

А.Э. Карамова<sup>1</sup>, А.А. Воронцова<sup>1</sup>, О.А. Образцова<sup>1</sup>,  
Е.Р. Никонорова<sup>2</sup>, А.А. Никоноров<sup>1</sup>,  
Д.Г. Дерябин<sup>1</sup>, А.А. Кубанов<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), Москва, Российская Федерация

# Цитокины крови при псориазе: связь с клиническими индексами тяжести заболевания и наличием псориатического артрита

**Обоснование.** Патогенез псориаза связан с дисрегуляцией иммунной системы и воспалением, что проявляется существенными сдвигами цитокинового профиля пациентов. Данный факт может быть использован для мониторинга течения заболевания и его лечения, однако результаты настоящих исследований недостаточны, иногда противоречивы и требуют более углубленного анализа.

**Цель исследования** — выявление клинико-лабораторных соответствий между цитокиновыми профилями, клиническими индексами тяжести псориаза и наличием псориатического артрита (ПсА). **Методы.** Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированные клинические индексы — PASI, BSA, sPGA. Степень тяжести псориаза оценивали как среднюю при  $10 \leq \text{PASI} < 20$ , sPGA — 2–3, как тяжелую — при  $\text{PASI} \geq 20$ , sPGA — 4–5. Определение уровня цитокинов в плазме крови больных проводилось методом мультиплексного иммунологического анализа с использованием технологии xMAP. Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio for MacOS и языка программирования R. **Результаты.** В исследование включено 113 больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести. В соответствии со значениями PASI среднетяжелая степень псориаза констатирована у 55 (48,7%) пациентов и тяжелая — у 58 (51,3%) пациентов. ПсА был диагностирован у 41 (36,3%) пациента. При оценке уровней цитокинов плазмы крови в зависимости от степени тяжести заболевания выявлены различия в уровнях ИЛ-12, ИЛ-20 и ИЛ-22. Показаны статистически значимые различия в уровне ИЛ-6 между группами пациентов с и без ПсА. Выявлены две независимые цитокиновые сети, представленные кластером цитокинов ИЛ1 $\beta$ –ФНО $\alpha$ –ИЛ-17А, ИЛ-22 и ИЛ-20, связанным с клиническими индексами тяжести псориаза, и кластером ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, не связанным со степенью тяжести псориаза. **Заключение.** Результаты проведенного исследования впервые описывают структуру цитокиновых сетей, связанных с формированием системного воспаления при псориазе, а также характеризуют основные эффекторные цитокины, определяющие выраженность воспалительной реакции в коже и развитие ПсА.

**Ключевые слова:** псориаз, цитокины крови, цитокиновая сеть, псориатический артрит

**Для цитирования:** Карамова А.Э., Воронцова А.А., Образцова О.А., Никонорова Е.Р., Никоноров А.А., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Цитокины крови при псориазе: связь с клиническими индексами тяжести заболевания и наличием псориатического артрита. Вестник РАМН. 2023;78(4):281–288. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8808>

## Обоснование

Согласно современным представлениям псориаз — иммуноопосредованное заболевание, в возникновение и развитие которого вовлечены кератиноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, дендритные и тучные клетки, взаимодействующие друг с другом посредством широкого спектра цитокиновых сигналов [1]. Существует четкое понимание механизма, вплоть до молекулярного уровня, относительно того, какие цитокины участвуют в патогенезе псориаза [2]. Подтверждена роль ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-22, TRF $\beta$ 1-, Th17- и Th22-клеток в патогенезе псориаза [3]. Более того, сформулирована концепция псориаза как заболевания, управляемого ИЛ-17А [4]. При этом показано, что семейство ИЛ-17 само по себе вызывает только умеренные клеточные ответы, но в то же время проявляет высокую способность к синергизму с другими воспалительными стимулами [5]. Возникающие межцитокиновые взаимодействия формируют специфические цитокиновые пути, реализующие иммунологические механизмы аутовоспаления при псориазе. Современная модель псориаза подчеркивает роль aberrантных ответов Th1 и Th17, регулируемых сложной сетью различных цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17 и ИЛ-23 [6]. При этом

межцитокиновые взаимосвязи в иммунопатогенезе псориаза сложны и требуют дальнейшего изучения [7]. Считается, что сывороточные цитокины могут представлять собой полезные биомаркеры для мониторинга течения заболевания и оптимизации терапевтического подхода у пациентов с псориазом [8], однако литературные данные по этому вопросу весьма неоднозначны. Так, исследование А.М. Ibrahim et al. показало, что сывороточные уровни ИЛ-23 и ИЛ-17 были значительно выше в группе больных псориазом по сравнению со здоровым контролем, однако корреляции ИЛ-23 и ИЛ-17 с тяжестью заболевания, определяемой по PASI, обнаружено не было [9]. S. Siebert et al. показали, что базовые уровни сывороточного ИЛ-23/ИЛ-17 коррелировали с PASI, вместе с тем значимой корреляции между уровнями этих цитокинов и исходной активностью псориатического артрита (ПсА) выявлено не было [10]. А в работе А. Michalak-Stoma et al. была показана достоверная положительная корреляция между сывороточной концентрацией ИЛ-17 и тяжестью псориаза [11]. При этом ряд авторов указывает на недостаточность информации о том, насколько профили цитокинов могут использоваться в качестве лабораторных биомаркеров тяжести псориаза [12], а PASI и другие клинические индексы — в качестве автономных параметров

для определения степени системного воспаления [13]. В связи с этим возникает необходимость дальнейшей оценки взаимосвязи цитокинового протеома крови с клиническими индексами тяжести заболевания.

**Цель исследования** — выявление клинико-лабораторных соответствий между цитокиновыми профилями, клиническими индексами тяжести псориаза и наличием псориатического артрита (ПсА).

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено открытое, проспективное клиническое исследование взаимосвязи уровня цитокинов крови с клиническими индексами оценки тяжести псориаза и наличием ПсА (рис. 1).

### Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с обычным псориазом (L40.0 по МКБ-10) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с продолжительностью заболевания к моменту исследования не менее 6 мес. Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированные клинические индексы: PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза), BSA (Body Surface Area — площадь поверхности тела, пораженной псориазом), sPGA (static Physician Global Assessment — общая оценка тяжести псориаза врачом). Тяжелая степень тяжести псориаза соответствовала значениям PASI  $\geq$  20; sPGA — 4–5; среднетяжелая степень тяжести —  $10 \leq$  PASI < 20; sPGA — 2–3.

### Условия проведения

Клиническое обследование больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также получение образцов

биологического материала выполнены сотрудниками отделения дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Анализ цитокинового профиля крови пациентов проведен на базе отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов того же медицинского учреждения.

### Описание медицинского вмешательства

Вместе с проведением клинического обследования от пациентов по стандартной процедуре были получены образцы биологического материала — кровь. Полученная из крови плазма замораживалась и хранилась при  $-70$  °С до проведения мультиплексного иммунологического анализа (см. далее).

### Исходы исследования

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови больных среднетяжелым и тяжелым псориазом проводился на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США) с использованием технологии xMAP, основанной на регистрации взаимодействия «антиген–антитело» на поверхности магнитных микросфер. Исследование выполнено с использованием наборов Procartaimmunjsay KIT HumanMag 9 plex, One PL (№ PC1009M), ICAM-1 HumanCytokineSet (171B6009M), BioPlexProHuman Th17 CytokinePanel 15-Plex (Bio-Rad, США). Для калибровки прибора использовался набор Calibrationkit (Bio-Rad, США). Все этапы исследования проведены согласно инструкции производителя, в одинаковых условиях для всех образцов, в дублях, с использованием одного и того же вспомогательного оборудования. Результаты измерения для плазмы крови выражены в пикограммах на миллилитр и считались достоверными при нахождении в пределах рабочего диапазона концентраций (зоны значений с линейной зависимостью между сигналом флуоресценции и концентрацией цитокина).

282

A.E. Karamova<sup>1</sup>, A.A. Vorontsova<sup>1</sup>, O.A. Obratsova<sup>1</sup>, E.R. Nikonorova<sup>2</sup>, A.A. Nikonorov<sup>1</sup>,  
D.G. Deryabin<sup>1</sup>, A.A. Kubanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russian Federation

## Blood Cytokines in Psoriasis: Association with Clinical Scores of the Disease Severity and Psoriatic Arthritis

**Introduction.** Dysregulation of the immune system and inflammation associated with the pathogenesis of psoriasis and manifested as significant changes in cytokine profile. This fact can be used to monitor the course of the disease and its treatment. However, the results of these studies are insufficient, sometimes contradictory and require a more in-depth analysis. **Aim** — to identify matches between cytokine profile, clinical scores of psoriasis severity and the presence of psoriatic arthritis (PsA). **Methods.** Standardized clinical scores (PASI, BSA, and sPGA) were used to assess the severity of psoriasis. It was defined as moderate if  $10 \leq$  PASI < 20 and sPGA was 2–3, and as severe if PASI  $\geq$  20 and sPGA was 4–5. Determination of the cytokine levels in plasma was carried out by the multiplex immunological analysis using xMAP technology. Statistical analysis and visualization of the obtained data was carried out using RStudio for MacOS and the R programming language. **Results.** The total 113 patients with psoriasis vulgaris of moderate and severe severity were enrolled in the present study. On the basis of PASI score, moderate psoriasis was diagnosed in 55 (48.7%) patients and severe in 58 (51.3%) patients. PsA was diagnosed in 41 (36.3%) patients. Depends on disease severity the differences in the levels of IL-12, IL-20 and IL-22 were revealed. Significant difference in IL-6 level between patients with PsA and without it were shown. We have identified two independent cytokine networks, represented by a cluster of cytokines associated with psoriasis severity scores (IL1 $\beta$ –TNF $\alpha$ –IL-17A, IL-22, and IL-20), and a cluster which was not associated with severity (IL-21, IL-23, IL-25, IL-17F, IL-31, IL-33, IL-4, and IL-10). **Conclusion.** The results of the study for the first time describe the cytokine networks associated with the systemic inflammation in psoriasis; characterize the main effector cytokines determined the severity of the inflammatory response in skin and the development of PsA.

**Keywords:** psoriasis, blood cytokines, cytokine network, psoriatic arthritis

**For citation:** Karamova AE, Vorontsova AA, Obratsova OA, Nikonorova ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, Kubanov AA. Blood Cytokines in Psoriasis: Association with Clinical Scores of the Disease Severity and Psoriatic Arthritis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(4):281–288. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8808>

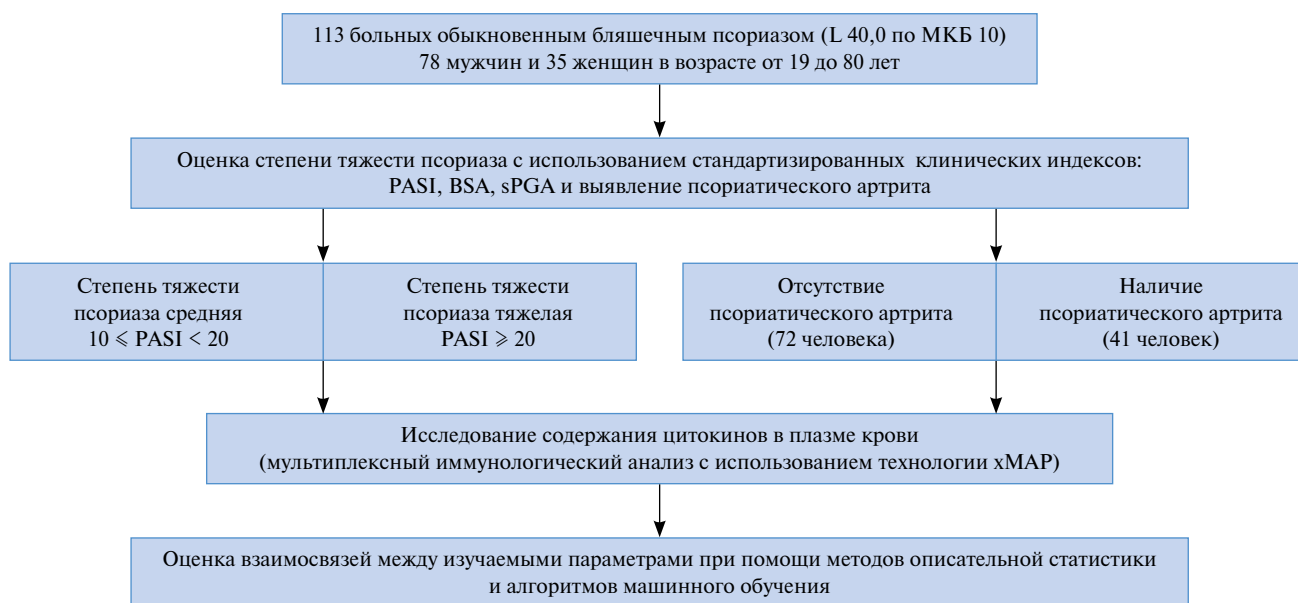


Рис. 1. Дизайн исследования, направленного на поиск соответствий между цитокиновыми профилями, клиническими индексами тяжести псориаза и наличием псориатического артрита

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 6 от 29 июня 2018 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

### Статистический анализ

Анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio for MacOS (версия 4.2.2) и языка программирования R (версия 1.3.1056). Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартные отклонения для данных с нормальным распределением и медианы (25–75-й перцентили) для данных с негауссовым распределением. Первичная оценка взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводилась при помощи методов описательной статистики и корреляционного анализа по Спирмену. Для изучения вклада исследуемых показателей в развитие у пациентов ПсА были использованы алгоритмы машинного обучения. Сравнение групп данных проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

В исследование включено 113 больных псориазом в возрасте от 19 до 80 лет (средний возраст —  $46,2 \pm 13,8$  года), в том числе 78 (69%) мужчин и 35 (31%) женщин. Длительность заболевания у пациентов исследуемой выборки варьировала от 3,0 до 55,0 года (медиана — 17,0 (11,0–26,0) года). Зафиксированные при первичном обследовании значения клинического индекса PASI варьировали в диапазоне от 10,1 до 64,2 балла, в среднем составляя  $22,8 \pm 11,9$  балла; индекс BSA — от 10,0 до 97,0 (в среднем —  $31,8 \pm 20,9$ ); sPGA — от 2,0 до 5,0 (в среднем —  $2,8 \pm 0,85$ ). Среднетяжелая степень псориаза констатирована у 58 (51,3%) и тяжелая у 55 (48,7%) пациентов. Псориатический артрит был диагностирован у 41 (36,3%) пациента. Клинические данные пациентов при разделении их по степени тяжести заболевания представлены в табл. 1.

Проведение корреляционного анализа взаимосвязи клинических индексов тяжести псориаза с наличием/отсутствием ПсА позволило выявить прямую корреляцию слабой и средней силы индексов PASI ( $r = 0,202$ ;  $p = 0,031$ ) и BSA ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,001$ ) с наличием ПсА. Следует также отметить, что доля встречаемости ПсА находилась в прямо пропорциональной зависимости от показателей sPGA (рис. 2).

Таблица 1. Показатели клинического обследования больных среднетяжелым и тяжелым псориазом

Показатель	Среднетяжелая степень тяжести псориаза (n = 58)	Тяжелая степень тяжести псориаза (n = 55)
Пол (м/ж)	34/24	44/11
Возраст, лет	$49,30 \pm 13,28$	$43,09 \pm 13,88$
PASI	$14,18 \pm 2,92$	$31,92 \pm 10,98$
BSA	$19,37 \pm 6,51$	$44,54 \pm 23,12$
sPGA, баллы	$2,14 \pm 0,35$	$3,42 \pm 0,71$
Псориатический артрит, %	17 (31)	24 (41)

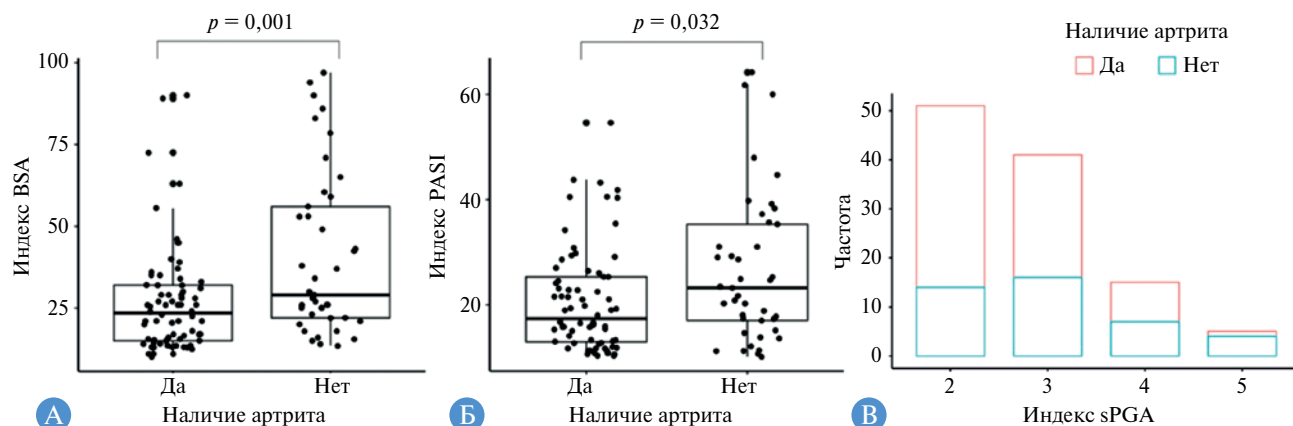


Рис. 2. Различия в показателях клинических индексов тяжести псориаза в зависимости от наличия псориатического артрита: А — индекс BSA; Б — индекс PASI; В — индекс sPGA

**Основные результаты исследования**

Анализ уровня цитокинов крови во всей выборке пациентов с псориазом (табл. 2) показал широкий диапазон доли образцов плазмы крови (от 3,5 до 100%), в которых обнаружено присутствие соответствующих цитокинов, находящихся в пределах рабочего диапазона концентраций, определяемых на BioPlex 200.

При разделении пациентов по степени тяжести (среднетяжелый ( $n = 58$ ) и тяжелый ( $n = 55$ ) по PASI) корреляционный анализ позволил выявить между группами значимые различия в уровнях ИЛ-20, ИЛ-22 и ИЛ-12 (рис. 3).

Дальнейший этап исследования был посвящен изучению роли исследуемых показателей в развитии у пациен-

тов ПсА методами машинного обучения. Для построения моделей выборка была разделена на обучающую и проверочную (70 и 30% соответственно), после чего протестированы и сравнены между собой три модели: метод случайного леса (random forest, RF), алгоритм CART и обобщенные линейные модели (GLM).

С учетом выявленных различий точности для разных моделей: CART = 0,629; RF = 0,6736; GLM = 0,584; построение ROC-кривых с оценкой чувствительности и специфичности показало лучший результат для модели RF. Данная модель, представляющая собой ансамбль «деревьев решений», позволила провести классификацию исследуемых цитокинов относительно важности каждого

Таблица 2. Концентрации цитокинов (пг/мл) в плазме крови больных псориазом ( $n = 113$ )

Цитокины*	Доля образцов плазмы крови, в которых обнаружено присутствие соответствующих цитокинов, %	Диапазон значений (мин–макс) в образцах с ненулевым присутствием цитокинов	Средние значения в образцах с ненулевым присутствием цитокинов
ИЛ-1 $\alpha$	3,5	0,04–2,93	1,65
ИЛ-1 $\beta$	12,4	0,01–0,57	0,23
ИЛ-4	52,2	3,71–1122,96	69,19
ИЛ-6	15,9	0,21–372,10	61,8
ИЛ-10	31,0	0,6–32033	31,58
ИЛ-11	7,1	0,3–2,31	1,46
ИЛ-12	44,2	0,34–27,53	3,64
ИЛ-17A	7,3	1,0–53,48	12,4
ИЛ-17F	46,9	9,0–348,18	122,55
ИЛ-20	30,1	0,55–156,3	23,99
ИЛ-21	17,7	9–366,11	126,33
ИЛ-22	39,8	0,3–542,78	32,05
ИЛ-23	18,6	0,71–173,34	71,42
ИЛ-25	47,8	0,04–11,19	3,07
ИЛ31	90,3	2,93–885,01	213,05
ИЛ-33	50,4	11,05–1419,50	154,6
ФНО- $\alpha$	8,2	0,54–5,09	2,34
ИФ $\gamma$	2,7	0,62–49,58	19,03
ICAM-1 (CD54)*	100	4,18–878,4	282,53
CD40L (CD154)*	100	14,58–11 266,87	648,78

\* Дополнительно приведены значения для молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54) и лиганда CD40L (CD154).

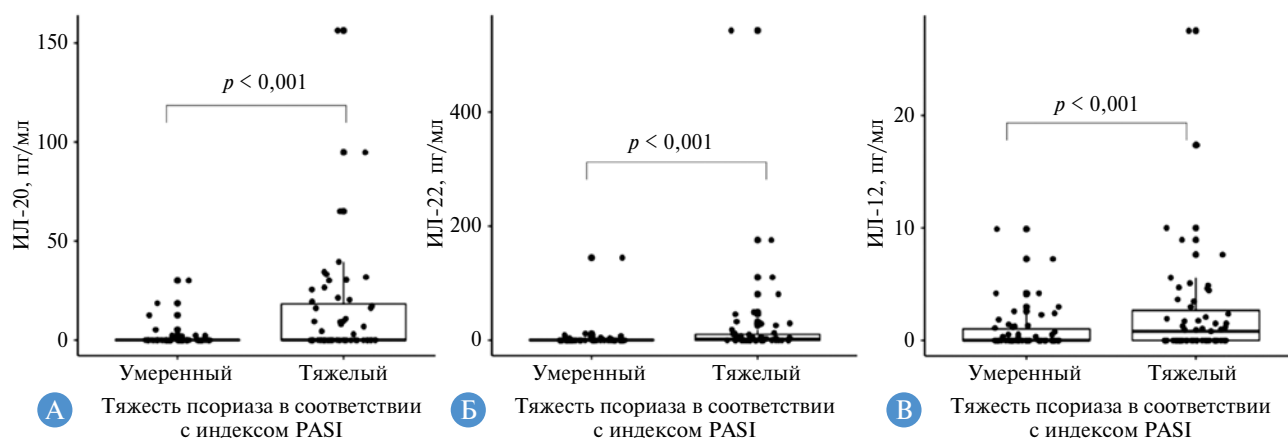


Рис. 3. Различия уровней ИЛ-20 (А), ИЛ-22 (Б) и ИЛ-12 (В) в плазме крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза (в соответствии с индексом PASI)

из них в развитии ПсА. В нашем случае прогнозирование выполнялось по 500 «деревьям решений» с 10-кратной кроссвалидацией с использованием пакета *grart, mtry = 2*. В совокупности наибольшую значимость из всех проанализированных цитокинов в развитии у пациентов ПсА показал ИЛ-6. Подтверждением данного факта явились и значимые различия в уровне ИЛ-6 сыворотки крови пациентов с псориазом в зависимости от наличия/отсутствия артрита (рис. 4).

**Дополнительные результаты исследования**

Выявленные в данном исследовании эффекторные цитокины (ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-6), уровень которых различался с учетом клинических индексов тяжести псориаза и наличием ПсА, в некотором роде не укладываются в концепцию современного представления о наибольшей значимости ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-12/23, ИЛ-17 в патофизиологии псориаза [2, 6]. В связи с этим был выполнен множественный корреляционный анализ, позволяющий более эффективно охарактеризовать взаимосвязи между цитокинами крови и клиническими индексами тяжести псориаза.

Проведенный корреляционный анализ показал, что между цитокинами крови наблюдались многочисленные положительные и отрицательные взаимосвязи, что говорило, во-первых, о достаточно высокой коллинеарности показателей и, во-вторых, об их совместном действии в развитии псориаза в виде сформированной цитокиновой сети. Устранение слабых корреляционных взаимодействий между изучаемыми параметрами позволило выявить две корреляционные плеяды, отражающие структуру цитокиновых сетей, играющих важную роль у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (рис. 5). Следует отметить, что наблюдаемая ось ИЛ-1 $\beta$ –ФНО- $\alpha$ –ИЛ-17А первой плеяды влияет на ИЛ-20 и ИЛ-22, непосредственно коррелирующих с PASI, BSA и sPGA. При этом наблюдаются прямые корреляции с высокой силой связи между клиническими индексами тяжести псориаза и средней силы ИЛ-20 с BSA ( $r = 0,552; p < 0,001$ ) и PASI ( $r = 0,516; p < 0,001$ ). Вторая корреляционная плеяда, сформированная ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, с клиническими индексами тяжести псориаза не коррелировала. Обращает на себя внимание расположение в разных корреляционных плеядах ИЛ-17А и ИЛ-17F, а также отсутствие в них ИЛ-12 и ИЛ-6, показавших себя эффекторными при определении степени тяжести псориаза и наличия ПсА.

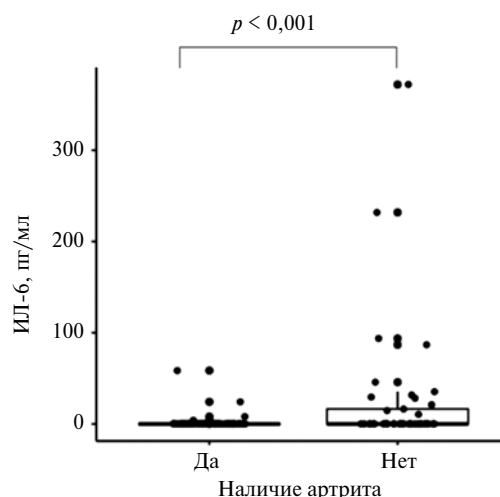


Рис. 4. Различия уровня ИЛ-6 в зависимости от наличия псориазического артрита

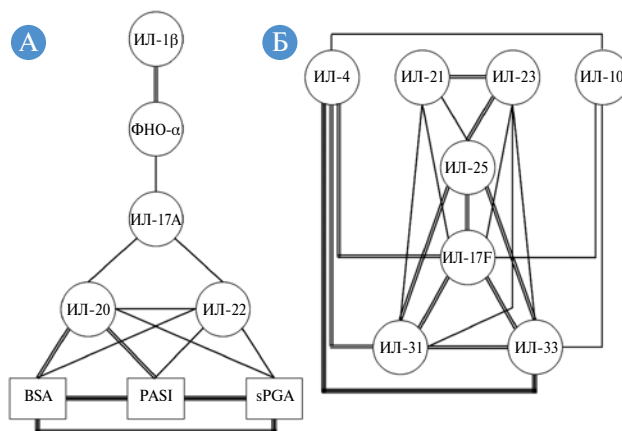


Рис. 5. Корреляционные плеяды, отражающие структуру цитокиновых сетей при псориазе: А — имеющие связь с тяжестью заболевания, оцениваемой комплексом клинических индексов (PASI, BSA и sPGA); Б — не имеющие связь с тяжестью заболевания, оцениваемой комплексом клинических индексов (PASI, BSA и sPGA)

Примечание. Сила связи 0,3–0,5 отмечена одинарной линией; от  $\geq 0,5$  до 0,7 — двойной;  $\geq 0,7$  — тройной линией.



### Обсуждение

Проведенное исследование показало наличие двух относительно самостоятельных групп цитокинов, образующих корреляционные плеяды, одна из которых связана с клиническими индексами тяжести псориаза, а другая нет. Ось ИЛ-1 $\beta$ –ФНО- $\alpha$ –ИЛ-17А первой плеяды замыкается на эффекторных ИЛ-20 и ИЛ-22, непосредственно определяющих тяжесть псориаза, что, с одной стороны, подчеркивает центральную роль ИЛ-17А в реализации кожных проявлений псориаза и подтверждается концепцией о псориазе как заболевании, управляемом ИЛ-17А [4], а также эффективностью лечения псориаза моноклональными антителами к ИЛ-17А [14, 15].

С другой стороны, в соответствии с литературными данными, именно непосредственно члены семейства ИЛ-22 и ИЛ-20 вызывают характерные для псориаза изменения эпидермиса [16], а ИЛ-20 (индуцированный ИЛ-17А), действуя через ИЛ-22R1, реализует заключительную стадию патогенетического каскада при псориазе [17]. В рамках данной парадигмы находятся и выявленные в этом исследовании статистически значимые корреляции уровней ИЛ-20 и ИЛ-22 с клиническими индексами тяжести заболевания. В корреляционной плеяде, сформированной ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25 (ИЛ-17Е), ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, обращает на себя внимание нисходящий каскад взаимодействий средней силы между ИЛ-23–ИЛ-25 (ИЛ-17Е)–ИЛ-17F, замыкающийся на ИЛ-31 и ИЛ-33.

В данном случае интерес представляет ИЛ-23, который избыточно экспрессируется в псориатических бляшках и отвечает как за стимуляцию клеток Th17 [18], так и за их трансформацию в аутоиммунно-ассоциированные воспалительные клетки [19]. В иммунопатогенезе псориаза центральная роль ИЛ-23 напрямую связана с ИЛ-17А [7]. Показано, что ИЛ-23 действует на клетки Th17 через трансмембранный рецепторный комплекс, состоящий из ИЛ-12R $\beta$ 1 и ИЛ-23R $\alpha$ , и внутриклеточную передачу сигналов JAK–STAT, индуцирует экспрессию ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 [20]. Более того, ИЛ-22 и ИЛ-17, вызывающие пролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, развивая характерный псориатический фенотип, являются продуктами оси ИЛ-23/Th17 [21]. При этом расположение ИЛ-23 во второй корреляционной цитокиновой плеяде, напрямую не связанной с клиническими индексами тяжести заболевания, по-видимому, подчеркивает его более значимую роль в инициации и поддержании системного воспаления при псориазе, что подтверждается и его корреляцией с ИЛ-21, реализующим инициацию и прогрессирование воспалительной реакции при иммуноопосредованных патологиях [22].

Представляет определенный интерес выявленное в данном исследовании разнесение по разным невязанностям корреляционным плеядам ИЛ-17А и ИЛ-17F, несмотря на известный факт их синергических эффектов [4]. При этом центральное место ИЛ-17F во второй корреляционной плеяде подтверждает его роль ключевого фактора хронического воспаления тканей у человека [23].

Роль ИЛ-31 и ИЛ-33 при псориазе до настоящего времени изучена явно недостаточно. С одной стороны, литературные данные свидетельствуют, что ИЛ-33 опосредует воспаление кожи при псориазе, обладает плейотропной активностью в иммунных ответах и через свой рецептор ST2 активирует сигнальный путь JNK [24]. Показан повышенный сывороточный уровень ИЛ-33 при псориазе [25], а также повышенный уровень его экспрессии в пораженной коже [26]. При этом авторы отмечают, что его роль

при псориазе недостаточно изучена. Более того, ИЛ-33 в патогенезе псориаза может выступать в противовоспалительной роли посредством его супрессивного действия на клетки Th17 [26].

ИЛ-31 представляет собой цитокин, продуцируемый Th2-лимфоцитами. Вызывает биологический эффект за счет связывания с гетеродимерным рецептором, состоящим из двух субъединиц — ИЛ-31RA и OSMR. Рецептор экспрессируется на эпителиальных клетках и кератиноцитах. Стимуляция ИЛ-31 индуцирует активность различных хемокинов, что указывает на то, что ИЛ-31 принимает участие в привлечении полиморфноядерных клеток, моноцитов и Т-клеток к участкам кожного воспаления *in vivo* [27]. Показано, что ИЛ-31 играет решающую роль в патогенезе кожных проявлений, прогнозе и выраженности зуда [28], в том числе при псориазе [29]. При этом их расположение в цитокиновой корреляционной плеяде, не связанной с клиническими индексами тяжести псориаза, подразумевает их более важную роль в поддержании системного воспаления, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в совокупности цитокиновая сеть, сформированная ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25 (ИЛ-17Е), ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, выступает в роли пара- и аутокринных медиаторов системного воспаления, ответственных за инициацию и прогрессирование заболевания [30].

Несмотря на имеющиеся литературные данные о роли ИЛ-17А [31], ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-17 и ИЛ-23 [32–34] в патогенезе ПсА, в нашем исследовании не удалось обнаружить корреляционные связи между данными цитокинами и наличием и отсутствием ПсА. При этом показанная на моделях машинного обучения значимость уровня ИЛ-6 в развитии ПсА, а также достоверные различия его сывороточной концентрации между группами с наличием и отсутствием ПсА представляются важными, поскольку позволяют рекомендовать определение содержания данного цитокина в крови у лиц с псориазом даже в случае отсутствия клинических признаков поражения суставов. Это положение подтверждается литературными данными о том, что высокий уровень экспрессии гена ИЛ-6 может быть маркером возможного поражения суставов у больных псориазом и сигналом для пересмотра терапевтической тактики у конкретного больного [35].

### Заключение

Результаты проведенного исследования впервые описывают формирование у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом двух невязанных групп цитокинов, представленных кластером цитокинов, связанных с тяжестью, и кластером, характерным для псориаза безотносительно тяжести заболевания. Показано наличие прямой корреляции уровня ИЛ-20 и ИЛ-22 крови со степенью тяжести псориаза, а ИЛ-6 — с ПсА. Обоснована важность определения у больных псориазом уровня ИЛ-6 как маркера возможного поражения суставов.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование проведено за счет финансирования по месту работы авторов в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00102-22-00.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.Э. Карамова — анализ литературы, формирование группы пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, оценка клинических индексов; А.А. Воронцова — отбор биологических образцов (кровь), наблюдение больных, оценка клинических индексов; О.А. Образцова — экспериментальное исследование профиля цитокинов в плазме крови, интерпретация полученных данных; Е.Р. Никонорова — статистический анализ результатов исследования, интерпретация полученных

данных; А.А. Никоноров — анализ литературы, интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи; Д.Г. Дерябин — интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи; А.А. Кубанов — разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Выражение признательности.** Авторы признательны пациентам, подписавшим информированное согласие на участие в исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА

- Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>
- Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA.* 2020;323(19):1945–1960. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
- Georgescu S-R, Tampa M, Caruntu C, et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):739. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030739>
- Brembilla NC, Senra L, Boehncke W-H. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol.* 2018;9:1682. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01682>
- Sabat R, Wolk K, Loyal L, et al. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 2019;41(3):359–377. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00742-7>
- Tseng J-C, Chang Y-C, Huang C-M, et al. Therapeutic Development Based on the Immunopathogenic Mechanisms of Psoriasis. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):1064. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071064>
- Lauffer F, Eyerich K, Boehncke WH, et al. Cytokines of the IL-17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):675–681. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.14124>
- Solberg SM, Sandvik LF, Eidsheim M, et al. Serum cytokine measurements and biological therapy of psoriasis — Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol.* 2018;88(6):e12725. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12725>
- Ibrahim AM, Labib ZT, Nofal AA, et al. Interleukin 23 and interleukin 17 in psoriasis, atopic dermatitis and lichen planus: A serological study. *Zagazig University Medical Journal.* 2015; 21(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.21608/zumj.2015.4456>
- Siebert S, Sweet K, Dasgupta B, et al. Responsiveness of serum C-reactive protein, interleukin-17A, and interleukin-17F levels to ustekinumab in psoriatic arthritis: lessons from two phase III, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1660–1669. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40921>
- Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, et al. IL-17A in the Psoriatic Patients' Serum and Plaque Scales as Potential Marker of the Diseases Severity and Obesity. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7420823. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7420823>
- Cataldi C, Mari NL, Lozovoy MAB, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. *Inflamm Res.* 2019;68(7):557–567. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01238-8>
- Hoffmann JHO, Enk AH. Evaluation of Psoriasis Area and Severity Index Thresholds as Proxies for Systemic Inflammation on an Individual Patient Level. *Dermatology.* 2022;238(4):609–614. doi: <https://doi.org/10.1159/000520163>
- Green LJ, Yamauchi PS, Kircik LH. Comparison of the safety and efficacy of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-17 inhibitors in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2019; 18(8):776–788.
- Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):750–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.04.029>
- Wolk K, Haugen HS, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- $\gamma$  are not. *J Mol Med (Berl).* 2009;87(5):523–536. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0457-0>
- Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(1):21–38. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4176>
- van Kuijk AW, Tak PP. Synovitis in psoriatic arthritis: immunohistochemistry, comparisons with rheumatoid arthritis, and effects of therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(4):353–359. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0181-y>
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3707>
- Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck Ch, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10275):754–766. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00184-7)
- Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>
- Monteleone G, Pallone F, Macdonald ThT. Interleukin-21 (IL-21)-mediated pathways in T cell-mediated disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(2):185–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.02.002>
- Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):523–532. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212127>
- Conti P, Pregliasco FE, Bellomo RG, et al. Mast Cell Cytokines IL-1, IL-33, and IL-36 Mediate Skin Inflammation in Psoriasis: A Novel Therapeutic Approach with the Anti-Inflammatory Cytokines IL-37, IL-38, and IL-1Ra. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15):8076. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22158076>
- Li J, Liu L, Rui W, et al. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology.* 2017;233(1):37–46. doi: <https://doi.org/10.1159/000471798>
- Chen Z, Hu Y, Gong Y, et al. Interleukin-33 alleviates psoriatic inflammation by suppressing the T helper type 17 immune response. *Immunology.* 2020;160(4):382–392. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13203>
- Dillon SR., Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;5(7):752–760. doi: <https://doi.org/10.1038/ni1084>

28. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, et al. IL-31: State of the Art for an Inflammation-Oriented Interleukin. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6507. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23126507>
29. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Salao K, et al. Increased Serum IL-31 Levels in Chronic Spontaneous Urticaria and Psoriasis with Pruritic Symptoms. *Heliyon.* 2020;6(12):e05621. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05621>
30. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, et al. The Interplay between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2018;9:1549. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01549>
31. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2021; 81(4):483–494. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01476-3>
32. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–390. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>
33. Hackett S, Coates L. Psoriatic arthritis: an up to date overview. *Journal of Indian Rheumatology Association.* 2020;15(1):S45–51. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-3698.284751>
34. Chimenti MS, D'Antonio A, Conigliaro P, et al. An update for the clinician on biologics for the treatment of psoriatic arthritis. *Biologics.* 2020;14:53–75. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S260754>
35. Sobolev VV, Denisova EV, Chebysheva SN, et al. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Bull Exp Biol Med.* 2022;173(1):77–80. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05497-0>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Карамова Арфения Эдуардовна**, к.м.н., доцент [*Arfenya E. Karamova*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3 bld. 6 Korolenko str., 107076, Moscow, Russian Federation]; e-mail: [karamova@cnikvi.ru](mailto:karamova@cnikvi.ru), SPIN-код: 3604-6491, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

**Воронцова Анастасия Александровна**, м.н.с. [*Anastasiia A. Vorontsova*, junior research associate]; e-mail: [vorontsova@cnikvi.ru](mailto:vorontsova@cnikvi.ru), SPIN-код: 8334-2890, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

**Образцова Ольга Анатольевна**, к.б.н. [*Olga A. Obratsova*, PhD in Biology]; e-mail: [valeeva19@gmail.com](mailto:valeeva19@gmail.com), SPIN-код: 6355-4699, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>

**Никонорова Евгения Рамильевна**, к.м.н. [*Eugenia R. Nikonorova*, MD, PhD]; e-mail: [gatiatulinaer@gmail.com](mailto:gatiatulinaer@gmail.com), SPIN-код: 5392-5170, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

**Никоноров Александр Александрович**, д.м.н., профессор [*Alexandr A. Nikonorov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [nikonorov\\_all@mail.ru](mailto:nikonorov_all@mail.ru), SPIN-код: 3859-7081, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

**Дерябин Дмитрий Геннадьевич**, д.м.н., профессор [*Dmitry G. Deryabin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [dgderyabin@yandex.ru](mailto:dgderyabin@yandex.ru), SPIN-код: 8243-2537, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>

**Кубанов Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexey A. Kubanov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [kubanov@list.ru](mailto:kubanov@list.ru), SPIN-код: 8771-4990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>