

УДК 616.517-07

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ПСОРИАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В. Г. Шестакова, А. С. Швец, Г. В. Давыдов

Кафедра анатомии, гистологии и эмбриологии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России, Тверь

Аннотация. В статье дан критический анализ литературы, посвященной созданию экспериментальных моделей псориаза на основе разных принципов воздействия, оценкой их сходства с человеческим псориазом по гистологическим и биохимическим параметрам.

Ключевые слова: псориаз, мультифакториальное заболевание, моделирование.

MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL JUSTIFICATION OF VARIOUS APPROACHES TO PSORIASIS MODELING (LITERATURE REVIEW)

V. G. Shestakova, A. S. Shvets, G. V. Davydov

Tver State Medical University

Abstract. The article provides a critical analysis of the literature on the creation of experimental models of psoriasis based on different principles of exposure, an assessment of their similarity with human psoriasis in terms of histological and biochemical parameters.

Key words: psoriasis, multifactorial disease, modeling.

Введение

Псориаз — издавна известное хроническое заболевание человека, характеризующееся появлением возвышенных, воспаленных и шелушащихся участков кожи. Особенностью этого дерматоза является повышенная частота встречаемости данной патологии в холодных регионах планеты и более редкая — в теплых, прилежащих к экватору регионах [1]. Этим недугом страдают исключительно люди и высшие приматы, обладающие геном резус-фактора, и данная патология не встречается у других млекопитающих [2]. Патогенез псориаза детально не изучен. В настоящей статье будет рассмотрена и проанализирована литература, посвященная различным путям и способам моделирования псориаза на животных, и оценены их морфологические характеристики.

Псориазом поражено приблизительно 3 % населения планеты. Это мультифакториальное заболевание, характеризующееся лимфоцитарным инфильтратом тканей и высокой пролиферацией кератиноцитов, что приводит к их аномальной дифференцировке [3]. Псориаз проявляется в 5 основных формах: вульгарный, инверсный, пустулезный, каплевидный и эритродермический [4]. За последние 20 лет была установлена значительная роль иммунной системы в процессах его патогенеза. В пораженных участках кожи обнаруживается более развитая сосудистая капиллярная сеть и ускоренная пролиферация клеток в базальном слое эпидермиса кожи. Эти изменения связывают с воспалительным ответом, вызванным кератиноцитами и дендритными клетками, которые выделяют TNF- α , VEGF, IL-1 β , IL-6, IL-23, IL-17, IL-22, INF- γ [5–8]. Псориаз может быть спровоцирован множеством факторов, включая инфекции,

травматизацию и применение лекарственных препаратов. Считается, что пусковые механизмы могут быть связаны с релизингом цитокинов IL-17, TNF- α , INF- γ [9].

Также оценена роль генетических факторов в процессах активации Т-лимфоцитов путем глобального транскриптомного анализа (GWAS) генов [10], экспрессируемых в пораженных тканях, где наблюдается различный ответ на интерлейкины и активация иных иммунных путей, в отличие от нормальной, незатронутой ткани [9–12]. Также доказана причастность периферической нервной системы к развитию псориазических проявлений [13].

Для более подробного изучения патогенеза заболевания были созданы модели псориаза на животных. В данной статье будут рассмотрены плюсы и минусы различных аспектов этих моделей, например, их точность в воспроизведении патогенеза, возможность применения в процессе доклинических исследований.

Существуют псориазические модели 3 типов: спонтанные, генно-модифицированные и индуцированные. Первые два типа характеризуются наличием определенных генов у животных, которые в процессе развития будут демонстрировать псориазоподобные поражения кожи. Индуцированные модели воссоздают псориаз путем хирургического вмешательства или инъекций биологически активных веществ. По точности воспроизведения заболевания модели могут быть гомологичными, частичными и изоморфными. Гомологичная модель — абсолютно точное воспроизведение у животного заболевания с идентичным патогенезом, гистологической картиной и симптомами. Изоморфная модель — животное

демонстрирует похожие симптомы, но механизм возникновения патологии отличен от человеческого. Большинство псориазных моделей не точны в деталях и считаются частичными [14].

Модели in vivo. Идеальная in vivo модель должна иметь следующие параметры: 1) сходная гистопатологическая картина, т.е. усиленная васкуляризация, характерные акантоз, гиперпаракератоз, гиперортокератоз, папилломатоз; 2) воспроизводимость; 3) доступность острой и хронической модели; 4) возможность использования лечебных препаратов на модели [15].

Спонтанные модели. Существует множество мутаций в геноме мышей, который имеют схожий фенотип с псориазом (бляшки, утолщение эпидермиса, гиперкератозы и акантозы), однако из-за отсутствия роли Т-лимфоцитов они не очень релевантны [16–17].

Мыши с генами *Scd1^{ab}/Scd1^{ab}* стали первой моделью гиперкератоза. Впервые описана эта линия мышей в 1965 году и характеризуется отсутствием сальных желез в связи с дефектом в стеариол-КоА десатураза-1 гене (*Scd1*). Мыши выглядят сторбленными, отстают в физическом развитии. Гистологическая картина характеризуется утолщением эпидермиса, расширением межклеточных пространств и увеличенными в длину волосяными фолликулами, располагающимися под острым углом и достигающими подкожной клетчатки. Наблюдается усиленная васкуляризация и повышение числа фибробластов. Лимфоцитарный инфильтрат богат тучными клетками и макрофагами, но Т-лимфоциты и нейтрофилы отсутствуют [18–20]. Данная модель пригодна для исследования антипролиферативной активности препаратов [21].

Проллиферативный хронический дерматит (*cdpm/cdpm*) возникает вследствие спонтанной мутации *Sharnin* экзона 1 в *C57BL/Ка* мышей, возникает через 5–6 недель жизни и характеризуется покраснением, алопецией, слущиванием, сильным зудом. Гистологически выделяется: эпителиальная гиперпролиферация, инфильтрация эозинофилами, макрофагами и тучными клетками, усиленной васкуляризацией, формированием микроабсцессов [17, 22]. Несмотря на сходную с человеческим заболеванием гистологическую картину, эта модель является только частичной, так как основную роль играют клетки Т-хелперной популяции и их соответствующие цитокины: IL-4, IL-5 и IL-13 [23–26]. Этот фенотип отчасти можно исправить при топическом применении кортикостероидов. Кальципотрин, стандартно использующийся в лечении псориаза, снижает пролиферативную активность эпидермиса и число эозинофилов, но не влияет на толщину всего эпидермиса. Лечение циклоспорином А в данной модели не эффективно [22, 24].

Изначально мыши с шелушащейся кожей (*fsn*) описывались как псориазная модель с гематологическими аномалиями. Первое поражение в виде эпидермальной гиперплазии и воспаления появлялись на 2-й неделе жизни, на 3–4-й неделях жизни эти очаги сливались, в них обнаруживался лимфоцитарный инфильтрат с небольшим количеством нейтрофилов и макрофагов. Также очаги поражения характеризуются усиленной неоваскуляризацией [18,

27–28]. Нейтрофильный инфильтрат создает микроабсцессы в эпидермисе, сходные с проявлениями у человека [23]. Модель полезна в исследовании модуляции неоваскуляризации и пролиферации кератиноцитов [27].

Во всех моделях лечение циклоспорином А не приводит к улучшению состояния мышей, свидетельствуя о малом действии Т-лимфоцитов или отсутствии действия, характерных для человеческого псориаза, и, следовательно, эти модели можно использовать только для общих целей исследования, например, изучения пролиферативной активности кератиноцитов [20, 24].

Модели, созданные при помощи генной инженерии. Благодаря развитию молекулярной биологии и биоинженерии стала возможна модификация генома организмов. Такие модели основаны на оверэкспрессии или выключения специфических генов, что дает возможность рассмотреть подробно воздействие каждого цитокина, фактора роста, медиаторов воспаления в патогенезе псориаза [29].

Примером измененной эпидермальной ткани служит модель мутантных крыс, у которых отсутствует экспрессия генов *Jup* белков. Это компонент AP-1 транскрипционного фактора, локализованный в *PSORS6* локусе, регулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток, ответ на стресс и экспрессию цитокинов в различных органах [30–32]. Отключение этого гена и его функционального собрата *JupB* приводит к возникновению псориазоподобных поражений кожи как гистологически, так и молекулярно, а также сопровождается появлением артрита. Перед возникновением изменений в тканях два хемотактических белка (*S100A8* и *S100A9*) сильно экспрессируются в атипичных кератиноцитах как *in vitro*, так и *in vivo*. В отличие от кожного фенотипа, для развития артрита необходимо присутствие Т- и В-лимфоцитов и сигнализация через рецептор фактора некроза опухоли 1 (*TNFR1*). Это подтверждает гипотезу о том, что достаточно эпидермальных изменений, чтобы инициировать псориазоподобные поражения как в коже, так и в суставах [33–34]. Гистологические проявления, типичные для классического псориаза: утолщение эпидермиса, гиперкератоз, микроабсцессы, интраэпидермальный инфильтрат Т-клеток [35].

