Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 6, с. 738-743
https://doi.org/10.17116/klinderma202221061738

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 6, pp. 738-743
https://doi.org/10.17116/klinderma202221061738

Экспериментальные модели псориаза на современном этапе

© Э.А. АХМАТОВА[1, 3], Е.В. СОРОКИНА[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;
[2]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;
[3]ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на то, что у лабораторных животных не выявлено состояний, полностью отражающих сложный фенотип псориаза, большое количество спонтанных или генетически сконструированных мутаций у грызунов, иммунологических подходов или моделей ксенотрансплантации пролили свет на многие аспекты, связанные с патофизиологией и терапией псориаза. Модели на животных помогли выяснить функции воспалительных медиаторов, раскрыть вклад врожденных или адаптивных иммунных механизмов, кератиноцитов или эндотелиальных клеток в развитие и поддержание воспаления при псориазе. Экспериментальные модели псориаза могли бы помочь как в более глубоком и детальном изучении патогенетических механизмов, так и в поиске новых мишеней для терапии и разработке новых методов лечения. К настоящему времени из многочисленных моделей псориаза ни одна не является совершенной. Поэтому будущие исследования должны быть направлены на дальнейшую оптимизацию существующих моделей, а также текущих стратегий их создания. В статье представлены современные модели псориаза, проводятся их сравнительная характеристика и оценка потенциальных возможностей их использования для исследования разных аспектов псориаза. Исследователи ищут идеальную модель животного, которая имела бы максимальные генетические, иммунологические и морфологические сходства с человеком, реагировала бы на лечение аналогичным образом и, кроме того, была бы легко воспроизводима и экономична.

Ключевые слова: *псориаз, экспериментальные модели.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Сорокина Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-1188-6578
Ахматова Э.А. — https://orcid.org/0000-0002-9073-5291
Автор, ответственный за переписку: Сорокина Е.В. — e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru, sorokina-cathrine@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Ахматова Э.А., Сорокина Е.В. Экспериментальные модели псориаза на современном этапе. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(6):738–743. https://doi.org/10.17116/klinderma202221061738

Current experimental models of psoriasis

© E.A. AKHMATOVA[1, 3], E.V. SOROKINA[1, 2]

[1]I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia;
[2]Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of Federal medical and biological Agency, Moscow, Russia;
[3]Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

Although no conditions fully reflecting the complex phenotype of psoriasis have been identified in laboratory animals, many spontaneous or genetically engineered mutations in rodents, immunological approaches, or xenotransplantation models have shed light on many aspects related to the pathophysiology and therapy of psoriasis. Animal models have helped elucidate the functions of inflammatory mediators, revealing the contribution of innate or adaptive immune mechanisms, as well as keratinocytes or endothelial cells, to the development and maintenance of inflammation in psoriasis. Experimental models of psoriasis could help in a deeper and more detailed study of pathogenetic mechanisms, the search for new therapeutic targets, and the development of new therapies. To date, of the many models of psoriasis, none are perfect. Therefore, future research should focus on further optimizing existing models and current strategies for their development. This article presents current models of psoriasis, provides their comparative characteristics, and evaluates their potential use for studying different aspects of psoriasis. Researchers are looking for an ideal animal model that would have maximum genetic, immunological, and morphological similarities to humans, would similarly respond to treatment, and, in addition, would be easily reproducible and cost-effective.

Keywords: *psoriasis, experimental models.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Sorokina E.V. — https://orcid.org/0000-0002-1188-6578
Akhmatova E.A. — https://orcid.org/0000-0002-9073-5291
Corresponding author: Sorokina E.V. — e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru, sorokina-cathrine@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Akhmatova EA, Sorokina EV. Current experimental models of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(6):738–743. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202221061738

Псориаз — системное воспалительное иммуноопосредованное заболевание, поражающее кожу и суставы, с распространенностью от 2 до 3% в общей популяции [1], характеризующееся нарушением регуляции и сложными взаимодействиями врожденной и адаптивной иммунной систем. В течение последнего десятилетия достигнуты существенные успехи в уточнении молекулярного патогенеза псориаза, однако многие вопросы еще требуют дальнейшего изучения [2, 3]. Поскольку фундаментальные исследования пациентов с псориазом часто затруднены этическими аспектами и ограничением возможностей получения биоптатов кожи, связанным с косметическими дефектами, животные модели имеют большое значение для изучения патогенетических механизмов и терапевтических принципов [4, 5]. Исследование патофизиологии псориаза остается сложной задачей [3], поскольку это заболевание встречается только у людей и не встречается в естественных условиях у лабораторных животных, за исключением макак резус и обезьян рода Cynomolgus [6] и спорадических случаев псориазиподобных фенотипов у собак и свиней [5]. Отдельные звенья иммуногенеза псориаза могут быть освещены с помощью моделей трансгенной, нокаутной, ксенотрансплантационной, иммунологической реконструкции, лекарственной или спонтанной мутации у грызунов [5].

Идеальная модель псориаза у животных должна отражать клинические признаки дерматоза, включая характерные патоморфологические особенности и патогенез, и иметь сходные терапевтические мишени с псориазом человека [7]. Животные модели полезны для изучения медиаторов воспаления, связей между клетками врожденной и адаптивной иммунной систем, роли резидентных клеток, а также новых методов лечения [3]. Многие сведения о псориазе, в частности об эффективности терапии и сложных взаимодействиях иммунных клеток и медиаторов воспаления, получены на животных моделях псориаза у мышей.

Существует как минимум 3 основных принципа для создания животной модели. Первый и наиболее очевидный подход — это выявление природного заболевания животных, напоминающего псориаз человека. Вторым подходом являются добавление или аугментация ключевых молекул или типов клеток (например, с помощью генетических, иммунологических или фармакологических манипуляций). Третьей возможностью для создания модели являются элиминация или ингибирование молекул или клеток-кандидатов у животных и последующее исследование их специфической роли в патогенном каскаде [5].

Спонтанные мутации

Спонтанные мутации у мышей были первыми моделями животных, в которых определенные генетические предпосылки и аллельные мутации приводили к псориазиподобному дерматиту. Наиболее близкие по клинической картине к псориазу являются модели спонтанных мутаций у мышей Asebia (Ab), мышей с хроническим пролиферативным дерматитом и с шелушащейся кожей (Fsn) [3]. Мышей Ab (гомозиготные стеароил-КоА-десатураза 1^{ab}/стеароил-КоА-десатураза 1^{ab}) использовали в качестве одной из первых моделей гиперкератоза *in vivo* [8], однако в этой модели инфильтрация кожи иммуноцитами была слабо выражена [9]. Более выражены признаки инфильтрации у мышей с чешуйчатым хвостом [10]. Напротив, при хроническом пролиферативном дерматите (белок cpdm, взаимодействующий с Shank-ассоциированным доменом RH) [11] и мутации Fsn (домен тетратрикопептидных повторов 7^{fsn}/домен тетратрикопептидных повторов 7^{fsn}) [12] развивается эпидермальная гиперпролиферация, повышенная васкуляризации дермы, инфильтрация лимфоцитами и нейтрофилами в эпидермальных микроабсцессах (напоминающих микроабсцессы Мунро при псориазе) [3, 13]. Эти модели уступают место новым генетическим и иммунологическим моделям [14].

Генетически модифицированные животные

Взаимодействия различных локусов генетической восприимчивости и генных продуктов соответственно способствуют развитию и течению заболевания [15]. Это представление иллюстрируется полиморфизмами фактора некроза опухоли (TNF) 308G/A и 238G/A, которые связаны со сниженным или повышенным риском развития псориаза соответственно [16, 17]. Однако часто в развитии полного фенотипа участвуют несколько факторов [7, 18]. Существует несколько целевых генных инактиваций или гипоморфных мутантов, таких как IL-1RA$^{-/-}$, регуляторный фактор IFN2$^{-/-}$ [19], интегрин $\alpha_E^{-/-}$ (CD103$^{-/-}$) [20] или интегрин $b_2^{-/-}$ (CD18$^{-/-}$) [21], что приводит к развитию псориазоподобных очагов. Имеются также примеры отмены псориазоподобных фенотипов с помощью подходов с нокаутом: IL-23-зависимая гиперплазия эпидермиса ингибируется у мышей IL-20R2$^{-/-}$ [22], а модель IL-25$^{-/-}$ (IL-17E$^{-/-}$) мышей показывает участие IL-25 (IL-17E) в развитии псориазоподобного воспаления [23]. Трансгенная гиперэкспрессия определенных молекул (в основном в базальных или супрабазальных кератиноцитах) является еще одним подходом к изучению их роли в хроническом воспалении. Гетерогенная группа молекул, гиперэкспрессия которых в эпидермисе привела к таким фенотипам, включает TGF-α, IL-6, IL-1α, IFN-γ, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), TGF-β1 человека, костный морфогенетический белок (BMP)-6, связанную с ангиогенезом тирозинкиназу с иммуноглобулин-подобным и EGF-подобным доменами-2 (Tie2), *p*40 (общая субъе-

