

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПСОРИАЗА И ДИСБИОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

А.А. Гончаров¹, О.В. Долгих²

¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь, Россия

² ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия

Резюме. Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание полифакториальной природы. Предполагается, что одним из факторов, способствующих его развитию, является дисбиоз толстого кишечника. В обзоре приведены сведения о роли дисбиоза толстого кишечника в индукции и прогрессировании псориазического воспаления на примере трех бактериальных видов-акторов: *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Escherichia coli*. Указанные бактериальные виды, с одной стороны, являются индикаторами состояния бактериального сообщества при дисбиозе толстого кишечника. С другой стороны, они функционально связаны с запуском цепочки событий, заключающейся в индукции дефекта кишечного барьера, переходящего в хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника и системное воспаление. Этот сценарий приводит к изменению реактивности клеток врожденного и адаптивного иммунитета на системном уровне, дефекту функции клеток регуляторного звена иммунитета, что на фоне феномена молекулярной мимикрии бактерий — персистенции *Streptococcus pyogenes* с антигенами, гомологичными кожному, — ведет к расширению популяции аутореактивных к коже Т-клеток, индукции и прогрессированию псориазического воспаления. Псориазический процесс рассматривается с точки зрения коморбидности с воспалительными заболеваниями кишечника. Поскольку дисбиотические изменения при псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника, таких как болезнь Крона, имеют схожие признаки, есть вероятность, что при этих заболеваниях реализуется аналогичная патогенетическая цепь, ведущая от дисбиотических изменений микробиоты толстого кишечника к дефекту кишечного барьера, хроническому системному воспалению и дефекту противовоспалительного звена иммунитета. Поэтому данные о патогенетических путях заболеваний, коморбидных с псориазом, способны раскрыть неизвестные элементы патогенетической цепи последнего. Псориаз как генетически опосредованное заболевание на данный момент ассоциирован с однонуклеотидными полиморфизмами более чем четырехсот генов. В обзоре рассмотрено участие однонуклеотидных полиморфизмов кандидатных генов, включенных в патогенетическую цепь псориаза на уровне процессинга и презентации антигена, миграции иммунных клеток, рецепции и производства провоспалительных цитокинов. С болезнью Крона ассоциированы однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих белки кишечного барьера и формирующих его функциональную неполноценность. В контексте коморбидности и сходства микробиота-ассоциированной патогенетической цепи псориаза и воспалительных заболеваний кишечника допустимо

Адрес для переписки:

Гончаров Алексей Александрович
614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26,
ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е. А. Вагнера.
Тел.: 8 (950) 449-08-33 (моб.).
E-mail: cool.alex919@yandex.ru

Contacts:

Aleksei A. Goncharov
614000, Russian Federation, Perm, Petropavlovskaya str., 26,
Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner.
Phone: +7 (950) 449-08-33 (mobile).
E-mail: cool.alex919@yandex.ru

Для цитирования:

Гончаров А.А., Долгих О.В. Иммунологические и генетические особенности патогенетической ассоциации псориаза и дисбиоза толстого кишечника // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 2. С. 237–248. doi: 10.15789/2220-7619-IAG-1277

Citation:

Goncharov A.A., Dolgikh O.V. Immunological and genetic features of pathogenetic association between psoriasis and colonic dysbiosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 237–248. doi: 10.15789/2220-7619-IAG-1277

предположить, что данные полиморфизмы, определяющие генетический дефект кишечного барьера, реализуются дисбиотическими изменениями бактериального сообщества толстого кишечника и способствуют прогрессированию не только воспалительных заболеваний кишечника, но и псориаза.

Ключевые слова: аутоиммунитет, однонуклеотидные полиморфизмы, псориаз, толстокишечная микробиота, *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Streptococcus pyogenes*.

IMMUNOLOGICAL AND GENETIC FEATURES OF PATHOGENETIC ASSOCIATION BETWEEN PSORIASIS AND COLONIC DYSBIOSIS

Goncharov A.A.^a, Dolgikh O.V.^b

^a Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

^b Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

Abstract. Psoriasis is a multifactorial systemic immune-associated disease. It is assumed that colonic dysbiosis may contribute to its development. In this review we provide the data on colonic dysbiosis in induction and progression of psoriatic inflammation assessing a role for bacterial species: *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Escherichia coli*. On one hand, these bacterial species indicate at state of dysbiotic bacterial communities, whereas on the other hand, they are functionally associated with triggering a chain of events inducing impaired intestinal barrier transforming into chronic inflammation in the colonic mucosa and systemic inflammation. Such a scenario leads to the altered systemic reactivity of innate and adaptive immune cells, impaired function of regulatory immune cells resulting in expansion of the autoreactive skin T-cells and induction of psoriatic inflammation due to molecular mimicry between persistent *Streptococcus pyogenes* and cutaneous antigens. The psoriatic process is envisioned as a comorbidity with inflammatory bowel diseases. Since dysbiotic changes in psoriasis and inflammatory bowel diseases (e.g. Crohn's disease) display similar features, these diseases might potentially proceed via a similar pathogenetic chain resulting from dysbiotic changes in intestinal microbiota towards impaired intestinal barrier, chronic systemic inflammation and altered anti-inflammatory immune arm. Therefore, the data on pathogenetic pathways of the diseases comorbid with psoriasis are able to uncover yet-unknown pathogenetic components for the latter. Psoriasis as a genetically-determined disease is currently believed to be associated with single nucleotide polymorphisms (SNP) in more than four hundred genes. A role for diverse SNPs in candidate genes involved in psoriasis pathogenetic chain in antigen processing and presentation, migration of immune cells, pro-inflammatory cytokine ligation and production is discussed. Crohn's disease is associated with single nucleotide polymorphisms of the genes encoding intestinal barrier proteins potentially underlying its functional deficiency. In connection with comorbidity and similarity between microbiota-associated pathogenetic psoriasis chain and inflammatory bowel diseases, it is possible to assume that such SNPs accounting for genetic defects in the intestinal barrier are manifested as dysbiotic changes in colonic bacterial community and contribute to progression not only of inflammatory bowel diseases, but psoriasis as well.

Key words: autoimmunity, single nucleotide polymorphisms, psoriasis, colonic microbiota, *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Streptococcus pyogenes*.

Псориаз — системное хроническое иммуноассоциированное заболевание полифакториальной природы [1], проявляющееся воспалительным процессом в дерме и нарушением пролиферации кератиноцитов, которым страдает 1–5% населения мира (2% населения России) [6]. Помимо кожных проявлений, псориаз сопровождается изменением со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной, опорно-двигательной, пищеварительной и других систем, что позволяет рассматривать данный процесс как системный, с преимущественно кожными проявлениями [6, 31, 57]. В то же время с псориазом ассоциирован риск таких заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в частности болезнь Крона (БК), и неспецифический язвенный колит (НЯК) [31], сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение [57]. Эта комор-

бидность предполагает единые патогенетические пути, генетические основы и факторы риска для псориаза и перечисленных процессов, что, в свою очередь, облегчает поиск новых терапевтических и профилактических подходов в их отношении.

В настоящее время ставится вопрос об участии микробиоты кишечника в развитии псориаза. Если будет подтверждена значимость данного фактора, то коррекция микробного сообщества кишечника увеличит эффективность как стандартной терапии, так и профилактики рецидивов этого заболевания.

Для анализа патогенетического пути развития псориазического процесса необходимо оценить состояние микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и выявить закономерности ее формирования путем сравнения выборки больных и клинически здоровых лю-

дей. Численность видов бактерий на всем протяжении ЖКТ составляет около 35 тыс. с 10 млн генов [69]. Пищевод не имеет собственного состава микробиоты, последняя представлена преимущественно бактериями полости рта (доминантный род — *Streptococcus*). Микробиотный состав желудка представлен кислотоустойчивыми бактериями с доминирующими родами *Helicobacter* и *Streptococcus* [69]. Микробиотный состав тонкой кишки включает таксоны *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, класс γ -*Proteobacteria* с бактериальной плотностью 10^3 – 10^4 КОЕ/г. Толстый кишечник содержит 70% бактерий тела человека с бактериальной плотностью 10^{12} КОЕ/г [69]. Его микробиотный состав представлен двумя доминирующими типами — *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, другие таксоны: *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* и т. д. Первичные патогены, такие как *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholerae*, составляют менее 0,1% микробиома кишечника и функционально малоактивны в нормальных условиях. В то время как *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* являются преобладающими бактериальными родами просветной микробиоты, *Clostridium* и *Akkermansia* ассоциированы с муциновой оболочкой и участвуют в тесном «диалоге» с энтероцитами [69].

Микробиота кишечника выполняет некоторые функции, обеспечивающие адекватность гомеостатических механизмов макроорганизма, что позволяет объединить ее в отдельный «орган». Ключевыми функциями микробиоты являются следующие: поддержание адекватной проницаемости слизистой оболочки кишечника, иммунной толерантности к бактериальным и пищевым антигенам через активацию дендритных и Т-регуляторных клеток, локальная и системная активации Т-клеточного ответа [21].

Изменения в микробиоте кишечника, ассоциированные с псориазом, рассматриваются с позиции роста проницаемости кишечного барьера для бактериальных метаболитов [73] и напоминают таковые при ВЗК [57, 22]. Связанная с повышением проницаемости кишечного барьера транслокация бактериальных метаболитов при ВЗК и псориазе не индуцируется одним специфичным бактериальным видом, она связана с бактериальным дисбалансом и, как следствие, нарушением регуляции в системе «микробиота–кишечный барьер». Однако имеет значение специфика бактериального сообщества. Ожидается, что изменения представительства бактериальных «видов-индикаторов» при псориазе не только описывают тенденции в эволюции бактериального сообщества ки-

шечника при этом процессе, но и механизмы его патогенеза. Рассмотрим подробнее участие некоторых представителей бактериального сообщества кишечника в процессе формирования патологии.

Akkermansia muciniphila. Муцин-деградирующая бактерия, живущая в пристеночном слое слизи, составляющая 1–4% от микробиоты клинически здорового человека и уменьшающаяся по численности в толстом кишечнике при псориазе [80] и ВЗК [22, 60]. *A. muciniphila* ферментирует муцины до короткоцепочечных жирных кислот (КЖК: ацетат, бутират), которые являются модуляторами барьерной функции колоноцитов [68, 69], трофики колоноцитов и не деградирующих муцин бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и т. д.) [60]. Соответственно, при снижении численности данного микроорганизма в бактериальном сообществе страдает трофика комменсалов и барьерная функция колоноцитов.

Faecalibacterium prausnitzii. Продукент бутирата, составляющий 5–8% от микробиоты клинически здорового человека и численно уменьшающийся при ВЗК [21] и псориазе [32, 69]. *F. prausnitzii* ферментируют ацетат в бутират, который также является трофическим фактором и модулятором барьерной функции колоноцитов. Бутират совместно с полисахаридом *F. prausnitzii* индуцируют противовоспалительные эффекты в слизистой оболочке кишечника через дендритные и Т-регуляторные клетки, их систему деацетилаз гистонов [7], рецептор КЖК — GPR41 [43] (бутират) — и TLR2 (полисахарид А) [21]. Активность бактериальных ферментов синтеза бутирата (фосфатбутирилтрансферазы и бутираткиназы) выше в кишечном содержимом контрольных пациентов, чем пациентов с псориазом [23].

Proteobacteria, в частности *Escherichia coli*. Грамотрицательная бактерия, по некоторым данным увеличивающая свою численность при ВЗК [31] и псориазе [32]. Рост *E. coli* при ВЗК сопровождается изменением ее фенотипа: снижаются комменсальные и растут патогенные фенотипы, растет количество синтезируемых факторов вирулентности (fimA, aeg, бактериоцин В) [53], липополисахарид (ЛПС) приобретает провоспалительные свойства (рост числа фосфатных групп и ацильных цепей [4, 9]). Ассоциированная с ВЗК и псориазом *E. coli* имеет увеличенный патогенный потенциал (для ВЗК) и увеличенную численность, что, предположительно, позволяет ей при длительной персистенции легче реализовать хроническое латентное воспаление слизистой оболочки кишечника и, как следствие, увеличение ее проницаемости в контексте ВЗК [22, 57] и псориаза [73].

Streptococcus pyogenes (серотипы А, С) [5, 11]. Предполагается, что персистенция на слизистых оболочках миндалин, кишечника и кожи *S. pyogenes* определенного штамма способна вызвать аутоиммунную реакцию у лиц с предрасположенностью к псориазу из-за феномена молекулярной мимикрии. Пептидогликан (ПГ) с межпептидными мостиками L-Ala(2–3) и L-Ala-L-Ser имеет перекрест в структуре с антигенами кожи (кератин 17) [5]. У 76% пациентов с псориазом в мазке из зева было обнаружено носительство *S. pyogenes* (56–97% [16]), тогда как в контрольной группе носительство обнаружено у 6% [5]. При этом тонзиллэктомия стала эффективным методом лечения бляшечного псориаза у таких пациентов: полное исчезновение бляшек у 1/3 пациентов, стойкая ремиссия у 1/3 [5]. CLA⁺CD4⁺ Т-клетки, выделенные из псориазической бляшки, отвечали секретацией IL-17A на инкубацию с антигенами *S. pyogenes* в отличие от образцов кожи контрольной группы [15]. Инфекция *S. pyogenes* может быть сенсibiliзирующим фактором при инициации псориазического процесса. Вышеприведенные данные указывают на ключевую роль стрептококковой инфекции миндалин в патогенезе псориаза, от чего возникает вопрос о значении персистенции *S. pyogenes* на слизистой оболочке кишечника, особенно в контексте увеличения ее проницаемости и функционального дефекта Т-регуляторного звена иммунитета.

Рассмотренные сценарии напоминают процессы изменения микробиотного сообщества при дисбиозе кишечника: снижение количества комменсалов, рост патобионтов и смена фенотипов бактерий на более патогенные. Действительно, при псориазе у 76% выявляется дисбиоз толстого кишечника [3] (77% при умеренной и 97% при серьезной тяжести псориаза [31]), явления которого положительно коррелировали с выраженностью кожных проявлений [3, 31]. У 70% больных псориазом обнаружен синдром избыточного бактериального роста [1].

Дисбиоз, обнаруживаемый при псориазе, ассоциирован с ослаблением барьерной функции слизистой оболочки кишечника, с ее субклиническим воспалением (уровень фекального кальпротектина выше физиологического значения [71]) и увеличением проницаемости [81] межэпителиальных контактов (рост сывороточного клаудина-3 — компонента межклеточных контактов [73], сывороточных ЛПС [31] и бактериальной ДНК [65]). Наблюдаемое снижение барьерной функции напоминает аналогичный процесс при ВЗК [22]. Рост барьерной проницаемости приводит к выходу метаболитов бактерий кишечника в кровоток, к системному субклиническому воспалению и изменению реактивности иммунных клеток крови,

что, в конце концов, усугубит течение псориаза [31]. Данный патологический процесс связан с дефектом функции кишечного барьера.

Плотные соединения (от англ. Tight junction — TJ) — структуры апикальных частей латеральных мембран колоноцитов, участвующие в обеспечении адекватной проницаемости кишечного барьера через межэпителиальные пространства: ограничение пассивной диффузии метаболитов, структурных компонентов бактерий и самих бактериальных клеток. Основа TJ — трансмембранные белки: барьеробразующие клаудины [25].

Клаудины (1 и 2) — трансмембранные барьеробразующие белки, экспрессируемые эпителием кишечника [25]. Нокаут их генов приводит к стойкому повышению проницаемости кишечного барьера у мышей через межклеточные пространства на всем его протяжении [67]. Клаудины соседних колоноцитов димеризуются в межклеточном пространстве, связывая соседние клетки. В то же время в цитоплазме каждый клаудин связан через белок ZO1 с цитоскелетом клетки, что обеспечивает прочность всей структуры и удерживает ее на латеральных мембранах эпителиальных клеток [67]. TJ — это структура, включающая димеризованные клаудины, вспомогательные и регуляторные белки типа ZO1 и примембранный цитоскелет клетки.

Функционирование TJ — динамический процесс его сборки и разборки, который регулируется несколькими ферментными системами для обеспечения адекватной проницаемости кишечного барьера. С TJ ассоциировано 80 барьеробразующих и регуляторных белков [25]. Одним из регуляторов проницаемости TJ является АМПК (АМФ-зависимая киназа). Компрометация сборки TJ и увеличение его проницаемости происходит при мутациях АМПК: K45R, D157A [51].