Целая группа моделей, созданных на трансгенной модели и связанных с функцией *Stat3* белка, могут стать основой для апробации будущих препаратов. Белок играет критически важную роль в сообщении цитоплазмы с ядром, пролиферацией, миграцией и жизнедеятельностью клеток, а также в сигнализации каскадов различных цитокинов, таких как IL-6, IL-10, IL-22 и IL-23 [36]. Отслеживается постоянная активация *Stat3* в генезе плоскоклеточной карциномы [37], а также при псориазе. Если использовать крыс, у которых индуцирована экспрессия *Stat3* белка в базальных кератиноцитах, используя промотор *KRT5* парнокопытных, у мышей разовьются псориазоподобные эритемы в ответ на повреждение кожи путем резкого удаления линий скотча. Гистологически обнаруживается акантоз, потеря грануляр-

ного слоя эпидермиса, паракератоз, в дерме наблюдается расширение сосудов и лейкоцитарный инфильтрат с нейтрофилами. Т-лимфоциты CD4⁺ популяции находятся на границе между дермой и эпидермисом, CD8⁺ популяции локализованы в основном в эпидермисе. В модели K5.Stat3C мышей постоянная экспрессия STAT3 гена в кератиноцитах базального слоя приводит к описанным выше поражениям кожи. Также имеются основания полагать, что в патогенезе этой модели активно участвуют Т-лимфоциты, так как внутривоженная инъекция активированных Т-лимфоцитов приводит к более выраженной симптоматике [17, 37–38].

Лептин является цитокином адипоцитарного происхождения и регулирует питание клеток, его также можно использовать для индукции экспрессии Stat3 белка. У лептин-дефицитных мышей наблюдается сильно замедленная регенерация тканей, но при нанесении лептиновых кремов на кожу наблюдается нормальная регенерация. Рецепторы к лептину имеются исключительно у базальных кератиноцитов, их роль в патогенезе псориаза полностью не изучена [17].

Некоторые модели основываются на изучении инволюкрина в процессе активации пролиферации кератиноцитов. Одна из таких моделей использует мышей с мутацией S217E/S221E [39–42] и с инволюкриновым промотором человека [43–44], в результате чего происходит постоянная активация ERK-МАРК сигнального пути. При исследовании трех линий мышей во всех случаях молодые особи демонстрировали отсутствие каких-либо изменений в эпидермисе, однако с возрастом появлялись признаки повышенной пролиферации кератиноцитов [44]. Создание этой модели оправдано неравномерной экспрессией инволюкрина в человеческом псориазе: в нормальной коже он экспрессируется в гранулярном слое эпидермиса, в то время как в псориазических бляшках белок экспрессируется во всех слоях, кроме базального, и в целом его содержание больше [45].

Еще одна из моделей, предполагающая генетическую предрасположенность к псориазу, основывается на взаимодействии лейкоцитарных интегринов (CD18), таких как LFA-1 (CD11a/CD18) и Mac-1 (CD11b/CD18), и предполагает гипоморфную CD18 в PL/J линии мышей [46–47]. Фенотип характеризуется хронически воспаленной кожей, гипер- и паракератозами, микроабсцессами и лимфоцитарным инфильтратом, что в целом делает его похожим на человеческий псориаз. Мыши хорошо поддаются лечению кортикостероидами (дексаметазон), это дает основание предполагать наличие воспаления. Данная модель используется для изучения роли макрофагов в активации Т-клеток в псориазе, а также других аутоиммунных заболеваниях [48], например, ревматоидном артрите [49], системной склеродермии [50], диабете 1 типа [51].

Исследование действия цитокина IL-17C также было проведено методами генетической инженерии для исследования его действия на ткани. Выведенная модель мышей K5-IL-17C характеризуется утолщением и слущиванием эпидермиса с наличием эритемы. Относительно нормальные участки кожи де-

монстрируют сильно выраженную эпидермальную гиперплазию, отсутствие гранулярного слоя и паракератоз. Также отмечается присутствие CD4⁺ Т-клеток, дендритных клеток и макрофагов и, соответственно, наличие провоспалительных цитокинов. При лечении TNF- α отмечается улучшение состояния кожных покровов мышей [52–53].

Множество экспериментальных моделей псориаза основано на модификации K14 промотора мышей. Стоит выделить две модели — K14-KGF и K14-VEGF. Повышенная экспрессия VEGF путем использования промотора вызывает у мышей фенотип, схожий с псориазом и характеризующийся акантозом, повышенной васкуляризацией пораженных участков кожи и воспаления этих сосудов [54]. В окружающей ткани обнаруживается присутствие тучных клеток. Несмотря на сходство иммунологической и фенотипической картины, модель не связана с Т-клеточной активацией и в основном механизм базируется на воспалении микрососудов [18]. Возможно использование и других генов, например, IL-6, IL-20, IL-1 β .

Также существует модель, использующая промотор K14 для исследования участия конкретного цитокина в воспалительных процессах клеток кожи на основе p40 — субъединицы цитокинов IL-12 и IL-23, продуцируемых клетками кожи. Трансгенетические мыши K14-p40 конститутивно вырабатывают IL-23 (p19/p40) путем косекреции p40 с эндогенным p19. Мыши будут иметь фенотип, схожий с псориазом, с наличием CD4⁺ Т-клеток и некоторым количеством гранулоцитов [55].

Ксенотрансплантация. Проблема моделирования псориаза может быть основана на принципе использования пересадки биоптата от пациента или выращенных культур, эквивалентных животным с иммунным дефицитом.

Мыши без тимуса стали экспериментальными животными для исследования пересадки кожи. Они могут жить более 2-х месяцев с трансплантатом [48]. Эти мыши не могут самостоятельно вырабатывать собственные Т-клетки, а те, что вводятся в систему животного путем инъекции, абнормальны, вследствие чего не происходит отторжения тканей и регистрируется пониженный ответ иммунной системы на некоторые Т-зависимые антигены. При этом функция Т-независимых антигенов сохранена, как и активность НК-клеток [56]. Изначально на модели рассматривалась разница гистологической картины пересаженной и непересаженной кожи, отличия были связаны с отсутствием у атимических мышей лимфоцитарного инфильтрата, в связи с чем авторы предполагали, что сама кожа являлась причиной псориаза [57].

Вероятно, в будущем будет доказано участие Т-клеток в патогенезе псориаза на модели мышей SCID (severe combined immunodeficient mice). У них понижено количество Т- и В-клеток, но имеются нормальные нейтрофилы и НК-клетки [17, 57]. Трансплантаты, несмотря на наличие действующих клеток иммунной системы, все равно приживаются на несколько месяцев, при том, что изменения неизбежны. Ткань лучше сохраняет свой фенотип при введении мышам Т-клеток пациента по сравнению с контрольными

ми показателями. Эта модель применяется для доклинических тестов препаратов, используемых при лечении псориаза [36, 58].

Новая модель AGR129 мышей также характеризуется небольшим количеством Т- и В-клеток, но в отличие от SCID модели, имеет не полностью дифференцированные НК-клетки, следовательно, отторжение ткани угнетено в большей степени. Пересадка псориазической кожи на этих мышках приводит к образованию новых поражений без введения Т-клеток пациента, причем ингибиторы Т-клеток и TNF- α приводят к полному излечению мышей [58, 59].

Индукцированные модели. Достаточно новой моделью является использование имиквимода 5 % на мышках. Изначально препарат использовался при изменениях кожи, вызванных папилломавирусом человека, а также для лечения рака кожи. Побочным эффектом применения являлось появление псориазоподобных поражений кожи в местах топического применения вещества, что стало поводом для исследования [60]. Имиквимод стимулирует иммунную систему путем действия на Toll-подобный рецептор 7. Клетки, активированные этим рецептором, секретуют цитокины IFN- β , IL-6 и TNF- β , что свойственно псориазическому процессу, а также индуцируют активацию клеток Лангерганса, что также является частью патогенеза псориаза, как было выяснено в K14-p40 модели мышей. Тем самым была разработана модель, в которой мышкам наносят 50–100 мг 5 % мази имиквимода в течение 5–6 дней на бритую спину, в результате чего наблюдается шелушение и зуд кожи. Гистологически выявлялась эритема, эпидермальная гиперплазия и повышенная пролиферация кератиноцитов и их неправильная дифференцировка, повышенная васкуляризация, а также лимфоцитарный инфильтрат, содержащий CD4⁺ Т-клетки, CD11⁺ дендритные клетки и рDC клетки [61]. Также эпидермис начинал продукцию цитокинов IL-17A, IL-17F и IL-23. Важно отметить, что мыши без IL-23 и IL-17 рецепторов не имеют фенотипических изменений при нанесении имиквимода [62].

Также возможна внутрикожная инъекция IL-23 для воспроизведения псориазических поражений, следствием которой в гистологической картине регистрируются гиперплазия, паракератоз и акантоз, инфильтраты CD4⁺ лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов [6]. Эти изменения также были замечены в K14-p40 имиквимодной моделях. Известно, что IL-23 состоит из p19 и p40 субъединиц и является важным фактором дифференцировки Th17 и Th22 клеток, играющих важную роль в воспалительных процессах [61].

Заключение

Из всех ныне известных экспериментальных моделей полностью не воспроизводит псориаз человека ни одна. Псориаз остается плохо изученным заболеванием с неясным этиопатогенезом. До сих пор не существует и препарата, способного полностью излечить заболевание. Отсутствие идеальных моделей на животных сильно затрудняет доклинические испытания новых возможных методов лечения, что

обусловлено патогенетическими различиями псориаза у человека и животных, соответственно, оценка клинической эффективности и влияния лекарственных средств затруднены. Отсутствие полноценных экспериментальных моделей псориаза ведет к повышению стоимости разработки новых препаратов из-за необходимости использования волонтеров на всех этапах исследований.

Таким образом, исследования по проблеме псориаза должны быть направлены на совершенствование уже существующих моделей, а также на разработку новых с характеристиками псориаза, максимально приближенными к человеку.

Список источников /References

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2): 377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339
2. Jayo M.J., Zanolli M.D., Jayo J.M. Psoriatic plaques in *Macaca fascicularis*. *Vet Pathol.* 1988; 25(4): 282–285. doi: 10.1177/030098588802500406
3. Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
4. Raychaudhuri S.K., Mavarakis E., Raychaudhuri S.P. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4–5): 490–495. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.008
5. Benhadou F., Mintoff D., Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology.* 2019; 235(2): 91–100. doi: 10.1159/000495291
6. Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E., Diveu C., Wiekowski M., Abbondanzo S., Lucian L., Geissler R., Brodie S., Kimball A.B., Gorman D.M., Smith K., de Waal Malefyt R., Kastelein R.A., McClanahan T.K., Bowman E.P. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006; 203(12): 2577–2587. doi: 10.1084/jem.20060244
7. Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(3): 645–653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004
8. Johnston A., Sarkar M.K., Vrana A., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: The Era of Global Transcriptional Analysis. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(5): e87–e91. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.817
9. Palau N., Julià A., Ferrándiz C., Puig L., Fonseca E., Fernández E., López-Lasanta M., Tortosa R., Marsal S. Genome-wide transcriptional analysis of T cell activation reveals differential gene expression associated with psoriasis. *BMC Genomics.* 2013; 14(1): 825. doi: 10.1186/1471-2164-14-825
10. Coda A.B., Icen M., Smith J.R., Sinha A.A. Global transcriptional analysis of psoriatic skin and blood confirms known disease-associated pathways and

- highlights novel genomic «hot spots» for differentially expressed genes. *Genomics*. 2012; 100(1): 18–26. doi: 10.1016/j.ygeno.2012.05.004
11. Tyrrell V.J., Ali F., Boeglin W.E., Andrews R., Burston J., Birchall J.C., Ingram J.R., Murphy R.C., Piguet V., Brash A.R., O'Donnell V.B., Thomas C.P. Lipidomic and transcriptional analysis of the linoleoyl-omega-hydroxyceramide biosynthetic pathway in human psoriatic lesions. *J Lipid Res*. 2021; 62: 100094. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100094
 12. Swindell W.R., Sarkar M.K., Liang Y., Xing X., Gudjonsson J.E. Cross-Disease Transcriptomics: Unique IL-17A Signaling in Psoriasis Lesions and an Autoimmune PBMC Signature. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(9): 1820–1830. doi: 10.1016/j.jid.2016.04.035
 13. Romhányi D., Szabó K., Kemény L., Sebestyén E., Groma G. Transcriptional Analysis-Based Alterations Affecting Neuritogenesis of the Peripheral Nervous System in Psoriasis. *Life (Basel)*. 2022; 12(1): 111. doi: 10.3390/life12010111
 14. Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20): 7488. doi: 10.3390/ijms21207488
 15. Schofield P.N., Sundberg J.P., Hoehndorf R., Gkoutos G.V. New approaches to the representation and analysis of phenotype knowledge in human diseases and their animal models. *Brief Funct Genomics*. 2011; 10(5): 258–265. doi: 10.1093/bfgp/elr031
 16. Zollner T.M., Renz H., Igney F.H., Asadullah K. Animal models of T-cell-mediated skin diseases. *Bioessays*. 2004; 26(6): 693–696. doi: 10.1002/bies.20047
 17. Gudjonsson J.E., Johnston A., Dyson M., Valdimarsson H., Elder J.T. Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2007; 127(6): 1292–1308. doi: 10.1038/sj.jid.5700807
 18. Danilenko D.M. Review paper: preclinical models of psoriasis. *Vet Pathol*. 2008; 45(4): 563–575. doi: 10.1354/vp.45-4-563
 19. Gates A.H., Karasek M. Hereditary Absence of Sebaceous Glands in the Mouse. *Science*. 1965; 148(3676): 1471–1473. doi: 10.1126/science.148.3676.1471
 20. Brown W.R., Hardy M.H. A hypothesis on the cause of chronic epidermal hyperproliferation in asebia mice. *Clin Exp Dermatol*. 1988; 13(2): 74–77. doi: 10.1111/j.1365-2230.1988.tb00661.x
 21. Brown W.R., Hardy M.H. Mast cells in asebia mouse skin. *J Invest Dermatol*. 1989; 93(5): 708. doi: 10.1111/1523-1747.ep12319922
 22. HogenEsch H., Gijbels M.J., Offerman E., van Hooft J., van Bekkum D.W., Zurcher C. A spontaneous mutation characterized by chronic proliferative dermatitis in C57BL mice. *Am J Pathol*. 1993; 143(3): 972–982.
 23. Potter C.S., Wang Z., Silva K.A., Kennedy V.E., Stearns T.M., Burzenski L., Shultz L.D., HogenEsch H., Sundberg J.P. Chronic proliferative dermatitis in Sharpin null mice: development of an autoimmune-inflammatory disease in the absence of B and T lymphocytes and IL4/IL13 signaling. *PLoS One*. 2014; 9(1): e85666. doi: 10.1371/journal.pone.0085666
 24. Gijbels M.J., Elliott G.R., HogenEsch H., Zurcher C., van den Hoven A., Bruijnzeel P.L. Therapeutic interventions in mice with chronic proliferative dermatitis (cpdm/cpdm). *Exp Dermatol*. 2000; 9(5): 351–358. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009005351.x
 25. HogenEsch H., Torregrosa S.E., Boggess D., Sundberg B.A., Carroll J., Sundberg J.P. Increased expression of type 2 cytokines in chronic proliferative dermatitis (cpdm) mutant mice and resolution of inflammation following treatment with IL-12. *Eur J Immunol*. 2001; 31(3) : 734–742. doi: 10.1002/1521-4141(200103)31:3<734::aid-immu734>3.0.co;2-9
 26. Luo T., Ma Y., Wei W. Murine models of psoriasis and its applications in drug development. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2020; 101 : 106657. doi: 10.1016/j.vascn.2019.106657
 27. Sundberg J.P., France M., Boggess D., Sundberg B.A., Jenson A.B., Beamer W.G., Shultz L.D. Development and progression of psoriasiform dermatitis and systemic lesions in the flaky skin (fsn) mouse mutant. *Pathobiology*. 1997; 65(5): 271–286. doi: 10.1159/000164138
 28. Sundberg J.P., France M., Boggess D., Sundberg B.A., Jenson A.B., Beamer W.G., Shultz L.D. Development and progression of psoriasiform dermatitis and systemic lesions in the flaky skin (fsn) mouse mutant. *Pathobiology*. 1997; 65(5): 271–286. doi: 10.1159/000164138
 29. Sundberg J.P., Hogan M.E. Handbook of mouse mutations with skin and hair abnormalities. Boca Raton, FL, USA: CRC Press. 1994: 57–68.
 30. Wohn C. Mechanisms of Psoriatic Plaque Formation in Mice. Erasmus University Rotterdam: Rotterdam, The Netherlands. 2015: 11–13.
 31. Shaulian E., Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol*. 2002; 4(5): E131-136. doi: 10.1038/ncb0502-e131
 32. Eferl R., Wagner E.F. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(11): 859–868. doi: 10.1038/nrc1209
 33. Zenz R., Eferl R., Kenner L., Florin L., Hummerich L., Mehic D., Scheuch H., Angel P., Tschachler E., Wagner E.F. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*. 2005; 437(7057): 369–375. doi: 10.1038/nature03963
 34. Harris T.J., Grosso J.F., Yen H.R., Xin H., Kortylewski M., Albesiano E., Hipkiss E.L., Getnet D., Goldberg M.V., Maris C.H., Housseau F., Yu H., Pardoll D.M., Drake C.G. Cutting edge: An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity. *J Immunol*. 2007; 179(7): 4313–4317. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4313
 35. Chan K.S., Sano S., Kiguchi K., Anders J., Komazawa N., Takeda J., DiGiovanni J. Disruption of Stat3 reveals a critical role in both the initiation and the promotion stages of epithelial carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2004; 114(5): 720–728. doi: 10.1172/JCI21032

36. Bocheńska K., Smolińska E., Moskot M., Jakóbkiewicz-Banecka J., Gabig-Cimińska M. Models in the Research Process of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(12): 2514. doi: 10.3390/ijms18122514
37. Sano S., Chan K.S., Carbajal S., Clifford J., Peavey M., Kiguchi K., Itami S., Nickoloff B.J., DiGiovanni J. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med*. 2005; 11(1): 43–49. doi: 10.1038/nm1162
38. Alessi D.R., Saito Y., Campbell D.G., Cohen P., Sithanandam G., Rapp U., Ashworth A., Marshall C.J., Cowley S. Identification of the sites in MAP kinase kinase-1 phosphorylated by p74raf-1. *EMBO J*. 1994; 13(7): 1610–1619. doi: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06424.x
39. Cowley S., Paterson H., Kemp P., Marshall C.J. Activation of MAP kinase kinase is necessary and sufficient for PC12 differentiation and for transformation of NIH 3T3 cells. *Cell*. 1994; 77(6): 841–852. doi: 10.1016/0092-8674(94)90133-3
40. Zhu A.J., Haase I., Watt F.M. Signaling via beta1 integrins and mitogen-activated protein kinase determines human epidermal stem cell fate in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(12): 6728–6733. doi: 10.1073/pnas.96.12.6728
41. Haase I., Hobbs R.M., Romero M.R., Broad S., Watt F.M. A role for mitogen-activated protein kinase activation by integrins in the pathogenesis of psoriasis. *J Clin Invest*. 2001; 108(4): 527–536. doi: 10.1172/JCI12153
42. Carroll J.M., Albers K.M., Garlick J.A., Harrington R., Taichman L.B. Tissue- and stratum-specific expression of the human involucrin promoter in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(21): 10270–10274. doi: 10.1073/pnas.90.21.10270
43. Carroll J.M., Romero M.R., Watt F.M. Suprabasal integrin expression in the epidermis of transgenic mice results in developmental defects and a phenotype resembling psoriasis. *Cell*. 1995; 83(6): 957–968. doi: 10.1016/0092-8674(95)90211-2
44. Hobbs R.M., Silva-Vargas V., Groves R., Watt F.M. Expression of activated MEK1 in differentiating epidermal cells is sufficient to generate hyperproliferative and inflammatory skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2004; 123(3): 503–515. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23225.x
45. Chen J.Q., Man X.Y., Li W., Zhou J., Landeck L., Cai S.Q., Zheng M. Regulation of involucrin in psoriatic epidermal keratinocytes: the roles of ERK1/2 and GSK-3β. *Cell Biochem Biophys*. 2013; 66(3): 523–528. doi: 10.1007/s12013-012-9499-y
46. Schön M.P. Animal models of psoriasis – what can we learn from them? *J Invest Dermatol*. 1999; 112(4): 405–410. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00538.x
47. Bullard D.C., Scharffetter-Kochanek K., McArthur M.J., Chosay J.G., McBride M.E., Montgomery C.A., Beaudet A.L. A polygenic mouse model of psoriasisiform skin disease in CD18-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93(5): 2116–2121. doi: 10.1073/pnas.93.5.2116
48. Wang H., Peters T., Sindrilaru A., Scharffetter-Kochanek K. Key role of macrophages in the pathogenesis of CD18 hypomorphic murine model of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(5): 1100–1114. doi: 10.1038/jid.2009.43
49. Huang Q., Ma Y., Adebayo A., Pope R.M. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(7): 2192–2201. doi: 10.1002/art.22707
50. Greter M., Heppner F.L., Lemos M.P., Odermatt B.M., Goebels N., Laufer T., Noelle R.J., Becher B. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat Med*. 2005; 11(3): 328–334. doi: 10.1038/nm1197
51. Rosmalen J.G., Martin T., Dobbs C., Voerman J.S., Drexhage H.A., Haskins K., Leenen P.J. Subsets of macrophages and dendritic cells in nonobese diabetic mouse pancreatic inflammatory infiltrates: correlation with the development of diabetes. *Lab Invest*. 2000; 80(1): 23–30. doi: 10.1038/labinvest.3780004
52. Johnston A., Fritz Y., Dawes S.M., Diaconu D., Al-Attar P.M., Guzman A.M., Chen C.S., Fu W., Gudjonsson J.E., McCormick T.S., Ward N.L. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasisiform skin inflammation. *J Immunol*. 2013; 190(5): 2252–2262. doi: 10.4049/jimmunol.1201505
53. Chuang S.Y., Lin C.H., Sung C.T., Fang J.Y. Murine models of psoriasis and their usefulness for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2018; 13(6): 551–562. doi: 10.1080/17460441.2018.1463214
54. Kunstfeld R., Hirakawa S., Hong Y.K., Schacht V., Lange-Asschenfeldt B., Velasco P., Lin C., Fiebiger E., Wei X., Wu Y., Hicklin D., Bohlen P., Detmar M. Induction of cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions in VEGF-A transgenic mice results in chronic skin inflammation associated with persistent lymphatic hyperplasia. *Blood*. 2004; 104(4): 1048–1057. doi: 10.1182/blood-2003-08-2964
55. Kopp T., Lenz P., Bello-Fernandez C., Kastelein R.A., Kupper T.S., Stingl G. IL-23 production by cosecretion of endogenous p19 and transgenic p40 in keratin 14/p40 transgenic mice: evidence for enhanced cutaneous immunity. *J Immunol*. 2003; 170(11): 5438–5444. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5438
56. Krueger G.G., Chambers D.A., Shelby J. Involved and uninvolved skin from psoriatic subjects: are they equally diseased? Assessment by skin transplanted to congenitally athymic (nude) mice. *J Clin Invest*. 1981; 68(6): 1548–1557. doi: 10.1172/jci110409
57. Meyerrose T.E., Herrbrich P., Hess D.A., Nolte J.A. Immune-deficient mouse models for analysis of human stem cells. *Biotechniques*. 2003; 35(6): 1262–1272. doi: 10.2144/03356ss06
58. Gilhar A., David M., Ullmann Y., Berkutski T., Kalish R.S. T-lymphocyte dependence of psoriatic pathology in human psoriatic skin grafted to SCID mice. *J Invest Dermatol*. 1997; 109(3): 283–288. doi: 10.1111/1523-1747.ep12335758

59. Conrad C., Nestle F.O. Animal models of psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2006; 8(5): 342–347. doi: 10.1007/s11926-006-0063-x
60. Patel U., Mark N.M., Machler B.C., Levine V.J. Imiquimod 5 % cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol.* 2011; 164(3): 670–672. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10124.x
61. Girolomoni G., Strohal R., Puig L., Bachelez H., Barker J., Boehncke W.H., Prinz J.C. The role of IL-23 and the IL-23/T_H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(10): 1616–1626. doi: 10.1111/jdv.14433
62. van der Fits L., Mourits S., Voerman J.S., Kant M., Boon L., Laman J.D., Cornelissen F., Mus A.M., Florencía E., Prens E.P., Lubberts E. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2009; 182(9): 5836–5845. doi: 10.4049/jimmunol.0802999

Шестакова Валерия Геннадьевна (контактное лицо) — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой анатомии, гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-647-15-10; e-mail: shestvg@mail.ru

Поступила 03.12.2022.