

**СПОНТАННАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ
МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ, ЛИМФОУЗЛОВ, СЕЛЕЗЁНКИ, ТИМУСА И КОЖИ В МОДЕЛИ
ОСТРОГО ПСОРИАЗОПОДОБНОГО ДЕРМАТИТА У МЫШЕЙ**

Сорокина Е. В.^{1, 2},

Ахматова Э. А.¹,

Столпникова В. Н.¹,

Калиниченко Е. О.¹,

Бишева И. В.¹,

Сходова С. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

² Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России).

**SPONTANEOUS PRODUCTION OF CYTOKINES IN THE
SUPERNATANTS OF CELLS ISOLATED FROM PERIPHERAL BLOOD,
LYMPH NODES, SPLEEN, THYMUS AND SKIN IN A MODEL OF ACUTE
PSORIASIS-LIKE DERMATITIS IN MICE**

Sorokina E. V. ^{a, b},

Akhmatova E. A. ^a,

Stolpnikova V. N. ^a,

Kalinichenko E. O. ^a,

Bisheva I. V. ^a,

Skhodova S. A. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera».

^b Department of skin and venereal diseases with cosmetology course Federal state budgetary educational institution of additional professional education Institute of advanced training of Federal medical and biological Agency.

Резюме

Для изучения патогенетических механизмов псориаза и применения новых терапевтических средств для его лечения широко применяется имиквимод-индуцированная модель псориаза на мышах. Имиквимод в виде кожных аппликаций, являясь модификатором иммунного ответа, запускает сложный многостадийный процесс, имитирующий псориатическое воспаление кожных покровов, сопровождающееся изменением продукции цитокинов. Целью данной работы стало комплексное изучение спонтанной продукции цитокинов в супернатантах клеток, выделенных не только из кожи и крови, но и из центральных и периферических лимфоидных органов и влияние на него имиквимода. 46 мышей линии C57BL/6 были распределены в две группы - контрольную (n=22) и опытную (n=24). Формирование экспериментальной патологии было проведено по методу L. van der Fits и соавторов. Мышам опытной группы в течение 7 дней наносили крем, содержащий 5% имиквимод (62,5 мг/см²/сутки/мышь). Интенсивность кожного воспаления оценивали по балльной шкале. На 7-й день эксперимента были взяты пробы крови, извлекали селезёнку, лимфатические узлы, тимус, а также получали биоптат кожи размерами 2/2 см. Для получения клеточной суспензии биоптаты селезёнки, лимфатических узлов, тимуса измельчали в гомогенизаторе, а затем пропускали через клеточные фильтры с диаметром пор 50 мкм. Для изоляции клеток из кожи применяли метод спонтанной миграции. Культуру клеток периферической крови, селезенки, лимфатических узлов, тимуса, кожи инкубировали 24 часа в RPMI-1640, затем исследовали спонтанную продукцию цитокинов. Уровень цитокинов определяли при помощи тест-системы Mouse Th1/Th2/Th17 Panel (Antigenix America) с использованием шариков, сенсibilизированных моноклональными антителами к цитокинам INF-γ (интерферон гамма), интерлейкинам IL-1β, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α (фактор некроза опухоли альфа), IL-10. Проведённое исследование выявило, что клетки, выделенные из крови и других лимфоидных органов, в процессе культивирования синтезируют повышенные количества цитокинов, обладающих провоспалительным потенциалом, в первую очередь, IL-1 и IL-17. Наиболее выраженные изменения цитокинового профиля наблюдаются в супернатантах культивируемых клеток крови, кожи и селезёнки.

Ключевые слова: псориаз, имиквимод, воспаление, цитокины, Toll-like рецепторы.

