Імунологічні механізми патогенезу псоріазу

Я.Ф. Кутасевич. О.А. Сокол, Г.К. Кондакова
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН Україн»

Резюме. *В статті представлені дані літератури щодо вивчення вмісту про- та протизапальних цитокінів при псоріазі та їх зв язку із активністю дерматологічного патологічного процесу. Цитокіни відіграють одну з ключових ролей в розвитку та підтримці псоріатичних уражень. Процеси, які при псоріазі супроводжуються патологічними змінами в лімфоцитах, нейтрофілах, кератиноцитах, ендотеліальних та інших клітинах, індукуються комбінованими ефектами багатьох цитокінів, хемокінів та інших медіаторів запалення. Не виключено, що дисбаланс в системі про- та протизапальних цитокінів системного та місцевого генезу може приймати ключову участь в цій патології.*

Ключові слова: *псоріаз, патогенез, цитокіни*

DOI: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-7-13

Псоріаз є найпоширенішим, системним, імунозалежним захворюванням, який патофізіологічно характеризується запальною реакцією, гіперкератозом, активацією імунної регуляції кератиноцитів, пов'язаної з продукцією цитокінів. Типовими морфологічними проявами псоріатичного ураження є гіперпроліферація з порушенням утворення рогового шару епідермісу, інфільтрація дерми та епідермісу запальними клітинами – макрофагами, нейтрофілами та Т-лімфоцитами [62].

Патогенез захворювання до сих пір не з ясований, тому псоріаз, як правило, розглядають як автоімунне захворювання Т-клітин, хоча з початку його класифікували як Th-1-поляризоване захворювання, де добре простежується чітка роль CD4 + Т-клітин, які продукують IL-2, IL-6, IL-17 та IL-22. Цитокіни відіграють одну з ключових ролей в розвитку та підтримці псоріатичних уражень. Гіпотеза про мережу цитокінів при псоріазі відводить центральну роль прозапальним цитокінам, в тому числі TNF-α. [23].

Існуючі дані свідчать, що патогенез псоріазу включає в себе комплекс автозапальних і автоімунних механізмів. При псоріазі можна виявити бімодальну відповідь, в якій чергуються механізми вродженого (автозапального) або адаптивного (автоімунного) імунітету, на окремих етапах захворювання переважають перші або другі механізми.

На початкових етапах формування псоріатичної бляшки відбувається за рахунок механізмів вродженого імунітету з появою активованих макрофагів, дегрануляцією опасистих клітин і нейтрофільною інфільтрацією шкіри з утворенням абсцесів Мунро [38]. На наступних стадіях відбувається активація адаптивного імунітету і домінування Th1 та Th17 [14]. В той же час, за даними літератури останніх років, відмічається, що при вульгарному псоріазі частіше переважають реакції адаптивного імунітету, тоді як при пустульозному псоріазі більш виражені механізми вродженого імунітету [18, 48, 52, 53, 59].

Про активацію вродженої імунної системи свідчить підвищена функція природних кілерів, дендритних клітин, нейтрофілів і кератиноцитів, а також підвищена експресія прозапальних цитокінів, серед яких особливе значення придається IL-1β і IL-18, які обумовлюють інфільтрацію ураження імунними клітинами і стимулюють проліферацію кератиноцитів [55].

Утворення IL-1β і IL-18 безпосередньо пов'язано з інфламасомами – внутрішньоклітинними макромолекулярніми комплексами, що активуються під дією небезпечних факторів, які позначаються термінами патоген-асоційований молекулярний патерн (ПАМП) і молекулярний патерн, асоційований з небезпекою (ДАМП) [1, 10, 41, 44]. Сукупність молекулярних маркерів патогенів або пошкодження – це бактеріальні полісахариди, токсини, РНК або ДНК, та інші. Прикладом ДАМП можуть бути позаклітинні нуклеотиди, білки теплового шоку, кристали сечової кислоти, оксидативний стрес та інші фактори. Висловлюється думка, що порушення функції інфламасом, яке може мати генетичне підґрунтя, є одним з ланцюжків патогенезу псоріазу. Деякі дослідники вважають, що при вульгарному псоріазі головним патогенетичним механізмом, перш за все, є активація адаптивного імунітету з подальшим приєднанням клітин вродженої імунної системи на другій фазі розвитку цієї форми псоріазу. При пустульозному псоріазі пусковим чинником може бути аномальна генетично детермінована реакція системи вродженого імунітету, тоді як активація адаптивного імунітету здійснюється на другому етапі розвитку патологічного процесу.

Серед виявлених локусів і поодиноких нуклеотидних поліморфізмів, які асоційовані з псоріазом, вагомий влад вносять гени ряду сигнальних шляхів, таких як, наприклад, TNF-α /IL-23/IL-17/IL-22. Одним з важливіших сигнальних шляхів при псоріазі є формування Т-хелперів-17 (Th17), які продукують IL-17 [13, 40, 48]. Показано, що підвищення експресії фактора некрозу пухлини TNF-α у шкірі хворих на псоріаз призводить до продукції IL-23, що в свою чергу викликає

диференціювання Т-клітин в Th17. Клітини Th17 розглядаються як один з ключових ланцюгів в патогенезі псоріазу. Встановлено, що продукція IL-17 призводить до диференціювання Т-клітин в Th22, які синтезують IL-22, що призводить до патологічної проліферації кератиноцитів при псоріазі. Виявлена асоціація як вульгарного, так й пустульозного псоріазу з певними алелями, які кодують субодиниці IL-23, рецептора IL-23, а також ряду білків сигнального шляху IL-17. Встановлено, що інактивація IL-23 та IL-17 зменшує прояви хвороби. Згідно з даними наукових досліджень, сигнальний шлях TNF-α /IL-23/IL-17/IL-22, є важливим ланцюгом в патогенезі як вульгарного, так й пустульозного псоріазу, оскільки блокада IL-23 і IL-17 або усього шляху TNF-alpha/IL-23/IL-17/IL-22 антитілами та низькомолекулярними інгібіторами має високу ефективність в терапії псоріазу [13, 40, 48].

Christophers зі співавт. [14] вважають, що перші стадії запалення у хворих на псоріаз опосередковані IL-1 та TNF-α і характеризуються домінуванням нейтрофілів, наступна стадія пов'язана з переважанням міграції Th17 і Т-клітинною інфільтрацією, після чого формується інфільтрат, в якому переважають Th1 лімфоцити. Аналізуючи це припущення треба вважати, що кератиноцити людини в нормальному стані утворюють про-IL-1β, але не перетворюють його в активний IL-1β [46]. Разом з тим, у хворих на псоріаз відбувається значне підвищення активності каспази-1, що свідчить про можливість активації про-IL-1β [17].

При застосуванні імунофлуоресцентного методу в шкірі хворих на псоріаз визначається підвищення рівня IL-1β, основним джерелом якого є кератиноцити, в меншому ступені – макрофаги та дендритні клітини [54, 55].