диница IL-12 и IL-23), амфирегулин, коллагеназу, MEK1 (ERK-MAP-киназы), субъединицы интегрина человека α2, α5 или β1, Ras-связанный C3 субстрат ботулинического токсина 1 калликреин-родственную пептидазу 6, и IL-17C [3, 24–28]. Как показано на трансгенных мышах TGF-β1, такие модели можно использовать для доклинических терапевтических исследований [28–30].

К другим животным, исследование которых внесло свой вклад в изучение псориаза, относятся гипоморфные по CD18 мыши (на фоне PL/J) и мыши с дефицитом протеина 14, содержащего домен рекрутирования каспазы [31, 32]. Таким образом, делеция или гиперэкспрессия генов-мишеней, приводящих к хроническим воспалительным фенотипам или облегчению этих фенотипов, представляют собой довольно разнородную группу [3].

Изменение баланса иммуноцитов

Ряд исследований был сосредоточен на иммунологическом подходе у грызунов для создания псориазоподобных фенотипов. Ранние исследования в этом направлении включают адоптивный перенос Т-клеток $CD4^+$ от HLA-B27/β2m-трансгенных крыс нетрансгенным крысам-реципиентам с ослабленным иммунитетом (forkhead box protein $N\,1^{nu}$/forkhead box protein $N\,1^{rnu}$) [33]. Кроме того, псориазоподобный фенотип индуцировали у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, получавших Т-клетки с незрелым фенотипом ($CD4^+$/$CD45RB^{hi}$) от доноров [34]. Однако изучение иммуногенеза псориаза на моделях иммунологического переноса трудоемко и связано со сложностями из-за различной пенетрантности их фенотипов [35, 36].

Активация toll-подобных рецепторов

С 2009 г. одной из самых используемых моделей для изучения псориазоподобного воспаления у мышей является местное применение имиквимода, агониста toll-подобных рецепторов (TLR 7/8). В течение нескольких дней у мышей развивается воспалительная реакция с признаками, сходными с псориазом у человека [35–37], включая гиперплазию эпидермиса и накопление воспалительных клеток в эпидермисе и дерме, которое опосредуется IL-17A, IL-22. Эти модели могут быть использованы в доклинических исследованиях для изучения молекулярного и клеточного патогенеза псориаза, а также для оценки потенциальных методов лечения [35]. Однако в этой модели существует ряд ограничений. Экспрессия генов в пораженной псориазом коже у человека и при воспалении, вызванном имиквимодом у мышей, лишь несколько различается [38, 39]. Кроме того, как и для всех моделей мышей, на фенотип влияют линия мыши и пол [40, 41]. Тем не менее воспаление, вызванное имиквимодом, имитирует определенные признаки псориаза, демонстрируя развитие иммунного ответа с преобладанием T_H17 и IL-23 в качестве ключевого фактора, а также значение плазмацитоидных дендритных клеток в роли первичных сенсоров [42].

Роль оси IL-23/IL-17

IL-12B, IL-23A и рецептор IL-23 кодируются генами, ассоциированными с псориазом [15]. IL-23, димер, состоящий из уникальной субъединицы *p*19 и субъединицы p40, является основным медиатором в патофизиологии псориаза. Дифференцировка и фенотипическая сохранность клеток T_H17 зависят от IL-23, продуцируемого миелоидными клетками [43]. IL-23 проявляет свою функцию через рецептор IL-23 на наивных Т-клетках. У мышей внутрикожная инъекция IL-23 приводит к TNF-α- и IL-20R2-зависимому псориазиподобному воспалительному фенотипу [35, 44, 45]. В данной модели выявляется повышенная эпидермальная экспрессия IL-23, IL-17A и IL-17F [43]. Недостатками этой модели являются несколько ограниченное воспаление, предположительно из-за активации только одного пути, а также стоимость рекомбинантного (r) IL-23 [35].

Роль IL-36

Аномальная передача сигнала IL-36 или мутации в IL-36RN играет важную роль в формировании пустулезного псориаза [46, 47]. Участие IL-36 в патогенезе пустулезного псориаза впервые показано на основании миссенс-мутации в IL-36RN (ген, кодирующий антагонист IL-36R) у людей [48]. Показано, что отдельные эффекты IL-36, IL-17 и IFN-γ определяют спектр клинических форм псориаза. IL-36 вызывает сдвиг в сторону пустулезных форм даже в случаях без мутации в сигнальном пути IL-36 [49]. IL-36 также необходим для активации $CD4^+$-Т-клеток в псориатической коже [50]. У мышей с дефицитом IL-36R отмечено отсутствие воспаления кожи при воздействии имиквимодом [51, 52].

Роль эпидермальных факторов

Экспрессия IL-17A под контролем промотора K14 индуцировала гиперпролиферативное псориазиподобное воспаление кожи и увеличивала миграцию в кожу экспрессирующих IL-6R нейтрофилов [53]. Гиперэкспрессия IL-1α приводила к хроническим воспалительным поражениям в зависимости от силы экспрессии трансгена. Сходным образом гиперэкспрессия IFN-γ, контролируемая промотором инволюкрина (специфически активным в дифференцированных супрабазальных кератиноцитах), приводила к эпидермальной гиперпролиферации, расши-

рению дермальных капилляров, а также к повышенной экспрессии MHC II и молекулы межклеточной адгезии-1 [3]. Специфическая для эпидермиса делеция ингибитора NF-kappa B киназы 2 (IKK2) также приводила к псориазиподобным изменениям кожи [54]. Экспрессия β1-интегринов человека в супрабазальном эпидермисе вызывает псориазиподобный фенотип [55]. Наконец, когда сниженная экспрессия JunB в псориатических поражениях была смоделирована эпидермальной делецией c-Jun/JunB, у полученных мышей развились псориазоподобные очаги и артрит [30]. Таким образом, результатом манипулирования различными функциями кератиноцитов и паттернами экспрессии антигена являются воспалительные гиперпролиферативные фенотипы у мышей [3].

Роль ангиогенеза

Несколько спонтанных или генно-инженерных животных моделей характеризовались повышенной и измененной васкуляризацией и ангиогенезом наряду с воспалительным фенотипом: гиперэкспрессия VEGF в базальных эпидермальных кератиноцитах под контролем промотора K14 приводила к фенотипу с проявлениями псориаза [56]. Кроме того, гиперэкспрессия Tie2 (протеин-тирозинкиназа и рецептор ангиопоэтина, экспрессируемый эндотелиальными и эпителиальными клетками) вызывала хроническое гиперпролиферативное воспаление кожи у мышей [57]. Однако некоторые изменения отдельных цитокинов или молекул адгезии не смогли сформировать такой фенотип, что подчеркивает сложность цитокиновой сети [25].

Адаптивный и врожденный иммунитет

Аутоантигены (A-дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина типа 5 (thrombospondin motif-like protein 5) или комплексы собственных ДНК и кателицидин LL37 могут инициировать патогенез псориаза [60]. Индуцированное имиквимодом псориазиподобное воспаление было уменьшено, но не устранено в мышиной модели IL-17RA$^{-/-}$ [36, 58, 59]. Мыши с дефицитом IL-12 (IL-12$^{-/-}$) показали ингибирующую функцию передачи IL-12 сигналов для инвазии γδT-клеток, продуцирующих IL-17 [45]. Такие γδT-клетки и врожденные лимфоидные клетки с орфанным рецептором гамма, родственным рецептору ретиноевой кислоты (не T_H17-клетки), были первичным источником IL-17A, IL-17F, и IL-22 и влияли на образование псориазиподобных бляшек у мышей, получавших имиквимод [43, 58, 61, 62]. Кроме того, C-C-хемокиновый рецептор 6 был необходим low-γδT-клеткам для участия в IL-23-индуцированном псориазиподобном дерматите, поскольку γδ-T-клетки с C-C-хемокиновым рецептором 6$^+$ являются основным источником IL-22 и IL-17 [63]. Напротив, αβ-T-клетки являются первичными патогенными клетками при псориазе человека [38]. Ингибирование TNF у гипоморфных по CD18 мышей PL/J приводило к облегчению псориазиподобного заболевания кожи [64–67].