Abstract

Imiquimod-induced model of psoriasis in mice are used for the study of psoriasis. Imiquimod in the form of skin applications triggers a complex multi-stage process simulating psoriatic inflammation of the skin, accompanied by a change in cytokine production. The aim of this work was a comprehensive study of the production of cell supernatants isolated from skin, blood, from central and peripheral lymphoid organs and the effect of imiquimod on it. 46 mice of the C57BL/6 line were divided into two groups - control, n-22 and experimental, n-24. The formation of experimental pathology was carried out by the method of L. van der Fits. Mice of the experimental group were given a cream with 5% imiquimod (62.5 mg/cm²/day/mouse) for 7 days. On the 7th day of the experiment, blood samples were taken, the spleen, lymph nodes, thymus were extracted, and skin biopsy was obtained. To obtain a cell suspension, biopsies of the spleen, lymph nodes, and thymus were crushed in a homogenizer, and then passed through cell fittings. The method of spontaneous migration was used to isolate cells from the skin. The culture of blood, spleen, lymph nodes, thymus, and skin cells was incubated for 24 hours in RPMI-1640, then spontaneous cytokine production was investigated. The cytokine level (INF- γ , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , IL-10) was determined using the Mouse Th1/Th2/Th17 Panel test system. The study revealed that cells isolated from blood and lymphoid organs synthesize increased amounts of pro-inflammatory cytokines: IL-1 and IL-17. The most pronounced changes in the cytokine profile are observed in the blood, skin and spleen supernatants.

Keywords: psoriasis, imiquimod, inflammation, cytokines, Toll-like receptors.

1 Введение

Для исследования патогенетических механизмов развития псориаза и изучения новых терапевтических средств успешно применяется мышиная имиквимод-индуцированная модель псориаза [2,12,14]. Многочисленными исследованиями установлено, что псориаз относится к аутоиммунным заболеваниям, и в его течении важное участие принимают клеточные механизмы [6, 7, 8]. Поэтому получение сведений о субпопуляционном составе клеток крови и способности их продуцировать широкий спектр цитокинов (провоспалительных, противовоспалительных, регуляторных) на разных стадиях патологического процесса несёт важную информацию для иммунологов и дерматологов [5,7,9]. Применение имиквимод-индуцированной модели псориаза даёт исследователям дополнительные возможности в виде изучения продукции цитокинов не только клетками крови, но и клетками, выделенными из кожи, а также селезёнки, лимфатических узлов и тимуса. При изучении опубликованных работ по данной теме нами встречались разрозненные данные по продукции отдельных цитокинов, клетками, выделенными из отдельных органов. Нами была поставлена задача комплексно изучить цитокиновые профили клеток не только крови, но и центральных и периферических лимфоидных органов экспериментальных животных.

2 Материалы и методы

Исследование проводилось на самках мышей линии C57BL/6, массой 18-20 г, полученных из питомника "Столбовая" Московской области. Животные были ранжированы путем случайного распределения на 2 группы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова. Опытная и контрольная группы животных содержались в соответствии с этическим требованиям фармакологического комитета (1999). На мышах группы 1 (опытная, n=24) воспроизводили модель псориазоподобного дерматита с помощью индуктора патологии (имиквимод); группа 2, контрольная, (n=22), не получала препаратов. За один день до начала исследования всем животным удаляли шерсть площадью примерно равной 6 см² (2×3 см) с помощью гипоаллергенного эпилирующего крема. Формирование экспериментальной патологии было проведено по методу L. van der Fits и соавторов (2009) [15], с дозой индуктора патологии (крем, содержащий 5 % имиквимод) 62,5 мг/см² в день на животное (ежедневная доза 3,125 мг активного соединения) в течение 7 дней. Кровь для иммунологических исследований отбирали в пробирки с гепарином в объеме 200 мкл на 7-й день исследования. У лабораторных животных извлекали селезёнку, лимфатические узлы (подмышечные, паховые), тимус, а также получали биоптат кожи размерами 2х2 см (в месте формирования патологии, у здоровых мышей – в этой же локализации). Для изоляции клеток из кожи применяли метод спонтанной миграции [13].

Определение концентрации свободных цитокинов в супернатантах мононуклеарных лейкоцитов (МНЛ) периферической крови, селезенки, лимфоузлов, тимуса и кожи мышей. Культуру МНЛ периферической крови, селезенки, лимфатических узлов, тимуса, кожи инкубировали 24 часа в ростовой среде RPMI-1640, затем исследовали спонтанную продукцию цитокинов в супернатантах МНЛ. Уровень цитокинов определяли при помощи тест-системы Mouse Th1/Th2/Th17 Panel (Antigenix America, каталожный номер MMX171, США) с использованием шариков, сенсibilизированных моноклональными антителами к цитокинам: INF- γ (интерферон гамма), IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), IL-10. Уровень цитокинов определяли согласно инструкции производителя с использованием проточного цитометра FC-500 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку материала проводили при помощи программного пакета WINMDI 2.8.

3 Результаты

При изучении спонтанной продукции отдельных цитокинов в супернатантах культур клеток, взятых из разных биолокусов, выявлены следующие особенности.

От мышей были получены кожные биоптаты, которые дезинтегрировали с получением отдельных клеток. В процессе культивирования, МНЛ, выделенные из воспалённого очага продуцировали повышенные уровни таких цитокинов как IL-1A (повышение в 3,1 раза), IL-17 (в 2,4 раза), IL-5 (в 2,1 раза), IFN γ (в 1,3 раза). Содержание IL-6, TNF- α и IL-10 было сопоставимо с контрольной группой. Так как продукция IL-10 достоверно не повышалась, баланс провоспалительных/противовоспалительных цитокинов был сдвинут в сторону преобладания воспалительных процессов. В связи с этим местное воспаление кожных покровов перерастало в системное.

Оценивая спонтанную продукцию цитокинов в супернатантах мононуклеаров периферической крови мышей (табл.2), обращает на себя внимание, что у мышей с острым воспалением достоверно повышенными оказались почти все изучаемые цитокины (за исключением TNF- α). Более всего была повышена продукция IL-1A ($201,8 \pm 20,0$ по сравнению с контролем $22,0 \pm 3,5$) - в 9,1 раз; IL-6 ($72,0 \pm 10,3$ по сравнению с контролем $20,9 \pm 2,6$) - повышение концентрации в 3,6 раз, IL-5 ($164,8 \pm 13,1$ по сравнению с контролем $51,6 \pm 6,6$) - повышение в 3,2 раза, IL-17A ($228,2 \pm 9,2$ по сравнению с контролем $101,1 \pm 8,1$) - выше в 2,3 раза по сравнению с контрольными мышами.

Спонтанная продукция цитокинов в супернатантах клеток, выделенных из лимфоузлов мышей (табл.3), характеризуется несколько меньшей интенсивностью по сравнению с клетками крови. Однако и в этом

исследуемом биоматериале были выявлены достоверные изменения. Максимально повышенным - в 1,9 раза, оказался синтез IL-1A ($152,6 \pm 9,6$ против $79,1 \pm 5,8$), затем IFN γ в 1,6 раза ($268,0 \pm 10,7$ против $167,0 \pm 4,5$). Уровень IL-6, IL-5 и IL-17 был выше по сравнению с интактными мышами в 1,3-1,2 раза. Продукция TNF- α и IL-10 была сопоставима со значениями контрольной группы.

Спонтанная продукция цитокинов в супернатантах спленоцитов носит разнонаправленный характер (табл.4). Уровень двух цитокинов - IL-1A ($214,8 \pm 10,6$ против $13,2 \pm 3,5$) и IL-17A ($209,9 \pm 11,5$ против $137,9 \pm 5,9$) был повышен по сравнению с контрольной группой в 16,1 и 1,5 раза. В то же время, продукция IL-6 ($76,8 \pm 4,7$ против $108,4 \pm 10,6$) и IFN γ ($257,4 \pm 9,7$ против $356,6 \pm 6,9$) была ниже, чем в супернатантах МНЛ селезёнок контрольных мышей. Значения концентраций IL-5, TNF- α и IL-10 были сопоставимы с контрольной группой.

При анализе цитокинов, продуцируемых культурами клеток, выделенных из тимуса (табл.5), в группе воспроизводимой модели воспаления по сравнению с контролем было выявлено угнетение продукции части цитокинов - IL-6 ($99,0 \pm 28,0$ против $460,3 \pm 52,6$), IFN γ ($267,0 \pm 47,0$ против $517,1 \pm 70,4$), IL-5 ($157,0 \pm 12,0$ против $291,9 \pm 28,9$), IL-10 ($24,0 \pm 5,0$ против $39,7 \pm 5,1$) в 4,6, 1,9, 1,9 и 1,6 раз соответственно. Однако уровень IL-1A ($266,0 \pm 31,0$ против $194,5 \pm 23,9$) был выше в 1,4 раза по сравнению с контролем. Уровень продукции IL-10 был схожим в сравниваемых группах.

Мониторинг концентрации цитокинов показал изменение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-6, IL-17, INF- γ), продукция противовоспалительного цитокина IL-10 была повышена только в супернатантах культуры МНЛ крови.

4 Обсуждение

Имиквимод, нанесённый на интактную кожу, путём связывания с TLR 7 типа на дендритных клетках, в частности клетках Лангерганса, непосредственно вмешиваясь в процесс цитокиновой регуляции и запуская выраженную гиперпродукцию целого ряда провоспалительных цитокинов, запускает патологический процесс [1,10,11]. Как видно из представленных данных, несмотря на то, что индуктор патологии - имиквимод поступал в организм мышей через кожу, его введение оказало системное воздействие - воспалительная реакция не ограничилась кожными покровами, а протекала в центральных и периферических иммунных органах.

Сравнивая спонтанную продукцию цитокинов в супернатантах клеток, выделенных из разных биологических образцов, обращает на себя внимание, что максимально заметные изменения в интенсивности синтеза медиаторов иммунного ответа наблюдаются в крови мышей.

Наиболее выраженная реакция на поступление имиквимода в организм мышей наблюдался в отношении провоспалительного цитокина интерлейкина-1. Анализируя спонтанную продукцию этого цитокина у интактных мышей, видно, что в отсутствии воздействия индуктора патологии (имиквимода), у мышей наблюдается некий базовый уровень синтеза IL-1 (13-22 пкг), при этом в коже и тимусе синтез данного цитокина протекает более интенсивно (62 и 198 пкг), что можно объяснить тем, что даже здоровая кожа испытывает значительное антигенное воздействие. У мышей опытной группы, обработанных имиквимодом, в культурах клеток из всех изучаемых биологических образцов, наблюдалось повышенное накопление IL-1 в супернатантах. В крови, лимфоузлах и селезёнке оно было очень выраженным. Наибольший рост концентрации IL-1 (16-кратный) был выявлен в супернатантах селезёнки, а в коже и тимусе он был менее интенсивным, что связано с изначально более высокими концентрациями этого цитокина у интактных мышей.

Интересными были полученные данные по содержанию IL-6. У интактных мышей спонтанная продукция данного провоспалительного цитокина в отсутствии стимуляции имиквимодом была довольно значительной в культуре МНЛ крови, тимуса (304 пкг), а в культурах МНЛ селезёнки, кожи и лимфоузлов синтез протекал менее интенсивно (108, 49 пкг). А в процессе воспроизведения модели острого псориатического воспаления наблюдалось угнетение синтеза данного цитокина в культурах МНЛ крови, тимуса и селезёнки в 2,4 и 1,4 раза, а в культурах МНЛ лимфоузлов и кожи продукция IL-6 не различалась у мышей контрольной и экспериментальной групп.

Спонтанная продукция IL-17 у мышей контрольной группы находилась приблизительно на одном уровне во всех исследуемых биологических образцах и колебалась в пределах 101,0 - 137,0 пкг. По современным представлениям, IL-17A вызывает пролиферацию кератиноцитов и является одним из главных эффекторов при псориазе [3, 4]. При воздействии имиквимода на организм мышей наблюдалось усиление продукции данного провоспалительного цитокина в 1,2 - 2,4 раза, наиболее ощутимое в культуре МНЛ крови и кожи (в 2,2 и 2,4 раза).

Продукция TNF- α в культуре МНЛ тимуса была незначительной и составляла 23 пкг, в то время как в культивируемых МНЛ из остальных биологических образцов продукция была более интенсивной и варьировала в пределах от 172 до 188 пкг. Имиквимод оказал своё воздействие на интенсивность продукции фактора некроза опухоли α только в культуре МНЛ тимуса, где наблюдалось усиление продукции в 8,5 раз, а в остальных исследуемых биологических образцах не наблюдалось изменения продукции данного цитокина.

Культура МНЛ крови и кожи интактных мышей продуцировали в культуральную жидкость незначительные количества IL-5 (51 и 59 пкг),

уровень продукции в культурах клеток из других биологических был более высоким в диапазоне от 116 до 169 пкг. Под влиянием имиквимода синтез IL-5 усиливался в 1,4-3,2 раза в культурах МНЛ тимуса, кожи и крови, а в культурах МНЛ лимфоузлов и селезёнки изменений продукции не наблюдалось.

Спонтанная продукция регуляторного цитокина IFN γ была достаточно интенсивной у мышей контрольной группы, особенно высоким этот синтез был в культуре МНЛ тимуса. Влияние имиквимода на продукцию IFN γ было разнонаправленным - в культуральных жидкостях селезёнки и тимуса наблюдалось подавление синтеза цитокина в 1,4-2,1 раза, а в супернатантах МНЛ крови, лимфоузлов и кожи была замечена незначительная активизация продукции в 1,2-1,5 раз.

5 Заключение

Проведённое исследование свидетельствует о том, что при воспроизведении первичного имиквимод-индуцированного воспаления кожи мышей линии C57BL/6, клетки, выделенные из крови и других лимфоидных органов в процессе культивирования, синтезируют повышенные количества цитокинов, обладающих провоспалительным потенциалом. в первую очередь, IL-1 и IL-17, а также IFN γ , IL-6, которые поддерживают псориазоподобное воспаление. При этом роста продукции противовоспалительного цитокина - IL-10 не наблюдалось (кроме супернатантов МНЛ крови), что способствовало прогрессированию воспалительной реакции.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Определение спонтанной продукции цитокинов (в пкг/мл) в супернатантах культур клеток, изолированных из кожи мышей линии c57bl/6.

Table 1. Determination of spontaneous cytokine production (in pg/ml) in cell culture supernatants isolated from the skin of c57bl/6 mice.

Продукция цитокинов Cytokine production	IFN γ	IL-6	IL-5	IL-17A	IL-1A	TNF- α	IL-10
	(M $\pm$ σ), пкг/мл						
(IMQ)	261,6 $\pm$ 9,0 *	46,5 $\pm$ 4,6	121,5 $\pm$ 64,5 *	286,9 $\pm$ 8,5 *	195,6 $\pm$ 8,8 *	182,8 $\pm$ 10,5	19,0 $\pm$ 2,7
Контроль Control	204,8 $\pm$ 16,3	49,0 $\pm$ 4,1	59,9 $\pm$ 6,6	116,6 $\pm$ 9,7	62,8 $\pm$ 6,2	172,4 $\pm$ 7,9	15,2 $\pm$ 4,8

Таблица 2. Определение спонтанной продукции цитокинов (в пкг/мл) в супернатантах моноклеарных клеток, изолированных из периферической крови мышей линии c57bl/6.

Table 2. Determination of spontaneous cytokine production (in pg/ml) in the supernatants of mononuclear cells isolated from the peripheral blood of c57bl/6 mice.

Продукция цитокинов Cytokine production	IFN γ	IL-6	IL-5	IL-17A	IL-1A	TNF- α	IL-10
	(M $\pm$ σ), пкг/мл						
IMQ	261,3 $\pm$ 12,7 *#	72,2 $\pm$ 10,3 *	164,8 $\pm$ 13,1 *	228,2 $\pm$ 9,2 *	201,8 $\pm$ 20,0 *	195,2 $\pm$ 15,6	26,8 $\pm$ 4,4 *
Контроль Control	172,7 $\pm$ 7,2	20,8 $\pm$ 2,9	51,6 $\pm$ 6,6#	101,1 $\pm$ 8,1	22,0 $\pm$ 3,5#	181,1 $\pm$ 8,3	17,7 $\pm$ 4,1

Таблица 3. Определение спонтанной продукции цитокинов (в пкг/мл) в супернатантах клеток, изолированных из лимфатических узлов мышей линии c57bl/6.

Table 3. Determination of spontaneous cytokine production (in pg/ml) in cell supernatants isolated from lymph nodes of c57bl/6 mice.

Продукция цитокинов Cytokine production	IFN γ	IL-6	IL-5	IL-17A	IL-1A	TNF- α	IL-10
	(M $\pm$ σ), пкг/мл						
IMQ	268,0 $\pm$ 10,7 *#	83,1 $\pm$ 8,4	146,5 $\pm$ 8,9 *#	171,7 $\pm$ 10,9*	152,6 $\pm$ 9,6 *#	183,7 $\pm$ 12,1	24,5 $\pm$ 4,5
Контроль Control	226,6 $\pm$ 6,1	81,6 $\pm$ 5,3	147,1 $\pm$ 6,1	137,3 $\pm$ 5,9	13,2 $\pm$ 3,5#	188,2 $\pm$ 12,1	24,0 $\pm$ 4,1

Таблица 4. Определение спонтанной продукции цитокинов (в пкг/мл) в супернатантах культур клеток, изолированных из селезёнки мышей линии c57bl/6.

Table 4. Determination of spontaneous cytokine production (in pg/ml) in cell culture supernatants isolated from the spleen of c57bl/6 mice.

Продукция цитокинов в супернатантах клеток селезёнки Cytokine production in the supernatants of spleen cells	IFN γ	IL-6	IL-5	IL-17A	IL-1A	TNF- α	IL-10
	(M $\pm$ σ), пкг/мл						
IMQ	257,4 $\pm$ 9,7*	76,8 $\pm$ 4,7*	169,2 $\pm$ 7,5	209,9 $\pm$ 11,5*	214,8 $\pm$ 10,6*	195,9 $\pm$ 11,9	22,9 $\pm$ 3,5
Контроль control	356,6 $\pm$ 6,9	108,4 $\pm$ 10,6	163,6 $\pm$ 7,5	137,9 $\pm$ 5,9	13,2 $\pm$ 3,5	188,2 $\pm$ 12,1	24,02 $\pm$ 4,1

Таблица 5. Определение спонтанной продукции цитокинов (в пкг/мл) в супернатантах культур клеток, изолированных из тимуса мышей линии c57bl/6.

Table 5. Determination of spontaneous cytokine production (in pg/ml) in cell culture supernatants isolated from the thymus of c57bl/6 mice.

Продукция цитокинов Cytokine production	IFN γ	IL-6	IL-5	IL-17A	IL-1A	TNF- α	IL-10
	(M $\pm$ σ), пкг/мл						
IMQ	310,1 $\pm$ 8,6 *	124,9 $\pm$ 6,4 *	165,6 $\pm$ 9,1 *	202,4 $\pm$ 8,7 *	295,1 $\pm$ 7,9 *	196,9 $\pm$ 8,9 *	25,9 $\pm$ 4,1
Контроль Control	667,3 $\pm$ 11,4	304,1 $\pm$ 7,6	116,4 $\pm$ 8,2	137,1 $\pm$ 6,2	198,8 $\pm$ 6,3	23,12 $\pm$ 4,5	25,7 $\pm$ 5,7

Примечания: М - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение. * p < 0,05 - достоверность различий между группами мышей (Mann-Whitney U test).

Notes: M is the arithmetic mean. σ is the standard deviation. * p < 0.05 - the reliability of differences between groups of mice (Mann-Whitney U test).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Сорокина Екатерина Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией механизмов регуляции иммунитета;
адрес: Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а;
телефон: 8(495) 917-49-00;
факс: 8(495) 917-49-00;
SPIN-код: 1052-6474;

ORCID: 0000-0002-1188-6578

e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Sorokina Ekaterina Vyacheslavovna – MD, Professor, Head of the Laboratory of Mechanisms of Regulation of Immunity;
address: Russia 105064, Moscow, Maly Kazenny lane, 5a;
telephone: 8(495) 917-49-00;
fax: 8(495) 917-49-00;
SPIN-код: 1052-6474;

ORCID: 0000-0002-1188-6578

e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Ахматова А. Э. – младший научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин;

телефон: 8(919)776-55-75;

e-mail: Ela.150@ya.ru

Akhmatova E. A. – Junior researcher at the Laboratory of therapeutic Vaccines;
telephone: 8(919)776-55-75;

e-mail: Ela.150@ya.ru

Столпникова В. Н. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета;

телефон: 8(916)405-95-13;

e-mail: stolpnikova@yandex.ru

Stolpnikova V. N. – Candidate of Biological Sciences, leading researcher at the Laboratory of mechanisms of regulation of Immunity;
telephone: 8(916)405-95-13;

e-mail: stolpnikova@yandex.ru

Калиниченко Е. О. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета.

телефон: 8(926)703-26-82;

e-mail: gladius.domini@gmail.com

Kalinichenko E. O. – Candidate of Medical Sciences, researcher at the Laboratory of mechanisms of regulation of immunity;

telephone: 8(926)703-26-82;

e-mail: gladius.domini@gmail.com

Бишева И. В. – научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета;

телефон: 8(905)575-51-57;

SPIN-код: 9846-1006;

ORCID: 0000-0002-8143-7356

e-mail: ibisheva@yandex.ru

Bisheva I. V. – researcher at the Laboratory of mechanisms of regulation of immunity;

telephone: 8(905)575-51-57;

SPIN-код: 9846-1006;

ORCID: 0000-0002-8143-7356

e-mail: ibisheva@yandex.ru

Сходова С. А. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета;

телефон: 8(915)419-93-21;

e-mail: skhodova2009@yandex.ru

Skhodova S. A. – Candidate of Biological Sciences, leading researcher at the Laboratory of mechanisms of regulation of immunity;

telephone: 8(915)419-93-21;

e-mail: skhodova2009@yandex.ru

Блок 3. Метаданные статьи

СПОНТАННАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ
МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ,
ЛИМФОУЗЛОВ, СЕЛЕЗЁНКИ, ТИМУСА И КОЖИ В МОДЕЛИ ОСТРОГО
ПСОРИАЗОПОДОБНОГО ДЕРМАТИТА У МЫШЕЙ

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИТОКИНЫ В ИМИКВИМОД-ИНДУЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ
ПСОРИАЗА

CYTOKINES IN A MOUSE MODEL OF PSORIASIS

Ключевые слова: псориаз, имиквимод, воспаление, цитокины, Toll-like рецепторы.

Keywords: psoriasis, imiquimod, inflammation, cytokines, Toll-like receptors.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 5, количество таблиц – 5, количество рисунков – 0.

02.10.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или её doi.
1	Бозрова С.В., Левицкий В.А., Недоспасов С.А., Друцкая М.С. Имиквимод: биохимические механизмы иммуномодулирующей и провоспалительной активности // Биомедицинская химия. - 2013. - Т. 59, вып.3. - С. 249-266.	Bozrova S. V. , Levitsky V. A., Nedospasov S. A., Drutskaya M. S. Imiquimod: The biochemical mechanisms of immunomodulatory and anti-inflammatory activity. <i>Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2013, Vol. 7, pp.136–145.</i>	doi: 10.18097/PBMC20135903249
2	Жуков А.С., Лавров Н.В., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Модели псориаза на лабораторных животных: современное состояние проблемы // Иммунология. - 2019.- Т.40, № 2. - С. 64-69.	ZhukovA. S., Lavrov N.V., KhairutdinovV.R. , SamtsovA.V. Models of psoriasis on laboratory animals: current status of the problem. <i>Immunologiya, 2019, 40 (2), pp. 64–9.</i>	doi: 10.24411/0206-4952-2019-12009. (inRussian)

3	Камилов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М., Разумная Ф.Г., Муфазалова Л.Ф. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза // Фундаментальные исследования. - 2015. - №1 (часть 5). - С.1065-1071.	Kamilov F.H., Mufazalova N.A., Kapuler O.M., Razumnaja F.G., Mufazalova L.F. CYTOKINE IMBALANCE IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS. <i>FUNDAMENTAL RESEARCH</i> , 2015, No 1, pp. 1065-1071.	URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37518 (дата обращения: 28.08.2023).
4	Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза // Клиническая фармакология и терапия. - 2017. - № 26(2), С.5-12.	Kruglova L.S., Moiseev S.V. Inhibition of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 2017, 26 (2), pp. 5-12.	
5	Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В. Механизмы врождённого иммунитета в патогенезе псориаза: подходы к таргетной терапии // Медицинская иммунология. 2020. - Т.22, №3. - С.449-458.	Merkushova E.D., Khasanova E.M., Gankovskaya L.V. Mechanisms of innate immunity in pathogenesis of psoriasis: approaches to targeted therapy. <i>Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya</i> , 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 449-458.	DOI: 10.15789/1563-0625-MOI-1949

6	Патрушев А. В., Самцов А. В., Никитин В. Ю., Сухарев А. В., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухина И. А. Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019. - 95(3). С.16–24.	Patrushev A. V., Sukharev A. V., Nikitin V. Yu., Ivanov A. M., Sukhina I. A., Gumilevskaya O.P.. INFLUENCE OF FOCAL INFECTION ON THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSIS. <i>Russian Journal Of Immunology</i> , 2019; 95(3), pp.16–24.	DOI: 10.31857/S102872210006928-5
7	Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2013. - №3. С. 19-25.	Pinegin B.V., Ivanov O.L., Pinegin V.B. THE ROLE OF IMMUNE CELLS AND CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF PSORIASIS. RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES , 2013, №3, pp. 19-25.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kletok-immunnoy-sistemy-i-tsitokinov-v-razvitii-psoriaza-1 (дата обращения: 28.08.2023)
8	Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш., Акулова С.С. Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей // Медицинская иммунология. - 2021.-Т. 23, №6. - С. 1333-1346.	Sennikova S.V., Toptygina A.P., Semikina E.L., Zakirov R.Sh., Akulova S.S. Mononuclear subsets and cytokine profile of venous and capillary blood in patients with psoriasis and healthy people. Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya , 2021, Vol. 23, no. 6, pp.	doi: 10.15789/1563-0625-MSA-2391

		1333-1346.	
9	Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2015. - №2. - С.82- 98.	Simbirtsev A.S., Totolyan A.A. CYTOKINES IN LABORATORY DIAGNOSTICS. INFECTIOUS DISEASES: news, opinions, training, 2015, №2, pp. 82-98.	-
10	Смирнов В.С., Кудрявцева Т.А. Вартоцид(имихимод). – СПб.: Гиппократ, 2017. - 144с.	-	-
11	Bubna A.K. Imiquimod - its role in the treatment of cutaneous malignancies. Indian J Pharmacol., 2015, Vol. 47, no.4, pp 354-363.	-	DOI: 10.4103/0253- 7613.161249
12	P. Michael Conn. Animal models for the study of human disease. London: Academic Press, 2017. - 1200 p.	-	-
13	Richters C.D., Hoekstra M.J., du Pont J.S., Kreis R.W., Kamperdijk EW. Isolation of human skin dendritic cells by	-	doi: 10.1385/1-59259-150- 7:145.

	in vitro migration. Methods Mol Med., 2001, Vol. 64, pp.145-53.		
14	Shuangshuang Zhang , Xiangdong Liu , Lihong Mei , Hongfeng Wang. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2016, Vol.16: 334.	-	doi: 10.1186/s12906-016-1325-4.
15	Van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. J Immunol., 2009, Vol.182, no.9, pp. 5836–45.	-	doi: 10.4049/jimmunol.0802999 .