

Деякі особливості цитокинового статусу у хворих на псоріаз

Я.Ф. Кутасевич, Г.К. Кондакова, С.К. Джораєва, О.А. Сокол, З.М. Шевченко
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. Мета дослідження – оцінити вміст ІЛ-7, –4 та –17А в крові хворих на псоріаз в залежності від тяжкості захворювання.

Матеріали та методи. Була обстежена група хворих, до якої входили 47 хворих на вульгарний псоріаз; 10 хворих на артропатичний псоріаз, а також контрольна група з 15 умовно здорових осіб. В сироватці крові імуноферментним методом визначали вміст інтерлейкіну –4, –7, –17А.

Результати та висновки. У хворих із важким перебігом псоріазу (артропатичний псоріаз) спостерігається патологічна активація спадкового та набутого (Th1-, та Th17-типи) імунітету, наявна дисрегуляція синтезу прозапальних (ІЛ-17) та протизапальних (ІЛ-4) цитокінів. Виявлення порушень рівнів медіаторів імунної відповіді, які беруть участь у формуванні імунного запалення, зокрема цитокінів, у хворих на псоріаз може слугувати додатковим тестом для прогнозування клінічного перебігу цього дерматозу

Ключові слова: псоріаз, артропатичний псоріаз, інтерлейкіни.

DOI: 10.33743/2308-1066-2023-1-11-13

Вступ

Вивченню ролі та значення імунної системи при псоріазі приділяється багато уваги [2, 3]. Встановлено дисбаланс регуляторних та ефекторних імунокомпетентних клітинок як в периферичній крові, так і в зміненій та нормальній шкірі хворих на псоріаз [2]. Зміни епідермісу обумовлені продукцією каскаду прозапальних цитокінів і факторів росту імунними клітинами, що акумулюються в дермі псоріатичних висипань [2,3]. Ці медіатори запалення викликають гіперпроліферацію кератиноцитів і, як наслідок, порушення їх диференціювання. На клітинному рівні це характеризується прискореною реорганізацією кератиноцитів та скороченим клітинним циклом, крім того, змінюється процес десквамації. Після активації імунокомпетентних елементів на кератиноцитах і дендритних клітинах, відбувається активація Т-лімфоцитів, які мігрують в шкіру [2, 5, 6].

Деякі дослідники вважають, що локальний запальний процес в шкірі підтримується діяльністю резидентних клітин пам'яті (Т_{ГМ}) [13]. Т_{ГМ} можуть ініціювати каскад запальних реакцій, що призводить до розвитку висипу в одних та тих же локалізаціях. Gaide и соавт. [6] встановили, що резидентні клітини пам'яті мають загальне походження з центральними клітинами пам'яті (Т_{СМ}), що вказує на можливість репопуляції пулу резидентних клітин пам'яті шкіри за кошт центральних Т-клітин пам'яті [1, 6].

В останній час дослідники відмічають важливу роль гомеостатичного фактора інтерлейкіну-7 (ІЛ-7) в патогенезі аутоімунних захворювань. Показано, що ІЛ-7 є одним з найважливіших регуляторних цитокінів імунної системи [7, 11]. Він чинить значний вплив на розвиток, проліферацію і активацію імунних клітин, однак не належить до класичних цитокінів-активаторів, як, наприклад, ІЛ-2, оскільки багато типів клітин потребують його присутності майже на всіх стадіях розвитку [7]. Виживання, підтримка, гомеостатична проліферація

Т-клітин забезпечується ІЛ-7, причому в більшому ступені від нього залежать наївні CD4⁺-лімфоцити, CD4⁺центральні (Т_{СМ}) та ефекторні (Т_{ЕМ}) клітини пам'яті [8, 10]. Пряма дія ІЛ-7 на Т-лімфоцити сприяє продукції переважно цитокінів Th1- і Th17-типу [2]. Він опосередкує Т-залежну активацію макрофагів, дендритних клітин та В-клітин, що супроводжується збільшенням експресії факторів диференцировки, хемокінів, адгезивних та костимуляторних молекул, катаболічних ферментів. Крім того, є припущення, що ІЛ-7 може забезпечувати високу тривалість життя аутореактивних клонів Т-клітин, що призводить до хронізації аутоімунного запалення [15].

Мета дослідження – оцінити вміст ІЛ-7, –4 та –17А в крові хворих на псоріаз в залежності від тяжкості захворювання

Матеріали та методи

Була обстежена група хворих, до якої входили 47 хворих на вульгарний псоріаз; 10 хворих на артропатичний псоріаз, а також контрольна група з 15 умовно здорових осіб. Вік хворих та осіб контрольної групи був від 18 до 64 років. Хворі були обстежені при направленні на стаціонарне лікування до відділення дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Визначення рівня ІЛ-7 проведено за допомогою імуноферментного методу (ELISA) з використанням наборів «Elabscience Biotechnology inc» (США). Визначення рівнів ІЛ-4 та ІЛ-17А у сироватці крові хворих та практично здорових осіб проведено за допомогою імуноферментного методу (ELISA) з використанням наборів «Human IL-4 ELISE Kit» (Fine Biotech., Китай) та «Human IL-17A ELISE Kit» (Fine Biotech., Китай), відповідно до інструкції компанії-виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено із застосуванням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінено правильність

розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів. Перевірку гіпотез щодо рівності середніх тенденцій концентрації інтерлейкінів IL-4, IL-7 та IL-17A в контрольній групі та у групах хворих проводили за допомогою критерію U Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні, що використовується у випадку множинних порівнянь декількох груп. Для описової статистики центральних тенденцій та величини варіації були використані медіана (Me) та нижній (LQ) і верхній (UQ) квартилі розподілу. Результати вважали достовірними при $p < 0,01$.

Всі розрахунки проводились з використанням програми Microsoft Excel (Office 365).

Результати та їх обговорення

В результаті проведено дослідження встановлено, що у хворих на псоріаз вміст IL-7 в сироватці крові в 4,4 рази вище ніж у контрольній групі, а у хворих на артропатичний псоріаз – в 8,7 рази вище ($p = 0,0004$). При цьому вміст IL-7 при тяжкому перебігу псоріазу в 2 рази вище, ніж при неускладнених формах дерматозу (табл. 1).

При дослідженні вмісту IL-4 в сироватці крові було виявлено його вірогідне підвищення в обох обстежених групах хворих відносно контрольної групи (табл. 2), але не було виявлено залежності між вмістом цього інтерлейкіну та тяжкістю захворювання.

IL-4 – це мультифункціональний протизапальний цитокін групи інтерлейкінів, регулює ріст та диференціацію В-лімфоцитів, а також процеси біосинтезу і секреції антитіл. Він продукується активованими Т-лімфоцитами (Th2-клітинами, або Т-хелперами II типу), тучними клітинами, еозинофілами і базофілами, відіграє важливу роль як медіатор і модулятор імунної та запальної відповіді, маючи імносупресивну спрямованість дії [9].

Виявлені зміни вмісту IL-4 свідчать про перебіг запального процесу зі стимуляцією клітинної, гуморальної та місцевої ланок захисту. На думку ряду дослідників, підвищення вмісту інтерлейкіну-4 носить компенсаторний, контррегуляторний характер щодо протизапальних цитокінів, і рівень його продукції виступає в якості фактора, що стабілізує перебіг захворювання.

Аналізуючи результати проведеного дослідження виявлено достовірно більш високий вміст IL-17 в сироватці крові у всіх хворих: у хворих на вульгарний псоріаз вміст IL-17A в сироватці крові в 9 разів вище, ніж у контрольній групі, а в групі хворих на артропатичний псоріаз цей показник перевищує не тільки показники контрольної групи, а й значення, отримані у хворих на вульгарний псоріаз – вони вищі у 2,7 рази (табл. 3), що може свідчити про більш виражений прозапальний зсув імунорегуляторних процесів і активації запалення при важких клінічних формах псоріазу.

Більшість дослідників вважає, що в патогенезі псоріазу ключову роль відіграє IL-17. Мішенями для IL-17 є кератиноцити, синовіоцити, фібробласти, епітеліальні клітини, активація цих клітин індукує синтез цитокінів, що підсилює рекрутування Th17-клітин і нейтрофілів в зону запалення [2, 3]. Звертають на себе увагу результати однонаправленого підвищення вмісту IL-7 та IL-17A в крові хворих на артропатичний псоріаз порівняно із показниками в групі хворих

Таблиця 1. Рівень IL-7 (пг/мл) в сироватці крові хворих на вульгарний та артропатичний псоріаз (Me [LQ; UQ])

Контрольна група	Псоріаз	U	p
7,3 [5,15; 10,95]	31,95 [16,6; 148,35]	21	1,97×10 ^{-6*}

Контрольна група	Артропатичний псоріаз	U	p
7,3 [5,15; 10,95]	63,6 [13,35; 153,275]	8,5	0,0004*

Псоріаз	Артропатичний псоріаз	U	p
31,95 [16,6; 148,35]	63,6 [13,35; 153,275]	177	0,58

Примітка: дані представлені як Me [LQ; UQ]; U – вибірковий критерій Манна-Уїтні; * – $p < 0,01$

Таблиця 2. Рівень IL-4 (пг/мл) в сироватці крові хворих на вульгарний та артропатичний псоріаз (Me [LQ; UQ])

Контрольна група	Псоріаз	U	p
3,8 [1,4; 6,3]	17,51 [9,11; 39,07]	54	1,55×10 ^{-6*}

Контрольна група	Артропатичний псоріаз	U	p
3,8 [1,4; 6,3]	19,31 [15,44; 42,28]	4	0,00015*

Псоріаз	Артропатичний псоріаз	U	p
17,51 [9,11; 39,07]	19,31 [15,44; 42,28]	229	0,73

Примітка: дані представлені як Me [LQ; UQ]; U – вибірковий критерій Манна-Уїтні; * – $p < 0,01$

Таблиця 3. Рівень IL-17A (пг/мл) в сироватці крові хворих на вульгарний та артропатичний псоріаз (Me [LQ; UQ])

Контрольна група	Псоріаз	U	p
10,5 [7,87; 19,3]	98,05 [54,6; 145,92]	5,5	5,48×10 ^{-9*}

Контрольна група	Артропатичний псоріаз	U	p
10,5 [7,87; 19,3]	261,4 [132,8; 315,2]	0	5,73×10 ^{-7*}

Псоріаз	Артропатичний псоріаз	U	p
98,05 [54,6; 145,92]	261,4 [132,8; 315,2]	374	1,99

Примітка: дані представлені як Me [LQ; UQ]; U – вибірковий критерій Манна-Уїтні; * – $p < 0,01$

на вульгарний псоріаз (в 2 та 2,5 рази, відповідно). Існує думка, що при нерегульованій експресії IL-7 виступає в якості сильного посередника в імунопатологічних реакціях, викликає значну активацію Т-клітин та напрацювання прозапальних цитокінів. В роботах [10, 14] показано, що IL-7 *in vitro* сприяв підвищенню вмісту IL-17+ CD4+ центральних та ефекторних клітин пам'яті у хворих на вульгарний псоріаз, що вказує на причетність IL-7 до індукції вказаних процесів при захворюванні на псоріаз.

Висновок

Таким чином, у хворих із важким перебігом псоріазу (артропатичний псоріаз) спотерігається патологічна активація спадкового та набутого (Th1-, та Th17-типи) імунітету, наявна дисрегуляція синтезу прозапальних (IL-17) та протизапальних (IL-4) цитокінів. Виявлення порушень рівнів медіаторів імунної відповіді, які беруть участь у формуванні імунного запалення, зокрема цитокінів, у хворих на псоріаз може слугувати додатковим тестом для прогнозування клінічного перебігу цього дерматозу.

Список літератури

1. Белозоров А.П. Аутовоспалительные механизмы, связанные с кератиноцитами, и их роль в патогенезе пустулезных поражений кожи. Аутовоспалительные болезни кератинизации (обзор литературы). *Дерматология та венерология*. 2018. № 3. С. 8–11.
2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунітопатогенезі псоріазу. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019. № 19(1). С. 109–114. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.1.109>.
3. Кутасевич Я.Ф., Сокол О.А., Кондакова Г.К. Імунологічні механізми патогенезу псоріазу. *Дерматология та венерология*. 2022. № 1–2. С. 7–13. <https://doi.org/10.33743/2308-1066-2022-1-2-7-13>
4. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. P. 2526. <https://doi.org/10.3390/ijms18122526>
5. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170, No. 1. P. 59–65
6. Common clonal origin of central and resident memory T cells following skin immunization / O. Gaide, R.O. Emerson, Jiang X. et al. *Nature Medicine*. 2015. Vol. 21. N6. <https://doi.org/10.1038/nm.3860>
7. Effect of recombinant human interleukin-7 on *Pseudomonas aeruginosa* wound infection / S.M. Grigorseva, D.B. Starosyla, S. Rybalko et al. *Ukr. Biochem. J.* 2019. Vol. 91. N5. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.05.007>
8. Interleukin 7 Regulates the Survival and Generation of Memory CD4 / R.M. Kondrack, J. Harbertson, J.T. Tan, et al. *Cells. J Exp Med.* 2003. Vol. 198, N12. P. 1797–1806.
9. Interleukin-4: a cytokine to remember / S.P. Gadani, J.C. Cronk, G.T. Norris, et al. *Journal of Immunology*. 2012. Vol. 189. N9. P. 4213–4219
10. Kolerova A, Blinova E, Kozlov V. The effect of IL-7 receptor blockade on the production of interleukin-4 and interferon-gamma by central and effector CD4 (+) memory cells under normal and inflammatory conditions in vitro. *EAACI Digital Congress. 2020. Abstract. Allergy*, 75. P. 5–99.
11. Modulation of peripheral T-cell function by interleukin-7 in rheumatoid arthritis / S.M. Churchman, J.J. El-Jawhari, A.N. Burska, et al. *Arthritis Res Ther.* 2014. Vol. 16. N6. P. 511–524.
12. Patil N.K., Bohannon J.K., Sherwood E.R. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacology Research*. 2016. Vol. 1. N. 25, 111. P. 688–702.
13. Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J., Lowes M.A., Krueger J.G. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol.* 2011. Feb; Vol. 131. N2. P. 391–400.
14. The influence of IL-7 on CD5 expression in CD4+ central and effector memory cells in norm and inflammatory model in vitro / E.A. Blinova, A.V. Kolerova, V.E. Balyasnikov, et al. *Eur. J. Immunol.* 2019. Vol. 49 (Suppl. 4). P. 12.
15. Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus / S. Hanabuchi, T. Ito, W.R. Park, et al. *J Immunol.* 2010. Mar 15. Vol. 184. N6. P. 2999–3007.

References

1. Belozorov A.P. Autovospalitel'ny'e mekhanizmy', svyazanny'e s keratinocytami, i ikh rol' v patogeneze pustulezny'kh porazhenij kozhi. Autovospalitel'ny'e bolezni keratinizacii (obzor literatury) [Autoinflammatory mechanisms associated with keratinocytes and their role in the pathogenesis of pustular skin lesions. Autoinflammatory keratinization diseases (literature review)]. *Dermatologi'ya ta venerologi'ya*. 2018; 3: 8–11.
2. Yemchenko Ya.O. Rol lokalnoho zapalennia v imunopatogenezi psoriazu [Role of local inflammation in the immunopathogenesis of psoriasis]. *Aktualni problemy suchasnoi medycyny: Visnyk Ukrain'skoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2019;19(1):109–114. <https://doi.org/10.31718>
3. Kutasevych Ya.F., Sokol O.A., Kondakova H.K. Imunolohichni mekhanizmy patogenezu psoriazu. *Dermatolohiia ta venerolohiia [Immunological mechanisms of pathogenesis of psoriasis]*. 2022;1-2:7–13. <https://doi.org/10.33743/2308-1066-2022-1-2-7-13>.
4. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2526. <https://doi.org/10.3390/ijms18122526>
5. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014;170 (1):59–65
6. Common clonal origin of central and resident memory T cells following skin immunization / O. Gaide, R.O. Emerson, X Jiang, et al. *Nature Medicine*. 2015; 21 (6). <https://doi.org/10.1038/nm.3860>
7. Grigorseva S.M., Starosyla D.B., Rybalko S. et al. Effect of recombinant human interleukin-7 on *Pseudomonas aeruginosa* wound infection. *Ukr. Biochem. J.* 2019;91 (5). doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.05.007>
8. Kondrack R.M., Harbertson J., Tan J.T., et al. Interleukin 7 Regulates the Survival and Generation of Memory CD4. *Cells. J Exp Med.* 2003;198 (12): 1797–1806.
9. Gadani S.P., Cronk J.C., Norris G.T., et al. Interleukin-4: a cytokine to remember. *Journal of Immunology*. 2012;189 (9): 4213–4219
10. Kolerova A., Blinova E., Kozlov V. The effect of IL-7 receptor blockade on the production of interleukin-4 and interferon-gamma by central and effector CD4 (+) memory cells under normal and inflammatory conditions in vitro. *EAACI Digital Congress. 2020*; 75: 5–99.
11. Churchman S.M., El-Jawhari J.J., Burska A.N., et al. Modulation of peripheral T-cell function by interleukin-7 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (6): 511–524.
12. Patil N.K., Bohannon J.K., Sherwood E.R. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacology Research*. 2016; 1 (25) 111: 688–702.
13. Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J., Lowes M.A., Krueger J.G. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes *J Invest Dermatol.* 2011;131 (2): 391–400.
14. Blinova E., Kolerova A., Balyasnikov V.E., et al. The influence of IL-7 on CD5 expression in CD4+ central and effector memory cells in norm and inflammatory model in vitro. *Eur. J. Immunol.* 2019; 49 (Suppl. 4): 12.
15. Hanabuchi S., Ito T., Park W.R., et al. Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus. *J Immunol.* 2010; 184 (6): 2999–3007.

SOME FEATURES OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Kutasevych Ya.F., Kondakova G.K., Dzhoraeva S.K., Sokol O.A., Shevchenko Z.M.
SE «Institute of Dermatology and Venereology of the NAMS of Ukraine»

Abstract. The purpose of the study is to evaluate the content of IL-7, –4 and –17A in the blood of patients with psoriasis, depending on the severity of the disease.

Materials and methods. A group of patients was examined, which included 47 patients with vulgar psoriasis; 10 patients with arthropathic psoriasis, as well as a control group of 15 conditionally healthy individuals. The content of interleukin –4, –7, –17A was determined in blood serum by the immunoenzymatic method.

Results and conclusions. In patients with a severe course of psoriasis (arthropathic psoriasis), pathological activation of hereditary and acquired (Th1- and Th17-types) immunity is observed, there is a dysregulation of the synthesis of pro-inflammatory (IL-17) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines. Detection of disturbances in the levels of mediators of the immune response, which are involved in the formation of immune inflammation, in particular cytokines, in patients with psoriasis can serve as an additional test for predicting the clinical course of this dermatosis.

Keywords: psoriasis, arthropathic psoriasis, interleukins.

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>

Кондакова Ганна Костянтинівна – кандидат біол. наук, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків, email: anakondak17@gmail.com.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-1922>

Джораєва Світлана Кар'ягдівна – доктор мед. наук., старший дослідник, завідувачка лабораторноекспериментального відділу ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків, dzhoraevasvetlana@gmail.com.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-5474>

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>

Шевченко Зоя Михайлівна – молодший науковий співробітник лабораторії алергології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0492-5348>