

Роль аларминов в патогенезе псориаза

А.В. Мезенцев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>, mesentsev@yahoo.com

Е.В. Денисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>, evdenissova@rambler.ru

В.В. Соболев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

И.М. Корсунская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

Резюме

Алармины – это группа иммуноактивирующих белков и пептидов, которые, взаимодействуя с иммунными клетками, инициируют воспалительный процесс. Биосинтез аларминов происходит в поврежденных клетках, нередко как результат протеолиза нативных белков. Наиболее часто высвобождение аларминов в межклеточный матрикс может быть следствием инфекции, ожога или травмы. В последнее время были проведены исследования роли аларминов в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Целью данной работы было оценить клинический потенциал аларминов и охарактеризовать их роль в патогенезе псориаза. В предлагаемом обзоре проанализированы 6 групп аларминов с повышенной экспрессией в коже больных псориазом: дефензины, CAMP / LL-37, амфотерин / HMGB1, обладающие свойствами аларминов представители семейства интерлейкин-1 подобных цитокинов (IL1 и -33), белки теплового шока, а также белки, относящиеся к семейству S100. В представленной работе мы также обсуждаем терапевтический потенциал аларминов: возможность их использования в качестве объекта медикаментозного воздействия, а также для диагностики и мониторинга псориаза. Предположительно, что в будущих экспериментальных исследованиях будет уделено значительное внимание рецепторам аларминов, а также участникам активируемых ими сигнальных путей. Результаты этих работ позволят получить биологически активные соединения, которые будут способны специфично и эффективно подавлять физиологические эффекты аларминов, а также контролировать вызываемый ими воспалительный процесс. Представляется очевидным, что использование антагонистов аларминов в клинической практике окажется полезным при лечении как псориаза, так и других хронических аутоиммунных заболеваний, в особенности в тех случаях, когда наиболее часто применяемые методы лечения недостаточно эффективны.

Ключевые слова: пептиды, межклеточный матрикс, антагонисты аларминов, псориаз, биосинтез

Для цитирования: Мезенцев АВ, Денисова ЕВ, Соболев ВВ, Корсунская ИМ. Роль аларминов в патогенезе псориаза. *Медицинский совет.* 2023;17(14):62–70. <https://doi.org/10.21518/ms2023-276>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of alarmins in the pathogenesis of psoriasis

Alexandre V. Mezentsev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>, mesentsev@yahoo.com

Elena V. Denisova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4887-284X>, evdenissova@rambler.ru

Vladimir V. Sobolev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vlsobolew@gmail.com

Irina M. Korsunskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Alarmins are a group of immune activating proteins/peptides that initiate an inflammatory process by interacting with immune cells. The alarmins are biosynthesized as a result of cell injury, often due to proteolysis of native proteins. Most often, the alarmins are released into the extracellular matrix as a result of infection, burn or trauma. Several studies have been conducted recently to determine the role of alarmins in the pathogenesis of autoimmune diseases. This work was aimed to assess the clinical potential of alarmins and characterize their role in the pathogenesis of psoriasis. The proposed review analysed 6 groups of alarmins with increased expression in the skin of patients with psoriasis: defensins, CAMP/LL-37, amphoterin/HMGB1, interleukin-1 (IL-1)-like cytokine family members (IL1 and -33) with alarmin properties, heat shock proteins, and proteins of the S100 family. The presented work also discusses the therapeutic potential of alarmins: the possibility to use them as the drug therapy target, as well as to establish diagnosis and monitor the progress of psoriasis. The further experimental studies are supposed to pay considerable attention to alarmin receptors, as well as members involved in the signalling pathways they initiated. These work findings help to obtain biologically active compounds that will be able to specifically and effectively inhibit the physiological effects of alarmins, as well as control the inflammatory process they induced. It seems certain that the use of alarmin antagonists in clinical practice will prove useful in the treatment of both psoriasis and other chronic autoimmune diseases, especially in cases where the most commonly used therapies are not effective enough.

Keywords: peptides, extracellular matrix, alarmin antagonists, psoriasis, biosynthesis

For citation: Mezentsev AV, Denisova EV, Sobolev VV, Korsunskaya IM. The role of alarmins in the pathogenesis of psoriasis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-276>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «алармин» был предложен J.J. Oppenheim et al. в 2005 г. [1]. Авторы рассматривали алармины в качестве медиаторов раннего ответа, высвобождаемые клетками в ответ на их инфицирование или при повреждении ткани, для привлечения лейкоцитов в очаг поражения и инициации иммунного ответа. Кроме того, активируя антигенпрезентирующие клетки, алармины запускают адаптивный иммунный ответ [2].

С недавнего времени термин «алармин» стал использоваться в качестве синонима термина «молекулярные паттерны, связанные с повреждениями» (DAMP) [2]. При этом многие авторы до сих пор рассматривают алармины как разновидность DAMP, которая попадает в межклеточный матрикс (ECM) либо из умирающих, либо уже из мертвых клеток. В настоящее время принято говорить о 2 группах белковых аларминов. В первую входят индуцируемые провоспалительные ростовые факторы (цитокины), а во вторую – внутриклеточные иммуногенные белки и пептиды. Высвобождение аларминов либо сопровождается некрозом, либо следует непосредственно за ним. Наиболее частые причины высвобождения аларминов – это травмы, химические и термические ожоги, отравления и инфекции. Помимо этого алармины попадают в ECM в случае нетоза, особой формы лизиса нейтрофилов, при которой цитоплазма лизировавшей клетки становится ловушкой для патогенных микроорганизмов. В этом случае внутриклеточные белки, проявляющие свойства аларминов, взаимодействуют с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) близлежащих клеток. В свою очередь взаимодействие с PRR включает защитные механизмы, активируя врожденный иммунитет [1].

Активируя иммунные клетки, алармины иницируют их миграцию в очаг поражения. Попав в очаг поражения, иммунные клетки секретируют различные провоспалительные молекулы, такие как интерлейкины (например, IL1 β , IL6 и IL8), оксид азота, лейкотриены, фактор некроза опухоли (TNF) и хемокины (например, CCL2, -3, -4) [3]. Наконец, взаимодействуя с антигенпрезентирующими клетками, алармины активируют адаптивный иммунитет, вызывая пролиферацию и дифференцировку антигенспецифичных Т-лимфоцитов [4, 5].

В последнее время появилось немало исследований, авторы которых отмечают важность аларминов в патогенезе аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний. В этом случае выработка аларминов происходит не только в зоне видимого поражения, но и в других тканях и органах, т. е. системно. Уровень аларминов нередко коррелирует с тяжестью иммунного ответа, например при сепсисе, ревматоидном артрите и идиопатическом заболевании кишечника.

Индукция аларминов также следует за травмой или хирургическим вмешательством. По сравнению со многими традиционными клиническими биомаркерами конкретных заболеваний, алармины обладают характерной особенностью: их высвобождение из клеток происходит немедленно, в качестве прямого ответа на повреждение ткани. Некоторые алармины, такие как S100A8, -A9 и -A12, амфотерин и IL33, могут иметь важное клиническое значение, поскольку по их наработке можно судить об обострении болезни, даже в том случае, когда ее внешние проявления не так заметны [6]. По этой причине исследование сигнальных механизмов, регулируемых аларминами, необходимо не только для лучшего понимания воспалительного процесса в целом, но и для решения конкретных практических задач.

Эксперименты, проведенные на животных, показали, что блокирование аларминов подавляет развитие болезни [7]. Результаты этих исследований позволяют рассматривать алармины в качестве возможных объектов терапевтического воздействия (т. н. «молекулярных мишеней»). Предлагаемые на их основании новые терапевтические подходы могут включать разработку нейтрализующих антител, конкурентных антагонистов и необратимых ингибиторов соответствующих ферментов [8]. В настоящем обзоре мы постарались дать нашим читателям определенное представление о роли аларминов при псориазе. Мы считаем, что будущие исследования аларминов и алармин-зависимых сигнальных механизмов будут способствовать разработке новых противовоспалительных лекарственных препаратов, которые будут востребованы миллионами больных этим заболеванием.

Псориаз является одним из наиболее распространенных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, поражающих преимущественно кожу. Распространенность псориаза в странах Европы составляет примерно 2–4%. Псориаз реже встречается у лиц азиатского или африканского происхождения. Так, только у 0,7% афроамериканцев и 0,4% резидентов Китая диагностирован псориаз [9]. В России приблизительное число жителей, страдающих от псориаза, по официальным данным, не превышает 0,2–0,3%¹.

Клинические проявления псориаза различаются в зависимости от подтипа заболевания. Наиболее распространенной формой болезни является бляшечный псориаз, для которого характерна четко очерченная эритема, покрытая неправильной формы серебристыми чешуйками. Псориазические бляшки, как правило, появляются на ранее незатронутых болезнью участках кожи, по местам расчесов и др. механических повреждений

¹ Псориаз: клинические рекомендации 2023 (Россия). Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/ncпсориаз-кр-рф-2023/17540>.

(феномен Кебнера) [10]. Поскольку псориаз является системным заболеванием, которое поражает весь организм, у больных с отягощенным протеканием болезни более высок риск сопутствующих заболеваний, таких как болезни сердечно-сосудистой системы, а также воспалительные заболевания кишечника [11].

К числу гистопатологических признаков псориаза относятся эпидермальная гиперплазия (акантоз) с равномерным удлинением эпидермальных гребней и утолщением рогового слоя эпидермиса. Кроме того, в верхних слоях эпидермиса можно наблюдать неполную деграцию клеточных ядер (паракератоз). Микрокапилляры дермы расширены и асимметричны с удлинением венул. К другим характерным признакам псориаза относятся присутствие лимфоцитов в периваскулярных областях, скопления нейтрофилов внутри эпидермальных спонгиозных пустул (пустулы Когоя), а также в верхнем ороговавшем слое эпидермиса (микроабсцессы Мунро) [12].

Патогенез бляшечного псориаза обусловлен активацией в организме больного как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Особая роль в патогенезе псориаза принадлежит адаптивной иммунной системе и более конкретно – CD4⁺ и CD8⁺ клеткам-хелперам Th₁ и Th₁₇. При этом наблюдается преимущественная секреция цитокинов IL17, TNF, IFN- γ и IL22. Роль аларминов заключается в активации дендритных клеток, нейтрофилов, а также моноцитов и макрофагов. После активации миелоидные дендритные клетки (mDC) начинают нарабатывать интерлейкины IL12 и -23. Секреция IL12 и -23 стимулирует дифференцировку наивных Т-клеток в лимфоциты Th₁ и Th₁₇. Клетки Th₁ секретируют IFN- γ и TNF, тогда как клетки Th₁₇ – IL17A, -17F и -22. К числу других источников IL17 относятся клетки Tc₁₇, тучные клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета группы 3 и γ - δ T-клетки. Секретируемые цитокины взаимодействуют с рецепторами на поверхности эпидермальных кератиноцитов. Вследствие этого взаимодействия возрастает частота клеточных делений кератиноцитов и происходят изменения в программе их терминальной дифференцировки. Кератиноциты также индуцируют секрецию других провоспалительных молекул, в т. ч. хемокинов, включая алармины, что приводит к дальнейшему усилению воспалительного процесса [13, 14].

ДЕФЕНЗИНЫ

К дефензинам относят небольшого размера катионные антимикробные пептиды, задействованные в реакциях врожденного иммунитета. В геноме человека закодировано несколько десятков генов дефензинов. Кодируемые ими белки можно разделить на 2 группы, которые называются α - и β -дефензины. Основным источником дефензинов в организме – нейтрофилы. В коже человека экспрессию дефензинов можно наблюдать в верхних слоях эпидермиса [15]. Среди известных генов β -дефензина человека 4 из них (*hBD1–4*) обладают антимикробной активностью широкого спектра действия. *hBD1–4* также выполняют иммуномодулирующие функции. Их экспрессия также происходит в периферических клетках крови.

Экспрессия *hBD1* конститутивна. Напротив, *hBD2–4* относятся к числу индуцибельных генов. В поврежденной коже индукция *hBD2–4* следует за стимуляцией клеток провоспалительными цитокинами TNF и IFN- γ , уровень которых повышен в пораженной псориазом коже [16]. При этом TNF и IL17A синергически усиливают наработку *hBD2* и -3 [17, 18] посредством активации транскрипционных факторов AP1, NF- κ B и OCT1. В сочетании с TNF IL17A также индуцирует *LCN2* (липокалин 2), *CXCL8*, *CCL20*, *IL17C* и -19, *S100A7*, -A7A и -A12 [19, 20]. Наконец, IL22 совместно с IL17A, либо -F синергически модулируют экспрессию *hBD2* и *S100A7*, -A8, A9 [21].

hBD регулируют гомеостаз различных типов клеток и ускоряют развитие псориазического воспаления. При этом *hBD2* считается одним из перспективных биомаркеров псориаза [22]. Так, его взаимодействие с хемокиновым рецептором клеток Th₁₇, белком CCR6, вызывает их миграцию в пораженную псориазом кожу [23]. *hBD2* также обладает способностью активировать паттерн-распознающий рецептор TLR4 [24]. Наконец, как и *hBD3*, так и *hBD2* увеличивают скорость пролиферации кератиноцитов, а также стимулируют секрецию хемокинов CCL2, CCL5 и CCL20 [25]. В то же время, в отличие от *hBD2*, *hBD3* индуцирует ген противовоспалительного цитокина *IL37* [26]. Он же нормализует барьерную функцию эпидермиса за счет укрепления плотных контактов между клетками [27].

LL-37/ CAMP

Уровень экспрессии LL-37 / CAMP в пораженной псориазом коже в значительной степени превышает таковой у здоровых людей [28]. Примечательно, что в дерме LL-37 образует комплексы с нуклеиновыми кислотами [29]. Согласно ранее полученным данным, основным источником нуклеиновых кислот в данном случае являются нейтрофилы, вернее нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), которые образуются в результате лизиса данного типа клеток [30]. Взаимодействуя с TLR8 и -13, нуклеопротеиновые комплексы с белком LL-37 стимулируют наработку IL1 β , -6 и -16, а также CCL4 и TNF. В свою очередь активация TLR приводит к образованию новых NET [30]. Помимо этого рибонуклеиновые комплексы с LL-37 попадают внутрь эндосом плазматоидных дендритных клеток (pDC), где они взаимодействуют с TLR7 [29]. Примечательно, что поглощение упомянутых выше рибонуклеиновых комплексов происходит активнее в присутствии *hBD2* и -3 [31], уровень которых также повышен в пораженной псориазом коже (см. выше). В свою очередь активация одного из контролируемых TLR7 сигнальных каскадов индуцирует IFN- α [32], который необходим для созревания миелоидных дендритных клеток (mDC), а также секреции ими IL23. Секреция IL23 в свою очередь стимулирует дифференцировку наивных Т-клеток в лимфоциты Th₁₇.

Любопытно, что при псориазе, помимо активации клеток врожденного иммунитета, LL-37 также выполняет функцию аутоантигена. Так, нанопептиды (пептиды, состоящие из 9 аминокислотных остатков), полученные

из LL-37, связываются с антигенным пептид-связывающим желобком белка HLA-C*06:02. Белок HLA-C*06:02 весьма распространен среди больных псориазом [33]. Так, в крови 46% больных псориазом и у 75% больных с тяжелым течением болезни в кровотоке циркулируют LL-37-реактивные Т-клетки, которые пролиферируют и секретируют IFN- γ в ответ на стимуляцию LL-37 [34].

АМФОТЕРИН / НМGB1

Амфотерин / НМGB1 до недавнего времени рассматривали в качестве одного из обычных ядерных белков. Его молекула содержит 2 ДНК-связывающих домена, известных как НМГ-боксы. Главная функция амфотерина в ядре клетки заключается в том, что взаимодействуя с ДНК, он облегчает последующее связывание с ней специализированных транскрипционных факторов, контролируя таким образом экспрессию определенных генов. Однако в случае нарушения целостности клеточной мембраны поврежденные клетки высвобождают амфотерин и он попадает в ЕСМ. Попав в ЕСМ, амфотерин ведет себя как алармин, связываясь с толл-подобными рецепторами TLR2 и -4, а также рецептором продуктов терминального гликозилирования АGER, которые расположены на поверхности близлежащих клеток. В случае же попадания в ранние эндосомы амфотерин взаимодействует с эндосомальным толл-подобным рецептором TLR9/ CD289 [35].

Способность амфотерина активировать TLR приводит к инициации воспалительного процесса. Вследствие этого амфотерин становится непосредственным участником патогенеза различных аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний, включая псориаз [36]. Так, у больных псориазом уровень амфотерина значительно превышен как в сыворотке, так и в пораженной болезнью коже [4, 37]. Кроме того, авторы процитированных нами работ предполагают, что высвобождение амфотерина в ЕСМ оказывает влияние на состав кожного инфильтрата, прежде всего на долю в нем регуляторных Т-клеток (T_{reg}) и Th_{17} . При этом ряд других авторов отмечают то, что амфотерин не может быть использован в качестве биомаркера псориаза по двум причинам. Во-первых, в некоторых случаях не удалось показать, что между уровнем амфотерина и степенью тяжести заболевания существует строгая корреляция [4]. Во-вторых, повышение сывороточного уровня амфотерина не является отличительной особенностью псориаза. Аналогичные изменения также происходят и при других аутоиммунных заболеваниях, например при ревматоидном артрите или волчаночном нефрите [38, 39].

ЦИТОКИНОВЫЕ ГОМОЛОГИ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1

Семейство цитокиновых гомологов IL1 включает в себя 6 белков: IL1 α , -1 β , -18, -1R α , -33 и -36. Упомянутые цитокины стимулируют эффекторные клетки врожденного иммунитета, такие как тучные клетки, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Неконтролируемая активация этих клеток и экспрессия

ими провоспалительных факторов приводят к развитию воспалительного процесса. Провоцируя развитие воспалительного процесса, цитокиновые гомологи IL1 стимулируют высвобождение хемокинов, которые в свою очередь способствуют активации новых иммунных клеток и их накоплению в пораженной болезнью коже.

Интерлейкины 1 α и - β

IL1 α и -1 β относятся к числу провоспалительных цитокинов. При этом, несмотря на то, что это гомологичные белки, у них есть ряд существенных функциональных различий. В эпителиальных и мезенхимальных клетках IL1 α синтезируется в виде прекурсора. После этого он какое-то время находится в цитоплазме. В случае протеолитической активации кальпаином образуется активная форма IL1 α [40], которая переносится в ядро, где она участвует в активации транскрипции провоспалительных генов. В противоположность этому некоторые типы клеток (например, клетки моноцитарного ряда) практически не накапливают IL1 α . В этих клетках синтез IL1 α происходит *de novo*, т. е. по мере необходимости. В случае стрессовых условий – повреждений клеточной мембраны, некроза или нетоза – прекурсор IL1 α высвобождается в ЕСМ, где он выполняет функцию алармина [41].

Напротив, IL1 β является основной циркулирующей формой IL1, а его предшественник биологически неактивен. Он также не проявляет свойств алармина, однако для его индукции необходимо, чтобы клетка провзаимодействовала с одним из аларминов. В этом случае провзаимодействовавшие с алармином TLR активируют транскрипционный фактор NF- κ B, который индуцирует ген IL1 β [41].

Как было показано ранее, IL1 α играет ключевую роль в патогенезе псориаза. У мышей со сверхэкспрессией IL1 α в базальном слое эпидермиса спонтанно развиваются псориазоподобный дерматит [42]. Сверхэкспрессия IL1 α также важна для образования микроабсцессов Мунро у животных, кожа которых была обработана имикимодом (IMQ) [42].

Интерлейкин 33 / IL33

IL33 представляет собой ДНК-связывающий цитокин, способный стимулировать как врожденный, так и адаптивный иммунитет. При этом он может действовать как внутриклеточно, регулируя факторы транскрипции, так и внеклеточно, активируя воспалительный процесс. Подобно большинству IL1-подобных цитокинов, для активации IL33 необходим протеолиз. В активации белка-предшественника может принимать участие либо катепсин G, либо эластаза [43]. В воспаленных тканях неконтролируемая активация и экспрессии IL33 приводят к развитию воспалительного процесса.

Активированная форма IL33 взаимодействует с гетеродимером рецептора ST2 и белка, ассоциированного с рецептором IL1 (IL1R α CP) [44]. Этот рецептор может находиться либо в растворимой, либо в мембраносвязанной форме. Растворимая форма рецептора (sST2) выполняет функцию молекулярной ловушки. Эта форма рецептора

секвестрирует IL33, который находится в ECM. Таким образом, связывание с растворимой формой рецептора (sST2) подавляет биологические эффекты IL33, а также снижает его эффективную концентрацию в кровотоке [44]. Напротив, связанный с мембраной рецептор ST2-IL1RAcP (mST2) активирует транскрипционный фактор NF-κB и митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) в эффекторных клетках иммунного ответа.

К числу основных эффекторов IL33 относятся клетки врожденного иммунитета, а также Th₂ лимфоциты, в которых IL33 индуцирует гены *IL4*, *IL5* и *IL13*. Индукция этих генов приводит к M2 поляризации макрофагов. Активируя иммунный ответ Th₂, IL33 стимулирует дегрануляцию в тучных клетках, базофилах и эозинофилах [45]. Кроме того, IL33 действует на T_{reg}-клетки, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры (iNK) [46]. Несмотря на то что IL33 играет важную роль в иммунном ответе Th₂, для IL33 также показаны синергические эффекты с Th₁ цитокинами. Например, при совместном действии IL33 с IL12 и -23 увеличивается экспрессия *IFN-γ* в iNK. В свою очередь TNF, IL1β и *IFN-γ* индуцируют экспрессию *IL33*, способствуя усилению воспалительного процесса [46].

Для больных псориазом характерно увеличение содержания IL33 в пораженной псориазом коже. Уровень IL33 также превышен в сыворотке крови [47]. В то же время данные о возможной корреляции уровня IL33 и оценки области поражения псориазом и тяжести заболевания (PASI) в литературе выглядят противоречиво. Так, авторы некоторых опубликованных экспериментальных работ говорят о ее отсутствии [47, 48]. При этом другие авторы утверждают, что такая корреляция есть [49]. По нашему мнению, это противоречие может свидетельствовать о том, что IL33 не входит в число основных провоспалительных факторов, влияющих на величину PASI. В этом отношении другие факторы, такие как анамнез заболевания, влияние ранее применявшихся методов лечения и гетерогенность ассоциированного с заболеванием фенотипа могут иметь больший вес, чем уровень IL33. Напротив, уровень IL33 коррелирует с другими аларминами, такими как TNF и S100A7, что выглядит вполне естественным, поскольку у аларминов и провоспалительных цитокинов общая функция [4, 47]. Наконец, данные, полученные в исследованиях на животных, не противоречат результатам, полученным на людях [50]. Так, инъекции IL33 мышам, кожа которых была предварительно обработана IMQ, вызывали обострение болезни. У инъекцированных животных заболевание протекало в более тяжелой форме. Авторы наблюдали более выраженную эпидермальную гиперплазию. На клеточном уровне происходило ингибирование аутофагии. На молекулярном уровне авторы наблюдали активацию (фосфорилирование) транскрипционного фактора STAT3.

БЕЛКИ ТЕПЛОГО ШОКА

Основная функция белков теплового шока (HSP) заключается в предотвращении нежелательных взаимодействий и агрегации белков, в основном за счет индуди-

рованного коллапса гидрофобного ядра и последующего рефолдинга [51]. HSP представляют собой высококонсервативные белки. Их индукция происходит, когда клетки находятся в состоянии стресса [52]. Ввиду их постоянной востребованности, практически любая клетка экспрессирует самые разные HSP. Помимо рефолдинга, HSP выполняют роль шаперонов, перенося так называемые клиентские белки из одного клеточного компартмента в другой. HSP также отвечают за поддержание внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала и за стабилизацию цитоскелета. Наконец, HSP вносят определенный вклад в регуляцию процессов клеточного деления, дифференцировки и апоптоза клеток [53].

HSP, дифференциально экспрессируемые в пораженной псориазом коже, принадлежат к подгруппам: белков TRiC, HSP70, HSP90 и ядерных шаперонов [54]. При этом сыворотка больных содержит антитела к наиболее распространенным разновидностям этих белков [55, 56]. Последнее предполагает, что утечка HSP в ECM происходит при механических повреждениях клеток. Так, HSP присутствуют среди других внутриклеточных белков, высвобождаемых нейтрофилами в ECM при нетозе. Поскольку последовательности и структура HSP высококонсервативны, то, вероятно, что, попав в ECM, такой белок сбивает с толку иммунную систему. Вероятно, что иммунная система не может отличить HSP человека от их прокариотических гомологов. Кроме того, после высвобождения из клеток HSP взаимодействуют с поверхностными рецепторами клеток, такими как TLR4, CD91 и SCARF1 [57]. Более того, некоторые HSP образуют комплексы с внутриклеточными антигенами, а сгенерированные из них пептиды взаимодействуют с комплексами MHC класса I и II, вызывая активацию Т-лимфоцитов [58].

Благотворное влияние ингибиторов HSP на больных псориазом было обнаружено случайно во время первых клинических испытаний нового перорального ингибитора HSP90 (Debio 0932) для лечения прогрессирующих солидных опухолей, лимфом и немелкоклеточного рака легкого [56]. Исследователи обратили внимание, что использование ингибитора привело к полной ремиссии псориаза у одного из участников. Впоследствии этот результат удалось подтвердить на мышах с использованием ксенотрансплантата псориаза. В этой экспериментальной модели путем перорального приема Debio 0932 удалось ослабить симптомы болезни и улучшить ее гистологические характеристики. Исследователи смогли добиться снижения толщины эпидермиса, а также количества дермальных микрокапилляров [59].

В исследованиях, проведенных *in vitro*, использование другого ингибитора HSP90 (RGRN-305) позволило добиться значительного снижения экспрессии *CCL20*, *NFKB1Z*, *IL36G* и *IL23A* в культивируемых эпидермальных кератиноцитах человека, предварительно обработанных IL17A и TNF [60]. Эти доклинические наблюдения легли в основу клинических испытаний препарата. Результаты фазы Ib по оценке безопасности и эффективности RGRN-305 [61] показали значительные улучшения состояния у 6 из 11 больных псориазом. При этом индекс PASI

снижился на 71–94%. Согласно заключению авторов исследования, лечение RGRN-305 привело к значительному снижению уровня I-23, TNF и IL17A в сыворотке крови, нормализации как гистологических характеристик затронутой псориазом кожи, так и профилей генной экспрессии. При этом у других 5 участников исследования не наблюдалось заметной позитивной динамики. Наконец, в ходе проведенных исследований не было выявлено серьезных побочных эффектов.

Многообещающие результаты клинических исследований по ингибиторам HSP90 побудили исследователей оценить клинический потенциал HSP70. Доклинические исследования ингибиторов Hsp70 были проведены на мышах, кожа которых была обработана IMQ. В этом случае местное применение либо ингибиторов Hsp70, либо белка Hsp70 растительного происхождения способствовало значительному подавлению клинических симптомов и гистологических характеристик заболевания, а также снижению экспрессии некоторых характерных для псориаза цитокинов (*IL17A*, *TNF* и *IL23*) [62, 63]. Авторы также отметили, что иммунизация животных Hsp70 привела к увеличению количества Treg клеток ($CD4^+FoxP3^+$ и $CD4^+CD25^+$) и облегчила симптоматику экспериментального аутоиммунного артрита [64].

БЕЛКИ S100

Белки S100 представляют собой небольшие кислотные Ca^{2+} -связывающие белки. К числу генов, которые кодируют белки S100, имеющие отношение к псориазу, относятся *S100A7* (псориазин), *S100A8* (кальгранулин А), *S100A9* (кальгранулин В) и *S100A15* (кобнеризин). В геноме человека перечисленные гены находятся на первой хромосоме (1q21). Область, в которой расположены эти гены, называют комплексом эпидермальной дифференцировки (EDC). Эта область также известна под именем «локус предрасположенности к псориазу PSORS4». Подобно другим аларминам, индукция генов упомянутых выше белков S100 происходит при повреждении кожных покровов [65]. Белки S100 контролируют рост и дифференцировку клеток. Например, гетеродимер S100A8 и -A9 (кальпротектин) стимулирует секрецию эпидермальными кератиноцитами множества цитокинов. В свою очередь секретированные цитокины способствуют экспрессии обоих белков S100 посредством аутокринного сигналинга [66]. Дословно это означает, что рецептор, активируемый димером S100A8 и -A9, находится на той же самой клетке, которая секретировала его в ЕСМ. Кроме того, S100A7, -A8, -A9, -A12 и A15 служат лигандами к так называемому «мусорному» рецептору AGER, активация которого происходит в поврежденной псориазом коже [67].

В составе кальций-связывающих доменов белков S100 также находится особый аминокислотный мотив, необходимый для активации толл-подобного рецептора TLR4-MD2 [68]. Соответственно, взаимодействие TLR4-MD2 с S100 белком приводит к запуску провоспалительных сигнальных механизмов и инициации воспалительного процесса. При этом аффинность лиганда к рецепто-

ру может меняться в широких пределах в зависимости от состава молекулы лиганда. Так, в димере S100A8 и S100A9 сайты связывания с TLR4 расположены на поверхности белковой молекулы. В то же время взаимодействие димера с ионами кальция приводит к тетрамеризации S100A8-S100A9 до (S100A8-S100A9)₂ и перемещению сайтов связывания с TLR4 во внутреннюю область молекулы. Далее, поскольку тетрамер, в отличие от димера, не может взаимодействовать с TLR4, принято говорить о существовании особого регуляторного механизма активности алармина [69]: при низкой концентрации кальция S100A8-S100A9 преимущественно находится в виде димера и находится в димерной (активной) форме, а при высоких – переходит в тетрамерную форму и теряет способность взаимодействовать с TLR4-MD2, а также стимулировать развитие воспалительного процесса.

Ряд авторов отмечают, что белки S100A8, -A9 и A12 могут потенциально выполнять функцию клинических биомаркеров псориаза. Так, было показано, что уровень S100A12 в сыворотке больных псориазом коррелирует с тяжестью заболевания. Аналогичный эффект, хотя и менее выраженный (в силу обсуждавшихся в предыдущем абзаце особенностей), можно заметить в случае S100A8 и S100A9 [4, 70, 71]. Кроме того, уровень кальпротектина повышен в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости больных с симптомами как псориаза, так и псориазического артрита [72]. Напротив, сывороточный уровень S100A7 может значительно различаться в когорте пациентов, несмотря на его стабильно высокую экспрессию в пораженной болезнью коже [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Слабый терапевтический ответ при хронических воспалительных заболеваниях, таких как псориаз, может быть вызван долговременным превышением уровня аларминов в пораженной болезнью коже. Напротив, блокирование биосинтеза аларминов, их активации, а также их выхода из клеток в ЕСМ, может оказаться полезным для достижения желаемого терапевтического эффекта как при применении уже апробированных терапевтических препаратов, так и в случае монотерапии. В представленном исследовании мы обсуждаем клинический потенциал аларминов как возможных объектов терапевтического воздействия, так и клинических биомаркеров псориаза. Согласно уже опубликованным результатам, алармины принимают непосредственное участие в инициации воспалительного (иммунного) процесса. Их взаимодействие как со специфичными рецепторами, так и паттерн-распознающими рецепторами (PPR) индуцирует гены провоспалительных цитокинов и хемокинов. Кроме того, оно стимулирует миграцию лейкоцитов и их аккумуляцию в очаге поражения.

Для подавления биологических эффектов аларминов на выбор может быть предложено несколько стратегий. Так, использование специфичных моноклональных антител либо позволит нейтрализовать непосредственно

сами алармины, либо предотвратить их взаимодействие рецепторами. В связи с этим, ряд исследователей уже предлагают использовать специфичные антитела к амфотерину. С другой стороны, моноклональные антитела, специфичные к отдельным представителям семейства цитокиновых гомологов интерлейкина 1, уже активно используются в клинической практике при лечении пустулезного псориаза [74]. Кроме того, известно несколько низкомолекулярных антагонистов TLR. Их взаимодействие с TLR инактивирует указанные рецепторы и предотвращает развитие воспалительного процесса. Так, применение двойного антагониста TLR7 и -9 уже позволило добиться желаемого терапевтического эффекта у больных бляшечным псориазом [75]. Наконец, нельзя не упомянуть несколько эндогенных молекул, способных связывать и нейтрализовать один из аларминов – амфотерин. К их числу относятся гаптоглобин и тромбо-

модулин, которые также облегчают протеолитическое расщепление амфотерина. В свою очередь растворимая форма рецептора продуктов терминального гликозилирования (sAGER) способна эффективно конкурировать за алармины с мембраносвязанной формой того же рецептора (mAGER), не вызывая при этом активации воспалительного процесса [67]. Представляется очевидным, что дальнейшая разработка терапевтических подходов, действие которых основано на подавлении биологических эффектов аларминов, может оказаться одним из перспективных направлений современной медицины и помочь многим больным псориазом, для которых широко используемые методы терапии могут оказаться не вполне эффективными.



Поступила / Received 03.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2023

Принята в печать / Accepted 24.07.2023

Список литературы / References

- Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(4):359–365. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.06.002>.
- Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev*. 2017;280(1):41–56. <https://doi.org/10.1111/imr.12577>.
- Mogulevtseva JA, Mezentssev AV, Bruskin SA. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of psoriasis. In: Goodwin L (ed.). *A closer look at metalloproteinases*. Hauppauge: Nova Science Publishers; 2019, pp. 97–130. Available at: <https://novapublishers.com/shop/a-closer-look-at-metalloproteinases/>.
- Borsky P, Fiala Z, Andrys C, Beranek M, Hamakova K, Malkova A et al. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in psoriasis vulgaris. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8465083. <https://doi.org/10.1155/2020/8465083>.
- Borska L, Kremlacek J, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Borsky P et al. Systemic inflammation, oxidative damage to nucleic acids, and metabolic syndrome in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2238. <https://doi.org/10.3390/ijms18112238>.
- Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2711–2719. <https://doi.org/10.1172/JCI62423>.
- Соболева АГ, Мезенцев АВ, Брускин СА. Генетически модифицированные животные как модели патологического процесса при псориазе. *Молекулярная биология*. 2014;48(4):587–599. <https://doi.org/10.7868/S0026898414040156>.
- Soboleva AG, Mezentssev AV, Bruskin SA. Genetically modified animals as models pathological processes in psoriasis. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2014;48(4):587–599. (In Russ); <https://doi.org/10.7868/S0026898414040156>.
- Land WG. Use of DAMPs and SAMPs as Therapeutic targets or therapeutics: a note of caution. *Mol Diagn Ther*. 2020;24(3):251–262. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00460-z>.
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
- Ahad T, Agius E. The Koebner phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(11):170–172. <https://doi.org/10.12968/hmed.2015.76.11.C170>.
- Yamazaki F. Psoriasis: comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732–740. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15840>.
- Kim BY, Choi JW, Kim BR, Youn SW. Histopathological findings are associated with the clinical types of psoriasis but not with the corresponding lesional psoriasis severity index. *Ann Dermatol*. 2015;27(1):26–31. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.1.26>.
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–255. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>.
- Yamanishi K, Imai Y. Alarmins/stressors and immune dysregulation in intractable skin disorders. *Allergol Int*. 2021;70(4):421–429. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.05.005>.
- Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125(2):183–200. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x>.
- Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature*. 1997;387(6636):861. <https://doi.org/10.1038/43088>.
- Johansen C, Bertelsen T, Ljungberg C, Mose M, Iversen L. Characterization of TNF- α - and IL-17A-mediated synergistic induction of DEFB4 gene expression in human keratinocytes through I κ B ζ . *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1608–1616. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.012>.
- Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and antimicrobial peptides. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6791. <https://doi.org/10.3390/ijms21186791>.
- Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):677–687. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.340>.
- Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P et al. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):923–932. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.038>.
- Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006;203(10):2271–2279. <https://doi.org/10.1084/jem.20061308>.
- Jin T, Sun Z, Chen X, Wang Y, Li R, Ji S et al. Serum human beta-defensin-2 is a possible biomarker for monitoring response to JAK inhibitor in psoriasis patients. *Dermatology*. 2017;233(2–3):164–169. <https://doi.org/10.1159/000475809>.
- Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R136. <https://doi.org/10.1186/ar4317>.
- Cieślak M, Bagińska N, Górski A, Jończyk-Matysiak E. Human β -defensin 2 and its postulated role in modulation of the immune response. *Cells*. 2021;10(11):2991. <https://doi.org/10.3390/cells10112991>.
- Ma JY, Shao S, Wang G. Antimicrobial peptides: bridging innate and adaptive immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(24):2966–2975. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001240>.
- Wang L, Quan Y, Yue Y, Heng X, Che F. Interleukin-37: a crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncol Lett*. 2018;15(4):4711–4719. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7982>.
- Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, Akiyama T, Ushio H, Hara M et al. Host defense (antimicrobial) peptide, human β -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2163–2173. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.143>.
- Zhang LJ, Sen GL, Ward NL, Johnston A, Chun K, Chen Y et al. Antimicrobial peptide LL37 and MAVS signaling drive interferon- β production by epidermal keratinocytes during skin injury. *Immunity*. 2016;45(1):119–130. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.06.021>.
- Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*. 2009;206(9):1983–1994. <https://doi.org/10.1084/jem.20090480>.

