

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

Обзор



# Патогенез псориаза: прошлое, настоящее, будущее

О.В. Кандалова, Д.Е. Ключникова, Т.В. Айвазова

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Псориаз представляет собой распространённое хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, поражающее кожу, суставы, другие органы и системы. Несмотря на то, что псориаз является одним из наиболее изученных дерматозов, его патогенез до сих пор до конца неясен. В последние годы патогенетическая модель, приводящая к образованию псориазных папул и бляшек, претерпела значительные изменения.

В статье представлен ретроспективный анализ изучения заболевания за последние 60 лет от общепринятой концепции эпидермального дерматоза к пониманию сложных взаимодействий между кератиноцитами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками со значительной ролью интерлейкинов (IL) 23, 17, 22, 10, Т-хелперных клеток (Th) 17, 22, Т-регуляторных клеток, трансформирующего фактора роста b1 в патогенезе заболевания. Таргетная терапия с использованием новых биологических препаратов и малых молекул, обучение пациента, скрининг сопутствующих заболеваний и регулярный мониторинг состояния пациента позволяют применять персонализированный подход к пациенту и добиваться впечатляющих результатов.

Достижения в изучении псориаза привели к тому, что сегодня мы наблюдаем так называемую трансляционную революцию в терапии заболевания, заключающуюся в максимально быстром переносе фундаментальных открытий из сферы теоретических исследований в сферу практического применения.

**Ключевые слова:** псориаз; история изучения; патогенез; генетические факторы; иммунопатология.

## Для цитирования:

Кандалова О.В., Ключникова Д.Е., Айвазова Т.В. Патогенез псориаза: прошлое, настоящее, будущее // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 3. С. 191–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

Review

# Pathogenesis of psoriasis: past, present, future

Olga V. Kandalova, Dina E. Klyuchnikova, Tatyana V. Ayvazova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Psoriasis is a common, chronic, systemic immune-mediated inflammatory disease that affects the skin, joints, and other organs and systems. Despite the fact that psoriasis is one of the most studied dermatoses, its pathogenesis has not yet been fully clarified. In recent years, the pathogenetic model leading to the formation of psoriatic papules and plaques has undergone significant changes.

This article presents a retrospective analysis of the study of the disease over the past 60 years from the generally accepted concept of epidermal dermatosis to understanding the complex interactions between keratinocytes, dendritic cells, T-lymphocytes, neutrophils and mast cells, with a significant role of interleukins (IL) 23, 17, 22, 10, T-helper cells (Th) 17, 22, T-regulatory cells, transformative growth factor b1 (TGF-b1), in the pathogenesis of the disease. Targeted therapy using new biologics and small molecules, patient education, screening for comorbidities, and regular patient follow-up allow to apply a personalized approach to the patient and achieve impressive results.

Achievements in psoriasis research have led to the fact that today we are witnessing the so-called translational revolution in psoriasis therapy, consisting in the fastest possible transfer of fundamental discoveries of the field of theoretical research to the field of practical application.

**Keywords:** psoriasis; study history; pathogenesis; genetic factors; immunopathology.

## For citation:

Kandalova OV, Klyuchnikova DE, Ayvazova TV. Pathogenesis of psoriasis: past, present, future. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(3):191–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108870>

Received: 02.05.2021

Accepted: 26.05.2022

Published: 05.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (от греч. ψώρα — *зудеть*) — хроническое воспалительное системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся гиперактивностью иммунокомпетентных клеток, в частности Т-лимфоцитов. Заболевание широко распространено, встречается на всех континентах земного шара и, по некоторым данным, поражает от 30 до 60 млн людей [1–3]. Подобно другим системным воспалительным заболеваниям, системное поражение при псориазе проявляется артропатией, что встречается у 1/4 больных, а в 10% случаев суставной синдром может предшествовать заболеванию [4]. Кроме того, псориаз способствует развитию метаболического синдрома, инфекции, злокачественных опухолей (лимфома), нарушению психики, поражению желудочно-кишечного тракта [5], сердечно-сосудистой системы (отмечено, что при развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом продолжительность жизни уменьшается на 4 года [6]). В частности, псориаз способствует развитию фибрилляции предсердий и ишемического инсульта, что выявили O. Ahlehoff и соавт. [7], анализируя национальный регистр Дании, включавший 37 765 больных с нетяжёлым и 2793 с тяжёлым течением псориаза. Эти результаты показали, что поражение сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий, инсульт) может встречаться как при тяжёлом, так и нетяжёлом течении псориаза.

До 80-х годов прошлого столетия считалось, что в патогенезе заболевания играют роль нарушения функции кератиноцитов — их гиперпродукция и нарушение дифференцировки [8], в результате чего наступает утолщение не только рогового слоя (гиперкератоз), но и других слоёв кожи (акантоз). Однако механизмы развития таких нарушений оставались неуточнёнными, и цели проводимых исследований были направлены на изучение причин, вызывающих подобные изменения.

Учитывая, что в основе патогенеза псориаза лежит гиперпродукция кератиноцитов, основной принцип терапии заключался в использовании лекарственных средств, оказывающих антипролиферативный эффект, и результаты первого такого исследования, опубликованные в 1951 г., были посвящены оценке эффективности аминоптерина, показавшего клинический эффект<sup>1</sup> [9, 10]. Такие исследования позволили сформулировать несколько предположений, которые и легли в основу дальнейшего изучения патогенеза псориаза. Так, J.J. Voorhees и соавт. [11], L.J. Rusin и соавт. [12] выявили роль циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ингибиторов фосфодиэстераз, в частности фосфодиэстеразы-4, блокада которой препятствует деградации цАМФ, и её

концентрация в клетке увеличивается<sup>2</sup>. На основании данных исследований был разработан и внедрён в клиническую практику апремиласт — антагонист фосфодиэстеразы-4 [13, 14].

В процессе изучения патогенеза заболевания были проведены исследования о роли метаболита арахидоновой кислоты — лейкотриена В<sub>4</sub> [15], и было показано, что лейкотриен В<sub>4</sub> проявлял эффекты митогена, способствующего стимуляции процессов клеточного деления, что, в конечном итоге, вызывало гиперпролиферацию кератиноцитов.

Следует отметить, что клеточная характеристика псориазической бляшки существенно отличается от участков нормальной кожи, и характерным отличием является то, что в бляшке время запрограммированной дифференциации клеток протекает в 5–7 раз быстрее, и количество клеток почти в 5 раз выше, чем в нормальных участках кожи [16]. О значительной пролиферации клеток свидетельствовали, помимо лейкотриена В<sub>4</sub>, её маркеры, в частности Ki-67, циклин D1, циклин E, протеин ретинобластомы, ядерный антиген пролиферирующей клетки и p63 [17, 18]. Помимо этого, в псориазической бляшке выявлена также aberrантная экспрессия маркеров дифференциации кератиноцитов — кератинов, являющихся промежуточными филаментами, основная функция которых заключается в поддержании структурной целостности клетки. Так, кератины 14–5 и 10–1 участвуют в терминальной дифференцировке кератиноцитов; кератины 6, 16 и 17 в норме не обнаруживаются в эпидермисе, и их экспрессия является характерным признаком псориаза [19].

Новый интерес в направлении исследований к изучению патогенеза заболевания возник после того, как была предложена гипотеза «цитокиновой сети» [20], отражавшая значение взаимодействия воспалительных клеток и кератиноцитов в развитии воспаления. Такое взаимодействие, как было установлено, способствует повышению синтеза провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF-α) и интерферона гамма (interferon gamma, IFN-γ) [21, 22].

В период 1980–1990-х годов результаты проводимых исследований на молекулярном уровне показали, что в развитии заболевания лежат иммунные нарушения, обусловленные дисрегуляцией Т-лимфоцитов, в основном Th1 [23], продуцирующих различные

<sup>1</sup> Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951;221(2):176–182. Цитировано по [9].

<sup>2</sup> Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) является одним из главных вторичных посредников, который напрямую или опосредованно участвует во многих аспектах жизни клеток, в частности кератиноцитов, от дифференциации и до их развития и апоптоза; кроме того, цАМФ изменяет активность ферментов и цитокиновую сигнализацию в сторону подавления воспаления, на что указывает снижение выработки таких цитокинов, как TNF, IL-23, IL-17. Фосфодиэстераза-4 — это основная фосфодиэстераза, регулирующая обмен цАМФ в иммунных клетках.

провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), интерлейкины (interleukin, IL) 12 и 23, которые стимулируют гиперпродукцию кератиноцитов (рис. 1). На основании этих данных были разработаны и внедрены в клиническую практику антицитокиновые лекарственные средства: в отношении TNF- $\alpha$  — этанерцепт (2004) и ингибитор IL-12/IL-23 устекинумаб [21, 23]. Эти препараты значительно улучшали клиническое течение заболевания, определяемое по индексу тяжести поражения псориазом PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [24, 25].

В середине 2000-х годов была открыта новая линия Т-лимфоцитов — Th-17, продуцирующих провоспалительный цитокин IL-17. Th-17 существенно отличались от Th-1 и Th-2, которые не синтезировали этот цитокин. В состав IL-17 входят несколько членов семейства — IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17F, однако дальнейшие исследования патогенеза псориаза выявили ключевую роль лимфоцитов Th-17 и IL-17A в развитии заболевания [23] (последний является основным цитокиновым активатором в пролиферации кератиноцитов [23]) (рис. 2). На основании этих данных были синтезированы новые лекарственные средства — моноклональные антитела секукинумаб, иксекизумаб, связывающие цитокин, и блокатор его рецепторов бродалумаб (последний блокирует все 6 рецепторов семейства) [24–30].

Следует подчеркнуть, что при псориазе не все сигналы, поступающие из иммунокомпетентных клеток кожи, способствуют пролиферативному эффекту. В поражённых участках кожи была выявлена высокая экспрессия трансглутаминазы 1-го и 3-го типа, которые облегчают

процесс запрограммированной дифференцировки кератиноцитов и предотвращают эпидермальное утолщение кожи, что было показано в экспериментальных исследованиях [31, 32], и некоторые авторы рассматривают такое повышение экспрессии трансглутаминазы как ответную (компенсаторную) реакцию в ответ на пролиферативную стимуляцию [31].

Результаты некоторых исследований с использованием современных (транскриптомных) методов, один из которых основан на технологии гибридизационных ДНК-чипов высокой плотности, позволили установить, что при псориазе в поражённых и непоражённых участках кожи количество экспрессируемых генов различается более чем в 1000 раз, что также имеет значение в патогенезе болезни [33, 34].

Наблюдаемые при псориазе изменения врождённого и адаптивного иммунитета способствуют развитию и поддержанию воспаления [35, 36]. В начальной стадии развития заболевания большую роль играют дендритные клетки, являющиеся антигенпрезентирующими. Их активация, возможно, связана с синтезом aberrантными кератоцитами антимикробных пептидов, среди которых кателицидину принадлежит основная роль [37, 38].

В патогенезе псориаза определённое значение имеет нарушение барьерной функции кожи, происходящее вследствие изменения белков плотных контактов, функция которых заключается в связывании соседних клеток, дифференциации апикальных и базальных участков клеточной мембраны и регуляции межклеточного транспорта веществ, в частности воды. В норме белки плотных



Рис. 1. Молекулярно-генетические исследования псориаза.

Fig. 1. Molecular genetic studies of psoriasis.

каналов, в частности окклюдин и клаудин, являются составной частью зернистого и верхнего шиповатого слоёв эпидермиса, тогда как при псориазе эти белки обнаруживаются вне зернистого слоя [39, 40], и их сниженный уровень экспрессии выявляется во всех поражённых участках кожи, что указывает на системные нарушения функции плотных контактов [41]. Такие изменения приводят к выраженной дегидратации псориазных участков кожи [42], что является результатом снижения кератиноцитами продукции адгезивных белков вследствие воспалительных сигналов IL-17 [43]. По мнению

некоторых исследователей, подобные нарушения функции плотных контактов являются начальной стадией псориаза [40].

В патогенезе псориаза не исключается возможность аутоиммунного механизма заболевания, что было выявлено в некоторых исследованиях [44], показавших способность кератиноцитов синтезировать аутоантигены, такие как кателицидин (LL-37), ADAMTSL5 и др. (таблица).

Вместе с тем другие исследователи полагают, что при псориазе одновременно развиваются два



Рис. 2. Патогенетические исследования псориаза.

Fig. 2. Pathogenetic studies of psoriasis.

Таблица. Известные и играющие потенциальную роль аутоантигены в патогенезе псориаза

Table. Known and potentially important autoantigens in the pathogenesis of psoriasis

| Аутоантиген                                                         | Типичная функция                                                            | Функция при псориазе                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кателицидин (LL-37)                                                 | Антимикробный пептид, вызывающий реакцию клеток врождённого иммунитета [49] | Активирует высвобождение ДК IFN-α [53, 54]<br>Стимулирует продукцию IFN-α и IFN-β кератиноцитами [37]<br>Активирует CD4+ и CD8+ клетки [55] |
| Липиды продуцируемые PLA2G4D                                        | PLA2G4D продукт линоленовой кислоты [50]                                    | Стимулирует продукцию IL-17 и IL-22 Т-клетками [48]                                                                                         |
| Кератин-17                                                          | Способствует заживлению ран [51]                                            | Повышает высвобождение IFN-γ из CD8+ клеток [47]                                                                                            |
| Эзрин, маспин, БТШ27, ПОРХ2 (продуцируемые кератиноцитами протеины) | Ингибируют протеазы, оказывают антиоксидантный эффект [52]                  | Маспин и PRDX2 усиливают высвобождение IFN-γ из Т-клеток [46]                                                                               |
| Лизоцим, β-дефензины                                                | Антимикробные вещества                                                      | Стимулируют дендрические клетки к продукции IFN-α                                                                                           |

**Примечание.** ДК — дендрические клетки; PLA2G4D — фосфолипаза A2 группы IVD; БТШ — белки теплового шока; ПОРХ2 — пероксиредоксин-2.

**Note:** ДК — dendric cells; PLA2G4D — phospholipase A2 of group IVD; БТШ — heat shock proteins; ПОРХ2 — peroxyredoxin-2.

патологических процесса — аутовоспалительный (обусловленный цитокинами) и аутоиммунный (результат активации адаптивного иммунитета), которые способны оказывать активирующее влияние друг друга [45].

Всё вышеизложенное диктует согласиться с мнением А. Orsmond и соавт. [46], считающих, что будущие исследования должны быть направлены на изучение новых медиаторов воспаления (цитокинов), которые влияют на развитие заболевания, и в частности IL-36, который затрудняет дифференцировку кератиноцитов и усиливает эффект IL-17.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными системными терапевтическими средствами при тяжёлом течении псориаза являются синтетические ретиноиды, цитостатические, биологические препараты и селективные ингибиторы сигнальных путей. При этом большинство из них при длительном применении зачастую отмечают высокий уровень нежелательных явлений, что затрудняет лечение дерматоза.

Таким образом, следует продолжить исследования по выявлению новых аутоантител, т.к. уже известные аутоантитела определяются не у всех пациентов и не при каждом фенотипе болезни. Следовательно, дальнейшее изучение этиопатогенеза заболевания поможет разработать новые схемы лечения дерматоза, оптимизировать терапию псориаза и повысить её эффективность.

## ЛИТЕРАТУРА

- Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis // *Lancet*. 2015. Vol. 386, N 9997. P. 983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Al Qassimi S., Al Brashdi S., Galadari H., Hashim M.J. Global burden of psoriasis — comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017 // *Int J Dermatol*. 2020. Vol. 59, N 5. P. 566–571. doi: 10.1111/ijd.14864
- Parisi R., Iskandar I.Y., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study // *BMJ*. 2020. Vol. 369. P. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
- Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // *Lancet*. 2007. Vol. 370, N 9583. P. 263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
- Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76, N 3. P. 377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
- Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // *JAMA*. 2006. Vol. 296, N 14. P. 1735–1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735
- Ahlehoff O., Gislason G.H., Jørgensen C.H., et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.В. Кандалова* — дизайн и идея статьи, редактирование материала; *Д.Е. Ключникова, Т.В. Айвазова* — сбор и обработка материала, написание текста.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This work was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *O.V. Kandalova* — design and idea of the article, revising the manuscript; *D.E. Klyuchnikova, T.V. Aivazova* — interpreting the data, drafting the manuscript.

- Cohort Study // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33, N 16. P. 2054–2064. doi: 10.1093/eurheartj/ehr285
- Fernandez A.P. Dermatology update: the dawn of targeted treatment // *Cleveland Clinic J Med*. 2015. Vol. 82, N 5. P. 309–320. doi: 10.3949/ccjm.82gr.15002
- Weinstein GD, McCullough JL. Cytokinetics and chemotherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1976;67(1):26–30. doi: 10.1111/1523-1747.ep12512476
- Weinstein G.D., Frost P. Abnormal cell proliferation in psoriasis // *J Invest Dermatol*. 1968. Vol. 50, N 3. P. 254–259.
- Voorhees J.J., Duell E.A., Bass L.J., et al. The cyclic AMP system in normal and psoriatic epidermis // *J Invest Dermatol*. 1972. Vol. 59, N 1. P. 114–120. doi: 10.1111/1523-1747.ep12625885
- Rusin L.J., Duell E.A., Voorhees J.J. Papaverine and Ro 20-1724 inhibit cyclic nucleotide phosphodiesterase activity and increase cyclic AMP levels in psoriatic epidermis in vitro // *J Invest Dermatol*. 1978. Vol. 71, N 2. P. 154–156. doi: 10.1111/1523-1747.ep12546928
- Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R.N. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis // *J Invest Dermatol*. 2015. Vol. 135, N 11. P. 2641–2648. doi: 10.1038/jid.2015.206

14. Перламутров Ю.Н., Айвазова Т.В., Ольховская К.Б., Соловьев А.М. Современные возможности системной терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 4. С. 474–447. doi: 10.17116/klinderma201918041474
15. Brain S., Camp R., Dowd P., et al. The release of leukotriene B<sub>4</sub>-like material in biologically active amounts from the lesional skin of patients with psoriasis // J Invest Dermatol. 1984. Vol. 83, N 1. P. 70–73. doi: 10.1111/1523-1747.ep12261712
16. Zhang H., Hou W., Henrot L., et al. Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis // J R Soc Interface. 2015. Vol. 12, N 103. P. 20141071. doi: 10.1098/rsif.2014.1071
17. Kim S.A., Ryu Y.W., Kwon J.I., et al. Differential expression of cyclin D1, Ki-67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin // Mol Med Rep. 2018. Vol. 17, N 1. P. 735–742. doi: 10.3892/mmr.2017.8015
18. Hwang Y.J., Na J.I., Byun S.Y., et al. Histone deacetylase 1 and sirtuin 1 expression in psoriatic skin: a comparison between guttate and plaque psoriasis // Life (Basel). 2020. Vol. 10, N 9. P. 157. doi: 10.3390/life10090157
19. Zhang X., Yin M., Zhang L.J. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis // Cells. 2019. Vol. 8, N 8. P. 807. doi: 10.3390/cells8080807
20. Nickoloff B.J., Nickoloff B.J. The cytokine network in psoriasis // Arch Dermatol. 1991. Vol. 127, N 6. P. 871–884.
21. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response // J Invest Dermatol. 1993. Vol. 101, N 5. P. 701–705. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371679
22. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 3. С. 19–25.
23. Lynde C.W., Poulin Y., Vender R., et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 71, N 1. P. 141–150. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.036
24. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis // N Engl J Med. 2003. Vol. 349, N 21. P. 2014–2022. doi: 10.1056/NEJMoa030409
25. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., et al.; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) // Lancet. 2008. Vol. 371, N 9625. P. 1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
26. Leonardi C.L., Gordon K.B. New and emerging therapies in psoriasis // Semin Cutan Med Surg. 2014. Vol. 33, N 2, Suppl 2. P. S37–41. doi: 10.12788/j.sder.0066
27. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C., et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis // N Engl J Med. 2012. Vol. 366, N 13. P. 1190–1199. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
28. Papp K.A., Leonardi C., Menter A., et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis // N Engl J Med. 2012. Vol. 366. P. 1181–1189. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
29. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis // Clin Rev Allergy Immunol. 2018. Vol. 55, N 3. P. 379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
30. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов // Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 96, № 3. С. 7–26. doi: 10.25208/vdv1162
31. Piro M.C., Ventura A., Smirnov A., et al. Transglutaminase 3 reduces the severity of psoriasis in imiquimod-treated mouse skin // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 5. P. 1566. doi: 10.3390/ijms21051566
32. Matsuki M., Yamashita F., Ishida-Yamamoto A., et al. Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase) // Proc Natl Acad Sci USA. 1998. Vol. 95, N 3. P. 1044–1049. doi: 10.1073/pnas.95.3.1044
33. Tian S., Krueger J.G., Li K., et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the “core” pathogenesis of disease // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 9. P. e44274. doi: 10.1371/journal.pone.0044274
34. Suárez-Fariñas M., Li K., Fuentes-Duculan J., et al. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132, N 11. P. 2552–2564. doi: 10.1038/jid.2012.184
35. Di Meglio P., Villanova F., Nestle F.O. Psoriasis // Cold Spring Harb Perspect Med. 2014. Vol. 4, N 8. P. a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354
36. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review // J Autoimmun. 2015. Vol. 64. P. 66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008
37. Morizane S., Gallo R.L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis // J Dermatol. 2012. Vol. 39, N 3. P. 225–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x
38. Morizane S., Yamasaki K., Mühleisen B., et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132, N 1. P. 135–143. doi: 10.1038/jid.2011.259
39. Peltonen S., Riehkainen J., Pummi K., Peltonen J. Tight junction components occludin, ZO-1, and claudin-1, -4 and -5 in active and healing psoriasis // Br J Dermatol. 2007. Vol. 156. P. 466–472. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07642.x
40. Kirschner N., Poetzel C., von den Driesch P., et al. Alteration of tight junction proteins is an early event in psoriasis: putative involvement of proinflammatory cytokines // Am J Pathol. 2009. Vol. 175, N 3. P. 1095–1106. doi: 10.2353/ajpath.2009.080973
41. Visconti B., Paolino G., Carotti S., et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin // J Eur Acad Dermatol Venerol. 2015. Vol. 29, N 10. P. 2038–2042. doi: 10.1111/jdv.12736
42. Montero-Vilchez T., Segura-Fernández-Nogueras M.V., Pérez-Rodríguez I., et al. Skin barrier function in psoriasis and atopic dermatitis: transepidermal water loss and temperature as useful tools to assess disease severity // J Clin Med. 2021. Vol. 10, N 2. P. 359. doi: 10.3390/jcm10020359
43. Gutowska-Owsiaik D., Schaupp A.L., Salimi M., et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion // Exp Dermatol. 2012. Vol. 21, N 2. P. 104–110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x

44. Ten Bergen L.L., Petrovic A., Aarebrot A.K., Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis // *Scand J Immunol.* 2020. Vol. 92, N 4. P. e12945. doi: 10.1111/sji.12945
45. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease // *Curr Opin Immunol.* 2017. Vol. 49. P. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007
46. Orsmond A., Bereza-Malcolm L., Lynch T., et al. Skin barrier dysregulation in psoriasis // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 19. P. 10841. doi: 10.3390/ijms221910841
47. Johnston A., Gudjonsson J.E., Sigmundsdottir H., et al. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells // *Clin Exp Immunol.* 2004. Vol. 138, N 1. P. 83–93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.00600.x
48. Cheung K.L., Jarrett R., Subramaniam S., et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a // *J Exp Med.* 2016. Vol. 213, N 11. P. 2399–2412. doi: 10.1084/jem.20160258
49. Méndez-Samperio P. The human cathelicidin hCAP18/LL-37: a multifunctional peptide involved in mycobacterial infections // *Peptides.* 2010. Vol. 31, N 9. P. 1791–1798. doi: 10.1016/j.peptides.2010.06.016
50. Chiba H., Michibata H., Wakimoto K., et al. Cloning of a gene for a novel epithelium-specific cytosolic phospholipase A2, cPLA2 delta, induced in psoriatic skin // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 13. P. 12890–12897. doi: 10.1074/jbc.M305801200
51. Bragulla H.H., Homberger D.G. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia // *J Anat.* 2009. Vol. 214, N 4. P. 516–559. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x
52. Besgen P., Trommler P., Vollmer S., Prinz J.C., Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis // *J Immunol.* 2010. Vol. 184, N 9. P. 5392–5402. doi: 10.4049/jimmunol.0903520
53. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide // *Nature.* 2007. Vol. 449, N 7162. P. 564–569. doi: 10.1038/nature06116
54. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8 // *J Exp Med.* 2009. Vol. 206, N 9. P. 1983–1994. doi: 10.1084/jem.20090480
55. Lande R., Botti E., Jandus C., et al. Corrigendum: the antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 6595. doi: 10.1038/ncomms7595

## REFERENCES

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
2. Al Qassimi S, Al Brashdi S, Galadari H, Hashim MJ. Global burden of psoriasis — comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol.* 2020;59(5):566–571. doi: 10.1111/ijd.14864
3. Parisi R, Iskandar IY, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
4. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
5. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
6. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735–1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735
7. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2054–2064. doi: 10.1093/eurheartj/ehs285
8. Fernandez A.P. Dermatology update: the dawn of targeted treatment. *Cleveland Clinic J Med.* 2015;82(5):309–320. doi: 10.3949/ccjm.82gr.15002
9. Weinstein GD, McCullough JL. Cytokinetics and chemotherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1976;67(1):26–30. doi: 10.1111/1523-1747.ep12512476
10. Weinstein GD, Frost P. Abnormal cell proliferation in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1968;50(3):254–259.
11. Voorhees JJ, Duell EA, Bass LJ, et al. The cyclic AMP system in normal and psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol.* 1972;59(1):114–120. doi: 10.1111/1523-1747.ep12625885
12. Rusin LJ, Duell EA, Voorhees JJ. Papaverine and Ro 20-1724 inhibit cyclic nucleotide phosphodiesterase activity and increase cyclic AMP levels in psoriatic epidermis in vitro. *J Invest Dermatol.* 1978;71(2):154–156. doi: 10.1111/1523-1747.ep12546928
13. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2641–2648. doi: 10.1038/jid.2015.206
14. Perlamutrov YN, Aivazova TV, Olkhovskaya KB, Soloviev AM. Modern possibilities of systemic therapy of psoriasis. *Russ J Clin Dermatology Venereology.* 2019;18(4):474–478. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201918041474
15. Brain S, Camp R, Dowd P, et al. The release of leukotriene B<sub>4</sub>-like material in biologically active amounts from the lesional skin of patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1984;83(1):70–73. doi: 10.1111/1523-1747.ep12261712
16. Zhang H, Hou W, Henrot L, et al. Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J R Soc Interface.* 2015;12(103):20141071. doi: 10.1098/rsif.2014.1071
17. Kim SA, Ryu YW, Kwon JI, et al. Differential expression of cyclin D1, Ki-67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):735–742. doi: 10.3892/mmr.2017.8015
18. Hwang YJ, Na JI, Byun SY, et al. Histone deacetylase 1 and sirtuin 1 expression in psoriatic skin: a comparison between guttate and plaque psoriasis. *Life (Basel).* 2020;10(9):157. doi: 10.3390/life10090157
19. Zhang X, Yin M, Zhang LJ. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis. *Cells.* 2019;8(8):807. doi: 10.3390/cells8080807
20. Nickoloff BJ, Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1991;127:871–884.
21. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized

- by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol.* 1993;101(5):701–705. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371679
22. Pinegin BV, Ivanov L, Pinegin VB. The role of immune system cells and cytokines in the development of psoriasis. *Russ J Skin Venereal Diseases.* 2013;(3):19–25. (In Russ).
23. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):141–150. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.036
24. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;20;349(21):2014–2022. doi: 10.1056/NEJMoa030409
25. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al.; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
26. Leonardi CL, Gordon KB. New and emerging therapies in psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33(2 Suppl 2):S37–41. doi: 10.12788/j.sder.0066
27. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1190–1199. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
28. Papp A, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1181–1189. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
29. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
30. Olisova OY, Anpilogova EM. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Bulletin Dermatology Venereology.* 2020;96(3):7–26. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1162
31. Piro MC, Ventura A, Smirnov A, et al. Transglutaminase 3 reduces the severity of psoriasis in imiquimod-treated mouse skin. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1566. doi: 10.3390/ijms21051566
32. Matsuki M, Yamashita F, Ishida-Yamamoto A, et al. Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(3):1044–1049. doi: 10.1073/pnas.95.3.1044
33. Tian S, Krueger JG, Li K, et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the “core” pathogenesis of disease. *PLoS One.* 2012;7(9):e44274. doi: 10.1371/journal.pone.0044274
34. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, et al. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(11):2552–2564. doi: 10.1038/jid.2012.184
35. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(8):a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354
36. 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
37. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39(3):225–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x
38. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):135–143. doi: 10.1038/jid.2011.259
39. Peltonen S, Riehoakainen J, Pummi K, Peltonen J. Tight junction components occludin, ZO-1, and claudin-1, -4 and -5 in active and healing psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;156:466–472. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07642.x
40. Kirschner N, Poetzel C, von den Driesch P, et al. Alteration of tight junction proteins is an early event in psoriasis: putative involvement of proinflammatory cytokines. *Am J Pathol.* 2009;175(3):1095–1106. doi: 10.2353/ajpath.2009.080973
41. Visconti B, Paolino G, Carotti S, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):2038–2042. doi: 10.1111/jdv.12736
42. Montero-Vilchez T, Segura-Fernández-Nogueras MV, Pérez-Rodríguez I, et al. Skin barrier function in psoriasis and atopic dermatitis: transepidermal water loss and temperature as useful tools to assess disease severity. *J Clin Med.* 2021;10(2):359. doi: 10.3390/jcm10020359
43. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol.* 2012;21(2):104–110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x
44. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol.* 2020;92(4):e12945. doi: 10.1111/sji.12945
45. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007
46. Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, et al. Skin barrier dysregulation in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10841. doi: 10.3390/ijms221910841
47. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, et al. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(1):83–93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.00600.x
48. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med.* 2016;213(11):2399–2412. doi: 10.1084/jem.20160258
49. Méndez-Samperio P. The human cathelicidin hCAP18/LL-37: a multifunctional peptide involved in mycobacterial infections. *Peptides.* 2010;31(9):1791–1798. doi: 10.1016/j.peptides.2010.06.016
50. Chiba H, Michibata H, Wakimoto K, et al. Cloning of a gene for a novel epithelium-specific cytosolic phospholipase A2, cPLA2 delta, induced in psoriatic skin. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12890–12897. doi: 10.1074/jbc.M305801200
51. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat.* 2009;214(4):516–559. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x
52. Besgen P, Trommler P, Vollmer S, Prinz JC. Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol.* 2010;184(9):5392–5402. doi: 10.4049/jimmunol.0903520
53. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449(7162):564–569. doi: 10.1038/nature06116

**54.** Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* 2009;206(9):1983–1994. doi: 10.1084/jem.20090480

**55.** Lande R, Botti E, Jandus C, et al. Corrigendum: the antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2015;6:6595. doi: 10.1038/ncomms7595

## ОБ АВТОРАХ

**\* Кандалова Ольга Вадимовна**, к.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0723-2800>;  
eLibrary SPIN: 8998-2307;  
e-mail: [olga\\_kandalova@inbox.ru](mailto:olga_kandalova@inbox.ru)

**Ключникова Дина Евгеньевна**, к.м.н. ассистент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-1825>;  
eLibrary SPIN: 1809-7581;  
e-mail: [dina\\_kl@list.ru](mailto:dina_kl@list.ru)

**Айвазова Татьяна Витальевна**, к.м.н. ассистент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4495-3909>;  
eLibrary SPIN: 7894-8684;  
e-mail: [aivazova\\_tatyana@mail.ru](mailto:aivazova_tatyana@mail.ru)

**\* Автор, ответственный за переписку**

## AUTHORS' INFO

**\* Olga V. Kandalova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
address: 20/1, Delegatskaya street, Moscow, 127473, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0723-2800>;  
eLibrary SPIN: 8998-2307;  
e-mail: [olga\\_kandalova@inbox.ru](mailto:olga_kandalova@inbox.ru)

**Dina E. Klyuchnikova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-1825>;  
eLibrary SPIN: 1809-7581;  
e-mail: [dina\\_kl@list.ru](mailto:dina_kl@list.ru)

**Tatyana V. Ayvazova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4495-3909>;  
eLibrary SPIN: 7894-8684;  
e-mail: [aivazova\\_tatyana@mail.ru](mailto:aivazova_tatyana@mail.ru)

**\* The author responsible for the correspondence**