На данный момент в литературе отсутствуют данные, подтверждающие снижение активности АМПК в слизистой оболочке кишечника больных псориазом, что объясняло бы увеличение проницаемости кишечного барьера в контексте этого заболевания. Мы предполагаем, что при псориазе в слизистой оболочке кишечника реализуется АМПК-зависимый механизм увеличения ее проницаемости, аналогичный тому, что имеет место при дисбиозе, ассоциированном с ВЗК [23]: снижение бутират-продуцентов, в частности *F. prausnitzii*, в микробиотном сообществе кишечника при ВЗК [21] и псориазе [69] приводит к количественному снижению аллостерической активации бутиратом Ca²⁺-канала SOCE (блок SOCE отменял эффект бутирата на АМПК [52]). В результате тормозится активация CaMKKβ (кальций/кальмодулин-зависимой киназы β) [52],

которая фосфорилирует и активирует АМРК. Дефосфорилированная АМРК не выполняет свою функцию в отношении TJ, что проявляется уменьшением фосфорилирования клаудина-1 по Thr в 191 положении и его димеризации [68], замедлением транслокации ZO1 к TJ и его сборки, уменьшением экспрессии клаудина-1 посредством ингибирования ядерного фактора CDX2 [52]. В результате снижения активности АМРК ослабевает сборка TJ и увеличивается его проницаемость.

С другой стороны, воспалительные стимулы, опосредованные патобионтами, расширяющими свое представительство при дисбиозе в рамках ВЗК [31] и псориаза [32], запускают увеличение проницаемости TJ через воспаление. Рассмотрим этот механизм на примере условно-патогенной *E. coli*. ЛПС *E. coli*, прошедший через муциновый барьер, активирует TLR4 (ЛПС индуцирует рост проницаемости TJ через TLR4 [41, 58]. Сигнал передается от TLR4 по оси MyD88-NF-κB, в результате чего NFκB транслоцируется в ядро и активирует экспрессию MLCK (киназы легкой цепи миозина). Нокаут MLCK у мышей отменяет действие ЛПС на проницаемость TJ [87]. MLCK фосфорилирует в цитоплазме легкие цепи миозина, которые сокращают примембранный актомиозиновый комплекс TJ, увеличивая межклеточные промежутки и напряженность латеральных мембран эпителиальных клеток. ЛПС дестабилизирует актомиозиновый комплекс TJ, увеличивая проницаемость межэпителиальных пространств [87]. Защитная реакция роста проницаемости кишечного барьера, направленная на элиминацию патобионтов, при дисбиозе переходит в длительный дефект и увеличение транслокации структурных компонентов бактерий (в частности, антигенов *S. pyogenes*) в слизистую оболочку кишечника и кровотока.

Следует рассматривать не изолированное влияние патобионтов и комменсалов на состояние проницаемости кишечного барьера, а комплексный эффект воздействия всего микробного сообщества на кишечный барьер, который будет складываться из ослабления защитной роли комменсалов на проницаемость кишечного барьера и роста эффекта воспаления патобионтов.

На данный момент в литературе не описаны гены белков комплекса TJ, которые ассоциированы с риском развития псориаза. Однако, обращая внимание на коморбидность ВЗК и псориаза на фоне дефекта кишечного барьера, можно предположить, что полиморфизмы генов TJ, ассоциированные с ВЗК, будут способствовать риску развития псориаза. Шведскими учеными обнаружена связь между полиморфизмом гена клаудина-2 — *CLDN2* (rs12014762, аллель С) — и риском БК, а также *CLDN1* (rs7620166, ал-

лель Т) и общим риском ВЗК (БК и НЯК) [59]. Клаудин-1 и клаудин-2 — барьеробразующие белки TJ. Ассоциация данных полиморфизмов не была воспроизведена в нешведских семьях, что может говорить об этнической неоднородности их распределения. Однако само их существование свидетельствует о потенциальном присутствии полиморфизмов TJ как факторов риска ВЗК и, возможно, псориаза.

Генетические дефекты белков-регуляторов NF-κB могут способствовать поддержанию aberrантного, нерегулируемого воспаления и его хронизации. В рамках пути NF-κB действуют несколько регуляторов, полиморфизмы их генов ассоциированы с псориазом. IKKα (ген *NFKB1A*) является ингибитором воспалительного фактора NF-κB. Полиморфизм *NFKB1A* (rs12586317, аллель Т [20]) ассоциирован с развитием псориаза. IKKζ (ген *NFKBIZ*) является ингибитором NF-κB и регулирует по петле отрицательной обратной связи активность NF-κB [20]. Выявлена связь полиморфизма *NFKBIZ* (rs7637230, аллель А [20]; rs4683946, аллель G [84]) с развитием псориаза. Так как хроническое воспаление при псориазе рассматривается с точки зрения двух мест локализации: кишечника и кожи, то стоит отметить, что перечисленные полиморфизмы будут ассоциированы с процессами роста проницаемости слизистой оболочки кишечника, связанной с хронизацией его воспаления и одновременно с хронизацией воспаления кожных покровов.

Хроническая транслокация метаболитов и структурных компонентов бактерий в кровоток — результат дефекта кишечного барьера при дисбиозе у пациентов с псориазом. Она проявляется ростом сывороточного ЛПС [31], маркеров поражения TJ (сывороточного клаудина-3) [73], сывороточной бактериальной ДНК [65]. Под хронической нагрузкой бактериальными компонентами — патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (РАМР) — макрофагальная система печени не способна в полной мере деградировать РАМР, приходящие с током крови воротной вены из кишечника, что приводит к росту РАМР в кровотоке — РАМРемии (ЛПС и ПГ). Находящиеся в кровотоке моноциты и дендритные клетки (DC) на начальном этапе РАМР-нагрузки активируются путем эндоцитоза РАМР и секретируют воспалительные факторы интенсивнее (TNFα, IL-1β), как в фоновом режиме, так и при последующей активации. Избыточный рост этих цитокинов присутствует в сыворотке у пациентов с псориазом [13]. Активированные моноциты снижают экспрессию рецепторов тканевого хоуминга (CCR1, CCR2) и увеличивают экспрессию рецепторов хоуминга в лимфоузлы (CCR7). Однако при

длительной нагрузке РАМР происходит толеризация этих клеток в результате увеличения активности IRAK-M, что в физиологических условиях направлено на отрицательное регулирование воспаления [33]. Фенотип толерантных моноцитов приближается по свойствам к неактивному: растет экспрессия рецепторов тканевого хоуминга и снижается экспрессия рецепторов хоуминга в лимфоузлы, блокируется секреция цитокинов [4]. Темпы деградации поглощенного РАМР не позволяют этим клеткам окончательно его деградировать. В итоге нагруженные РАМР, толерантные к нему моноциты и DC циркулируют в кровотоке и мигрируют в рамках рутинного обновления пула тканевых клеток во все органы, в том числе и кожу [4, 5].

В коже постоянно происходит процесс микроотравматизации с развитием асептического воспаления, но из-за преобладания процессов репарации над процессами воспаления хронизации последнего не наблюдается. Однако в псориазической коже равновесие сдвигается в сторону воспаления, что проявляется эффектом Кебнера — индукцией псориазического очага из-за микроотравматизации кожи физическим, химическим фактором (24–51% случаев микроотравматизации [4, 8]). При микроотравматизации происходит высвобождение кератиноцитами ДНК (далее self-DNA) алармина, который, связываясь с антибактериальным пептидом LL37 [38], эндототируется и активирует через TLR9 плазмацитоидные DC (pDC) [66], которые секретируют IFN α . За 7 дней до индукции точечного псориазического очага наблюдается пикообразная секреция IFN α pDC [4]. Однако антитела к IFN α не влияют на течение псориазического процесса, что говорит об индуктивной роли IFN α [5]. Секретирующие IFN α pDC у диких мышей способствуют эпителизации раны, но у мышей, генетически склонных к воспалению, способствуют его хронизации. IFN α индуцирует дифференцировку миелоидных DC (TipDC) и секрецию ими факторов TNF α , IL23, IL12 [24]. Истощение DC у мышей защищает их от псориаза, вызванного имиквимодом (агонист TLR7), что может указывать на важную роль pDC в индукции псориазического очага [40]. Локальный рост IFN α и TNF α заставляет кератиноциты и эндотелиоциты продуцировать хемокины: CCL2, CCL20 и т. д. [48], которые участвуют в привлечении других иммунных клеток в рамках псориазического воспаления. Моноциты (CCR2⁺CD14⁺Mo) и миелоидные DC (CD1c⁺DC) усиленно прибывают в области секреции IFN α /TNF α , дифференцируются и создают пул антигенпрезентирующих клеток (АПК) [74]. Еще на этапе циркуляции в кровотоке эти DC у больных псориазом имеют более выражен-

ный потенциал к производству цитокинов, хемокинов и поляризации Т-хелперов 1 (Th1) и 17 (Th17) типа по сравнению с клетками здоровых людей [39]. АПК ранее в кровотоке накопили РАМР (в рамках РАМРемии), не успев деградировать его, соответственно, они способны презентировать эти антигены при активации. АПК активируются, мигрируют в периферические лимфоузлы, презентуют накопленные антигены (ПГ) специфичным Th1, которые мигрируют в область псориазического воспаления, активируются в нем цитокинами IL12 и IFN α (секретируемыми TipDC и pDC [12]) и синтезируют Th1-ассоциированные цитокины: IFN γ . IFN γ в среде псориазического очага способствует потере толерантности DC к РАМР, эндототируемым в кровотоке (снижение уровня IRAK-M), на что DC активируются [5]. Если толеризированные DC попадают в невоспаленные ткани, они постепенно деградируют внутри РАМР и теряют к нему толерантность, однако в псориазическом очаге из-за наличия IFN γ этого не происходит, и DC активируется, синтезируя TNF α , IL-1 α , IL-12, IL-20 [5].

Генетические полиморфизмы хемокинов и их рецепторов, участвующих в миграции иммунных клеток, способны увеличивать риск хронизации аберрантного воспаления путем извращения реакций с участием этих хемокинов, увеличивая фоновый и индуцированный их уровень.

Уровень CCL2 (MCP-1) растет в зоне псориазического воспаления [5, 48] и в сыворотке крови больных псориазом [83]. Хемокин CCL2 — лиганд рецептора CCR2, провоспалительный хемокин, участвующий в выходе моноцитов из костного мозга и привлечении их в очаг воспаления [74]. В исследовании «случай—контроль» (160/160) было продемонстрировано, что однонуклеотидный промоторный полиморфизм CCR2 (rs1024611, генотип GG, популяция Северной Польши) связан с повышенным уровнем сывороточного CCL2 у больных псориазом, с увеличением скорости транскрипции в 1,5 раза [83, 89] и с увеличенным риском развития псориаза (OR = 1,94; P = 0,04) [89].

Опираясь на коморбидность и возможность существования общей генетической основы для ВЗК и псориаза, можно предположить, что полиморфизмы других хемокинов, увеличивающих риск ВЗК, могут увеличивать риск псориаза. CCL20 участвует в процессах ВЗК [44] и псориаза [48]. Полиморфизм связан с риском ВЗК (rs111781203, аллель G, европейская популяция) [44].

Th1-ответ и IFN γ -сигнализация. IL-12B — субъединица p40 цитокинов IL-12 и IL-23, соответственно, эта субъединица участвует как в Th1-, так и в Th17-реакциях. Полиморфизмы

IL-12B, связанные с риском развития псориаза, — IL-12B (rs3212227, аллель С, европейская, азиатская популяция [42]), IL-12B (rs6887695, аллель С [42], аллель G [18], европейская, азиатская популяция [42]). При полиморфизме IL-12B (rs6887695, G/C) увеличен синтез мРНК IL-12B у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом [37], что может указывать на увеличение синтеза IL-12B при данном полиморфизме и при псориазе.

В псориазический процесс вовлечены Th17, их количество увеличивается при псориазе как в области очага, так и в крови и коррелирует с PASI (индексом площади и степени тяжести псориаза) [61]. Th17 мигрируют в область псориазического воспаления по концентрации хемокинов кератиноцитов, эндотелиоцитов и моноцитов (CCL2, CCL20 и т. д.) [48]. Th17 секретируют IL-17 (A–F), IL-21, IL-22, TNF α [61]. IL-17 промотирует синтез кератиноцитами металлопротеаз и антибактериальных пептидов, макрофагами — IL-1 β , IL-6, TNF α , привлекает нейтрофилы в очаг [26], что дополнительно повреждает ткань, а в контексте функционального дефекта Т-регуляторных клеток (Treg) способствует хронизации воспалительного процесса. Ранее была выдвинута гипотеза о том, что кишечная микробиота способствует не только локальному, но и системному Th17-опосредованному иммунному ответу в нормальных условиях и при патологии [72]. Например, сегментированные нитевидные бактерии (*Segmented filamentous bacteria* — SFB) являются индукторами Th17-ответа в слизистой оболочке кишечника мышей [46]. Гнотобиотические мыши не имеют Th17 в слизистой оболочке кишечника, тогда как в норме Th17 составляют 30% CD4⁺-клеток в этом эпителии, однако после колонизации таких мышей SFB их слизистая оболочка заселяется Th17, увеличивается защитный потенциал против *Citrobacter rodentium*, но вместе с тем возрастает и заболеваемость мышей спонтанным аутоиммунным артритом (K/VxN-мыши) и энцефаломиелитом (SjL/J-мыши) — состояниями, ассоциированными с Th17-ответом [46]. На мышинных моделях было показано, что в кишечнике индуцируется активация специфичных клонов Т-клеток: для артрита — коллаген-специфичных, для энцефаломиелита — MBP-специфичных (миелиновый основной белок) [29]. При псориазе может реализовываться перекрестная иммунная атака на антигены бактерий кишечника, таких как *S. pyogenes* и антигены кожи [5]. Аналогичный механизм, в основе которого лежит феномен молекулярной мимикрии, предложен для ревматоидного артрита: индукция артрита у мышей GF-SKG путем подсаживания последним *Prevotella copri* [50], представленность в микробиоте которой была увели-

чена и у людей с ревматоидным артритом. У мышей GF-SKG развитие артрита блокировалось после лечения антибиотиками [50]. Тем не менее в мышинной модели аутоиммунного гломерулонефрита меченные Th17 выходили из кишечника, мигрировали в ткань почки и вызывали аутоиммунный процесс. Лечение антибиотиком таких мышей защищало их от гломерулонефрита [76]. Остается открытым вопрос, являются ли возможными ключевыми для псориаза процессы перекрестной активации в кишечнике и миграции Th17 в периферические ткани, в том числе в кожу.

Генетические изменения процессов презентации и процессинга антигенов способны predispose иммунитет к аутореактивности в отношении конкретного аутоантигена. МНС — главный комплекс, презентующий антигены, чьи полиморфизмы ассоциированы с риском развития псориаза: HLA-C*06:02, HLA-C*12:03, HLA-C*07:01, HLA-C*07:02 и т. д. [63]. Некоторые полиморфизмы дают перекрестную ассоциацию с ВЗК: БК (HLA-C*06:02, HLA-C*12:02) и НЯК (HLA-C*12:02, HLA-C*07:02 [63]. HLA-C*06:02 (rs10484554, аллель А) [78] — распространенный фактор, увеличивающий риск псориаза в 20 раз (60% пациентов — носители данного полиморфизма [15], 73–100% с каплевидным псориазом по результатам нескольких исследований [49]).

HLA-C*06:02 имеет пептид-связывающую отрицательно заряженную площадку. Эта площадка имеет сродство к положительно заряженным аутопептидам и антигенам бактерий, которые идентифицированы в контексте псориазического воспаления: пептидам М-белка *S. pyogenes* [5], LL37 — антибактериальному пептиду, увеличивающему свою экспрессию в псориазическом очаге [38], кератину 17 [88], белку ADAMTSL5 меланоцитов [54]. Во время воспаления индуцируется пролиферация перекрестно-реактивных Th1 и Th17 между инфекционными антигенами (*S. pyogenes*) и антигенами кожи, что поддерживает псориазическое воспаление у лиц, генетически предрасположенных по HLA.