Згідно існуючими даними, кількість біологічно активного IL-1 знижується в шкірі, ураженою псоріазом [2, 3]. У той же час в псоріатичних кератиноцитах спостерігається більш високий рівень IL-1 рецепторів, ніж в нормальній шкірі. Який з цих параметрів грає роль в патогенезі псоріазу, поки неясно, так як не повною мірою вивчена функціональна активність IL-1 рецепторної системи. На ранній фазі запаления при псоріазі активація IL-1 та TNF-α супроводжується гіперпродукцією IL-2 и IL-4, від яких залежить інтенсивність та тривалість запального процесу.

Інтерлейкін-4 (IL-4), який продукується Т-клітинами, є фактором диференціювання для Т- і В-лімфоцитів. IL-4 обмежує синтез макрофагами прозапальних молекул IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, утворення високоактивних метаболітів кисню та азоту. Крім того, IL-4 активує проліферацію В-лімфоцитів, а також перемикає продукцію ними IgM на синтез IgE і Ig G. IL-4 стимулює лімфокін-активовані кілери і посилює протипухлинну активність макрофагів. Показано, що дисрегуляція секреції IL-4 є одним з ключових компонентів розвитку алергічних і автоімунних захворювань.

IL-4 є ключовим цитокіном, що сприяє диференціації Th2-клітин, що продукують IL-4, з наївних Т-клітин. Показано, що окрім Th2, інші клітини, такі як базофіли, тучні клітини, природні кілери, Т-клітини та вроджені лімфоїдні клітини II типу продукують IL-4 [7, 12, 43, 58]. Навпаки, більшість макрофагів і дендритних клітин, які мають вирішальне значення для початкового праймування Т-клітин, не синтезують IL-4. Рецептор IL-4 (IL-4R) утворений двома одиницями: ланцюгом IL-4Rα, який також є спільним для рецептора IL-13, і загальним ланцюгом γ (cγ). Після зв'язування IL-4 з його рецептором JAK-кіназа 1 асоціюється з ланцюгом IL-4Rα, тоді як JAK-кіназа 3 – з ланцюгом cγ. Це призводить до подальшої активації транскрипційного фактора STAT6. У лімфоцитах більшість IL-4-опосередкованих ефектів залежить від STAT6. Націлювання на IL-4Rα є багатообіцяючим підходом в терапії таких захворювань, як, наприклад, астма, де передача сигналів IL-4 та IL-13 є важливою в патогенезі захворювання. Так, нещодавно моноклональне антитіло до IL-4Rα дупілумаб було випробувано в терапії атопічного дерматиту, причому у 40–50% пацієнтів було досягнуто більш ніж 75% покращення стану ділянок ураження шкіри та індексу тяжкості захворювання. Лікування антитілами до IL-4Rα може стати першим цільовим препаратом, схваленим для терапії цього запального захворювання шкіри. Інгібітори JAK-кіназ зараз також знаходяться на стадії клінічних досліджень для лікування атопічного дерматиту [47].

Нові розробки засобів терапії псоріазу, перш за все, зосереджені на пригніченні імунної відповіді Th17 за допомогою нейтралізуючих антитіл, спрямованих проти IL-17A, рецептора IL-17A або проти субодиниць IL-23 IL-23p40 та IL-23p19. Основна дія таких молекул спрямована на запобігання виробленню цитокінів IL-23 або передачі сигналів. Альтернативним підходом до терапії псоріазу є модулювання імунної відповіді від фенотипу Th17 до менш запального фенотипу Th2, не викликаючи ризику серйозної імуносупресії. Це вперше було встановлено на експериментальних моделях розсіяного склерозу, запального органоспецифічного аутоімунного захворювання, в якому домінують клітини Th1/Th17. Досвід цих доклінічних досліджень було перенесено на людей, хворих на псоріаз з домінуванням Th17. Двадцять пацієнтів із псоріазом середнього та тяжкого ступеня отримували IL-4 у різних дозах від 0,05 до 0,5 мкг / кг. IL-4 вводили шляхом підшкірної ін'єкції тричі на день протягом шести тижнів. Зменшення площі ураження при псоріазі та індексу тяжкості (PASI) на більш ніж 50% спостерігалося у 19 з 20 пацієнтів, а зниження PASI на більш ніж 68% спостерігалося у 15 з 20 пацієнтів, які завершили дослідження [24]. Побічні ефекти, які були зареєстровані у 2 пацієнтів, включали головний біль, грипоподібні симптоми, гарячку, збільшення маси тіла та набряки верхніх кінцівок. Показано, що IL-4 пригнічував продукцію асоційованих з псоріазом IL-8, IL-19 і бета-дефензина 2 [24, 27]. Навпаки, терапія IL-4 викликала експресію IL-4 і появу клітин Th2 у периферичній крові та шкірі. Hahn M., Ghoreschi K. [24] стверджують, що застосування IL-4 дозволяє зменшити запалення, що викликається Th17 у хворих на псоріаз.

Згідно з даними літератури застосування IL-4 може покращувати перебіг псоріазу принаймні двома механізмами. По-перше, IL-4 діє безпосередньо на Т-клітини. IL-4 є негативним регулятором диференціювання клітин Th17. Перетворення Th17 з наївних Т-клітин вимагає щонайменше двох цитокінових сигналів. В основному комбінація IL-6 і TGF-β є достатньою для індукції експресії IL-17A в наївних Т-клітинах, активованих через Т-клітинний

рецептор [15]. Тоді як IL-6 активує STAT3 сигналінг, TGF-β головним чином пригнічує негативні регулятори диференціювання Th17, такі як IL-4 та IFN-γ. В тій час як нейтралізація IL-4 антитілами сприяє виробленню IL-17A CD4+ Т-клітинами, екзогенний IL-4 пригнічує експресію IL-17A [24]. IL-4 також пригнічує продукцію IL-17F клітинами Th17 у STAT6-залежному шляху [15]. Антагоністична роль IL-4 щодо IL-17 додатково підкреслюється дослідженнями з використанням тварин з дефіцитом цього фактору транскрипції. Показано, що Т-клітини з дефіцитом IL-4/Th2-асоційованого транскрипційного фактору STAT6 та IFN-γ/Th1-асоційованого транскрипційного фактору T-bet можуть бути легко диференційовані в Th17 клітини за допомогою IL-6, навіть за відсутності TGF-β, який сам по собі впливає на фенотип Th17 [24].

По-друге, IL-4 модулює фенотип дендритних клітин шляхом протилежного впливу на гетеродимерні цитокіни IL-12 (p40/p35) та IL-23 (p40/p19). З одного боку, обробка IL-4 активованих дендритних клітин посилює експресію p35 та продукцію IL-12 [37]. З іншого боку, застосування IL-4 порушує p40 і пригнічує експресію p19, що призводить до залежного від дози пригнічення продукції IL-23, тобто IL-4 сприяє індукції IL-12 і Th1 і одночасно пригнічує синтез IL-23 і Th17 [24]. Автори роботи [34] роблять висновок, що IL-4 може впливати безпосередньо на епідермальний шар при псоріазі, де кератиноцити демонструють підвищену експресію IL-4R. Повідомлялося, що IL-4 пригнічує секрецію IL-1β та IL-6 клітинами епідермісу у зоні псоріатичного ураження [24]. Таким чином, IL-4 відіграє одну з найважливіших ролей у патогенезі та терапії псоріазу.

Гіперпродукція прозапальних цитокінів має важливе патофізіологічне значення при псоріазі [8]. Але не менш важливим є функціональна активність протизапальних цитокінів, зокрема IL-10, з важливим імунорегулюючим значенням, так як пригнічує дію прозапальних цитокінів, в результаті проведених досліджень фахівцями визначено дефіцит експресії шкірного IL-10 [51].

Інтерлейкін 10 (IL-10) може розглядатися і як антагоніст ряду цитокінів. Так, IL-10 пригнічує продукцію IFN-γ Th1-клітинами, гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 β, TNF-α IL-6, IL-8. В той же час IL-10 стимулює секрецію імуноглобулінів В-лімфоцитами. У своїй дії на клітинний імунітет IL-10 синергічний з IL-4 [32, 33, 56].

Регульована презентація антигену імунним клітинам визначає ефективність імунної відповіді. IL-10 є імуномодулюючим цитокіном, який регулює імунні відповіді шляхом інгібування здатності антиген-презентуючих клітин презентувати антигени Т-клітинам різними способами. Механізми опосередкованої IL-10 імуносупресії включають втручання в опосередковану TLR або IFNγ активацію дендритних клітин і макрофагів, а також пряму індукцію генів, які пригнічують функцію антиген-презентуючих клітин [45].

IL-10 відіграє важливу роль в обмеженні запалення при патологіях, які опосередковані реактивністю імунної системи [16, 28]. IL-10 головним чином виробляється моноцитами, активованими В-клітинами та кератиноцитами. Механізми, що призводять до експресії IL-10 CD4+ Т-клітинами включають в себе декілька цитокінів. Автори роботи [28] в своєму дослідженні показали, що IL-4 сприяє виробленню IL-10. Крім того було показано, що клітини Th2 модулюють культури Th1, сприяючи перехресній регуляції клітин Th1 і Th2. Ці висновки є важливими в контексті вивчення патогенезу захворювань, викликаних Th1, оскільки вони показують, як фенотип і функція Th1 можуть модулюватися IL-4.

IL-10 може не тільки пригнічувати синтез різноманітних цитокінів, таких як різні фактори запалення та фактори росту, і сприяти секреції протизапальних факторів в організмі, але також може пригнічувати молекули ефекторів для досягнення імуносупресії пухлини, маючи можливість вироблятися різними типами солідних пухлин і гематопоетичних пухлин [50, 60].

IL-10 є плюрипотентним цитокіном, що впливає на численні популяції клітин, зокрема на циркулюючі та резидентні імунні клітини, а також на епітеліальні клітини. Завдяки потужній імунорегуляторній здатності його основною біологічною функцією є обмеження та припинення запальних реакцій. Отже, його низький рівень експресії, виявлений при псоріазі, може мати патофізіологічне значення для цього імунного захворювання. Перше застосування IL-10 в ході клінічних випробувань у пацієнтів із підтвердженим псоріазом показало, що він мав помірну антипсоріатичну дію та добре переносився. Крім того, тривале застосування цього цитокіну у хворих на псоріаз у стадії ремісії показало, що він знижує частоту рецидивів і подовжує період ремісії. Автори роботи [32] вважають, що активність IL-10 зумовлена впливом на різні клітинні популяції, включаючи антигенпрезентуючі клітини та Т-клітини (зрушення балансу типу 1/типу 2), але не шляхом прямого впливу на кератиноцити.

Автори роботи [31] досліджували вплив IL-10, який вводили підшкірно протягом 28 днів у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів з псоріатичною артропатією, а також отримували синовіальну та шкірну біопсію, магнітно-резонансні зображення суглобів і робили оцінку клінічної активності захворювання. Спостерігалося помірне, але клінічно значуще покращення показників активності захворювання шкіри, але не суглобів, із лише незначними побічними ефектами. Продукція цитокінів Т-клітинами типу 1, але не типу 2 in vitro була пригнічена за допомогою rIL-10 людини порівняно з реципієнтами плацебо. Подібним чином, продукція монокіну in vitro було знижено, тоді як рівні розчинного TNFRII у сироватці крові були підвищені, що вказує на пригнічення функції моноцитів. Зниження інфільтрації Т-клітин і макрофагів у синовіальних тканинах супроводжувалося зниженням експресії Р-селектину. Крім того, спостерігалося покращення на зображеннях магнітно-резонансної томографії. Разом ці дані демонструють, що короткий курс IL-10 модулює імунні відповіді in vivo шляхом різноманітних впливів на активацію ендотелію, рекрутинг лейкоцитів і ефекторну функцію. Такі біологічні зміни можуть призвести до клінічно значущого поліпшення активності захворювання [31].

Хіміон Л.В., Бойко А.В. [4] виявили значну вираженість атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит, порівняно з пацієнтами із псоріазом

та особами контрольної групи, що може підтверджувати патогенетичний зв'язок хронічного автоімунного запального процесу з атерогенезом. Встановлено більшу вираженість атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит порівняно з пацієнтами із псоріазом та особами контрольної групи. Так, найвищі рівні С-реактивного білка, фібриногену, IL-10, сечової кислоти, найбільша товщина комплексу інтима-медіа, частота атеросклеротичних бляшок були виявлені у пацієнтів з групи хворих на псоріатичний артрит, що може підтверджувати патогенетичний зв'язок хронічного автоімунного запального процесу з атерогенезом. В роботі зроблено висновок, що у розвитку атеросклеротичного процесу в пацієнтів з псоріатичним артритом, крім традиційних факторів ризику, важливу роль відіграють як імунозапальні фактори, так і додаткові фактори ризику.

Таким чином, IL-10 відіграє певну роль у патогенезі псоріазу, пригнічуючи утворення антиген-індукованих лімфоцитів Th1, а також продукцію прозапальних цитокінів. Крім того, IL-10 посилює адаптивні здібності регуляторних Т-клітин. Точний перебіг патогенетичного каскаду при псоріазі ще до кінця не вивчений. Тим не менш, загальновизнано, що медіатори клітин імунної системи є важливими факторами розвитку та підтримки псоріатичних уражень [6, 22]. Підвищений рівень експресії IL-17A та IL-23R, знижена експресія IL-10 у шкірі хворих на псоріаз та позитивна кореляція між IL-23A та індексом PASI, свідчать про те, що IL-17A, IL- 23 та IL-10 можуть бути важливими факторами в патогенезі псоріазу та можуть бути використані у таргетній терапії дерматозу.

Хемокін IL-8 – сильний хемоаттрактант для поліморфноядерних лейкоцитів, його рівень значно підвищується при псоріазі. Це збільшення може бути результатом впливу IL-1 на кератиноцити, які й син-тезують IL-8. Основним ефектом IL-8 є індукція інфільтрації епідермісу поліморфноядерними лейкоцитами. Однак неможна сказати, що IL-8 відіграє унікальну роль в патогенезі псоріазу, оскільки його рівень також підвищен й при інших дерматозах [9]. Секреція IL-8, що є хемоаттрактантом для нейтрофільних лейкоцитів, викликає накопичення цих клітин в ділянці псоріатичних висипань і утворення мікроабсцесів Мунро [25]. В свою чергу IL-22 і IL-17 викликають гіперпроліферацію і порушення диференціювання кератиноцитів, що призводить до розвитку гіперплазії епідермісу, агранульозу і гіперпаракератозу [20]. Тоді як IL-17 сприяє експресії більшості хемокінів, які залучають у вогнище запалення Т-лімфоцити, моноцити і дендритні клітини.

В останній час дослідники відмічають важливу роль гомеостатичного фактору IL-7 в патогенезі автоімунних захворювань. Пряма дія IL-7 на Т-лімфоцити сприяє продукції переважно цитокінів Th1- и Th17-типу [57]. Він опосередкує Т-залежну активацію макрофагів, дендритних клітин та В-клітин, що супроводжується збільшенням експресії диференцуючих факторів, хемокінів, адгезивних та костимуляторних молекул, катаболічних ферментів [19]. Крім того, припускають, що IL-7 може забезпечувати високу тривалість життя аутореактивных клонів Т-клітин й призводить до хронізації аутоімунного запалення.

В патогенезі псоріазу певна роль належить IL-6 – плейотропному прозапальному цитокіну, який синтезується Т-лімфоцитами у великій кількості у відповідь на системне запалення. IL-6 виробляється в місці запалення і відіграє ключову роль у відповіді гострої фази, що визначається різними клінічними та біологічними особливостями, такими як продукція білків гострої фази. IL-6 викликає не тільки реакції гострої фази, але також розвиток специфічних клітинних і гуморальних імунних відповідей, включаючи кінцеву стадію диференціювання В-клітин, секрецію імуноглобулінів та активацію Т-клітин [21]. Основним стимулом переходу від гострої фази до фази хронічного запалення є залучення моноцитів до області запалення [29]. IL-6 у поєднанні з його розчинним рецептором sIL-6Rα сприяє переходу від гострого до хронічного запалення шляхом зміни природи лейкоцитарного інфільтрату від поліморфноядерних нейтрофілів до моноцитів і макрофагів. Крім того, IL-6 виявляє стимулюючу дію на Т- і В-клітини, таким чином сприяючи хронічним запальним реакціям. Сучасні стратегії профілактики та терапії хронічних запальних захворювань спрямовані, поміж інших моделей, у тому числі, й на таргетування IL-6 та передачу сигналів IL-6 [21].

На початку гострого запалення IL-6 опосередковує реакції гострої фази. Коли його активність як прозапального цитокіну зберігається, гостре запалення перетворюється на хронічне. При хронічному запаленні IL-6 відіграє шкідливу роль, сприяючи накопиченню мононуклеарних клітин у місці пошкодження через постійну секрецію MCP-1, ангіопроліферацію та антиапоптотичні функції на Т-клітинах [11]. Це може збільшити рівень IL-6 у сироватці крові та створити основу для стадії посилення хронічної запальної проліферації. Плазмоцитоз і гіперплазія синовіальних клітин у суглобах пацієнтів з ревматоїдним артритом є типовим прикладом хронічної запальної проліферації. При автоімунних захворюваннях IL-6 не тільки підтримує запалення, але й модифікує імунну відповідь.

Вміст IL-6 підвищується при псоріазі як на рівні мРНК, так і на рівні синтезу білка [35]. Плейотропні ефекти цього цитокіну включають стимуляцію гіперплазії епідермальних кератиноцитів, а також сприяють диференціації Т-лімфоцитів, що продукують IL-17, одночасно пригнічуючи диференціацію Treg [39]. Високі рівні IL-6, присутні в ураженій шкірі, в основному походять від двох популяцій клітин, які знаходяться в тісному контакті з Т-клітинами, які мігрують у псоріатичні ураження, а саме CD11c+ дермальних дендритних клітин і CD31+ ендотеліальних клітин. Близькість цих клітин до Т-клітин, що потрапляють у шкіру з кровоносних судин, ймовірно, призводить до початкової індукції IL-6. Додатковий рівень IL-6, що виробляється тканинними макрофагами, Т-клітинами та кератиноцитами, призводить до сильної індукції pStat3 у популяції Т-клітин пам'яті. В роботі [26] показано, що надлишкова експресія pStat3 у клітинах епідермісу призводить до розвитку фенотипу псоріазу у мишей, що свідчить про певну роль активованого Stat3 у патогенезі цього захворювання.

На додаток до високого рівня експресії в уражених ділянках шкірі при псоріазі, IL-6 також підвищений у сироватці крові [36]. Зв'язування ліганду рецептором IL-6

активує численні сигнальні шляхи, включаючи фосфорилювання STAT3, STAT1 і Ras/ERK [49].

Подовжена передача сигналу pStat3 в Т-клітинах може сприяти нестримній активації Т-клітин, а також індукувати аутокринну експресію Stat3, створюючи механізм прямого зв'язку, за допомогою якого IL-6 може сприяти хронічній активації Teff і втраті контролю Treg [54]. Враховуючи високі рівні IL-6 в ураженій шкірі при псоріазі, дисфункція взаємодії Teff-Treg може бути опосередкована передачею сигналів до Teff або Treg.

Gabay C. [21] показано, що при псоріазі рівень IL-6 помітно підвищений і найбільш сильно експресується CD31+ ендотеліальними клітинами та CD11c+ дермальними дендритними клітинами в ураженій шкірі. Зроблено припущення, що вплив високого рівня IL-6 на ділянку шкіри, яка зазнала ураження, може призвести до ослаблення функції Treg, що спостерігається у пацієнтів з псоріазом. Виявлено, що IL-6, але не інші Stat3-активуючі цитокіни, був необхідним і достатнім для зворотного пригнічення Т-клітин людини Treg у моделі in vitro з використанням активованих дендритних клітин як джерела IL-6. Експресія IL-6Rα та gp130 була значно підвищена в псоріатичних ефекторних Т-клітинах порівняно з нормальним контролем. Загалом експресія IL-6Rα на Treg перевищувала експресію Teff, і обидві популяції фосфорилювали STAT3 у відповідь на IL-6.

Фосфорилювання STAT3 Т-клітин сприяє Th17-диференціюванню. Ідентифіковано клітини в ділянках ураження, які коекспресують CD3, IL-17 та IL-6, що вказує на те, що клітини Th17 присутні in vivo в популяції Tmem/eff і сприяють IL-6-опосередкованої стійкості до Treg пригнічення. У сукупності Т-лімфоцити, що потрапляють до ушкодженої шкіри при псоріазі, стикаються з високим вмістом IL-6 з ендотеліальних клітин, дендритних клітин і клітин Th17, що дозволяє Т-клітинам шкіри уникнути пригнічення Treg [30]. Отже, націлювання на сигнальні шляхи IL-6 при псоріазі може відновити баланс ефекторної активності Treg/Teff і полегшити перебіг псоріазу.

Таким чином, не можна пояснити імунопатогенез псоріазу активацією чи інгібуванням якогось одного з цитокінових шляхів. Процеси, які при псоріазі супроводжуються патологічними змінами в лімфоцитах, нейтрофілах, кератиноцитах, ендотеліальних та інших клітинах, індукуються комбінованими ефектами багатьох цитокінів, хемокінів та інших медіаторів запалення. Не виключено, що дисбаланс в системі про- та протизапальних цитокінів системного та місцевого генезу може грати ключову роль в цій патології.

Література

1. Белозоров А.П. Инфламмосомы и их роль в патологии. *Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна.* 2014. Вип. 21, No. 1112. С. 25–30.
2. Возняк І.Я., Сизон О.О. Аналіз особливостей низки цитокінових та імуноморфологічних змін у хворих на псоріаз. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2016. № 3(62). С. 9–15.
3. Сариан Е.И. Биомаркеры псориаза и коморбидных состояний. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 2. С. 43–47.
4. Хіміон Л.В., Бойко А.В. Традиційні фактори ризику та інтерлейкін-10 у розвитку запалення та атеросклерозу в хворих на псоріатичний артрит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. Т. 4. С. 136–143. https://doi.org/10.11603/1811–2471.2019.v.i4.10814.
5. A critical role of the IL-1β-IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis / Yihua Cai, Feng Xue, Chen Quan [et al.]. *Journal of investigative dermatology*. 2018. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
6. An analysis of IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A and IL-23R expression and their correlation with clinical course in patients with psoriasis / M. Kutwin, M. Migdalska-S k, E. Brzeziańska-Lasota, P. Zelga, A. Wo niacka. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. *10* (24). P. 5834. https://doi.org/10.3390/jcm10245834.
7. B cell stimulatory factor-1 / interleukin-4 mRNA is expressed by normal and transformed mast cells / M.A. Brown, J.H. Pierce, C.J. Watson [et al.]. *Cell*. 1987. Vol. 50, No. 5. P. 809–818.
8. Baliwag J., Barnes D.H, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015. Vol. 73. P. 342–350.
9. Baran W., Szepietowski J.C., Mazur G., Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2008. vol. 88. No 2. P. 113–116.
10. Bauernfeind F., Hornung V. Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome. EMBO Mol. Med. 2013. Vol. 5, No 6. P. 814–826. doi: [10.1002/emmm.201201771].
11. Blockade of interleukin-6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis in vivo / R. Atreya, J. Mudter, S. Finotto, J. Mullberg [et al.]. *Nat. Med*. 2000. Vol. 6. P. 583–588. doi:10.1038/75068.
12. Brunner T., Heusser C.H., Dahinden C.A. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J. Exp. Med*. 1993. Vol. 177, No. 3. P. 605–611.
13. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol. 18. P. 2526. https://doi.org/10.3390/ijms18122526.
14. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br.J. Dermatol*. 2014. Vol. 170, No. 1. P. 59–65.
15. Cooney L.A., Towery K., Endres J., Fox D.A. Sensitivity and resistance to regulation by IL-4 during Th17 maturation. *J Immunol*. 2011. Vol. 187 (9). P. 4440–50. doi: 10.4049/jimmunol.1002860.
16. Cytokines interleukin 4 (IL-4) and interleukin 10 (IL-10) gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in virus-induced encephalitis / Y. Yu, Y. Chen, F.L. Wang, J. Sun, H.J. Li, J.M. Liu. *Med. Sci. Monit*. 2017. Vol. 23. P.
17. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions / Y. Dombrowski, M. Peric, S. Koglin [et al.] *Sci. Transl. Med*. 2011. Vol. 3, No. 82. P. 82ra38. doi:[10.1126/scitranslmed.3002001].
18. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin, K. Reich, G. Glaeske [et al.]. *Acta Derm. Venereol.* 2010. Vol. 90. P. 147–151. https://doi.org/10.2340/00015555–0770.
19. Corfe S.A., Paige C.J. The many roles of IL-7 in B cell development; Mediator of survival, proliferation and differentiation. *Seminars in Immunology*. 2012. Vol. 24. P. 198–208.
20. Cosmi L, Liotta F, Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014. Vol. 164 (3). P. 171–7.
21. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy*. 2006. Vol. 8, P. 3.
22. Griffiths C.E. M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N. W.N. Psoriasis. *Lancet.* 2021. Vol. 397. P. 1301–1315.
23. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004. Jan. Vol. 135(1)/ P. 1–8. doi: 10.1111/j.1365–2249.2004.02310.x. PMID: 14678257; PMCID: PMC1808928.
24. Hahn M., Ghoreschi K. The role of IL-4 in psoriasis. Exp. Rev. *Clin. Immun*. 2017. Vol. 13, No. 3. P. 171–173. doi.org/10.1080/1744666X.2017.1279054.
25. Hsu HC, Yang P, Wang J. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008. No 9. P. 166–75.

References

1. Belozorov A.P. Inflammosomy i ih rol' v patologii (Inflammosomes and their role in pathology) Visnik HNU im. V.N. Karazina. 2014; 21(1112): 25–30 [In Ukr.].
2. Vozniak I. Ia., Syzon O.O. Analiz osoblyvostei nyzky tsytokinovykh ta imunomorfolohichnykh zmin u khvorykh na psoriaz (Analysis of features of a number of cytokine and immunomorphological changes in patients with psoriasis). Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. 2016; 3(62): 9–15[In Ukr.].
3. Sarian E.I. Biomarkery psoriaza i komorbidnyh sostoyanij (Biomarkers of psoriasis and comorbid conditions). Dermatologiya i venerologiya. 2018; 2: 43–47[In Ukr.].
4. Khimion L.V., Boiko A.V. Tradytsiini faktory ryzyku ta interleikin-10 u rozvytku zapalennia ta aterosklerozu v khvorykh na psoriatychnyi artryt (Traditional risk factors and interleukin-10 in the development of inflammation and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis) Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2019; T. 4: 136–143. https://doi.org/10.11603/1811–2471.2019.v.i4.10814 [In Ukr.].
5. Yihua Cai, Feng Xue, Chen Quan [et al.]. A critical role of the IL-1β-IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis. *Journal of investigative dermatology*. 2018. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
6. Kutwin M., Migdalska-S k M., Brzeziańska-Lasota E., Zelga P., Wo niacka A. An analysis of IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A and IL-23R expression and their correlation with clinical course in patients with psoriasis. *J. Clin. Med.* 2021; *10* (24): 5834. https://doi.org/10.3390/jcm10245834.
7. M.A. Brown, J.H. Pierce, C.J. Watson [et al.]. B cell stimulatory factor-1 / interleukin-4 mRNA is expressed by normal and transformed mast cells. *Cell*. 1987; 50(5): 809–818.
8. Baliwag J., Barnes D.H, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015; 73: 342–350.
9. Baran W., Szepietowski J.C., Mazur G., Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88(2): 113–116.
10. Bauernfeind F., Hornung V. Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome. EMBO Mol. Med. 2013; 5 (6): 814–826. doi: [10.1002/emmm.201201771].
11. Atreya R., Mudter J., Finotto S., Mullberg J. [et al.]. Blockade of interleukin-6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis in vivo. *Nat. Med*. 2000; 6: 583–588. doi:10.1038/75068.
12. Brunner T., Heusser C.H., Dahinden C.A. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J. Exp. Med*. 1993; 177 (3): 605–611.
13. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18: 2526. https://doi.org/10.3390/ijms18122526.
14. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br.J. Dermatol*. 2014; 170(1): 59–65.
15. Cooney L.A., Towery K., Endres J., Fox D.A. Sensitivity and resistance to regulation by IL-4 during Th17 maturation. *J Immunol*. 2011; 187 (9): 4440–50. doi: 10.4049/jimmunol.1002860.
16. Chen Y. Yu, Y., Wang F.L., Sun J., Li H.J., Liu J.M. Cytokines interleukin 4 (IL-4) and interleukin 10 (IL-10) gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in virus-induced encephalitis. *Med. Sci. Monit*. 2017; 23.
17. Dombrowski Y., Peric M., Koglin S. [et al.]. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci. Transl. Med*. 2011; 3 (82): 82ra38. doi:[10.1126/scitranslmed.3002001].
18. Augustin M., Reich K., Glaeske G. [et al.]. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm. Venereol*. 2010; 90: 147–151. https://doi.org/10.2340/00015555–0770.
19. Corfe S.A., Paige C.J. The many roles of IL-7 in B cell development; Mediator of survival, proliferation and differentiation. *Seminars in Immunology*. 2012; 24: 198–208.
20. Cosmi L, Liotta F, Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164 (3): 171–7.
21. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy*. 2006; 8: 3.
22. Griffiths C.E. M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N. W.N. Psoriasis. *Lancet.* 2021; 397: 1301–1315.
23. Gudjonsson J.E., Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol. 2004 Jan;135(1):1–8. doi: 10.1111/j.1365–2249.2004.02310.x. PMID: 14678257; PMCID: PMC1808928.
24. Hahn M., Ghoreschi K. The role of IL-4 in psoriasis. Exp. Rev. *Clin. Immun*. 2017; 13(3): 171–173. doi.org/10.1080/1744666X.2017.1279054.
25. Hsu HC, Yang P, Wang J. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008; 9: 166–75.
26. Szabo S.K., Hammerberg C., Yoshida Y., Bata-Csorgo Z. [et al.]. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both

26. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4+ and CD8+ subsets / S.K. Szabo, C. Hammerberg, Y. Yoshida, Z. Bata-Csorgo [et al.]. *J. Invest. Dermatol*. 1998. Vol. 111 (6). P. 1072–1078. doi: 10.1046/j.1523–1747.1998.00419.x. PMID: 9856819.

27. IL-4 downregulates IL-1β and IL-6 and induces GATA3 in psoriatic epidermal cells: route of action of a Th2 cytokine / A.J. Onderdijk, E.M. Baerveldt, D. Kurek, M. Kant [et al.]. *J Immunol*. 2015. Vol. 195 (4). P. 1744–1752. doi: 10.4049/jimmunol.1401740.

28. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation / R.E. Mitchell, M. Hassan, B.R. Burton, G. Britton [et al.]. *Sci. Rep*. 2017. Vol. 7, No. 1. P. 11315. doi: 10.1038/s41598–017–11803-y. PMID: 28900244; PMCID: PMC5595963.

29. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation / G. Kaplanski, V. Marin, F. Montero-Julian, A. Mantovani, C. Farnarier. *Trends Immunol*. 2003. Vol. 24. P. 25–29. doi: 10.1016/S1471–4906(02)00013–3.

30. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells / W.A. Goodman, A.D. Levine, J.V. Massari, H. Sugiyama [et al.]. *J. Immunol*. 2009. Vol. 183, No. 5. P. 3170–3176. doi: 10.4049/jimmunol.0803721. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19648274; PMCID: PMC2903207.

31. IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leukocyte effector function in patients with psoriatic arthritis / I.B. McInnes, G.G. Illei, C.L. Danning, C.H. Yarboro [et al.]. *J Immunol*. 2001. Vol. 167 (7). P. 4075–4082. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.4075.

32. IL-10 implications in psoriasis / A.A. Al-Robaee, A.A. Al-Zolibani, Y.A. Al-Shobili, A. Kazamel [et al.]. *Int. J. Health Sci*. 2008. Vol. 2 (1). P. 53–58. PMID: 21475472; PMCID: PMC3068725.

33. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach / K. Asadullah, W. Sterry, K. Stephanek, D. Jasulaitis D [et al.]. *J. Clin. Invest*. 1998. Vol. 101, No. 4. P. 783–794. doi: 10.1172/JCI1476. PMID: 9466973; PMCID: PMC508626.

34. Increased expression of interleukin-4 receptors on psoriatic epidermal cells / E. Prens, J. Hegmans, R.C. Lien, R. Debets [et al.]. *Am.J. Pathol*. 1996. Vol. 148, No. 5. P. 1493–1502.

35. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis / P. Neuner, A. Urbanski, F. Trautinger, A. Möller [et al.]. *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 97 (1). P. 27–33. doi: 10.1111/1523–1747.ep12477880. PMID: 2056189.

36. Increased interleukin-7 levels in the sera of psoriatic patients: lack of correlations with interleukin-6 levels and disease intensity / J.C. Szepietowski, E. Bielicka, P. Nockowski, A. Noworolska. *Clin. Exp. Dermatol*. 2000. Vol. 25 (8). P. 643–647. doi: 10.1046/j.1365–2230.2000.00727.x. PMID: 11167981.

37. Interleukin (IL)-4 is a major regulatory cytokine governing bioactive IL-12 production by mouse and human dendritic cells / H. Hochrein, M. O'Keeffe, T. Luft, S. Vandenabeele [et al.]. *J Exp. Med*. 2000. Vol. 192 (6). P. 823–833. doi: 10.1084/jem.192.6.823.

38. Iversen L., Johansen C. Inflammasomes and inflammatory caspases in skin inflammation. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2008. Vol. 8. P. 697–705. http: dx.doi.org/10.1586/14737159.8.6.697.

39. Kimura A., Naka T., Kishimoto T. IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. P. 12099–12104.

40. Langley R.G.B., Krueger G.G., Griffiths C.E.M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005. Vol. 64. P. ii18-ii23. http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.033217.

41. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol*. 2013. Vol. 13, No. 6. P. 397–411.

42. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1beta secretion. *Cytokine growth factor rev*. 2011. V. 22, No. 189. P. e95.

43. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production / T.A. Doherty, N. Khorram, S. Lund [et al.]. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013. Vol. 132, No. 1. P. 205–213.

44. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.* 2002. Vol. 10. No. 2. P. 417–426.

45. Mittal S.K., Roche P.A. Suppression of antigen presentation by IL-10. *Curr. Opin. Immunol*. 2015. Vol. 34. P. 22–27. doi: 10.1016/j.coi.2014.12.009.

46. Mizutani H., Black R., Kupper T.S. Human keratinocytes produce but do not process pro-interleukin-1 (IL-1) beta. Different strategies of IL-1 production and processing in monocytes and keratinocytes. *J. Clin. Invest*. 1991. V. 87. P. 1066e71.

47. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema / S. Eyerich, A.T. Onken, S. Weidinger, A. Franke [et al.]. N. *Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365 (3). P. 231–238. doi: 10.1056/NEJMoa1104200. PMID: 21774711.

48. Perera G.K., Meglio P. Di, Nestle F.O. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol*. 2012. Vol. 7. P. 385–422. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811–132448.

49. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation / P.C. Heinrich, I. Behrmann, S. Haan, H.M. Hermanns. *Biochem. J*. 2003. Vol. 374 (Pt 1). P. 1–20. doi: 10.1042/BJ20030407. PMID: 12773095; PMCID: PMC1223585.

50. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery / G. Galizia, M. Orditura, C. Romano, E. Lieto [et al.]. *Clin. Immunol*. 2002. Vol. 102 (2). P. 169–178. doi: 10.1006/clim.2001.5163. PMID: 11846459.

51. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors / C. Cataldi, N.L. Mari, M.B Lozovoy [et al.]. *Inflamm Res*. 2019. Vol. 68. P. 557–567.

52. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease / Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. *Curr. Opin. Immunol*. 2017. Vol. 49. P. 1–8. https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007.

53. Seasonal variation of psoriasis and its impact in the therapeutic management: a retrospective study on chinese patients / X. Zheng, Q. Wang, Y. Luo, W. Lu [et al.]. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2021 Vol. 14. P. 459–465. doi: 10.2147/CCID.S312556. PMID: 34007198; PMCID: PMC8121268.

54. STAT3- and DNA methyltransferase 1-mediated epigenetic silencing of SHP-1 tyrosine phosphatase tumor suppressor gene in malignant T lymphocytes / Q. Zhang, H.Y. Wang, M. Marzec, P.N. Raghunath [et al.]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 6948–6953.

55. The activity of caspase-1 is increased in lesional psoriatic epidermis / C. Johansen, K. Moeller, K. Kragballe, L. Iversen. *J. Invest. Dermatol*. 2007. Vol. 127. P. 2857–2864. http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700922.

56. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response / K. Uyemura, M. Yamamura, D.F. Fivenson, R.L. Modlin, B.J. Nickoloff. *J. Invest. Dermatol*. 1993. Vol. 101, No. 5. P. 701–705. doi: 10.1111/1523–1747.ep12371679. PMID: 76938254541–4548. doi: 10.12659/msm.904364. PMID: 28935853; PMCID: PMC5683680.

57. The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease / S Leung, X Liu, L Fang, X Chen, T Guo, J Zhang. *Cell Mol Immunol*. 2010 May;7(3):182–9. doi: 10.1038/cmi.2010.22. Epub 2010 Apr 12. PMID: 20383174; PMCID: PMC4002916.

58. Role of NK1.1+ T cells in a Th2 response and in immunoglobulin E production / T. Yoshimoto, A. Bendelac, C. Watson, J. Hu-Li, W.E. Paul. *Science.* 1995. Vol. 270 (5243). P. 1845–1847. doi: 10.1126/science.270.5243.1845. PMID: 8525383.

59. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis / K.H. Basavaraj, N.M. Ashok, R. Rashmi, T.K. Praveen. *Int. J. Dermatol*. 2010. Vol. 49. P. 1351–1361. https://doi.org/10.1111/j.1365–4632.2010.04570.x.

60. Tissue expression, serum and salivary levels of IL-10 in patients with head and neck squamous cell carcinoma / M. Hamzavi, A.A. Tadbir, G. Rezvani, M.J. Ashraf [et al.]. *Asian. Pac. J. Cancer Prev*. 2013. Vol. 14 (3). P. 1681–1685. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1681. PMID: 23679256.

61. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis / E.L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky, Beck L.A. [et al.]. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375 (24). P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27690741.

62. Woo Y.R., Cho D.H., Park H.J. Molecular mechanisms, and management of a cutaneous inflammatory disorder: psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, No. 12. P. 2684.

CD4+ and CD8+ subsets. *J. Invest. Dermatol*. 1998; 111 (6): 1072–1078. doi: 10.1046/j.1523–1747.1998.00419.x. PMID: 9856819.

27. Onderdijk A.J., Baerveldt E.M., Kurek D., Kant M. [et al.]. IL-4 downregulates IL-1β and IL-6 and induces GATA3 in psoriatic epidermal cells: route of action of a Th2 cytokine. *J Immunol*. 2015;195 (4): 1744–1752. doi: 10.4049/jimmunol.1401740.

28. Mitchell R.E., Hassan M., Burton B.R., Britton G. [et al.]. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 11315. doi: 10.1038/s41598–017–11803-y. PMID: 28900244; PMCID: PMC5595963.

29. Kaplanski G., Marin V., Montero-Julian F., Mantovani A., Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003; 24: 25–29. doi: 10.1016/S1471–4906(02)00013–3.

30. Goodman W.A., Levine A.D., Massari J.V., Sugiyama H. [et al.]. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J. Immunol*. 2009; 183 (5): 3170–3176. doi: 10.4049/jimmunol.0803721. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19648274; PMCID: PMC2903207.

31. McInnes I. B., Illei G.G., Danning C.L., Yarboro C.H. [et al.]. IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leukocyte effector function in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol*. 2001: 167 (7): 4075–4082. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.4075.

32. Al-Robaee A. A., Al-Zolibani A. A., Al-Shobili Y. A., Kazamel A. [et al.]. IL-10 implications in psoriasis. *Int. J. Health Sci*. 2008; 2 (1): 53–58. PMID: 21475472; PMCID: PMC3068725.

33. Asadullah K., Sterry W., Stephanek K., Jasulaitis D. [et al.]. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J. Clin. Invest*. 1998; 101 (4): 783–794. doi: 10.1172/JCI1476. PMID: 9466973; PMCID: PMC508626.

34. Prens E., Hegmans J., Lien R.C., Debets R. [et al.]. Increased expression of interleukin-4 receptors on psoriatic epidermal cells. *Am.J. Pathol*. 1996; 148(5): 1493–1502.

35. Neuner P., Urbanski A., Trautinger F., Möller A. [et al.]. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97 (1): 27–33. doi: 10.1111/1523–1747.ep12477880. PMID: 2056189.

36. Szepietowski J.C., Bielicka E., Nockowski P., Noworolska A. Increased interleukin-7 levels in the sera of psoriatic patients: lack of correlations with interleukin-6 levels and disease intensity. *Clin. Exp. Dermatol*. 2000; 25 (8): 643–647. doi: 10.1046/j.1365–2230.2000.00727.x. PMID: 11167981.

37. Hochrein H., O'Keeffe M., Luft T., Vandenabeele S. [et al.].Interleukin (IL)-4 is a major regulatory cytokine governing bioactive IL-12 production by mouse and human dendritic cells.*J Exp. Med*. 2000; 192 (6): 823–833. doi: 10.1084/jem.192.6.823.

38. Iversen L., Johansen C. Inflammasomes and inflammatory caspases in skin inflammation. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2008; 8: 697–705. http: dx.doi.org/10.1586/14737159.8.6.697.

39. Kimura A., Naka T., Kishimoto T. IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 12099–12104.

40. Langley R.G.B., Krueger G.G., Griffiths C.E.M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64: ii18-ii23. http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.033217.

41. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13(6): 397–411.

42. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1beta secretion. *Cytokine growth factor rev*. 2011; 22 (189): e95.

43. Doherty T.A., Khorram N., Lund S. [et al.]. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 132 (1): 205–213.

44. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.* 2002; 10(2): 417–426.

45. Mittal S.K., Roche P.A. Suppression of antigen presentation by IL-10. *Curr. Opin. Immunol*. 2015; 34: 22–27. doi: 10.1016/j.coi.2014.12.009.

46. Mizutani H., Black R., Kupper T.S. Human keratinocytes produce but do not process pro-interleukin-1 (IL-1) beta. Different strategies of IL-1 production and processing in monocytes and keratinocytes. *J. Clin. Invest*. 1991; 87: 1066e71.

47. Eyerich S., Onken, A.T. Weidinger S., Franke A. [et al.]. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. N. *Engl. J. Med*. 2011;. 365 (3): 231–238. doi: 10.1056/NEJMoa1104200. PMID: 21774711.

48. Perera G.K., Meglio P. Di, Nestle F.O. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol*. 2012; 7: 385–422. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811–132448.

49. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S., Hermanns H.M. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J*. 2003; 374 (Pt 1): 1–20. doi: 10.1042/BJ20030407. PMID: 12773095; PMCID: PMC1223585.

50. Galizia G., Orditura M., Romano C., Lieto E. [et al.].Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. *Clin. Immunol*. 2002; 102 (2): 169–178. doi: 10.1006/clim.2001.5163. PMID: 11846459.

51. Cataldi C., Mari N.L., Lozovoy M.B [et al.]. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. *Inflamm Res*. 2019; 68: 557–567.

52. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol*. 2017; 49: 1–8. https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007.

53. Zheng X., Wang Q., Luo Y., Lu W. [et al.].Seasonal variation of psoriasis and its impact in the therapeutic management: a retrospective study on chinese patients *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2021; 14: 459–465. doi: 10.2147/CCID.S312556. PMID: 34007198; PMCID: PMC8121268.

54. Zhang Q., Wang H.Y., Marzec M., Raghunath P.N. [et al.]. STAT3- and DNA methyltransferase 1-mediated epigenetic silencing of SHP-1 tyrosine phosphatase tumor suppressor gene in malignant T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 6948–6953.

55. Johansen C., Moeller K., Kragballe K., Iversen L. The activity of caspase-1 is increased in lesional psoriatic epidermis. *J. Invest. Dermatol*. 2007; 127: 2857–2864. http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700922.

56. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., Modlin R.L., Nickoloff B.J. 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. PMID: 76938254541–4548. doi: 10.12659/msm.904364. PMID: 28935853; PMCID: PMC5683680.

57. Leung S., Liu X., Fang L., Chen X., Guo T., Zhang J. The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease. *Cell Mol Immunol*. 2010; May;7(3):182–9. doi: 10.1038/cmi.2010.22. Epub 2010 Apr 12. PMID: 20383174; PMCID: PMC4002916.

58. Yoshimoto T., Bendelac A., Watson C., Hu-Li J., Paul W.E. Role of NK1.1+ T cells in a Th2 response and in immunoglobulin E production. *Science.* 1995; 270 (5243): 1845–1847. doi: 10.1126/science.270.5243.1845. PMID: 8525383.

59. Basavaraj K.H., Ashok N.M., Rashmi R., Praveen T.K. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 2010; 49: 1351–1361. https://doi.org/10.1111/j.1365–4632.2010.04570.x

60. Hamzavi M., Tadbir A.A., Rezvani G., Ashraf M.J. [et al.]. Tissue expression, serum and salivary levels of IL-10 in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Asian. Pac. J. Cancer Prev*. 2013; 14 (3): 1681–1685. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1681. PMID: 23679256.

61. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A. [et al.]Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (24): 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27690741.

62. Woo Y.R., Cho D.H., Park H.J. Molecular mechanisms, and management of a cutaneous inflammatory disorder: psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): 2684.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF PSORIASIS PATHOGENESIS

Kutasevych Ya.F., Sokol O.A., Kondakova H.K.
SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract. *The article presents literature data on the study of the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in psoriasis and their relationship with the activity of the dermatological pathological process. Cytokines play one of the key roles in the development and maintenance of psoriatic lesions. Processes that are accompanied by pathological changes in lymphocytes, neutrophils, keratinocytes, endothelial and other cells in psoriasis are induced by the combined effects of many cytokines, chemokines, and other mediators of inflammation. It is possible that an imbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines of systemic and local origin may play a key role in this pathology.*

Key words: *psoriasis, pathogenesis, cytokines*

Відомості про авторів

Кутасевич Яніна Францівна – *доктор мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків.*

e-*mail: otdderm@ukr.net*

ORCID ID: *https://orcid.org/0000–0001–8706–1487*

Сокол Оксана Анатоліївна – *канд. біол. наук, старший наук. співробітник лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків.*

ORCID ID: *https://orcid.org/0000–0001–9162–1416*

Кондакова Ганна Костянтинівна – *канд. біол. наук, завідувач лабораторії біохімії ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків. e-mail: anakondak@gmail.com*

ORCID ID: *https://orcid.org/0000–0002–7739–1922*