Таким образом, сложность взаимодействия клеток и медиаторов воспаления, задействованных в патогенезе псориаза, не позволяет указать на ключевую роль врожденных дефектов резидентных клеток кожи или подтвердить аутоиммунный генез [7]. Есть исследования, указывающие на важность адаптивного иммунитета (Т-клетки) [62], тогда как другие подчеркивают важность врожденного иммунитета (макрофаги и/или нейтрофилы) [65], первичных эпидермальных (кератиноциты) [57] или сосудистых изменений (эндотелиальные клетки) [56]. Несмотря на продолжающиеся исследования, некоторые вопросы, касающиеся механизмов развития псориаза и его лечения, все еще остаются без ответа. Разработка соответствующих моделей псориаза in vitro и in vivo и усовершенствование уже существующих в настоящее время являются приоритетом и важным шагом на пути к его лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(2):205-212. https://doi.org/10.1111/jdv.13854
2. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1764. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01764
3. Schön MP, Manzke V, Erpenbeck L. Animal models of psoriasis-highlights and drawbacks. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;147(2):439-455. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.034
4. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6):1475. https://doi.org/10.3390/ijms20061475
5. Bocheńska K, Smolińska E, Moskot M, Jakóbkiewicz-Banecka J, Gabig-Cimińska M. Models in the Research Process of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(12):2514. https://doi.org/10.3390/ijms18122514
6. Jayo MJ, Zanolli MD, Jayo JM. Psoriatic plaques in Macaca fascicularis. *Veterinary pathology*. 1988;25(4):282-285. https://doi.org/10.1177/030098588802500406
7. Chuang SY, Lin CH, Sung CT, Fang JY. Murine models of psoriasis and their usefulness for drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*. 2018;13(6):551-562. https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1463214
8. Schneider MR. Fifty years of the asebia mouse: origins, insights and contemporary developments. *Experimental dermatology*. 2015;24(5):340-341. https://doi.org/10.1111/exd.12664

9. Brown WR, Hardy MH. A hypothesis on the cause of chronic epidermal hyperproliferation in asebia mice. *Clinical and experimental dermatology*. 1988; 13(2):74-77. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1988.tb00661.x
10. Vandeghinste N, Klattig J, Jagerschmidt C, Lavazais S, Marsais F, Haas JD, Auberval M, Lauffer F, Moran T, Ongenaert M, Van Balen M, Dupont S, Lepescheux L, Garcia T, Härtle S, Eyerich K, Fallon PG, Brys R, & Steidl S. Neutralization of IL-17C Reduces Skin Inflammation in Mouse Models of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*. 2018;138(7):1555-1563. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.036
11. Douglas T, Champagne C, Morizot A, Lapointe JM, Saleh M. The Inflammatory Caspases-1 and -11 Mediate the Pathogenesis of Dermatitis in Sharpin-Deficient Mice. *Journal of immunology*. 2015;195(5):2365-2373. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500542
12. Nüesch U, Mauracher AA, Opitz L, Volkmer B, Michalak-Mićka K, Kamarashev J, Hartwig T, Reichmann E, Becher B, Vavassori S, Pachlopnik Schmid J. Epithelial proliferation in inflammatory skin disease is regulated by tetratricopeptide repeat domain 7 (Ttc7) in fibroblasts and lymphocytes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;143(1):292-304.e8. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.057
13. Potter CS, Wang Z, Silva KA, Kennedy VE, Stearns TM, Burzenski L, Shultz LD, Hogenesch H, Sundberg JP. Chronic proliferative dermatitis in Sharpin null mice: development of an autoinflammatory disease in the absence of B and T lymphocytes and IL4/IL13 signaling. *PLoS One*. 2014;9(1): e85666. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085666
14. Nakajima K, Sano S. Mouse models of psoriasis and their relevance. *Journal of dermatology*. 2018;45(3):252-263. https://doi.org/10.1111/1346-8138.14112
15. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:66-73. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008
16. Shen C, Wang H, Song Q, Zhang B, Liu X, Li J. Tumor Necrosis Factor-α 308G/A polymorphism and psoriasis risk: A pooled analysis in different populations. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(47):e22339. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000022339
17. Zhuang L, Ma W, Cai D, Zhong H, Sun Q. Associations between tumor necrosis factor-α polymorphisms and risk of psoriasis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e68827. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068827
18. Zhukov AS, Lavrov NV, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Models of psoriasis on laboratory animals: current status of the problem. *Immunologiya*. 2019;40(2):64-69. https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-12009
19. Hida S, Ogasawara K, Sato K, Abe M, Takayanagi H, Yokochi T, Sato T, Hirose S, Shirai T, Taki S, Taniguchi T. CD8(+) T cell-mediated skin disease in mice lacking IRF-2, the transcriptional attenuator of interferon-alpha/beta signaling. *Immunity*. 2000;13(5):643-655. https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)00064-9
20. Schön MP, Schön M, Warren HB, Donohue JP, Parker CM. Cutaneous inflammatory disorder in integrin alphaE (CD103)-deficient mice. *Journal of immunology*. 2000;165(11):6583-6589. https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.11.6583
21. Singh K, Gatzka M, Peters T, Borkner L, Hainzl A, Wang H, Sindrilaru A, Scharffetter-Kochanek K. Reduced CD18 levels drive regulatory T cell conversion into Th17 cells in the CD18hypo PL/J mouse model of psoriasis. *Journal of immunology*. 2013;190(6):2544-2553. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202399
22. Lin Y, Cui J, Liang P. Knockdown of interleukin 20 receptor 2 (IL-20R2) inhibits the development of psoriasis induced by imiquimod in mice. *Chinese journal of cellular and molecular immunology*. 2019;35(4):327-332. PMID: 31167692.
23. Xu M, Lu H, Lee YH, Wu Y, Liu K, Shi Y, An H, Zhang J, Wang X, Lai Y, Dong C. An Interleukin-25-Mediated Autoregulatory Circuit in Keratinocytes Plays a Pivotal Role in Psoriatic Skin Inflammation. *Immunity*. 2018; 48(4):787-798.e4. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.019
24. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;55(3):379-390. https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3
25. de Alcantara CC, Reiche EMV, Simão A. Cytokines in psoriasis. *Advances in clinical chemistry*. 2021;100:171-204. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.004
26. Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, Al-Attar PM, Guzman AM, Chen CS, Fu W, Gudjonsson JE, McCormick TS, Ward NL. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. *Journal of immunology*. 2013;190(5):2252-2262. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201505
27. Billi AC, Ludwig JE, Fritz Y, Rozic R, Swindell WR, Tsoi LC, Gruzska D, Abdollahi-Roodsaz S, Xing X, Diaconu D, Uppala R, Camhi MI, Klenotic PA, Sarkar MK, Husni ME, Scher JU, McDonald C, Kahlenberg JM, Midura RJ, Gudjonsson JE, Ward NL. KLK6 expression in skin induces PAR1-mediated psoriasiform dermatitis and inflammatory joint disease. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(6):3151-3157. https://doi.org/10.1172/JCI133159
28. Schonthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, Detmar M, Wagner EF. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(50):21264-21269. https://doi.org/10.1073/pnas.0907550106
29. Zibert JR, Wallbrecht K, Schön M, Mir LM, Jacobsen GK, Trochon-Joseph V, Bouquet C, Villadsen LS, Cadossi R, Skov L, Schön MP. Halting angiogenesis by non-viral somatic gene therapy alleviates psoriasis and murine psoriasiform skin lesions. *The Journal of clinical investigation*. 2011; 121(1):410-421. https://doi.org/10.1172/JCI41295
30. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L, Hummerich L, Mehic D, Scheuch H, Angel P, Tschachler E, Wagner EF. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins *Nature*. 2005; 437(7057):369-375. https://doi.org/10.1038/nature03963
31. Tanaka M, Kobiyama K, Honda T, Uchio-Yamada K, Natsume-Kitatani Y, Mizuguchi K, Kabashima K, Ishii KJ. Essential Role of CARD14 in Murine Experimental Psoriasis. *Journal of immunology*. 2018;200(1):71-81. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700995
32. Mellett M, Meier B, Mohanan D, Schairer R, Cheng P, Satoh TK, Kiefer B, Ospelt C, Nobbe S, Thome M, Contassot E, French LE. CARD14 Gain-of-Function Mutation Alone Is Sufficient to Drive IL-23/IL-17-Mediated Psoriasiform Skin Inflammation In Vivo. *Journal of investigative dermatology*. 2018;138(9):2010-2023. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1525
33. Breban M, Fernández-Sueiro JL, Richardson JA, Hadavand RR, Maika SD, Hammer RE, Taurog JD. T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. *Journal of immunology*. 1996;156(2):794-803. PMID: 8543835
34. Schön MP, Detmar M, Parker CM. Murine psoriasis-like disorder induced by naive CD4+ T cells. *Nature medicine*. 1997;3(2):183-188. https://doi.org/10.1038/nm0297-183
35. Singh TP, Zhang HH, Hwang ST, Farber JM. IL-23- and Imiquimod-Induced Models of Experimental Psoriasis in Mice *Current protocols in immunology*. 2019;125(1):e71. https://doi.org/10.1002/cpim.71
36. Moos S, Mohebiany AN, Waisman A, Kurschus FC. Imiquimod-Induced Psoriasis in Mice Depends on the IL-17 Signaling of Keratinocytes. *The Journal of investigative dermatology*. 2019;139(5):1110-1117. https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.01.006
37. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, Cornelissen F, Mus AM, Florencia E, Prens EP, Lubberts E. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *Journal of immunology*. 2009;182(9):5836-5845. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802999
38. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, Hamm D, Kirsch IR, Robins HS, Kupper TS, Krueger JG, Clark RA. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing αβ T cell clones. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(11):4031-4041. https://doi.org/10.1172/JCI93396
39. Swindell WR, Michaels KA, Sutter AJ, Diaconu D, Fritz Y, Xing X, Sarkar MK, Liang Y, Tsoi A, Gudjonsson JE, Ward NL. Imiquimod has strain-dependent effects in mice and does not uniquely model human psoriasis. *Genome medicine*. 2017;9(1):24. https://doi.org/10.1186/s13073-017-0415-3
40. Hawkes JE, Gudjonsson JE, Ward NL. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal. *The Journal of investigative dermatology*. 2017;137(3):546-549. https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.024
41. Nerurkar L, McColl A, Graham G, Cavanagh J. The Systemic Response to Topical Aldara Treatment is Mediated Through Direct TLR7 Stimulation as Imiquimod Enters the Circulation. *Scientific reports*. 2017;7(1):16570. https://doi.org/10.1038/s41598-017-16707-5

42. Garzorz-Stark N, Lauffer F, Krause L, Thomas J, Atenhan A, Franz R, Roenneberg S, Boehner A, Jargosch M, Batra R, Mueller NS, Haak S, Groß C, Groß O, Traidl-Hoffmann C, Theis FJ, Schmidt-Weber CB, Biedermann T, Eyerich S, Eyerich K. Toll-like receptor 7/8 agonists stimulate plasmacytoid dendritic cells to initiate T_H17-deviated acute contact dermatitis in human subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(4):1320-1333.e11. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.045
43. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1323. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01323
44. Wang Y, Golden JB, Fritz Y, Zhang X, Diaconu D, Camhi MI, Gao H, Dawes SM, Xing X, Ganesh SK, Gudjonsson JE, Simon DI, McCormick TS, Ward NL. Interleukin 6 regulates psoriasiform inflammation-associated thrombosis. *JCI Insight*. 2016;1(20):e89384. https://doi.org/10.1172/jci.insight.89384
45. Kulig P, Musiol S, Freiberger SN, Schreiner B, Gyülveszi G, Russo G, Pantelyushin S, Kishihara K, Alessandrin F, Kündig T, Sallusto F, Hofbauer GF, Haak S, Becher B. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nature communications*. 2016;7:13466. https://doi.org/10.1038/ncomms13466
46. Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *The British journal of dermatology*. 2014;170(1):202-204. https://doi.org/10.1111/bjd.12548
47. Körber A, Mössner R, Renner R, Sticht H, Wilsmann-Theis D, Schulz P, Sticherling M, Traupe H, Hüffmeier U. Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(11):2634-2637. https://doi.org/10.1038/jid.2013.214
48. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, Knight J, Spain SL, Nestle FO, Burden AD, Capon F, Trembat RC, Barker JN. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis *American journal of human genetics*. 2011;89(3):432-437. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.07.022
49. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, Kahlenberg JM, Harms PW, Gudjonsson JE. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;140(1):109-120. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.056
50. Arakawa A, Vollmer S, Besgen P, Galinski A, Summer B, Kawakami Y, Wollenberg A, Dornmair K, Spannagl M, Ruzicka T, Thomas P, Prinz JC. Unopposed IL-36 Activity Promotes Clonal $CD4^+$ T-Cell Responses with IL-17A Production in Generalized Pustular Psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2018;138(6):1338-1347. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.024
51. Gouin O, Barbieux C, Leturcq F, Bonnet des Claustres M, Petrova E, Hovnanian A. Transgenic Kallikrein 14 Mice Display Major Hair Shaft Defects Associated with Desmoglein 3 and 4 Degradation, Abnormal Epidermal Differentiation, and IL-36 Signature. *The Journal of investigative dermatology*. 2020;140(6):1184-1194. https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.026
52. Tortola L, Rosenwald E, Abel B, Blumberg H, Schäfer M, Coyle AJ, Renauld JC, Werner S, Kisielow J, Kopf M. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(11):3965-3976. https://doi.org/10.1172/JCI63451
53. Croxford AL, Karbach S, Kurschus FC, Wörtge S, Nikolaev A, Yogev N, Klebow S, Schüler R, Reissig S, Piotrowski C, Brylla E, Bechmann I, Scheller J, Rose-John S, Thomas WF, Münzel T, von Stebut E, Waisman A. IL-6 regulates neutrophil microabscess formation in IL-17A-driven psoriasiform lesions. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(3):728-735. https://doi.org/10.1038/jid.2013.404
54. Pasparakis M, Courtois G, Hafner M, Schmidt-Supprian M, Nenci A, Toksoy A, Krampert M, Goebeler M, Gillitzer R, Israel A, Krieg T, Rajewsky K, Haase I. TNF-mediated inflammatory skin disease in mice with epidermis-specific deletion of IKK2. *Nature*. 2002;417(6891):861-866. https://doi.org/10.1038/nature00820
55. Blessing M, Schirmacher P, Kaiser S. Overexpression of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) in the epidermis of transgenic mice: inhibition or stimulation of proliferation depending on the pattern of transgene expression and formation of psoriatic lesions. *The Journal of cell biology*. 1996;135(1):227-239. https://doi.org/10.1083/jcb.135.1.227
56. Benhadou F, Glitzner E, Brisebarre A, Swedlund B, Song Y, Dubois C, Rozzi M, Paulissen C, Del Marmol V, Sibilia M, Blanpain C. Epidermal autonomous VEGFA/Flt1/Nrp1 functions mediate psoriasis-like disease. *Science advances*. 2020;6(2):eaax5849. https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5849
57. Wolfram JA, Diaconu D, Hatala DA, Rastegar J, Knutsen DA, Lowther A, Askew D, Gilliam AC, McCormick TS, Ward NL. Keratinocyte but not endothelial cell-specific overexpression of Tie2 leads to the development of psoriasis. *The American journal of pathology*. 2009;174(4):1443-1458. https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080858
58. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;55(3):379-390. https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3
59. Volarić I, Vičić M, Prpić-Massari L. The Role of CD8+ T-Cells and their Cytokines in the Pathogenesis of Psoriasis. *Acta dermatovenerologica Croatica*. 2019;27(3):159-162. PMID: 31542059.
60. Furue M, Kadono T. The contribution of IL-17 to the development of autoimmunity in psoriasis. *Innate immunity*. 2019;25(6):337-343. https://doi.org/10.1177/1753425919852156
61. Pinget GV, Tan J, Niewold P, Mazur E, Angelatos AS, King N, Macia L. Immune Modulation of Monocytes Dampens the $IL\text{-}17^+$ γδ T Cell Response and Associated Psoriasis Pathology in Mice. *The Journal of investigative dermatology*. 2020;140(12):2398-2407.e1. https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.973
62. Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, Kulig P, Heppner FL, Navarini AA, Becher B. Rorγt+ innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(6):2252-2256. https://doi.org/10.1172/JCI61862
63. Mabuchi T, Takekoshi T, Hwang ST. Epidermal CCR6+ γδ T cells are major producers of IL-22 and IL-17 in a murine model of psoriasiform dermatitis *Journal of immunology*. 2011;187(10):5026-5031. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101817
64. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2015;26(1):25-33. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.10.009
65. Wang H, Peters T, Sindrilaru A, Scharffetter-Kochanek K. Key role of macrophages in the pathogenesis of CD18 hypomorphic murine model of psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(5):1100-1114. https://doi.org/10.1038/jid.2009.43
66. Wang H, Peters T, Kess D, Sindrilaru A, Oreshkova T, Van Rooijen N, Stratis A, Renkl AC, Sunderkötter C, Wlaschek M, Haase I, Scharffetter-Kochanek K. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2105-2114. https://doi.org/10.1172/JCI27180
67. Ward NL, Loyd CM, Wolfram JA, Diaconu D, Michaels CM, McCormick TS. Depletion of antigen-presenting cells by clodronate liposomes reverses the psoriatic skin phenotype in KC-Tie2 mice. *The British journal of dermatology*. 2011;164(4):750-758. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10129.x

Поступила в редакцию 08.04.2022
Received 08.04.2022
Отправлена на доработку 28.09.2022
Revision received 28.09.2022
Принята к печати 12.10.2022
Accepted 12.10.2022