

Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза

Б.В. Пинегин¹, О.Л. Иванов², В.В. Пинегин²

¹ФГБУ Государственный научный центр Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Россия; ² кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Обзор посвящен анализу роли клеток иммунной системы и цитокинов, продуцируемых ими, в патогенезе аутоиммунного заболевания псориаза. Представлена характеристика клеток иммунной системы, инфильтрирующих кожу больных псориазом, и кератиноцитов как составной части врожденного иммунитета и воспалительного процесса. Показана роль провоспалительных цитокинов TNF-α, IFN-γ, IL-17, IL-22 и IL-20 в инициации и развитии псориазического воспаления.

Ключевые слова: псориаз, клетки иммунной системы, врожденный и адаптивный иммунитет, цитокины

THE ROLE OF IMMUNE CELLS AND CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF PSORIASIS

B.V.Pinegin¹, O.L.Ivanov², V.V.Pinegin²

¹State Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russia; ²I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The role of the immune system cells and cytokines they produce in the pathogenesis of an autoimmune disease — psoriasis — is discussed. The immune cells infiltrating the skin of psoriatic patients and keratinocytes — components of congenital immunity and inflammatory process — are characterized. The role of proinflammatory cytokines TNFα, IFNγ, IL-17, IL-22, and IL-20 in initiation and development of psoriatic inflammation is shown.

Key words: psoriasis, immune system cells, congenital and adaptive immunity, cytokines

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее 1—3% населения Земли. Это заболевание характеризуется интенсивной пролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы. Клинически псориаз проявляется папулезно-бляшечными высыпаниями, покрытыми серебристо-белыми чешуйками. В развитии псориаза большое значение придается провоспалительным цитокинам TNF-α, IFN-γ, IL-17 и IL-22. Выявлена ассоциация псориаза с аллелем HLA-C*0602, кодирующим молекулу HLA-Cw6.

Целью данного обзора является анализ роли клеток иммунной системы и цитокинов, синтезируемых ими, в патогенезе псориаза.

Клетки врожденного иммунитета

Тучные клетки. Пораженные участки кожи больных псориазом инфильтрированы клетками врожденного иммунитета. Первыми клетками, которые инфильтрируют пораженную кожу, являются тучные клетки и нейтрофилы [1]. В количественном отношении тучные клетки преобладают над Th17-лимфоцитами. Под влиянием IL-23 и IL-1β тучные клетки образуют внеклеточные ловушки, дегранулируют и выделяют большие количества IL-17 [2]. Они также продуцируют IL-1β, IL-6 и TNF-α.

Нейтрофилы. На ранних этапах воспаления эпидермис пораженной кожи интенсивно инфильтрирован CD15⁺-нейтро-

филами. В результате миграции в роговом слое эпидермиса образуются скопления нейтрофилов, так называемые микроабсцессы Munro. Нейтрофилы экспрессируют IL-17. В количественном отношении нейтрофилы и IL-17-содержащие нейтрофилы преобладают над Th17-лимфоцитами [2]. Нейтрофилы синтезируют IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17 и TNF-α. В свою очередь IL-17A, IL-17F и TNF-α, синтезируемые нейтрофилами и другими клетками иммунной системы, индуцируют в кератиноцитах синтез IL-8, вызывающий приток нейтрофилов в эпидермис. В эпидермисе нейтрофилы находятся в тесном контакте с кератиноцитами, миелоидными дендритными клетками (ДК) и NK-клетками. Эти контакты существенно повышают устойчивость нейтрофилов к апоптозу.

Макрофаги. В пораженной коже больных псориазом в 3 раза повышено количество CD163⁺-макрофагов. После лечения этанерцептом, антагонистом TNF-α, их количество возвращается к норме [3]. Как известно, экспрессия CD163 является характерной чертой альтернативно активированных макрофагов, индуцированных противовоспалительными цитокинами IL-4 и IL-13. Однако после обработки IFNγ CD163⁺-макрофаги, выделенные из дермы больных, приобретают черты классически активированных макрофагов. Сохраняя маркер CD163, такие макрофаги синтезируют провоспалительные молекулы IL-23p19, IL12/23p40, TNF, iNOS, способствуя тем самым развитию воспаления.

В пораженной коже выявлена довольно большая популяция CD11c⁺CD14⁺CD163⁺-клеток, практически отсут-

Сведения об авторах:

Пинегин Борис Владимирович — доктор мед. наук, профессор (bvpinegin@yandex.ru); Иванов Олег Леонидович — доктор мед. наук, профессор; Пинегин Владимир Борисович — клинический ординатор (vbpinegin@gmail.com).

ствующая в здоровой коже. Вероятно, эти клетки являются промежуточными формами при трансформации моноцитов/макрофагов в ДК под влиянием провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- α , находящегося в избытке в воспалительном очаге. Другой особенностью пораженной кожи является наличие макрофагов CD163⁺CD14⁺, экспрессирующих маркер миелоидных ДК CD11c. Такие клетки в здоровой коже встречаются крайне редко [4].

Миелоидные ДК. По сравнению с нормальной кожей в воспаленной дерме больных псориазом в 30 раз повышено количество CD11c⁺ миелоидных ДК, синтезирующих провоспалительные цитокины IL-12/IL-23. Но большинство их не являются классическими миелоидными ДК, так как не несут маркера CD1c. Эта популяция CD1c⁻ДК обозначена как воспалительная и она составляет $\frac{2}{3}$ от популяции CD11c⁺-клеток. Часть CD11c⁻CD1c⁻ДК синтезируют TNF- α , IL-6 и экспрессируют индуцибельную NO-синтазу. Кроме того, эти клетки стимулируют дифференцировку и активацию Th17-клеток [5].

В дерме пораженной кожи выявлена другая популяция миелоидных ДК — slanДК (от 6-sulfoLacNAc), характеризующаяся наличием модифицированной адгезионной молекулы CD162, являющейся основным лигандом селектинов. Эти клетки в пораженной коже составляют $\frac{1}{3}$ от CD11c⁺ДК. SlanДК экспрессируют модифицированную молекулу CD162 (6-sulfoLacNAc⁺), имеют фенотип CD1c⁻CD11c⁻CD16⁺CD14⁻C5aR⁺CD45RA⁺; индуцируют Th1-дифференцировку; продуцируют IL-23/IL-12p40; в отличие от CD1c⁺ДК отвечают на лиганды TLR7 и TLR8 [4].

Плазмацитоидные дендритные клетки (pDC). В псориазической дерме находится повышенное количество pDC с фенотипом BDCA-2⁺ (CD303), CD123⁺ и HLA-DR⁺. Большинство pDC экспрессируют молекулу ChemR23, являющуюся рецептором для хемотаксического фактора хемерина (chemerin). В среднем процент pDC от всех мононуклеаров в воспаленной коже составляет 8,6; в коже, не вовлеченной в воспалительный процесс, — 3,1; в коже здоровых людей — менее 0,03. В крови как больных псориазом, так и здоровых людей выявляют pDC, но у первых их количество значимо ниже, чем у вторых. Это, вероятно, является результатом миграции pDC из крови в кожу [6].

Миграция pDC в кожу, так же как и нейтрофилов и тучных клеток, происходит на ранних этапах псориазического воспаления. На этих этапах фибробласты дермы, тучные клетки, клетки эндотелия синтезируют повышенные количества хемотаксического агента хемерина. Как отмечалось выше, CD123⁺BDCA⁺pDC экспрессируют рецептор ChemR23 и их миграция в дерму является результатом Chem/ChemR23-взаимодействия [7].

В пораженной коже, в отличие от непораженной, pDC активированы. Они экспрессируют костимуляторные молекулы CD80 и CD86 и повышенный уровень CD83. В пораженной коже синтез IFN α осуществляют BDCA-2⁺-клетки, т.е. pDC. Однако повышенный синтез IFN- α в пораженной коже происходит только на самых ранних этапах развития псориазической бляшки. Но этого времени, вероятно, достаточно для активации патогенных Т-клеток [6].

В целом инфильтрация кожи нейтрофилами, тучными клетками, pDC и синтез фибробластами хемерина являются ранними событиями в развитии псориазического воспаления. При хроническом псориазе эти клетки сравнительно редки. Синтез хемерина существенно снижен. В пораженной коже преобладают клетки адаптивного иммунитета.

NK-клетки. Псориазическая бляшка инфильтрирована CD16^{lo}CD56^{hi} и CD16^{hi}CD56^{lo} CD3-NK-клетками, причем существенно преобладают первые. Большинство CD16^{lo}CD56^{hi}-клеток располагается в сосочковом слое участка дермы, ближе к базальной мембране, в зонах, богатых Т-клетками. Как правило, эти клетки экспрессируют CD69.

По-видимому, NK-клетки играют важную роль в развитии псориаза. При активации эти клетки продуцируют большие количества цитокинов, таких TNF- α , IFN- γ и IL-22 [8], играющих ведущую роль в патогенезе псориаза. Поэтому неудивительным является факт развития типичных псориазических поражений на трансплантатах непораженной кожи больного псориазом человека у мышей линии SCID при переносе им аутологичных NK-клеток больного [9]. Фактом, доказывающим важную роль NK-клеток в патогенезе псориаза, является связь генетической предрасположенности к псориазу с этими клетками. Как отмечено выше, развитие псориаза ассоциировано с экспрессией молекулы HLA-Cw6. Эта молекула распознается KIR-рецепторами NK-клеток. С полиморфизмом KIR-рецепторов, вероятно, связана предрасположенность к псориазу [10].

Кератиноциты. Кератиноциты синтезируют и секретируют конститутивно ряд антимикробных пептидов (АМП), кателицидин hCAP-18/LL-37, β -дефензины HBD2 и HBD3 [11], обладающих антибактериальными, антигрибковыми и противовирусными свойствами. При псориазе уровень всех АМП в кератиноцитах повышен по сравнению с таковым в коже больных атопическим дерматитом или здоровых людей. АМП участвуют в развитии воспаления, они являются хемоаттрактантами для нейтрофилов, моноцитов, ДК, Т-лимфоцитов. АМП способствуют созреванию ДК и развитию Т-клеточного иммунного ответа.

Кератиноциты обладают рядом свойств клеток врожденной иммунной системы. При активации они экспрессируют молекулы MHC класса II, молекулы адгезии CD40L, участвующие в образовании иммунологического синапса, являются антиген-презентирующими клетками. В кератиноцитах нормальной кожи экспрессируется mPNC рецепторов врожденного иммунитета TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR9 [12, 13], преимущественно в базальном слое. Стимуляция кератиноцитов лигандами TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 вызывает синтез цитокина TNF- α , хемокинов CXCL8, CCL2 и CCL20. Помимо этого, лиганды TLR3 и TLR9 индуцируют синтез IFN- α .

Кератиноциты конститутивно экспрессируют IL-18 mPNC. Этот цитокин в небольших количествах выявляется в цитоплазме базальных кератиноцитов нормальной кожи. При псориазе его количество в кератиноцитах резко возрастает. При активации форболмирилатацетатом, липополисахаридом или контактным сенсибилизатором DNCB кератиноциты синтезируют биологически активный IL-18, способный индуцировать в мононуклеарах крови образование IFN- γ [14].

Кератиноциты являются важными участниками псориазического воспаления. Их функциональная активность в коже больного существенно отличается от таковой в коже здоровых. В частности, кератиноциты в верхних слоях эпидермиса, в отличие от нормальной кожи или кожи больных атопическим дерматитом, экспрессируют адгезионную молекулу CEACAM1. Такие кератиноциты находятся в контакте с нейтрофилами, что повышает их устойчивость к апоптозу и поддерживает воспаление [15].

В воспаленной коже кератиноциты синтезируют практически все провоспалительные цитокины. В частности, они интенсивно синтезируют IL-1 β , количество которого в очагах поражения существенно выше, чем в непораженных участках [16]. В воспаленной коже кератиноциты синтезируют хемокины и цитокины CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-18, IL-17, IL-23, IL-20, IFN- γ , привлекающие в псориазический очаг практически все клетки иммунной системы [17, 18].

Промежуточные клетки иммунной системы. В эпидермисе псориазических бляшек имеется повышенное количество по сравнению с нормой NKТ-клеток, Т-клеток, экспрессирующих рецептор NK-клеток CD161 (NKR-P1A). Эти клетки распознают гликолипиды, представляемые молекулами CD1d антиген (АГ)-презентирующих клеток. На керати-

ноцитах псориазической кожи, в отличие от нормальной, повышена экспрессия CD1d. Такие кератиноциты агрегируют с НКТ-клетками и индуцируют у них синтез IFN- γ [19].

В коже больных псориазом идентифицирована популяция $\gamma\delta$ Т-клеток, Т-клеточный рецептор которых состоит из V γ 9V δ 2-цепей. Эти клетки выявляются в дерме, локализуются вокруг сосудов, а также беспорядочно "рассыпаны" по эпидермису ($23,6 \pm 4,95$ клетки в 1 мм²). В непораженной коже больных они встречаются значительно реже ($8 \pm 2,55$ клетки в 1 мм²) и практически отсутствуют в коже здоровых людей и больных атопическим дерматитом. Характерной чертой V γ 9V δ 2Т-клеток является экспрессия поверхностного рецептора CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen), который способствует хоумингу этих клеток в кожу [20].

Клетки адаптивного иммунитета. Псориазические бляшки инфильтрированы активированными Т-клетками. Их абсолютное количество при псориазе существенно выше, чем при атопическом дерматите, красном плоском лишае, отрубевидном лишае и монетовидной экземе. CD4⁺ Т-клетки преимущественно локализуются в дерме, CD8⁺ Т-клетки — в эпидермисе [21].

Большинство эпидермальных Т-лимфоцитов являются эффекторными клетками памяти с фенотипом CD45RO⁺, CCR7⁻, синтезирующими IFN- γ , IL-17, IL-21, IL-22 [22]. Наряду с клетками памяти в псориазических бляшках выявляются и наивные Т-клетки. Под влиянием АГ-презентирующих клеток в дерме и кератиноцитов в эпидермисе наивные Т-клетки активируются, размножаются, синтезируют провоспалительные цитокины и приобретают устойчивость к апоптозу и действию Т-регуляторных клеток — Treg.

Миграция Т-клеток в кожу обусловлена наличием у них соответствующих мембранных рецепторов. Большинство эпидермальных CD8⁺Т-клеток экспрессируют интегрин CD103, взаимодействующий с Е-кадгерином клеток эпидермиса [23]. Другой причиной преимущественной миграции в эпидермис является экспрессия Т-клетками интегрина $\alpha_4\beta_1$ (VLA-1), который является рецептором для коллагена IV типа. Кроме того, практически все Т-клетки кожи содержат лиганд Р-селектина — гликопротеин-1 (CLA).

Роль Т-клеток в патогенезе псориаза доказывается следующими опытами. Из непораженной кожи больного псориазом готовят трансплантат, пересаживают его иммунодефицитным мышам линии SCID, у которой отсутствуют Т- и В-клетки. Через 2—3 нед в трансплантат вводят аутологичные мононуклеары, предварительно активированные IL-2 и суперантигеном (стафилококковым энтеротоксином). На трансплантате через 6—8 нед развиваются типичные по морфологии псориазические поражения. В контроле на трансплантатах кожи здоровых людей такие поражения не развиваются. Иммуногистохимический анализ показал наличие в пораженной коже как CD4⁺, так и CD8⁺-клеток, но последние преобладали в гиперплазированном эпидермисе и их появление четко коррелировало с развитием воспаления [24].

Однако при использовании в этой модели Т-клеточных линий, а не мононуклеаров получены парадоксальные на первый взгляд результаты. Мышам на 2—3-й неделе после трансплантации интрадермально вводили CD4⁺- и CD8⁺ Т-клеточные линии, полученные из аутологичных мононуклеаров. Развитие псориазических поражений вызывали только CD4⁺Т-клетки. Тем не менее в эпидермисе части мышей (у 2 из 4) присутствовали в большом количестве CD8⁺-клетки, несущие ранний активационный маркер CD69. CD4⁺-клетки располагались в верхних слоях дермы, и маркер CD69 у них отсутствовал. Вероятно, цитокины, синтезируемые CD4⁺Т-клетками, играют ведущую роль в развитии псориазического воспаления. Они крайне необходимы для развития CD8⁺ Т-клеток из эндогенных предшественников, исходно присутствующих в трансплантате, и для развития псориазического воспаления [25]. Сход-

ные результаты были получены на другой линии мышей (AGR129), у которой отсутствуют Т-, В- и НК-клетки. Как и при псориазе, эндогенные CD4⁺-клетки расселились в дерме, CD8⁺-клетки — в эпидермисе. Т-клетки интенсивно пролиферировали, и интенсивность пролиферации коррелировала с развитием псориазического поражения. Введение ингибирующих анти-CD3 МАТ на фоне развившегося псориаза нормализовало эпидермис. Происходила редукция акантоза и папилломатоза [26].

Т-клетки и прежде всего CD8⁺, выделенные из псориазических бляшек, характеризуются олигоклональностью антигенраспознающего репертуара. Они возникают в результате размножения ограниченного числа клонов Т-клеток, распознающих бактериальные антигены (стрептококковый М-протеин, пептидогликан стрептококка) или аутоантигены (кератины) [27]. Кератин 17, интенсивно продуцируемый при псориазе кератиноцитами, имеет гомологию с М-протеином, и этот кератин селективно связывается с HLA-Cw6 на АГ-презентирующих клетках.

Роль в развитии псориаза цитокинов, синтезируемых Th1/Th17-клетками. Традиционно псориаз относят к Th1-опосредованным заболеваниям, так как в коже больных псориазом Т-клетки синтезируют большие количества IFN- γ [28]. Условия, существующие в воспаленной коже, способствуют этому синтезу и дифференцировке Th1-клеток. В частности, в воспаленной коже больных псориазом макрофаги и ДК интенсивно синтезируют IL-12, необходимый для индукции Th1-клеток и синтеза IFN- γ [29]. Как отмечено выше, кератиноциты конститутивно синтезируют IL-18, являющийся мощным индуктором IFN- γ синтеза Т-лимфоцитами.

При анализе биопсийного материала воспаленной кожи больных псориазом с помощью проточной цитометрии установлено, что у 90 и 44% больных псориазом в эпидермисе и дерме соответственно содержится IFN- γ ⁺ CD3⁺Т-клетки. При количественной оценке установлено, что на 1 мм² эпидермиса воспаленного участка и эпидермиса нормальной кожи приходится соответственно 97 ± 22 и $4,4 \pm 1,2$ IFN- γ ⁺ CD3⁺ Т-клетки [30].

Факт повышенной продукции IFN- γ в воспаленной коже больных псориазом является бесспорным. Но возникает вопрос, каким образом IFN- γ вызывает псориазический процесс. Имеются основания предполагать, что IFN- γ играет существенную, но все-таки вспомогательную роль, способствуя развитию Th17-клеток.

В воспаленной коже больных псориазом Th1-клетки колокализуются с Th17-клетками и между ними возникает определенное взаимодействие. Это взаимодействие заключается в том, что IFN- γ , синтезируемый Th1-клетками, индуцирует синтез IL-1 и IL-23 ДК и кератиноцитами. Как будет показано ниже, эти цитокины способствуют дифференцировке Th17-клеток. Кроме того, IFN- γ индуцирует синтез ДК хемокина CCL20, привлекающего в очаг воспаления новые Th17-клетки [31].

Однако IFN- γ не является главным индуктором Th17-клеток, что доказывается следующим опытом. При введении суспензии CD4⁺CD4RB^{hi}CD25⁻Т-клеток от нормальных мышей у иммунодефицитных мышей SCID на 2—3-й неделе после переноса развивается псориазическое воспаление с гиперкератозом, акантозом, инфильтрацией эпидермиса и дермы нейтрофилами и CD4⁺-клетками. Как и при псориазе у человека, в участках пораженной кожи мышей существенно повышена экспрессия мРНК IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- α , IFN- γ . Введение на 7-й день после переноса клеток МАТ против IL-12/IL-23p40, общей субъединицы гетеродимерных молекул IL-12 и IL-23, полностью отменяет развитие воспаления. С помощью количественной полимеразной цепной реакции показано, что под влиянием этих антител в пораженных участках кожи существенно понижается экспрессия мРНК IL-1 α , IL-6, IL-23p19, IL-17A, IL-17F, IL-22. В то же время экспрессия мРНК IFN- γ понижена не-

значительно [32]. Так как антитела анти-p40 ингибируют активность IL-12 и IL-23, нужных для дифференцировки Th1- и Th17-клеток соответственно, то следует, что Th1/Th17-кооперация является нужным условием для инициации псориазического воспаления. Из этого опыта также следует, что высокая концентрация IFN- γ не является критическим условием для дифференцировки Th17-клеток.

В норме Th17-клетки участвуют в защите организма от внеклеточных бактерий (*Kl. pneumoniae*) и грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* и др.). Маркером этих клеток является антиген CD161 [33]. Th17-клетки дифференцируются из CD4⁺ Т-клеток под влиянием IL-23, IL-6 и TGF- β_1 [34, 35], причем для развития Th17-клеток нужны небольшие количества TGF- β_1 . Большие количества этого цитокина подавляют формирование Th17-клеток, стимулируя развитие Т-регуляторных клеток. Помимо TGF- β_1 , IL-6 и IL-23, в индукции Th17-клеток принимает участие IL-1 β , причем цитокины IL-1 β и IL-6 одни или совместно с IL-23 могут индуцировать развитие Th17-клеток [36].

Абсолютное количество Th17-клеток на 1 мм² пораженной кожи существенно выше, чем на 1 мм² здоровой кожи. Th17-клетки синтезируют IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 и IL-26 [37] и классические провоспалительные цитокины IL-6 и TNF- α [36, 38].

Th17-клетки не единственный источник IL-17 при псориазе. Этот цитокин синтезируют CCR6⁺V γ 9V δ 2Т-клетки, мигрирующие из крови в пораженную кожу. Помимо IL-17, эти клетки синтезируют ряд других провоспалительных цитокинов, включая IFN- γ и TNF- α . Исчезновение этих клеток из кожи и восстановление их количества в крови являются показателем успешного лечения псориаза [20]. Интенсивными продуцентами IL-17 являются также CD8Т-клетки (Тс17-клетки), как правило, интенсивно инфильтрирующие эпидермис. Помимо IL-17, Тс17-клетки синтезируют IL-22. Показана экспрессия IL-17 нейтрофилами и тучными клетками.

Каждый из цитокинов, синтезируемых Th17- и Тс17-клетками, вносит свой вклад в инициацию, развитие и поддержание псориазического воспаления. Наибольшее значение в поддержании и усилении этого воспаления имеет IL-17A. Эту роль IL-17A осуществляет путем привлечения в воспалительный очаг большого количества нейтрофилов, ДК, Th1- и Th17-клеток. В частности, IL-17A значительно интенсивнее, чем IL-22, индуцирует в кератиноцитах синтез хемокинов, привлекающих нейтрофилы [39]. IL-17A интенсивнее, чем IL-22, индуцирует синтез IL-6 и G-CSF, усиливающих воспаление и образование новых Th17-клеток. В кератиноцитах IL-17A резко усиливает синтез АМП, в коже — ангиогенез. Высокий уровень АМП и гиперплазия кровеносных сосудов являются характерными чертами псориазической кожи. IL-17F имеет выраженную гомологию с IL-17A и в такой же степени индуцирует синтез кератиноцитами провоспалительных цитокинов.

Роль IL-21 заключается в поддержании баланса Th17-клеток. Этот цитокин увеличивает экспрессию рецепторов для IL-23 (IL-23R) на Т-лимфоцитах, прибывших в воспалительный очаг, способствуя тем самым вовлечению в патологический процесс новых Th17-клеток [40].

Роль IL-22 в развитии псориаза. IL-22 синтезируют активированные Th1-, Th17-, Th22- и НК-клетки, активированные CD8⁺ (Тс22)- и $\gamma\delta$ Т-клетки. В отличие от Th1- и Th17-клеток, Th22-клетки синтезируют IL-22 и TNF- α , но не IL-17 и IFN- γ [41]. Аналогично Th22-клеткам Тс22-клетки, синтезируя IL-22, не синтезируют IL-17 и IFN- γ [42].

Th22- и Тс22-клетки дифференцируются в коже из naïvых Т-клеток под влиянием цитокинов, продуцируемых клетками Лангерганса. В норме IL-22 участвует в защите слизистых оболочек и кожи человека от внеклеточных бактерий и грибов. В дерме здоровых людей всегда находится некоторое количество Th22-клеток, синтезирующих IL-22, и Th17-клеток, синтезирующих IL-17 и IL-22. Их процент-

ное соотношение в здоровой коже такое же, как и при псориазе. Но из-за интенсивной инфильтрации псориазической кожи Т-клетками их абсолютное количество при псориазе значительно выше, чем в здоровой коже [42].

В противоположность Th17- и Th22-клеткам в дерме больных псориазом процент CD8-клеток, синтезирующих IL-17 и IL-22, значительно выше, чем в дерме здоровых людей. Соответственно выше и абсолютное количество этих клеток в коже больных. В эпидермисе больных абсолютное количество Тс17-клеток в 2—10 раз выше, чем в соседней дерме [42].

Индукторами синтеза IL-22 являются цитокины IL-23 и IL-6. Под влиянием IL-23 Т-клетки, экспрессирующие IL-23R, начинают интенсивно синтезировать IL-22 [43]. У мышей, дефектных по IL-23, синтез IL-22 существенно понижен. Введение мышам как IL-22, так и IL-23 вызывает гиперплазию кератиноцитов. Но эта гиперплазия отсутствует у мышей, дефектных по IL-22. В отличие от IL-17, для индукции которого нужно участие TGF- β , в инициации синтеза IL-22 TGF- β не участвует, а напротив, его ингибирует [43].

Вероятно, главным отличием IL-22 от других провоспалительных цитокинов, участвующих в псориазическом воспалении, является его способность непосредственно действовать на эпителиальные клетки кожи, кишечника, легких и почек, вызывая их пролиферацию. На кератиноцитах имеются гетеродимерные рецепторы для IL-22 (IL-22R1 и IL-10R2), экспрессия которых в псориазической бляшке несколько увеличена. На клетки иммунной системы этот цитокин влияния не оказывает, так как на них отсутствуют рецепторы для этого цитокина. При связывании с рецептором IL-22 активирует в эпителиальных клетках транскрипционный фактор STAT3, который опосредует практически все эффекты этого цитокина. Следствием активации STAT3 является пролиферация кератиноцитов, что ведет к развитию акантоза. Конститутивная экспрессия STAT3 у трансгенных мышей вызывает развитие псориазических поражений кожи [44].

В настоящее время имеется ряд доказательств ведущей роли IL-22 в патогенезе псориаза. Приведем некоторые из них. При исследовании экспрессии генов с помощью микроаррея, позволяющего анализировать 1126 копий, отражающих функциональную активность кератиноцитов, установлено, что в первичной культуре кератиноцитов человека IL-22 вызывал изменения в экспрессии генов, кодирующих АМП, генов, кодирующих белки, связанные с дифференцировкой кератиноцитов, и генов, кодирующих белки, связанные с подвижностью и миграцией клеток [45]. Первое изменение проявлялось в повышении экспрессии мРНК псориазина S100A7, кальгранулина А S100A8, кальгранулина В S100A9, β -дефензинов 2-го и 3-го типов. Повышение уровня АМП в пораженной коже является характерным признаком псориазического воспаления. Другим изменением, возникающим в кератиноцитах под влиянием IL-22 и характерным для псориаза, является подавление экспрессии терминальных дифференцировочных генов кератиноцитов FLG, KRT1, KRT10, CALML5 и др., ответственных за синтез профилагрина, кератина 1 и 10, калликреина 7 и др. Эти белки ответственны за апоптоз кератиноцитов, их переход из гранулярного слоя в роговой и образование сети из макрофибрилл. Третьим изменением, возникающим в кератиноцитах под влиянием IL-22, является повышение экспрессии мРНК хемокинов IL-8, CXCL1, CXCL7 и CXCL20; металлопротеиназ MMP1 и MMP3; ростовых факторов кератиноцитов IL-20 и HB-EGF. Все эти медиаторы и ростовые факторы вызывают миграцию в кожу клеток иммунной системы и поддерживают воспалительный процесс.

На трехмерной модели человеческого эпидермиса, выделенного из крайней плоти новорожденного — НЕМ (human epidermis mode), показано [46], что IL-22, но не IFN- γ или IL-17 вызывает пролиферацию клеток шиповатого слоя, акантоз, потерю гранулярного слоя и белка кератогиалина.

Все эти изменения возникают только в результате прямого действия на кератиноциты IL-22, так как только на этих клетках есть рецептор для этого цитокина. На НЕМ-модели показано, что IL-22, но не IFN- γ или IL-17 ингибирует терминальную дифференцировку кератиноцитов, приводящую к образованию рогового слоя.

У IL-22-трансгенных мышей, характеризующихся конститутивным и повышенным синтезом IL-22, развиваются все признаки псориаза: увеличенное количество кератиноцитов, утолщение шиповатого, потеря гранулярного и утолщение рогового слоев [46].

На мышинной модели псориаза, индуцированного введением иммунодефицитным мышам SCID суспензии CD4⁺CD4RB^{hi}CD25⁻T-клеток от нормальных мышей, показано, что антитела анти-IL-22, но не анти-IFN- γ или анти-IL-17 полностью препятствуют развитию псориазических поражений в коже [32].

В отличие от ряда провоспалительных цитокинов, участвующих в псориазическом воспалении, лишь IL-22 mRNA и белок обнаруживают не только в коже, но и в крови больных. Причем, чем выше уровень IL-22 в псориазической бляшке, тем сильнее экспрессия в этих участках кожи АМП и металлопротеиназ. Имеется четкая корреляция между уровнем IL-22 в крови и тяжестью заболевания [46].

Данные о ведущей роли IL-22 в патогенезе псориаза ставят вопрос о роли TNF- α . Такая постановка вопроса связана с данными о выраженном лечебном эффекте при псориазе антагонистов TNF- α инфликсимаба, этанерцепта и др. Одной из причин этого эффекта является участие TNF- α практически во всех этапах воспалительного процесса. Кроме того, TNF- α усиливает почти все эффекты IL-22 в отношении кератиноцитов. Так, например, TNF- α усиливает экспрессию рецепторов для IL-22 на кератиноцитах. Следствием этого является резкое увеличение шиповатого слоя эпидермиса при совместном действии TNF- α и IL-22 на эпидермис. Один TNF- α влияния на эпидермис практически не оказывает [41,46].

Роль IL-20 в развитии псориаза. По эффекту на кератиноциты ближе всего к IL-22 находится IL-20. Синтезируют IL-20 эпителиальные клетки, ДК и моноциты. На кератиноцитах имеется два вида гетеродимерных рецепторов для IL-20: IL-20R1/IL-20R2 и IL-22R1/IL20R2. Связывание IL-20 с этими рецепторами ведет к активации STAT3, хотя в меньшей степени, чем связывание с IL-22 [47].

При сверхэкспрессии IL-20 у трансгенных мышей наблюдаются псориазические поражения, аналогичные изменениям в коже IL-22-трансгенных мышей и в коже больных псориазом [48]. В псориазических бляшках таких мышей повышен уровень IL-20. На НЕМ-модели показано, что IL-20 вызывает акантоз, но в меньшей степени, чем IL-22, при этом наблюдалась менее выраженная потеря гранулярного слоя [46]. Важным доказательством роли IL-20 в псориазическом воспалении явились опыты по пересадке иммунодефицитным мышам SCID ксенотрансплантатов пораженной и непораженной кожи больного человека. В первом случае введение рекомбинантного IL-20 вызывало активацию воспалительного процесса, заключающуюся в усилении пролиферации кератиноцитов и утолщении эпидермиса. Во втором случае введение рекомбинантного IL-20 не вызывало явлений псориазического воспаления. Но при совместном введении рекомбинантного IL-20 и неактивированных аутологичных мононуклеаров периферической крови на непораженных ксенотрансплантатах развивалось типичное псориазическое воспаление. Важно отметить, что совместное введение рекомбинантного IL-20 и аутологичных мононуклеаров не вызывало псориазического воспаления трансплантатов кожи здоровых доноров, что говорит о наличии каких-то первичных дефектов в кератиноцитах больных псориазом. Введение мышам с псориазическими ксенотрансплантатами кожи анти-IL-20-антител вызывало разрешение воспаления: происходило уменьшение толщины эпидермиса [49].

Роль цитокинов семейства IL-1 в развитии псориаза.

В развитии псориазического воспаления участвуют цитокины семейства IL-1 [50]: IL-1 β , IL-18 и IL-36. IL-1 β индуцирует и усиливает синтез основных провоспалительных цитокинов — TNF- α , IL-6, IL-1 β и IL-23; способствует дифференцировке, пролиферации Th17-клеток и синтезу ими цитокинов этого профиля [38]. Индуцированное IL-23 развитие Th17-клеток происходит только в присутствии IL-1 β [51]. Конститутивный синтез IL-1 β вызывает у мышей образование Th17-клеток, синтез цитокинов Th17-профиля и развитие в коже изменений, похожих на псориаз [52].

Активное участие в развитии псориаза принимает и другой член семейства IL-1, а именно IL-36, который преимущественно экспрессируется в эпителиальных клетках и в коже. IL-36 существует в трех формах: IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ . Этот цитокин взаимодействует с теми же рецепторами и активирует те же сигнальные пути, что и IL-1 β . В псориазической бляшке уровень IL-36 существенно повышен и коррелирует с уровнем основных цитокинов, вовлеченных в псориазическое воспаление: IL-17A, IL-22, IL-23, TNF- α и IFN- γ . В первичной культуре кератиноцитов здоровой кожи человека IL-36 самостоятельно индуцирует синтез TNF- α , IL-6, IL-8, IL-36 [53], АМП и металлопротеиназ [54], причем IL-36 β является мощным индуктором всех трех форм IL-36. Этот индуцирующий эффект IL-36 существенно возрастает при добавлении IL-17A или TNF- α , а эффекты, индуцированные IL-17A, существенно повышены в присутствии IL-36.

Таким образом, в развитии этого заболевания участвуют три основных компонента, а именно: кератиноциты, клетки иммунной системы и цитокины, продуцируемые кератиноцитами и клетками иммунной системы. Перед исследователями, изучающими псориаз, встает практически философский вопрос: что первично, а что вторично. Другими словами, вопрос заключается в том, что инициирует воспалительный процесс: кератиноциты или клетки иммунной системы. Имеются данные в пользу и кератиноцитов, и клеток иммунной системы.

Кератиноциты непораженной кожи больного псориазом имеют ряд аномалий. В частности, спонтанно при культивировании *in vitro* они начинают продуцировать IFN- γ [55]. Этот цитокин оказывает антипролиферативный эффект на все клетки, включая кератиноциты. Но этот эффект в псориазическом очаге не проявляется, несмотря на присутствие в этом очаге больших количеств IFN- γ . Это связано с тем, что IFN- γ в кератиноцитах псориазической кожи не вызывает активации транскрипционных факторов STAT1 и IRF1, отвечающих за проведение активационного сигнала [56].

К данным, также свидетельствующим о первичности дефекта кератиноцитов, относятся результаты опытов, в которых делеция киназы I κ B 2, участвующей в активации провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B в кератиноцитах, вела к развитию Т-независимого псориазоподобного воспаления кожи [57]. О роли первичности дефекта в кератиноцитах также говорят результаты опытов на мышях с двойным нокаутом по компонентам JunB и c-Jun 1 провоспалительного транскрипционного фактора AP-1 и нокаутом по рекомбиназе Rag2, участвующей в перестройке Т-клеточного рецептора. Было показано, что делеция по компонентам фактора AP-1 вела к формированию псориазоподобного воспаления кожи и артриту. Делеция же по Rag2 не оказывала влияния на развитие воспаления в коже [58]. Мы полагаем, что развитие псориаза является результатом кооперативного взаимодействия кератиноцитов и клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

Высокая лечебная эффективность циклоспорина А, эфализумаба, эфацепта и др. свидетельствует о первичной роли Т-клеток. Об этом также свидетельствует высокий уровень инфильтрации кожи клетками иммунной системы. Из клеток иммунной системы инициаторами псориазического воспаления могут быть CD8-клетки. Напомним, что гене-

тическим маркером псориаза является молекула Cw6 МНС класса I. Оказалось, что пептидсвязывающий участок этой молекулы обладает повышенной аффинностью к пептиду, полученному из кератина 17. Уровень этого пептида существенно повышен в псориазической коже. В эксперименте показано, что CD8⁺-клетки от HLA-Cw6-положительных больных псориазом отвечают повышенной продукцией IFN- γ на этот пептид. Далее важно отметить, что кератин 17 имеет гомологию со стрептококковым М-белком [59]. Так как иногда псориаз развивается после стрептококковой инфекции, можно предположить, что CD8⁺Т-клетки, активированные стрептококковым антигеном, перекрестно реагируют на аутоантигены кожи. В частности, они отвечают повышенным синтезом IFN- γ , TNF- α и др. на кератин 17, представляемый молекулой Cw6 кератиноцитов. Комплекс этих цитокинов активирует Th1/Th17/Th22-клетки, инициируя воспалительный процесс.

Предполагается, что на разных стадиях псориазического воспаления разные цитокины играют различную патогенетическую роль. Выделяют две стадии псориазического воспаления: проксимальную и дистальную [46]. В первую стадию происходит инфильтрация кожи клетками иммунной системы. Инициатором воспалительного процесса, вероятно, является TNF- α . Этот цитокин индуцирует хемокины, привлекающие Th1- и Th17-клетки, ДК и нейтрофилы. IFN- γ и IL-17, продуцируемые этими клетками, способствуют дальнейшему развитию воспаления. IFN- γ вызывает инфильтрацию кожи Th1-лимфоцитами и активирует АГ-презентирующие клетки. IL-17 вызывает инфильтрацию кожи нейтрофилами, стимулирует их и способствует образованию микроабсцессов Munro. Вторая стадия характеризуется развитием повреждения кожи, типичного для псориаза. Ответственными за развитие этих повреждений являются не IFN- γ и IL-17, а IL-22 и IL-20.

Хотя в течение многих десятилетий изучаются клеточные и молекулярные механизмы псориаза, до окончательного понимания этиологии и патогенеза этого заболевания еще далеко. Тем не менее выяснение роли клеток иммунной системы и цитокинов, ими продуцируемых, в патогенезе псориаза позволило с помощью методов молекулярной иммунологии создать ряд эффективных лечебных препаратов. Пока неясны механизмы запуска заболевания, но врачи уже сегодня могут существенно помочь больным людям. Идентификация причинного фактора в будущем, возможно, позволит добиться полной победы над псориазом.

Авторы приносят искреннюю благодарность проф. Н.Г. Короткому, проф. А.А. Ярилину и канд. мед. наук М.В. Пашенкову за обсуждение данной статьи и высказанные замечания.

ЛИТЕРАТУРА

- Ozdamar S.O., Seckin D., Kandemir B., Turanli A.Y. Mast cells in psoriasis. *Dermatology*. 1996; 192(2): 190—5.
- Lin A.M., Rubin C.J., Khandpur R., Wang J.Y., Riblett M., Yalavarthi S., et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J. Immunol*. 2011; 187(1): 490—500.
- Zaba L.C., Cardinale I., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J., et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition in associated with reduced Th17 responses. *J. Exp. Med*. 2007; 204(13): 3183—94.
- Günther C., Starke J., Zimmermann N., Schäkel K. Human 6-sulfo LacNAc (sIa₆) dendritic cells are a major population of derma dendritic cells in steady state and inflammation. *Clin. Exp. Immunol*. 2012; 37: 169—72.
- Zaba L.C., Krueger J.C., Lowes M.A. Resident and inflammatory dendritic cells in human skin. *J. Invest. Dermatol*. 2009; 129(2): 302—8. doi: 10.1038/jid.2008.225.
- Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., Homey B., Gombert M., Boyman O., Burg G., et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J. Exp. Med*. 2005; 202(1): 135—43.
- Albanesi C., Scarponi C., Bosisio D., Sozzani S., Girolomoni G. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. *Autoimmunity*. 2010; 43(3): 215—9. doi: 10.3109/08916930903510906.
- Cella M., Fuchs A., Vermi W., Facchetti F., Otero K., Lennerz J.K., et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*. 2009; 457(7230): 722—5.
- Gilhar A., Ullmann Y., Kerner H., Assy B., Shalaginov R., Serafimovich S., Kalish R.S. Psoriasis is mediated by a cutaneous defect triggered by activated immunocytes: induction of psoriasis by cells with natural killer receptors. *J. Invest. Dermatol*. 2002; 119(2): 384—91.
- Tobin A.M., Lynch L., Kirby B., O'Farrelly C. Natural killer cells in psoriasis. *J. Innate Immun*. 2011; 3(4): 403—10. doi: 10.1159/000328011.
- Lee P.H., Ohtake T., Zaiou M., Murakami M., Rudisill J.A., Lin K.H., Gallo R.L. Expression of an additional cathelicidin antimicrobial peptide protects against bacterial skin infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102(10): 3750—5.
- Baker B.S., Ovigne J.M., Powles A.V., Corcoran S., Fry L. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2, 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol*. 2003; 148(4): 670—9.
- Lebre M.C., van der Aar A.M., van Baarsen L., van Capel T.M., Schuitemaker J.H., Kapsenberg M.L., de Jong E.C. Human keratinocytes express functional toll-like receptor 3, 4, 5, and 9. *J. Invest. Dermatol*. 2007; 127(2): 331—41.
- Naik S.M., Cannon G., Burbach G.J., Singh S.R., Swerlick R.A., Wilcox J.N., et al. Human keratinocytes constitutively express interleukin-18 and secrete biologically active interleukin-18 after treatment with pro-inflammatory mediators and dinitrochlorobenzene. *J. Invest. Dermatol*. 1999; 113(5): 766—72.
- Rahmoun M., Molès J.P., Pedretti N., Mathieu M., Fremaux J., Raison-Peyron N., et al. Cytokine-induced CEACAM1 expression on keratinocytes is characteristic for psoriatic skin and contributes to a prolonged lifespan of neutrophils. *J. Invest. Dermatol*. 2009; 129(3): 671—81.
- Johansen C., Moeller K., Kragballe K., Iversen L. The activity of caspase-1 is increased in lesional psoriatic epidermis. *J. Invest. Dermatol*. 2007; 127(12): 2857—64.
- Harper E.G., Guo C., Rizzo H., Lillis J.V., Kurtz S.E., Skorcheva I., et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implication for psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol*. 2009; 129(9): 2175—83.
- Suter M.M., Schulze K., Bergman W., Welle M., Roosje P., Müller E.J. The keratinocyte in epidermal renewal and defence. *Vet. Dermatol*. 2009; 20(5—6): 515—23.
- Bonish B., Jullien D., Dutronic Y., Huang B.B., Modlin R., Spada F.M., et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T-cells. *J. Immunol*. 2000; 165(7): 4076—85.
- Laggner U., Di Meglio P., Perera G.K., Hundhausen C., Lacy K.E., Ali N., et al. Identification of novel proinflammatory human skin-homing $\gamma\delta$ T cell subset with potential role in psoriasis. *J. Immunol*. 2011; 187(5): 2783—93. doi: 10.4049/jimmunol.1100804.
- Bos J.D., Hagenaars C., Das P.K., Krieg S.R., Voorn W.J., Kapsenberg M.L. Predominance of "memory" T cells (CD4⁺, CDw29⁺) over "naive" (CD4⁺, CD45R⁺) in both normal and diseased human skin. *Arch. Dermatol. Res*. 1989; 281(1): 24—30.
- Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol*. 2009; 129(6): 1339—50.
- Pauls K., Schon M., Kubitz R.C., Homey B., Wiesnborn A., Lehmann P., et al. Role integrin α E (CD103) β 7 for tissue-specific epidermal localization of CD8⁺ T lymphocytes. *J. Invest. Dermatol*. 2001; 117(3): 569—75.