Процессинг антигенов — это процесс деградации крупных молекулярных белков до олигопептидов размерами около девяти аминокислотных остатков, прямо влияющий на презентацию пептидов через МНС. ERAPI — пептидаза, структурно схожая с Zn-металлопротеиназами, расщепляющая связи неполярных аминокислот и участвующая в процессинге белков для презентации. Обнаружено 10 гаплотипов ERAPI, увеличивающих или снижающих риск определенных заболеваний, включая псориаз, однако эти механизмы на данный момент не ясны [47]. Полиморфизм ERAPI (rs27524, аллель А, европейская популяция) — гаплотип 2 (Нар 2), дей-

ствующий в эпистазе с HLA-C*06:02, увеличивает риск развития псориаза [78]. При этом чем выше уровень аденина в эпистатических полиморфизмах HLA-C*06:02 и ERAP1, тем выше риск проявления псориаза.

Рассмотрим Th17-ответ и IL17-сигнализацию. IL-23R — рецептор IL-23, расположенный на нескольких типах клеток: DC, Th17, моноцитах. Дефект контроля передачи сигнала IL-23R может предрасполагать к aberrантному иммунному Th17-ответу. В исследовании «случай—контроль» (5048/5051) была продемонстрирована ассоциация полиморфизма IL-23R (rs2201841, аллель G, европейская популяция) с риском развития псориаза (OR = 1,13; P = 0,0004) [56]. Полиморфизм IL-23R (rs11209026, генотип G/G, российская популяция [2], североамериканская популяция) был ассоциирован с риском псориаза в российской («случай—контроль»: 546/206, 94,8% против 89,8%) [2] и американской («случай—контроль»: 1810/2522; OR = 1,40, P = 0,00038) популяциях.

При псориазе присутствует функциональный дефект T-регуляторных клеток (CD25⁺CD4⁺ Treg), из-за которого они не способны выполнять свою антиэффекторную функцию. Выделенные из псориазического очага и крови больных псориазом Treg не могут в полной мере блокировать воспалительный процесс: синтезировать противовоспалительный IL-10 и ингибировать CD8⁺ T-клетки [14, 36]. В рамках этой работы мы считаем, что функциональный дефект Treg при псориазе реализуется двумя механизмами, которые связаны с ингибированием Foxp3. Foxp3 — фактор Treg, участвующий в проявлении антиэффекторного фенотипа Treg: подавление экспрессии генов воспалительных факторов, таких как IFN γ , T-bet, IL-17, ROR γ t [35], синтез IL-10 и т. д.

Синтезируемые микробиотой кишечника КЖК (бутират и пропионат) всасываются и обнаруживаются в крови *v. portae* в концентрациях > 1 и 0–0,5 мМоль/л соответственно [55]. Мы считаем, что кровотоки *v. portae* — это одна из потенциальных локализаций, где происходит воздействие КЖК кишечной микробиоты на Foxp3 Treg посредством ингибирования HDAC (деацетилазы гистонов). HDAC (HDAC 6) деацетилируют Foxp3, снижая его ингибирующую активность в отношении транскрипции воспалительных факторов (IFN γ , T-bet, IL-17, ROR γ t) [82]. Соответственно, снижение представленности в микробиоме больных псориазом продуцентов КЖК (например, *F. prausnitzii*) [32] приведет к снижению всасывания КЖК в кровотоки *v. portae* и снижению их воздействия на уровне HDAC-Foxp3 оси в Treg, что спровоцирует рост дисфункции Treg у псориазических больных уже на уровне кровото-

ка [14]. Эта дисфункция Treg реализуется при их миграции в зону псориазического воспаления.

С другой стороны, на примере сахарного диабета 1 типа [30], БК [8] и артрита [41] было обнаружено, что функциональная недостаточность Treg в зоне воспаления зависит от подавления цитокиновым микроокружением (IL-1 β , IL-6, IL-17A, IFN γ) активности Foxp3. Воспалительное микроокружение подавляет активность Foxp3 в Treg и индуцирует приобретение Treg способности к синтезу воспалительных факторов — приобретение фенотипа эффектора. Цитокиновое микроокружение влияет на приобретаемый Treg фенотип: IL-6 индуцирует приобретение IL-17-продуцирующего фенотипа (активация ROR γ t, секреция IL-17), на месте Th1-ответа Treg приобретают IFN γ -продуцирующий фенотип (активация T-bet и секреция IFN γ) [85]. В области псориазического очага у Treg продемонстрировано снижение активности Foxp3 [90], увеличение активности ROR γ t [75], приобретение Treg способности секретировать IL-17A [14], а также легче дифференцироваться в IL-17-продуцирующие Treg [61]. Такой дефект функции не только не позволяет Treg ингибировать псориазическое воспаление посредством IL-10 [61] и антиэффекторной активности [77], но и увеличивает концентрацию в очаге воспалительных факторов (IL-17A). Предположительно, это происходит посредством активации STAT3 Treg в цитокиновой среде (IL-1 β , TNF α , IL-23, IL-6) [28, 86]. Предполагается, что рост проницаемости барьера кишечника, ведущий к утечке RAAP в кровотоки, активации системного воспаления и синтезу воспалительных факторов (IL-1 β , TNF α), ведет к усилению дефекта функции Treg в кровотоке через активацию STAT3.

Итогом вышеперечисленных процессов является хроническое воспаление кожи — псориазический очаг. Воспаление в псориазическом очаге поддерживается постоянной миграцией клеток, секрецией ими воспалительных цитокинов и дефектом антиэффекторного звена иммунитета. Гистологическим проявлением псориазического воспаления является паракератоз — гиперпролиферация кератиноцитов с неполной дифференцировкой в клетки со сниженным содержанием липидов и кератогиалина, исчезновение зернистого слоя эпидермиса, инфильтрация иммунными клетками: моноцитами, нейтрофилами, Th1, Th17. Нейтрофилы мигрируют в роговой слой и образуют микроабсцессы Мунро [8].

Таким образом, можно заключить, что патогенетический каскад воспаления при псориазе в некоторых случаях способен начинаться с изменения микробиоты кишечника, с ее дисбаланса, приводящего к дефекту кишеч-

ного барьера и увеличению его проницаемости, а также с увеличением представленности в бактериальном сообществе видов, имеющих антигенные детерминанты, сходные с антигенными детерминантами кожи. Такой дисбиоз при определенных генетически детерминиро-

ванных дефектах иммунной и других функций (процессинг и презентация антигена, гомеостатическое ингибирование воспаления, синтез хемокинов, цитокинов и их рецепторов и т. д.) инициирует и стабилизирует хроническое воспаление кожи.

Список литературы/References

1. Гумаюнова Н.Г., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Состояние тонкокишечной микробиоты при псориатической болезни // Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. № 3. С. 28–35. [Gumayunova N.G., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. The state of the small intestinal microbiota in psoriatic disease. *Uliyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal*, 2016, no. 3, pp. 28–35. (In Russ.)]
2. Кубанов А.А., Кубанова А.А., Карамова А.Э., Минеева А.А. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 69–76. [Kubanov A.A., Kubanova A.A., Karamova A.E., Mineyeva A.A. Prevalence of genetic risk factors of psoriasis among the population of the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii = Dermatology and Venereology Bulletin*, 2014, no. 6, pp. 69–76. doi: 10.25208/0042-4609-2014-0-6-69-76 (In Russ.)]
3. Нестеров А.С., Гумаюнова Н.Г., Потатуркина-Нестерова Н.И., Пантелеев С.В., Шроль О.Ю. Патогенетически значимые изменения толстокишечной микробиоты при псориазе // Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. № 1. С. 80–87. [Nesterov A.S., Gumayunova N.G., Potaturkina-Nesterova N.I., Panteleev S.V., Shrol O.Yu. Pathogenetically significant changes in the large intestine microbiota in psoriasis. *Uliyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal*, 2016, no. 1, pp. 80–87. (In Russ.)]
4. Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориатический процесс. М.: МYPE, 2012. 94 с. [Peslyak M. Model of pathogenesis of psoriasis. Part 1. Systemic processes. Moscow: MYPE, 2012. 94 p. (In Russ.)] doi: 10.13140/2.1.1848.2248
5. Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 2. Локальный псориатический процесс. М.: МYPE, 2012. 116 с. [Peslyak M. Model of pathogenesis of psoriasis. Part 2. Local processes. Moscow: MYPE, 2012. 116 p. (In Russ.)] doi: 10.13140/2.1.3290.0166
6. Толмачова Н.В., Анисимова А.С. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза // Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 2118–2121. [Tolmacheva N.V., Anisimova A.S. A modern view of the etiology and pathogenesis of psoriasis. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Researches*, 2015, no. 1, pp. 2118–2121. (In Russ.)]
7. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., Liu H., Cross J.R., Pfeffer K., Coffler P.J., Rudensky A.Y. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T cell generation. *Nature*, 2013, vol. 504, iss. 7480, pp. 451–455. doi: 10.1038/nature12726
8. Ayala-Fontánez N., Soler D.C., McCormick T.S. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 2016, vol. 6, pp. 7–32. doi: 10.2147/PTT.S64950
9. Behrouzi A., Vaziri F., Riazi-Rad F., Amanzadeh A., Fateh A., Moshiri A., Khatami S., Siadat S.D. Comparative study of pathogenic and non-pathogenic Escherichia coli outer membrane vesicles and prediction of host-interactions with TLR signaling pathways. *BMC Res. Notes*, 2018, vol. 11: 539. doi: 10.1186/s13104-018-3648-3
10. Bein A., Zilbershtein A., Golosovsky M., Davidov D., Schwartz B. LPS induces hyper-permeability of intestinal epithelial cells. *J. Cell. Physiol.*, 2017, vol. 232, iss. 2, pp. 381–390. doi: 10.1002/jcp.25435
11. Benhadou F., Mintoff D., Schnebert B., Thio H.B. Psoriasis and microbiota: a systematic review. *Diseases*, 2018, vol. 6, iss. 2. doi: 10.3390/diseases6020047
12. Benhadou F., Mintoff D., del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or immune cells — which is the trigger? *Dermatology*, 2019, vol. 235, no. 2, pp. 91–100. doi: 10.1159/000495291
13. Beranek M., Zdenek F., Kremlacek J., Andrys C., Krejsek J., Hamakova K., Chmelarova M., Palicka V., Borska L. Changes in circulating cell-free DNA and nucleosomes in patients with exacerbated psoriasis. *Arch Dermatol. Res.*, 2017, vol. 309, iss. 10, pp. 815–821. doi: 10.1007/s00403-017-1785-5
14. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., Woestenenk R., Joosten I., Koenen H.J.P.M. Foxp3⁺ Regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J. Investig. Dermatol.*, 2011, vol. 131, iss. 9, pp. 1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139
15. De Jesus-Gil C., Ruiz-Romeu E., Ferran M., Chiriach A., Deza G., Hólo P., Celada A., Pujol R.M., Santamaria-Babí L.F. CLA⁺ T cell response to microbes in psoriasis. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01488
16. Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2015, vol. 14, iss. 4, pp. 286–292. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.012 doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.012
17. Ding Y., Xu J., Bromberg J.S. T regulatory cell migration during an immune response. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, iss. 4, pp. 174–180. doi: 10.1016/j.it.2012.01.002
18. Eiris N., González-Lara L., Santos-Juanes J., Queiro R., Coto E., Coto-Segura P. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J. Dermatol. Sci.*, 2014, vol. 75, iss. 3, pp. 167–172. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.05.010
19. Elder J.T., Bruce A.T., Gudjonsson J.E., Johnston A., Stuart P.E., Tejasvi T., Voorhees J.J., Abecasis C.R., Nair R.P. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J. Investig. Dermatol.*, 2010, vol. 130, iss. 5, pp. 1213–1226. doi: 10.1038/jid.2009.319

20. Ellinghaus E., Stuart P.E., Nair R.P., Ellinghaus E., Ding J., Tejasvi T., Gudjonsson J.E., Li Y., Weidinger S., Eberlein B., Gieger C., Wichmann H.E., Kunz M., Ike R., Krueger G.G., Bowcock A.M., Mrowietz U., Lim H.W., Voorhees J.J., Abecasis C.R., Weichenthal M., Franke A., Rahman P., Gladman D.D., Elder J.T. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat. Genet.*, 2010, vol. 42, no. 11, pp. 1000–1005. doi: 10.1038/ng.693
21. Ferreira-Halder C.V., de Sousa A.V.F., Andrade S.S. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2017, vol. 31, iss. 6, pp. 643–648. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.011
22. Furnes O.S., Ferencsips G.M. Dysbiotic gut microbiome: a key element of Crohn's disease. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2015, vol. 43, pp. 36–49. doi: 10.1016/j.cimid.2015.10.005
23. Fusco D.D., Dinallo V., Monteleone I., Laudisi F., Marafini I., Franzè E., Di Grazia A., Dwairi R., Colantoni A., Ortenzi A., Stolfi C., Monteleone G. Metformin inhibits inflammatory signals in the gut by controlling AMPK and p38 MAP kinase activation. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2018, vol. 132, iss. 11, pp. 1155–1168. doi: 10.1042/CS20180167
24. Ganguly D., Haak S., Sisirak V., Reizis B. The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, iss. 8, pp. 566–577. doi: 10.1038/nri3477
25. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2017, vol. 1397, iss. 1, pp. 66–79. doi: 10.1111/nyas.13360
26. Georgescu S.R., Tampa M., Caruntu C., Sarbu M.I., Mitran C.I., Mitran M.I., Matei C., Constantin C., Neagu M. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, iss. 3. doi: 10.3390/ijms20030739
27. Glas J., Seiderer J., Wagner J., Olszak T., Fries C., Tillack C., Friedrich M., Beigel F., Stallhofer J., Steib C., Wetzke M., Goke B., Ochsenkuhn T., Diegelmann J., Czamara D., Brand S. Analysis of IL12B gene variants in inflammatory bowel disease. *PLoS One*, vol. 7, iss. 3: e34349. doi: 10.1371/journal.pone.0034349
28. Goodman W.A., Levine A.D., Massari J.V., Sugiyama H., McCormick T.S., Cooper K.D. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, iss. 5, pp. 3170–3176. doi: 10.4049/jimmunol.0803721
29. Grainger J., Daw J., Wemyss K. Systemic instruction of cell-mediated immunity by the intestinal microbiome [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev). doi: 10.12688/f1000research.14633.1
30. Guo J., Zhou X. Regulatory T cells turn pathogenic. *Cell. Mol. Immunol.*, 2015, vol. 12, pp. 525–532. doi: 10.1038/cmi.2015.12
31. Haines E.P. Is psoriasis a bowel disease? Successful treatment with bile acids and bioflavonoids suggests it is. *Clin. Dermatol.*, 2018, vol. 36, iss. 3, pp. 376–389. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.011
32. Huang L., Gao R., Yu N., Zhu Y., Ding Y., Qin H. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci. China Life Sci.*, 2019, vol. 62, iss. 6, pp. 807–815. doi: 10.1007/s11427-018-9376-6
33. Hubbard L.L. N., Moore B.B. IRAK-M regulation and function in host defense and immune homeostasis. *Infect. Dis. Rep.*, 2010, vol. 2: e9. doi: 10.4081/idr.2010.e9
34. Hugh J.M., Weinberg J.M. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*, 2018, vol. 102, no. 5S, pp. 6–12.
35. Ichiyama K., Yoshida H., Wakabayashi Y., Chinen T., Saeki K., Nakaya M., Takaesu G., Hori S., Yoshimura A., Kobayashi T. Foxp3 inhibits RORgamma t-mediated IL-17A mRNA transcription through direct interaction with RORgamma t. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, pp. 17003–17008. doi: 10.1074/jbc.M801286200
36. Jadali Z., Eslami M.B. T cell immune responses in psoriasis. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 220–230.
37. Javan M.R., Shahraki S., Safa A., Zamani M.R., Salmaninejad A., Aslani S. An interleukin 12 B single nucleotide polymorphism increases IL-12p40 production and is associated with increased disease susceptibility in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurological Research*, vol. 39, iss. 5, pp. 435–441. doi: 10.1080/01616412.2017.1301623
38. Kahlenberg J.M., Kaplan M.J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J. Immunol.*, 2013, vol. 191, iss. 10, pp. 4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005
39. Khasawneh A., Baráthb S., Medgyesia B., Békeá G., Dajnokia Z., Gáspára K., Jeneia A., Pogácsása L., Pázmándi K., Gaáld J., Bácsic A., Szegedia A., Kapitány A. Myeloid but not plasmacytoid blood DCs possess Th1 polarizing and Th1/Th17 recruiting capacity in psoriasis. *Immunol. Lett.*, 2017, vol. 189, pp. 109–113. doi: 10.1016/j.imlet.2017.04.005
40. Kim T.G., Kim S.H., Lee M.G. The origin of skin dendritic cell network and its role in psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19: 42. doi: 10.3390/ijms19010042
41. Komatsu N., Okamoto K., Sawa S., Nakashima T., Oh-hora M., Kodama T., Tanaka S., Bluestone J.A., Takayanagi H. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat. Med.*, 2014, vol. 20, pp. 62–68. doi: 10.1038/nm.3432
42. Kun-Ju Z., Zhu C.Y., Shi G., Fan Y.M. Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2013, vol. 33, pp. 1785–1790. doi: 10.1007/s00296-012-2637-4
43. Laurence M., Tan J., Vieira A.T., Leach K., Stanley D., Luong S., Maruya M., McKenzie C.I., Hijikata A., Wong C., Binge L., Thorburn A.N., Chevalier N., Ang C., Marino E., Robert R., Offermanns S., Teixeira M.M., Moore R.J., Flavell R.A., Fagarasan S., Mackay C.R. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6: 6734. doi: 10.1038/ncomms7734
44. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H., Ng S.C., Alberts R., Takahashi A., Ripke S., Lee J.S., Jostins L., Shah T., Abedian S., Cheon J.H., Cho J., Dayani N.E., Franke L., Fuyuno Y., Hart A., Juyal R.C., Juyal G., Kim W.H., Morris A.P., Poustchi H., Newman W.G., Midha V., Orchard T.R., Vahedi H., Sood A., Sung J.Y., Malekzadeh R., Westra H.J., Yamazaki K., Yang S.K., Barrett J.C., Alizadeh B.Z., Parke M., Thelma B.K., Daly M.J., Kubo M., Anderson C.A., Weersma R.K. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat. Genet.*, 2015, vol. 47, pp. 979–986. doi: 10.1038/ng.3359
45. Liu Y., Lagowski J., Gao S., Raymond J., White C.R., Kulesz-Martin M. Regulation of psoriatic chemokine CCL20 by E3 ligases Trim32 and Piasy in keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, vol. 130, pp. 1384–1390. doi: 10.1038/jid.2009.416
46. Longman R.S., Yang Y., Diehl G.E., Kim S.V., Littman D.R. Microbiota: host interactions in mucosal homeostasis and systemic autoimmunity. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 2014, vol. 78, pp. 193–201. doi: 10.1101/sqb.2013.78.020081
47. López de Castro J.A. How ERAP1 and ERAP2 shape the peptidomes of disease-associated MHC-I proteins. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2463. doi: 10.3389/fimmu.2018.02463

48. Mabuchi T., Chang T.W., Quinter S., Hwang S.T. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J. Dermatol. Sci.*, 2012, vol. 65, pp. 4–11. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.11.007
49. Maciejewska-Radoska A., Szczerkowska-Dobosz A., Rębała K., Wysocka J., Roszkiewicz J., Szczerkowska Z., Placek W. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland. *Postep. Derm. Alergol.*, 2015, vol. 32, pp. 455–458. doi: 10.5114/pdia.2014.40982
50. Maeda Y., Kurakawa T., Umemoto E., Motooka D., Ito Y., Kazuyoshi Gotoh, Hirota K., Matsushita M., Furuta Y., Narazaki M., Sakaguchi N., Kayama H., Nakamura S., Iida T., Saeki Y., Kumanogoh A., Sakaguchi S., Takeda K. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, vol. 68, no. 11, pp. 2646–2661. doi: 10.1002/art.39783
51. Mei-Jun Z., Sun X., Du M. AMPK in regulation of apical junctions and barrier function of intestinal epithelium. *Tissue Barriers*, 2018, vol. 6, 13 p. doi: 10.1080/21688370.2018.1487249
52. Miao W., Wu X., Wang K., Wang W., Wang Y., Li Z., Liu J., Li L., Peng L. Sodium butyrate promotes reassembly of tight junctions in Caco-2 monolayers involving inhibition of MLCK/MLC2 pathway and phosphorylation of PKCβ2. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, iss. 10: 1696. doi: 10.3390/ijms17101696
53. Micenková L., Frankovičová L., Jaborníková I., Bosák J., Dítě P., Šmarda J., Vrba M., Ševčíková A., Kmetová M., Šmajš D. Escherichia coli isolates from patients with inflammatory bowel disease: ExPEC virulence- and colicin-determinants are more frequent compared to healthy controls. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2018, vol. 308, iss. 5, pp. 498–504. doi: 10.1016/j.ijmm.2018.04.008
54. Mobbs J.I., Illing P.T., Dudek N.L., Brooks A.G., Baker D.G., Purcell A.W., Rossjohn J., Vivian J.P. The molecular basis for peptide repertoire selection in the human leukocyte antigen (HLA) C*06:02 molecule. *J. Biol. Chem.*, 2017, vol. 292, pp. 17203–17215. doi: 10.1074/jbc.M117.806976
55. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 2016, vol. 7, iss. 3, pp. 189–200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
56. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., Ding J., Stuart P.E., Goldgar D., Gudjonsson J.E., Li Y., Tejasvi T., Feng B.J., Ruether A., Schreiber S., Weichenthal M., Gladman D., Rahman P., Schrodi S.J., Prahalad S., Guthery S.L., Fischer J., Liao W., Kwok P.Y., Menter A., Lathrop G.M., Wise C.A., Begovich A.B., Voorhees J.J., Elder J.T., Krueger G.G., Bowcock A.M., Abecasis G.R. Genomewide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-κB pathways. *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, pp. 199–204. doi: 10.1038/ng.311
57. Nasrin G.M., Crowther N.J., Tikly M. Double trouble: psoriasis and cardiometabolic disorders. *Cardiovasc. J. Afr.*, 2018, vol. 29, no. 3, pp. 189–194. doi: 10.5830/CVJA-2017-055
58. Nighot M., Al-Sadi R., Guo S., Rawat M., Nighot P., Watterson M.D., Ma T.Y. Lipopolysaccharide-induced increase in intestinal epithelial tight permeability is mediated by Toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) activation of myosin light chain kinase expression. *Am. J. Pathol.*, 2017, vol. 187, no. 12, pp. 2698–2710. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.005
59. Norén E. Genetic variation of tight junction structures in intestinal inflammation. Thesis for Doctoral Degree (Ph.D.). *Department of Medicine, Solna*, 2016. 99 p.
60. Ottman N., Geerlings S.Y., Aalvink S., de Vos W.M., Belzer C. Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2017, vol. 31, iss. 6, pp. 637–642. doi: 10.1016/j.bpg.2017.10.001
61. Owczarczyk-Saczonek A., Czerwińska J., Placek W. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis. *Acta Dermatovenerol. APA*, 2018, vol. 27, pp. 17–23. doi: 10.15570/actaapa.2018.4
62. Parthasarathy A., Cross P.J., Dobson R.C. J., Adams L.E., Savka M.A., Hudson A.O. A three-ring circus: metabolism of the three proteogenic aromatic amino acids and their role in the health of plants and animals. *Front. Mol. Biosci.*, 2018, vol. 5: 29. doi: 10.3389/fmolb.2018.00029
63. Prinz J.C. Human leukocyte antigen-class I alleles and the autoreactive T cell response in psoriasis pathogenesis. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 954. doi: 10.3389/fimmu.2018.00954
64. Quiros M., Nusrat A. RhoGTPases, actomyosin signaling and regulation of the epithelial apical junctional complex. *Semin. Cell. Dev. Biol.*, 2014, vol. 36, pp. 194–203. doi: 10.1016/j.semdb.2014.09.003
65. Ramírez-Boscá A., Navarro-López V., Martínez-Andrés A., Such J., Francés R., Horga de la Parte J., Asín-Llorca M. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol.*, 2015, vol. 151. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5585
66. Rendon A., Schäke K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, iss. 6: 1475. doi: 10.3390/ijms20061475
67. Rodgers Laurel S., Beam M.T., Anderson J.M., Fanning A.S. Epithelial barrier assembly requires coordinated activity of multiple domains of the tight junction protein ZO-1. *J. Cell. Sci.*, 2013, vol. 126, pp. 1565–1575. doi: 10.1242/jcs.113399
68. Rowart P., Wu J., Caplan M.J., Jouret F. Implications of AMPK in the formation of epithelial tight junctions. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 7: 2040. doi: 10.3390/ijms19070040
69. Sai M.J., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, iss. 29, pp. 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
70. Shapiro J., Cohen N.A., Shalev V., Uzan A., Koren O., Maharshak N. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J. Dermatol.*, 2019, vol. 46, iss. 7, pp. 595–603. doi: 10.1111/1346-8138.14933
71. Sharm A., Adarsh M.B., Dogra S., Vaiphei K., Vaishnavi C., Sinha S.K. Evaluation of subclinical gut inflammation using faecal calprotectin levels and colonic mucosal biopsy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br. J. Dermatol.*, 2019, vol. 181, iss. 2, pp. 401–402. doi: 10.1111/bjd.17745
72. Shimizu J., Suzuki N. Enhanced Th17 responses with intestinal dysbiosis in human allergic, inflammatory, and autoimmune diseases. *Biomed. Res. Clin. Prac.*, 2016, vol. 1, pp. 58–61. doi: 10.15761/BRCP.1000113
73. Sikora M., Szcz M.C., Maciejewski C., Zaremba M., Waskiel A., Olszewska M., Rudnicka L. *J. Dermatol.*, 2018, vol. 45, iss. 12, pp. 1468–1470. doi: 10.1111/1346-8138.14647
74. Singh T.P., Zhang H.H., Borek I., Wolf P., Hedrick M.N., Singh S.P., Kelsall B.L., Clausen B.E., Farber J.M. Monocyte-derived inflammatory Langerhans cells and dermal dendritic cells mediate psoriasis-like inflammation. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7: 13581. doi: 10.1038/ncomms13581

75. Soler D.C., McCormick T.S. The dark side of regulatory T cells in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, vol. 131, iss. 9, pp. 1785–1786. doi: 10.1038/jid.2011.200
76. Sprouse M.L., Bates N.A., Felix K.M., Joyce Wu H.J. Impact of gut microbiota on gut — distal autoimmunity: a focus on T cells. *Immunology*, 2019, vol. 156, iss. 4, pp. 305–318. doi: 10.1111/imm.13037
77. Stockenhuber K., Hegazy A.N., West N.R., Ilott N.E., Stockenhuber A., Bullers S.J., Thornton E.E., Arnold I.C., Tucci A., Waldmann H., Ogg G.S., Powrie F. Foxp3⁺ T reg cells control psoriasisform inflammation by restraining an IFN-I-driven CD8⁺ T cell response. *J. Exp. Med.*, 2018, vol. 215, no. 8, pp. 1987–1998. doi: 10.1084/jem.20172094
78. Strange A., Capon F., Spencer C.C., Knight J., Weale M.E., Allen M.H., Barton A., Band G., Bellenguez C., Bergboer J.G., Blackwell J.M., Bramon E., Bumpstead S.J., Casas J.P., Cork M.J., Corvin A., Deloukas P., Diltthey A., Duncanson A., Ekins S., Estivill X., Fitzgerald O., Freeman C., Giardina E., Gray E., Hofer A., Hüffmeier U., Hunt S.E., Irvine A.D., Jankowski J., Kirby B., Langford C., Lascorz J., Leman J., Leslie S., Mallbris L., Markus H.S., Mathew C.G., McLean W.I., McManus R., Mössner R., Moutsianas L., Naluai A.T., Nestle F., Novelli G., Onoufriadias A., Palmer C.N., Perricone C., Pirinen M., Plomin R., Potter S.C., Pujol R.M., Rautanen A., Riveira-Munoz E., Ryan A.W., Salmhofer W., Samuelsson L., Sawcer S.J., Schalkwijk J., Smith C.H., Stähle M., Su Z., Tazi-Ahmini R., Traupe H., Viswanathan A.C., Warren R.B., Weger W., Wolk K., Wood N., Worthington J., Young S.H., Zeeuwen P.L., Hayday A., Burden A.D., Griffiths C., Kere J., Reis A., McVean G., Evans D.M., Brown M.A., Barker J.N., Peltonen L., Donnelly P., Trembath R.C. Genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat. Genet.*, 2010, vol. 42, pp. 985–990. doi: 10.1038/ng.694
79. Stuart P.E., Nair R.P., Tsoi L.C., Tejasvi T., Das S., Kang H.M., Ellinghaus E., Chandran V., Callis-Duffin K., Ike R., Li Y., Wen X., Enerback C., Gudjonsson J.E., Koks S., Kingo K., Esko T., Mrowietz U., Reis A., Wichmann H.E., Gieger C., Hoffmann P., Nothen M.M., Winkelmann J., Kunz M., Moreta E.G., Mease P.J., Ritchlin C.T., Bowcock A.M., Krueger G.G., Lim H.W., Weidinger S., Weichenthal M., Voorhees J.J., Rahman P., Gregersen P.K., Franke A., Gladman D.D., Abecasis G.R., Elder J.T. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am. J. Hum. Genet.*, 2015, vol. 97, iss. 6, pp. 816–836. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.019
80. Tan L., Zhao S., Zhu W., Wu L., Li J., Shen M., Li L., Chen X., Peng C. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in Psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2018, vol. 27, iss. 2, pp. 144–149. doi: 10.1111/exd.13463
81. Visser M.J. E., Kell D.B., Pretorius E. Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2019, vol. 9: 7. doi: 10.3389/fcimb.2019.00007
82. Wang L., Beier U.H., Akimova T., Dahiya S., Samanta R.H. A., Levine M.H., Hancock W.W. Histone/protein deacetylase inhibitor therapy for enhancement of Foxp3⁺ T-regulatory cell function posttransplantation. *Am. J. Transplant.*, 2018, vol. 18, iss. 7, pp. 1596–1603. doi: 10.1111/ajt.14749
83. Wang L., Yang L., Gao L., Gao T.W., Li W., Liu Y.F. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with psoriasis. *Int. J. Immunogenet.*, 2008, vol. 35, iss. 1, pp. 45–49. doi: 10.1111/j.1744-313X.2007.00734.x
84. Willems M., Dubois N., Musumeci L., Bours V., Robe P.A. IkB ζ : an emerging player in cancer. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, iss. 40, pp. 66310–66322. doi: 10.18632/oncotarget.11624
85. Xu K., Yang W.Y., Nanayakkara G.K., Shao Y., Yang F., Hu W., Choi E.T., Wang H., Yang X. GATA3, HDAC 6, and Bcl6 regulate Foxp3⁺ Treg plasticity and determine Treg conversion into either novel antigen-presenting cell-like Treg or Th1-Treg. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 45. doi: 10.3389/fimmu.2018.00045
86. Yang L., Li B., Dang E., Jin L., Fan X., Wang G. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J. Dermatol. Sci.*, 2016, vol. 81, iss. 2, pp. 85–92. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.11.007
87. Yue C., Ma B., Zhao Y., Li Q., Li J. Lipopolysaccharide-induced bacterial translocation is intestine site-specific and associates with intestinal mucosal inflammation. *Inflammation*, 2012, vol. 35, no. 6, pp. 1880–1888. doi: 10.1007/s10753-012-9510-1
88. Yunusbaeva M., Valiev R., Bilalov F., Sultanova Z., Sharipova L., Yunusbayev B. Psoriasis patients demonstrate HLA-Cw*06:02 allele dosagedependent T cell proliferation when treated with hair follicle-derived keratin 17 protein. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8: 6098. doi: 10.1038/s41598-018-24491-z
89. Zablota M., Sobjanek M., Purzycka-Bohdan D., Szczerkowska-Dobosz A., Nedoszytko B., Nowicki R. The -2518 A/G MCP-1 and -403 G/A RANTES promoter gene polymorphisms are associated with psoriasis vulgaris. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2016, vol. 41, iss. 8, pp. 878–883. doi: 10.1111/ced.12937
90. Zohdy M., Sharaf L.A., Abdelnaby S.E., Zalata K.R., Mohamed H.F. Paucity of forkhead box protein 3⁺ regulatory T-cells in psoriatic skin compared to other inflammatory dermatoses. *Indian J. Dermatopathol. Diagn. Dermatol.*, 2016, vol. 3, iss. 2, pp. 52–56. doi: 10.4103/2349-6029.195220

Авторы:

Гончаров А.А., аспирант ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия;

Долгих О.В., д.м.н., профессор, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия.

Authors:

Goncharov A.A., PhD Student, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation; **Dolgikh O.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation.

Поступила в редакцию 02.10.2019
Отправлена на доработку 20.11.2019
Принята к печати 11.03.2020

Received 02.10.2019
Revision received 20.11.2019
Accepted 11.03.2020