30. Herster F, Bittner Z, Archer NK, Dickhöfer S, Eisel D, Eigenbrod T et al. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis. *Nat Commun.* 2020;11(1):105. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13756-4>.
31. Tewary P, de la Rosa G, Sharma N, Rodriguez LG, Tarasov SG, Howard OM et al. β -Defensin 2 and 3 promote the uptake of self or CpG DNA, enhance IFN- α production by human plasmacytoid dendritic cells, and promote inflammation. *J Immunol.* 2013;191(2):865–874. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201648>.
32. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202(1):135–143. <https://doi.org/10.1084/jem.20050500>.
33. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:5621. <https://doi.org/10.1038/ncomms6621>.
34. Mabuchi T, Hirayama N. Binding Affinity and Interaction of LL-37 with HLA-C*06:02 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2016;136(9):1901–1903. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.033>.
35. Ivanov S, Dragoi AM, Wang X, Dallacosta C, Louten J, Musco G et al. A novel role for HMGB1 in TLR9-mediated inflammatory responses to CpG-DNA. *Blood.* 2007;110(6):1970–1981. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-044776>.
36. Farrugia M, Baron B. The role of toll-like receptors in autoimmune diseases through failure of the self-recognition mechanism. *Int J Inflamm.* 2017;2017:8391230. <https://doi.org/10.1155/2017/8391230>.
37. Bergmann C, Strohbuecker L, Lotfi R, Sucker A, Joosten I, Koenen H et al. High mobility group box 1 is increased in the sera of psoriatic patients with disease progression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(3):435–441. <https://doi.org/10.1111/jdv.13564>.
38. Zickert A, Palmlad K, Sundelin B, Chavan S, Tracey KJ, Bruchfeld A et al. Renal expression and serum levels of high mobility group box 1 protein in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R36. <https://doi.org/10.1186/ar3747>.
39. Andersson U, Harris HE. The role of HMGB1 in the pathogenesis of rheumatic disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799(1–2):141–148. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2009.11.003>.
40. Kavita U, Mizel SB. Differential sensitivity of interleukin-1 alpha and -beta precursor proteins to cleavage by calpain, a calcium-dependent protease. *J Biol Chem.* 1995;270(46):27758–27765. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.46.27758>.
41. England H, Summersgill HR, Edey ME, Rothwell NJ, Brough D. Release of interleukin-1 α or interleukin-1 β depends on mechanism of cell death. *J Biol Chem.* 2014;289(23):15942–15950. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.557561>.
42. Martin P, Goldstein JD, Mermoud L, Diaz-Barreiro A, Palmer G. IL-1 family antagonists in mouse and human skin inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:652846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652846>.
43. Lefrançois E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard JP et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(5):1673–1678. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115884109>.
44. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017;8:475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>.
45. Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:33. <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0076-5>.
46. Afferni C, Buccione C, Andreone S, Galdiero MR, Varricchi G, Marone G et al. The pleiotropic immunomodulatory functions of IL-33 and its implications in tumor immunity. *Front Immunol.* 2018;9:2601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02601>.
47. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, Shibata S, Kamata M, Miyagaki T et al. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(2):183–189. <https://doi.org/10.1111/ced.12670>.
48. Li J, Liu L, Rui W, Li X, Xuan D, Zheng S 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. <https://doi.org/10.1159/000471798>.
49. Sehat M, Talaei R, Dadgostar E, Nikoueinejad H, Akbari H. Evaluating serum levels of IL-33, IL-36, IL-37 and gene expression of IL-37 in patients with psoriasis vulgaris. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(2):179–187. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757591/>.
50. Duan Y, Dong Y, Hu H, Wang Q, Guo S, Fu D et al. IL-33 contributes to disease severity in psoriasis-like models of mouse. *Cytokine.* 2019;119:159–167. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.02.019>.
51. Kikis EA, Gidalevitz T, Morimoto RI. Protein homeostasis in models of aging and age-related conformational disease. *Adv Exp Med Biol.* 2010;694:138–159. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7002-2_11.
52. Wick G, Jakic B, Buszko M, Wick MC, Grundtman C. The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):516–529. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.91>.
53. Lanneau D, de Thonel A, Maurel S, Didelot C, Garrido C. Apoptosis versus cell differentiation: role of heat shock proteins HSP90, HSP70 and HSP27. *Prion.* 2007;1(1):53–60. <https://doi.org/10.4161/pri.1.1.4059>.
54. Sobolev VV, Mezentsev AV, Ziganshin RH, Soboleva AG, Denieva M, Korsunskaya IM, Svitch OA. LC-MS/MS analysis of lesional and normally looking psoriatic skin reveals significant changes in protein metabolism and RNA processing. *PLoS One.* 2021;16(5):e0240956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240956>.
55. Damasiewicz-Bodzek A, Szumska M, Tyrpień-Golder K. Antibodies to heat shock proteins 90 α and 90 β in psoriasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(2):9. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00573-7>.
56. Tukaj S, Sitko K. Heat shock protein 90 (Hsp90) and Hsp70 as potential therapeutic targets in autoimmune skin diseases. *Biomolecules.* 2022;12(8):1153. <https://doi.org/10.3390/biom12081153>.
57. Murshid A, Borges TJ, Bonorino C, Lang BJ, Calderwood SK. Immunological outcomes mediated upon binding of heat shock proteins to scavenger receptors SCARF1 and LOX-1, and endocytosis by mononuclear phagocytes. *Front Immunol.* 2020;10:3035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03035>.
58. Murshid A, Gong J, Calderwood SK. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Front Immunol.* 2012;3:63. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00063>.
59. Stenderup K, Rosada C, Gavillet B, Vuagniaux G, Dam TN. Debio 0932, a new oral Hsp90 inhibitor, alleviates psoriasis in a xenograft transplantation model. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(6):672–676. <https://doi.org/10.2340/00015555-1838>.
60. Ben Abdallah H, Seeler S, Bregnhøj A, Ghatnekar G, Kristensen LS, Iversen L et al. Heat shock protein 90 inhibitor RGRN-305 potentially attenuates skin inflammation. *Front Immunol.* 2023;14:1128897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128897>.
61. Bregnhøj A, Thuesen KKH, Emmanuel T, Litman T, Grek CL, Ghatnekar GS et al. HSP90 inhibitor RGRN-305 for oral treatment of plaque-type psoriasis: efficacy, safety and biomarker results in an open-label proof-of-concept study. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):861–874. <https://doi.org/10.1111/bjd.20880>.
62. Raghuvanshi N, Yadav TC, Srivastava AK, Raj U, Varadwaj P, Pruthi V. Structure-based drug designing and identification of Woodfordia fruticosa inhibitors targeted against heat shock protein (HSP70-1) as suppressor for Imiquimod-induced psoriasis like skin inflammation in mice model. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;95:57–71. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.061>.
63. Seifarth FG, Lax JE, Harvey J, DiCorleto PE, Husni ME, Chandrasekharan UM et al. Topical heat shock protein 70 prevents imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in mice. *Cell Stress Chaperones.* 2018;23(5):1129–1135. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0895-0>.
64. van Eden W. Vaccination against autoimmune diseases moves closer to the clinic. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(2):228–232. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1593085>.
65. Bierkarre H, Harder J, Cuthbert R, Emery P, Leuschner I, Mrowietz U et al. Differential expression of antimicrobial peptides in psoriasis and psoriatic arthritis as a novel contributory mechanism for skin and joint disease heterogeneity. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(3):188–196. <https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1091497>.
66. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22834835/>.
67. Mezentsev AV, Bruskin SA, Soboleva AG, Sobolev VV, Piruzian ES. Pharmacological control of receptor of advanced glycation end-products and its biological effects in psoriasis. *Int J Biomed Sci.* 2013;9(3):112–122. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24170986/>.
68. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med.* 2007;13(9):1042–1049. <https://doi.org/10.1038/nm1638>.
69. Russo A, Schürmann H, Brandt M, Scholz K, Matos ALL, Grill D et al. Alarming and calming: opposing roles of S100A8/S100A9 dimers and tetramers on monocytes. *Adv Sci (Weinh).* 2022;9(36):e2201505. <https://doi.org/10.1002/adv.20201505>.
70. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkötter C, Foell D et al. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):62–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07198.x>.
71. Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Holzinger D, Roth J, Koch S, Schnautz S et al. Among the S100 proteins, S100A12 is the most significant marker for psoriasis disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1165–1170. <https://doi.org/10.1111/jdv.13269>.

72. Kane D, Roth J, Frosch M, Vogl T, Bresnihan B., FitzGerald O. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1676–1685. <https://doi.org/10.1002/art.10988>.
73. Anderson KS, Wong J, Polyak K, Aronson D, Enerbäck C. Detection of psoriasin/S100A7 in the sera of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):325–332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08904.x>.
74. Iznardo H, Puig L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: pathogenic role and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(2):187–199. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1886081>.
75. Jiang W, Zhu FG, Bhagat L, Yu D, Tang JX, Kandimalla ER et al. A toll-like receptor 7, 8, and 9 antagonist inhibits Th1 and Th17 responses and inflammasome activation in a model of IL-23-induced psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1777–1784. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.57>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Мезенцев Александр Викторович, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; mesentsev@yahoo.com

Денисова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; evdenissova@rambler.ru

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; vsobolew@gmail.com

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии; Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Alexandre V. Mezentsev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; mesentsev@yahoo.com

Elena V. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; evdenissova@rambler.ru

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; vsobolew@gmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Physicochemical and Genetic Problems in Dermatology; Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru