

## МОДЕЛЬ ПСОРИАЗОПОДОБНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ У МЫШЕЙ ПРИ ВНУТРИКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ РЕКОМБИНАНТНОГО ИЛ-36 $\gamma$ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. А. А. Колобов\*, Т. А. Сазонова, Г. В. Александров, А. В. Петров

\*E-mail: [al.a.kolobov@hpb.spb.ru](mailto:al.a.kolobov@hpb.spb.ru)

ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 28.03.2019

Разработана и охарактеризована модель псориазоподобного поражения кожи у мышей при внутрикожном введении рекомбинантного ИЛ-36 $\gamma$  человека. Вызываемое таким образом поражение кожи мышей по совокупности макроскопических (индекс PASI) и микроскопических (акантоз, паракератоз, инфильтрация дермы лейкоцитами) признаков обладает высоким сходством с псориазическим поражением кожи человека. Модель может быть использована для изучения эффективности препаратов для терапии псориаза.

**Ключевые слова:** псориаз, модель, цитокин, интерлейкин-36 гамма, ИЛ-36 $\gamma$

DOI: 10.31857/S102872210006690-4

**Адрес:** 197110 Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7 ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Колобов Алексей Александрович. Тел.: +7 (812) 499-17-00.

**E-mail:** [al.a.kolobov@hpb.spb.ru](mailto:al.a.kolobov@hpb.spb.ru)

**Авторы:**

**Колобов А. А.**, к.б.н., м.н.с. лаборатории иммунофармакологии ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Сазонова Т. А.**, младший биолог отдела доклинических исследований ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Александров Г. В.**, к.б.н., зам. начальника отдела доклинических исследований ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Петров А. В.**, к.м.н., начальник лаборатории иммунофармакологии ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

### ВВЕДЕНИЕ

Семейство интерлейкинов-36 (ИЛ-36) играет ключевую роль в регуляции воспаления в коже. Оно состоит из трёх провоспалительных (ИЛ-36 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) и одного противовоспалительного цито-

кина (ИЛ-36 $\rho$ ). Известно, что снижение продукции ИЛ-36 $\rho$  или повышение продукции ИЛ-36 $\gamma$  приводит к развитию псориаза. Внутрикожное введение интерлейкина-36 $\gamma$  (ИЛ-36 $\gamma$ ) может быть подходом к моделированию псориазоподобного дерматита на мышах. Причём не исключено, что такая модель биохимически будет более похожа на псориаз человека, чем, например, широко применяемая имихимодная модель.

**Цель.** Разработать и охарактеризовать модель псориазоподобного поражения кожи у мышей при внутрикожном введении рекомбинантного ИЛ-36 $\gamma$  человека.

### МЕТОДЫ

Рекомбинантный ИЛ-36 $\gamma$  человека был получен от штамма-продуцента на основе *E. coli* BL21Star и очищен хроматографически.

В экспериментах по разработке модели псориазоподобного дерматита рекомбинантный ИЛ-36 $\gamma$  человека вводили мышам интрадермально, в кожу спины, в дозах 5,1 и 0,2 мкг/мышь в сутки ежедневно в течение 5 дней. В экспе-

рименте по оценке воздействия препаратов рекомбинантного ИЛ-36РА и метотрексата на выраженность псориазоподобного поражения кожи мышей ИЛ-36γ вводили в дозе 5 мкг/мышь в сутки ежедневно в течение 7 дней.

Животным контрольных групп по тем же схемам интрадермально вводили физиологический раствор. Ежедневно проводили морфометрическое исследование толщины кожной складки и визуальную оценку поражения кожи в месте введения препарата. Гистологическое исследование проводили на 2-й, 5-й и 7-й дни эксперимента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Внутрикожное введение рекомбинантного ИЛ-36 γ человека оказало видимый эффект уже в первый день эксперимента – в месте инъекции появились эритема и шелушение. Расчёт индекса PASI (psoriasis area and severity index) показал, что в группе, получавшей ИЛ-36γ в максимальной дозе 5 мкг, изменения были достоверны уже на первый день в сравнении с соответствующим значением контрольной группы. Начиная со 2-го дня и до конца эксперимента, индекс PASI во всех опытных группах был достоверно выше по сравнению с таковым в контрольной группе.

В группе, получавшей рекомбинантный ИЛ-36γ человека в дозе 5 мкг, индекс толщины кожной складки был достоверно выше, чем соответствующий показатель в контрольной группе, начиная со 2-го дня и до конца эксперимента. В группе, получавшей ИЛ-36 в дозе 1 мкг, этот показатель был достоверно выше по сравнению с контролем, начиная с 4-го дня эксперимента.

Гистологическое исследование микропрепаратов кожи, проведённое на 2-й, 5-й и 7-й дни эксперимента, показало, что на всех сроках в опытной группе, получавшей ИЛ-36γ человека в дозе 5 мкг/мышь, наблюдаются основные морфологические изменения, характерные для

псориазоподобного дерматита. На 2-й день эксперимента наблюдалось утолщение эпидермиса и слабовыраженная инфильтрация дермы лейкоцитами. На 5-й день морфологические изменения были более выражены: на микропрепаратах наблюдается выраженный акантоз и лейкоцитарная инфильтрация. На 7-й день у животных опытной группы, помимо усиливающегося акантоза и лейкоцитарной инфильтрации, наблюдается выраженный паракератоз.

Выраженность псориазоподобного поражения кожи снижалась в ответ на терапевтическое воздействие обоими испытанными препаратами – метотрексатом и ИЛ-36РА. Терапевтическое действие рекомбинантного ИЛ-36РА не уступает по эффективности действию метотрексата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Макроскопические и микроскопические признаки полученного поражения кожи мышей сходны с признаками псориаза человека. Гистологическое исследование выявило взаимосвязь макроскопических и микроскопических признаков данного дерматита, что позволяет в дальнейшем не прибегать к гистологическому исследованию, а делать вывод о тяжести поражения на основании только макроскопических методов оценки. Эффективная доза рекомбинантного ИЛ-36γ человека при внутрикожном введении мыши составляет от 1 до 5 мкг/животное.

## ВЫВОДЫ

Модель псориазоподобного поражения кожи мышей при внутрикожном введении рекомбинантного ИЛ-36γ человека по совокупности макроскопических и микроскопических признаков обладает высоким сходством с псориазическим поражением кожи человека. Она может быть использована для изучения эффективности препаратов для терапии псориаза.

**THE MODEL OF PSORIASIFORM DERMATITIS IN MICE  
INDUCED BY INTRADERMAL ADMINISTRATION OF RECOMBINANT  
HUMAN IL-36 $\gamma$**

© 2019 **A. A. Kolobov\***, **T. A. Sazonova**, **G. V. Alexandrov**,  
**A. V. Petrov**

*\*E-mail: al.a.kolobov@hpb.spb.ru*

*State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia*

**Received:** 14.03.2019. **Accepted:** 28.03.2019

We developed and characterized the model of psoriasiform dermatitis in mice induced by induced by intradermal administration of recombinant human IL-36 $\gamma$ . Induced skin lesions resemble human psoriasis in means of both macroscopic (PASI) and microscopic features (acanthosis, parakeratosis, dermal leucocyte infiltration). This model can be used for anti-psoriatic drugs efficiency research.

*Key words:* psoriasis, model, cytokine, interleukin-36 gamma, IL-36 $\gamma$

**Authors:**

**Kolobov A. A.**, ✉ PhD, Junior Scientist of Laboratory of Immunopharmacology, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia. **E-mail:** al.a.kolobov@hpb.spb.ru;

**Sazonova T. A.**, Junior Biologist of Department of Preclinical Studies, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia;

**Alexandrov G. V.**, PhD, Deputy Head of Department of Preclinical Studies, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia;

**Petrov A. V.**, PhD, Head of Laboratory of Immunopharmacology, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia.