034$) и 4,8 раза ($p = 0,000329$), соответственно. Также был проведен сравнительный анализ экспрессии генов *TLR7* и *TLR9* в клетках непораженной кожи больных ПС и в клетках здоровой кожи доноров группы сравнения. В биоптатах непораженной кожи при ПС отмечается достоверное повышение экспрессии гена *TLR9* в 4,3 раза ($p = 0,00124$). При этом не выявлено достоверного увеличения экспрессии *TLR7* ($p = 0,8$) (рис. 1).

Необходимо отметить, что при сравнении уровней экспрессии генов *TLR7* и *TLR9* в клетках псориазического очага и в клетках непораженной кожи больных не выявлено значимых различий ($p = 0,165$ и $p = 0,11$, соответственно), что указывает на системность прогрессирования заболевания, характеризующееся распространением площади поражения кожи.

Далее нами была изучена экспрессия генов, кодирующих компоненты инфламасомных комплексов *NLRP3* (белки *NLRP3*, *ASC*, *CASP1*) и *NLRP1* (белки *NLRP1* и *CASP5*), в псориазическом очаге и в непораженной коже больных и в коже здоровых доноров. Мы

Рис. 2. Экспрессия генов компонентов инфламмасомного комплекса NLRP3 в биоптатах пораженной и непораженной кожи больных псориазом и здоровой кожи доноров группы сравнения

обнаружили достоверное повышение уровня экспрессии гена *CASP1* в биоптатах пораженной кожи больных в 10,3 раз ($p = 0,012$) и в 8,3 раза в биоптатах непораженной кожи ($p = 0,02$). Статистически достоверного повышения экспрессии гена *NLRP3* не показано ($p = 0,102$). Повышение экспрессии гена, кодирующего адаптерный белок ASC, в клетках псориазического очага оказалось статистически недостоверным ($p = 0,182$) (рис. 2).

Известно, что инфламмасомный комплекс NLRP1 также способен связывать и активировать молекулы прокаспазы-1, гиперэкспрессия которой нами была выявлена. Кроме того, показано, что NLRP1-инфламмоса рекрутирует молекулы прокаспазы-5, вызывая их активацию путем протеолитического расщепления без участия адаптерных белков ASC. Поэтому целесообразно было оценить экспрессию генов, кодирующих молекулы инфламмасомного комплекса NLRP1, в образцах пораженной и непораженной кожи при ПС и в образцах кожи здоровых доноров.

В клетках псориазического очага было выявлено статистически значимое увеличение экспрессии гена *NLRP1* в 5 раз ($p = 0,04811$) в сравнении с соответствующим показателем для кожи здоровых доноров. Также достоверно увеличивалась экспрессия гена *CASP5* в клетках пораженной кожи по отношению к группе сравнения в 200 раз ($p = 0,000167$). В клетках непораженной кожи больных ПС наблюдалось повышение экспрессии гена *NLRP1* в 3,4 раза ($p = 0,001243$) и гиперэкспрессия гена *CASP5* с повышением в 194 раза ($p = 0,000169$) относительно уровней экспрессии этих генов в здоровой коже (рис. 3).

Сравнение уровней экспрессии генов компонентов инфламмасомных комплексов NLRP1 и NLRP3 в участках пораженной и непораженной кожи пациентов с ПС не выявило статистически значимых различий.

Активация инфламмасомных комплексов NLRP1 и NLRP3 обеспечивает формирование зрелых активных

форм ИЛ-1 β и ИЛ-18, поэтому нами был исследован уровень экспрессии генов этих цитокинов. В клетках очагов хронического псориазического воспаления пациентов основной группы были выявлены высокие показатели экспрессии генов *IL1B* и *IL18*. Так, нами продемонстрировано статистически достоверное повышение уровня экспрессии гена *IL1B* в 2,1 раза по сравнению с кожей здоровых доноров ($p = 0,04$). Уровень экспрес-

Рис. 3. Экспрессия генов инфламмасомного комплекса NLRP1: *NLRP1* и *CASP5* в биоптатах пораженной и непораженной кожи больных псориазом и здоровой кожи доноров группы сравнения (график экспрессии *CASP5* представлен в логарифмических координатах)

Рис. 4. Экспрессия генов *IL1B* и *IL18* в биоптатах пораженной и непораженной кожи больных псориазом и в биоптатах здоровой кожи доноров группы сравнения

сии второго изучаемого гена – *IL18* – достоверно повышался в 8,4 раз по отношению к группе сравнения ($p = 0,02$). В непораженной коже больных ПС не выявлено значимого повышения экспрессии *IL1B* ($p = 0,34$), в то время как уровень экспрессии *IL18* достоверно повышался в 5,9 раз по сравнению со значениями транскрипционной активности этого гена в биоптатах здоровой кожи доноров группы сравнения ($p = 0,03$) (рис. 4).

Обсуждение

Увеличение уровня экспрессии генов *TLR7* и *TLR9* в клетках кожи больных ПС подтверждает важность этих рецепторов в патогенезе заболевания. Лигандом для *TLR9* является эндогенная ДНК, для *TLR7* – эндогенная РНК. Известно, что в псориазическом очаге происходит постоянное разрушение клеток и высвобождение из них ауто-ДНК и ауто-РНК, которые в комплексе с кателицидином LL-37 проникают внутрь клеток путем экзоцитоза и выступают в роли аутоантигена при ПС [15, 16]. Постоянная активация распознающих рецепторов и передача сигнала по MyD88-зависимому сигнальному пути индуцируют выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18, что ведет к прогрессированию воспалительного процесса и повреждению клеток в псориазическом очаге.

Активация эндосомальных TLRs является первым сигналом к индукции выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18. Для индукции второго сигнала необходима сборка инфламасомных комплексов, приводящая к активации каспаз-1 и -5, которые обеспечивают созревание молекул про-ИЛ-1β

и про-ИЛ-18 [17]. В состав инфламасомного комплекса входят сами распознающие NOD-подобные рецепторы, адаптерные белки ASC и молекулы прокаспаз-1 и -5. Высокие показатели экспрессии генов компонентов комплекса NLRP1 свидетельствуют о его возможной большей роли в развитии патогенеза ПС, чем компонентов комплекса NLRP3. Рецептор NLRP1 при активации связывает молекулы каспазы-1 и -5, достоверное увеличение экспрессии генов которых было продемонстрировано нами в биоптатах кожи больных ПС. Показанное многократное повышение экспрессии *CASP5* и менее выраженное повышение экспрессии *CASP1* в пораженной и непораженной коже позволяет предположить, что продукты этих генов могут выступать в роли потенциальных биомаркеров степени тяжести псориазического процесса.

Активация *TLR7* и *TLR9* индуцирует синтез молекул-предшественников провоспалительных цитокинов про-ИЛ-1β и про-ИЛ-18, а каспазы-1 и -5, процессуруя их, обеспечивают переход в биологически активные формы. В связи с этим необходимо было оценить уровень экспрессии генов *IL1B* и *IL18* в биоптатах кожи больных и доноров группы сравнения. Также была продемонстрирована прямая корреляционная зависимость между повышением экспрессии генов *CASP5* и *IL18* в пораженной коже у пациентов с тяжелым течением ПС ($R = 0,606$; $p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными, полученными в ходе эксперимента Н. Расму и соавт. Исследователи показали увеличение экспрессии гена *IL18* в псориазических бляшках, которая достоверно снижалась после лечения [18]. В исследовании I. Flistiak и соавт. было продемонстрировано повышение концентрации ИЛ-18 в плазме и выявлена корреляция между ее величиной и степенью тяжести псориазического процесса в соответствии с индексом PASI [19]. ИЛ-1β влияет на кератиноциты, индуцируя транскрипцию ряда генов, участвующих в воспалении, таких как *TNFA*, *LL37*, *IFNG*, а также запуская aberrantную пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, которые характерны для псориазического процесса [20]. ИЛ-1β и ИЛ-18 также стимулируют секрецию фактора агрегации тромбоцитов, оксида азота и простагландинов, экспрессию ICAM и VCAM-1, увеличивая рекрутирование иммунных клеток в кожу. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением ПС было показано увеличение уровня молекул адгезии ICAM-3, CD18 в сыворотке, что стимулирует воспалительные процессы в дерме [21]. К тому же ИЛ-1β, по-видимому, является ключевым цитокином в развитии кожных Th17-зависимых реакций при ПС [22].

Заключение

Проведенное нами сравнительное комплексное исследование экспрессии генов системы врожденного иммунитета при ПС представляет собой новый подход к изучению механизмов воспаления в псориазическом очаге. Полученные данные могут быть использованы для углубленного изучения специфических сигналь-

ных путей активации инфламмасомных комплексов, а также влияния цитокинов на развитие псориазического процесса. Понимание роли клеточных и цитокиновых взаимодействий при ПС должно дать лучшее понимание механизма заболевания и помочь определить новые мишени для терапевтических вмешательств, а также предложить новые подходы в диагностике. Повышение экспрессии целевых генов как в здоровой, так и в пораженной коже пациентов с ПС говорит о системности изменений во врожденном иммунитете при псориазическом процессе. Увеличение экспрессии генов инфламмасомного комплекса NLRP1 и ИЛ-18 может быть предиктивным маркером для ранней диагностики ПС.

■ Литература

1. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориазический артрит. Москва : Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия, 2007: 298 с. ISBN: 978-5-87317-392-1.
2. Смольникова М.В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориазического артрита. Медицинская иммунология. 2014; 16 (3): 211–20. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-3-211-220>
3. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. J. Autoimmun. 2015; 64: 66–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>
4. Tonel G., Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells—recent insights into psoriasis pathogenesis. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009; 41 (5): 963–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.10.022>
5. Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Johnson R., Estes L., Woodworth T.G., Gottlieb A.B., Krueger J.G. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. Nat. Med. 1995; 1 (5): 442–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0595-442>
6. Kim J., Krueger J.G. The immunopathogenesis of psoriasis. Dermatol. Clin. 2015; 33 (1): 13–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.09.002>
7. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. Annu. Rev. Immunol. 2014; 32: 227–55. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>
8. Valdimarsson H., Bake B.S., Jonsdottr I. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. Immunol. Today 1986; 7: 256–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(86\)90005-8](https://doi.org/10.1016/0167-5699(86)90005-8)
9. Namazi M.R. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? Exp. Dermatol. 2004; 13 (6): 337–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00208.x>
10. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014: 640 с. ISBN 978-5-9704-2241-0.
11. Krishnaswamy J.K., Chu T., Eisenbarth S.C. Beyond pattern recognition: NOD-like receptors in dendritic cells. Trends Immunol. 2013; 34 (5): 224–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.12.003>
12. Salskov-Iversen M.L., Johansen C., Kragballe K., Iversen L. Caspase-5 expression is upregulated in lesional psoriatic skin. J. In-

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования, руководство написанием статьи – Ганковская Л.В., сбор и обработка материала, отработка методики – Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М.; статистическая обработка – Меркушова Е.Д.; написание текста, подготовка англоязычного варианта резюме – Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М.; редактирование – Меркушова Е.Д., Ганковская Л.В.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Центру высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России за возможность использования молекулярно-генетических технологий.

- vest. Dermatol. 2011; 131: 670–76. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.370>
13. Lai C.Y., Su Y.W., Lin K.I., Hsu L.C., Chuang T.H. Natural Modulators of endosomal Toll-like receptor-mediated psoriatic skin inflammation. J. Immunol. Res. 2017; 2017: 7807313. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7807313>
14. Люцко В.В. Биопсия кожи в дерматологии. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2015; 4: 45–55.
15. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J. Leukoc. Biol. 2007; 81 (1): 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
16. Zeiser R., Penack O., Holler E., Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. J. Mol. Med. (Berl.). 2011; 89: 833–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0767-x>
17. Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза: подходы к таргетной терапии. Медицинская иммунология. 2020; 22 (3): 449–58. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1949>
18. Rasmy H., Mikhael N., Ismail S. IL18 expression and the response to treatment in patients with psoriasis. Arch. Med. Sci. 2011; 7 (4): 713–9. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.24144>
19. Flisiak I., Klepacki A., Chodyncka B. Plasma and scales levels of interleukin 18 in comparison with other possible clinical and laboratory biomarkers of psoriasis activity. Biomarkers. 2006; 11 (2): 194–200.
20. Yano S., Banno T., Walsh R., Blumenberg M. Transcriptional responses of human epidermal keratinocytes to cytokine interleukin-1. J. Cell. Physiol. 2008; 214 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.21300>
21. Караулов А.В., Кхедри Ф., Курников Г.Ю., Шумилова С.В., Касатова Е.С., Казацкая Ж.А., Копылова Г.Е., Кравченко Г.А., Евсегнеева И.В., Новиков В.В. Сывороточный уровень растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости при псориазе. Иммунология. 2016; 37 (2): 84–9.
22. Kryczek I., Bruce A., Gudjonsson J., Johnston A., Aphale A., Vatan L. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. J. Immunol. 2008; 181: 4733–41. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.7.4733>

■ References

1. Molochkov V.A., Badokin V.V., Al'banova V.I., Volnukhin V.A. Psoriasis and psoriatic arthritis. Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya, 2007: 298 p. ISBN: 978-5-87317-392-1. (in Russian)
2. Smol'nikova M.V. Genetic factors in the immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Meditsinskaya immunologiya. 2014; 16 (3): 211–20. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-3-211-220> (in Russian)

3. Harden J.L., Krueger J.G., Bowoc A. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015; 64: 66–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>
4. Tonel G., Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells—recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41 (5): 963–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.10.022>
5. Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Johnson R., Estes L., Woodworth T.G., Gottlieb A.B., Krueger J.G. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat. Med.* 1995; 1 (5): 442–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0595-442>
6. Kim J., Krueger J.G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol. Clin.* 2015; 33 (1): 13–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.09.002>
7. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32: 227–55. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>
8. Valdimarsson H., Bake B.S., Jonsdottr I. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunol. Today* 1986; 7: 256–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(86\)90005-8](https://doi.org/10.1016/0167-5699(86)90005-8)
9. Namazi M.R. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp. Dermatol.* 2004; 13 (6): 337–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00208.x>
10. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical immunology and Allergology with the basics of immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 640 p. ISBN 978-5-9704-2241-0. (in Russian)
11. Krishnaswamy J.K., Chu T., Eisenbarth S.C. Beyond pattern recognition: NOD-like receptors in dendritic cells. *Trends Immunol.* 2013; 34 (5): 224–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.12.003>
12. Salskov-Iversen M.L., Johansen C., Kragballe K., Iversen L. Caspase-5 expression is upregulated in lesional psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 670–76. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.370>
13. Lai C.Y., Su Y.W., Lin K.I., Hsu L.C., Chuang T.H. Natural Modulators of endosomal Toll-like receptor-mediated psoriatic skin inflammation. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 7807313. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7807313>
14. Lyutsko V. Skin biopsy in dermatology. *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki.* 2015; 4: 45–55. (in Russian)
15. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (1): 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
16. Zeiser R., Penack O., Holler E., Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2011; 89: 833–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0767-x>
17. Merkushova E.D., Khasanova E.M., Gankovskaya L.V. Mechanisms of innate immunity in pathogenesis of psoriasis: approaches to targeted therapy. *Meditsinskaya immunologiya.* 2020; 22 (3): 449–58. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1949> (in Russian)
18. Rasmy H., Mikhael N., Ismail S. IL18 expression and the response to treatment in patients with psoriasis. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7 (4): 713–9. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.24144>
19. Flisiak I., Klepacki A., Chodyncka B. Plasma and scales levels of interleukin 18 in comparison with other possible clinical and laboratory biomarkers of psoriasis activity. *Biomarkers.* 2006; 11 (2): 194–200.
20. Yano S., Banno T., Walsh R., Blumenberg M. Transcriptional responses of human epidermal keratinocytes to cytokine interleukin-1. *J. Cell. Physiol.* 2008; 214 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.21300>
21. Karaulov A.V., Khedri F., Kurnikov G.Yu., Shumilova S.V., Kasatova E.S., Kazatskaya Zh.A., Kopylova G.E., Kravchenko G.A., Evsegneeveva I.V., Novikov V.V. Serum level of soluble adhesion molecules and histocompatibility molecules in psoriasis. *Immunologiya.* 2016; 37 (2): 84–9. (in Russian)
22. Kryczek I., Bruce A., Gudjonsson J., Johnston A., Aphale A., Vatan L. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J. Immunol.* 2008; 181: 4733–41. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.7.4733>

Сведения об авторах

Меркушова Екатерина Дмитриевна – ассистент кафедры иммунологии мед.-биол. факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: rina.karmin@outlook.com
<http://orcid.org/0000-0003-0013-8651>

Хасанова Елена Минсалимовна – ст. лаборант кафедры иммунологии мед.-биол. факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: joimolino@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6735-4693>

Ганковская Людмила Викторовна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой иммунологии мед.-биол. факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: lvgan@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0003-1271-3078>

Authors' information

Ekaterina D. Merkushova – Assistant of Dep. of Immunology, Med.-Biol. Faculty of N.I. Pirogov RNIMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: rina.karmin@outlook.com
<http://orcid.org/0000-0003-0013-8651>

Elena M. Khasanova – Senior Lab. Assistant of Dep. of Immunology, Med.-Biol. Faculty of N.I. Pirogov RNIMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: joimolino@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6735-4693>

Lyudmila V. Gankovskaya – MD, Prof., Head of Dep. of Immunology, Med.-Biol. Faculty of N.I. Pirogov RNIMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: lvgan@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0003-1271-3078>