24. *Wrone-Smith T, Nickoloff B.J.* Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(8): 1878—87.
25. *Nickoloff B.J., Wrone-Smith T.* Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am. J. Pathol.* 1999; 155(1): 145—58.
26. *Boyman O., Hefli H.P., Conrad C., Nickoloff B.J., Suter M., Nestle F.O.* Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor alpha. *J. Exp. Med.* 2004; 199(5): 731—6.
27. *Valdimarsson H., Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Gudjonsson J.E., Johnston A.* Psoriasis as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009; 30(10): 494—501.
28. *Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T., Walters I.B., Krueger J.G.* The majority of the epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type I cytokines, interferon- γ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- α , defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 113(5): 752—59.
29. *Yawalkar N., Karlen S., Hunger R., Brand C.U., Braathen L.R.* Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111(6): 1053—7.
30. *Szabo S.K., Hammerberg C., Yoshida Y., Bata-Csorgo Z., Cooper K.D.* Identification and quantitation of interferon- γ producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4+ and CD8+ subsets. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111(6): 1072—8.
31. *Kryczek I., Bruce A.T., Gudjonsson J.E., Johnston A., Aphale A., Vatan L., et al.* Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J. Immunol.* 2008; 181(7): 4733—41.
32. *Ma H.L., Liang S., Li J., Napierata L., Brown T., Benoit S., et al.* IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(2): 597—607.
33. *Cosmi L., De Palma R., Santarasci V., Maggi L., Capone M., Frosali F., et al.* Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *J. Exp. Med.* 2008; 205(8): 1903—16.
34. *Manel N., Unutmaz D., Littman D.R.* The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ . *Nat. Immunol.* 2008; 9(6): 641—9. doi: 10.1038/ni.1610.
35. *Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupé P., Barillot E., Soumelis V.* A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T_H17. doi: 10.1038/ni.1613.
36. *Wilson N.J., Boniface K., Chan J.R., McKenzie B.S., Blumenschein W.M., Mattson J.D., et al.* Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T-cells. *Nat. Immunol.* 2007; 8(9): 950—7.
37. *Ivanov I.I., Zhou L., Littman D.R.* Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin. Immunol.* 2007; 19(6): 409—17.
38. *Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F.* Interleukin 1 β and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007; 8(9): 942—9.
39. *Nograle K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Kikuchi T., et al.* IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(6): 1244—52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.041.
40. *Monteleone G., Pallone F., McDonald T.T., Chimenti S., Costanzo A.* Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin. Sci. (Lond)* 2011; 120(1): 1—11. doi: 10.1042/CS20100163.
41. *Duhen T., Geiger R., Jarrossay D., Lanzavecchia A., Sallusto F.* Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of a human skin-homing memory T cells. *Nat. Immunol.* 2009; 10(8): 857—63. doi: 10.1038/ni.1767.
42. *Res P.C., Piskin G., de Boer O.J., van der Loos C.M., Teeling P., Bos J.D., Teunissen M.B.* Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis psoriasis. *PLoS One.* 2010; 5(11): e14108. doi: 10.1371/journal.pone.0014108.
43. *Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J., Ouyang W.* Interleukin 22, a T(H)-17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007; 445(7128): 648—51.
44. *Sano S., Chan K.S., Carbajal S., Clifford J., Peavey M., Kiguchi K., et al.* Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat. Med.* 2005; 11(1): 43—9.
45. *Wolk K., Witte E., Wallace E., Döcke W.D., Kunz S., Asadullah K., et al.* IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation and mobility keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur. J. Immunol.* 2006; 36(5): 1309—23.
46. *Wolk K., Haugen H.S., Xu W., Witte E., Waggie K., Anderson M., et al.* IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN γ are not. *J. Mol. Med.* 2009; 87(5): 523—36.
47. *Oikjaer K., Kragballe K., Funding A.T., Clausen J.T., Noerby P.L., Steiniche T., Iversen L.* The dynamics of gene expression of interleukin-19 and interleukin-20 and their receptors in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(5): 911—8.
48. *Blumberg H., Conklin D., Xu W.F., Grossmann A., Brender T., Carollo S., et al.* Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell.* 2001; 104(1): 9—19.
49. *Stenderup K., Rosada C., Worsaae A., Dagnaes-Hansen F., Steiniche T., Hasselager E., et al.* Interleukin-20 plays a critical role in maintenance and development of psoriasis in the human xenograft transplantation model. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160(2): 284—96.
50. *Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J.* Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(5): 496—509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.
51. *Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.P., Tato C.M., McGeachy M.J., Konkel J.E., et al.* Generation of pathogenic TH17 cells in the absence of TGF- β signaling. *Nature.* 2010; 467(7318): 967—71. doi: 10.1038/nature09447.
52. *Shepherd J., Little M.C., Nicklin J.* Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122(3): 665—9.
53. *Carrier Y., Ma H.L., Ramon H.E., Napierata L., Small C., O'Toole M., et al.* Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(12): 2428—37. doi: 10.1038/jid.2011.234.
54. *Johnston A., Xing X., Guzman A.M., Riblett M., Loyd C.M., Ward N.L., et al.* IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocytes antimicrobial peptide expression. *J. Immunol.* 2011; 186(4): 2613—22. doi: 10.4049/jimmunol.1003162.
55. *McKenzie R.C., Sabin E.* Aberrant signaling and transcription factor activation as an explanation for the defective growth control and differentiation of keratinocytes in psoriasis: a hypothesis. *Exp. Dermatol.* 2003; 12(4): 337-45.
56. *Jackson M., Howie S.E., Weller R., Sabin E., Hunter J.A., McKenzie R.C.* Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-1 and STAT-1 α activation in response to gamma-IFN. *FASEB J.* 1999; 13(3): 495—502.
57. *Pasparakis M., Courtois G., Hafner M., Schmidt-Supprian M., Nenci A., Toksoy A., et al.* TNF-mediated inflammatory skin disease in mice with epidermis-specific deletion of IKK2. *Nature.* 2002; 417(6891): 861—6.
58. *Zenz R., Eferl R., Kenner L., Florin L., Hummerich L., Mehic D., et al.* Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature.* 2005; 437(7057): 369—75.
59. *Johnston A., Gudjonsson J.E., Sigmundsdottir H., Love T.J., Valdimarsson H.* Peripheral blood T cell response 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.