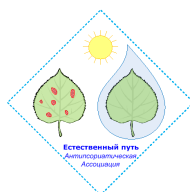


**Псориаз как нетопатия.  
Модель патогенеза с уникальной ролью нетоза.**

**Издание r1.3**

**Песляк М.Ю., Короткий Н.Г.**



**Антипсориазная Ассоциация  
«Естественный путь»  
Москва, 2021**

УДК 616.517:616-092;  
ББК 55.83

 Песляк Михаил Юрьевич<sup>1,2</sup>,  Короткий Николай Гаврилович<sup>1</sup>.

Псориаз как нетопатия. Модель патогенеза с уникальной ролью нетоза.  
Издание r1.3, Москва,

Антипсориазная Ассоциация «Естественный путь», 2021. – 78 с.

ISBN 978-5-905504-07-5 Copyright © 2021, Песляк М.Ю., Короткий Н.Г.

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Антипсориазная Ассоциация «Естественный путь»

---

Дата публикации в Интернет (Electronic Publication Date):

издание r1.1: 2020, Oct 5; DOI: [10.5281/zenodo.4065536](https://doi.org/10.5281/zenodo.4065536)

издание r1.2: 2020, Dec 8; DOI: [10.5281/zenodo.4310079](https://doi.org/10.5281/zenodo.4310079)

издание r1.3: 2021, May 9; DOI: [10.5281/zenodo.4733151](https://doi.org/10.5281/zenodo.4733151)

Самое последнее издание: DOI: [10.5281/zenodo.4065535](https://doi.org/10.5281/zenodo.4065535)

---

Web: [www.psorias.info](http://www.psorias.info), E-mail: [info@psorias.info](mailto:info@psorias.info)

---

Разрешается использовать неизменные материалы этой книги для некоммерческих целей с указанием авторов, названия, номера издания, DOI, ISBN и Web-сайта. Распространяется бесплатно.

Лицензия Creative Commons [CC-BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

[Дополнения.](#)

Псориаз как нетопатия. Модель патогенеза с уникальной ролью нетоза. Дополнения. r1.3.  
DOI: [10.5281/zenodo.4733154](https://doi.org/10.5281/zenodo.4733154)

## Аннотация

Выполнено обзорно-аналитическое исследование результатов экспериментальных и теоретических работ по изучению псориазической болезни. Сформулирована новая YN-модель патогенеза псориаза – кожного проявления системного псориазического процесса SPPN.

Центральным подпроцессом системного псориазического процесса SPPN является PAMP-немия, а именно хроническая kPAMP-нагрузка на фагоциты крови, приводящая также к повышенному уровню kPAMP в кровотоке. Ключевыми PAMP (kPAMP) являются LPS (липополисахарид), PG (в т.ч. PG-Y – пептидогликан предполагаемых псориагенными PsB), в также bacDNA (бактериальная DNA).

Основными причинами PAMP-немии названы повышенная тонкокишечная проницаемость для бактериальных продуктов и/или повышенный уровень специфического тонкокишечного СИБР (синдрома избыточного бактериального роста).

PAMP-немия влечет повышенное kPAMP-носительство фагоцитов и рост фракции преднетозных нейтрофилов в кровотоке. Тяжесть SPPN пропорциональна суммарной kPAMP-нагрузке на фагоциты крови и их суммарному (PG-Y)-носительству. Тяжесть SPPN предопределяет возможность возникновения и поддержки псориаза.

Дано определение PsB - предполагаемых псориагенными бактерий, основанное на наличии генов, ответственных за формирование в пептидогликане межпептидных мостиков, аналогичных *Str.pyogenes*. Определены все известные такие виды.

Из-за PAMP-немии стареющие kPAMP+ нейтрофилы крови не полностью деградируют kPAMP, ибо сохраняют их для доставки в костный мозг. Однако многие из таких нейтрофилов привлекаются в воспаленную кожу, претерпевают нетоз и во внеклеточном пространстве оказываются kPAMP (в т.ч. PG-Y).

Дермальные моноциты и дендритные клетки эндцитируют PG-Y, трансформируются в зрелые дендритные клетки maDC-Y и осуществляют презентацию Y-антигена специфическим TL-Y, активируя их. Кожная иммунная система интерпретирует презентацию Y-антигена как признак дермальной экспансии PsB и включает один из механизмов защиты - эпидермальную гиперпролиферацию.

Точечное псориазическое пятно инициируется во время дермального воспалительного процесса L2, вызывающего врожденный ответ. В частности при L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB. Для L2(DEMP) построена пофазная инициация точечного пятна и последующего его расширения. Уровень Y-примирования (наличие и концентрация Y-специфических Т-лимфоцитов в препсориазической дерме и лимфоузлах) определяет возможность инициации пятна.

Тяжесть и расширение пятна определяется интенсивностью поступления Y-антигена в дерму внутри kPAMP+ фагоцитов. В пятна постоянно привлекаются новые kPAMP+ фагоциты и Y-специфические Т-лимфоциты, что поддерживает воспалительную реакцию. При снижении тяжести системного псориазического процесса SPPN происходит естественная ремиссия пятен, вплоть до полного их исчезновения.

Псориаз рассматривается как реакция кожной иммунной системы на мнимую дермальную экспансию PsB, поддерживаемую нетозом (PG-Y)+ нейтрофилов.

В рамках YN-модели псориаз классифицируется как нетопатия.

## Ключевые слова

Бактериальная DNA, бактериальные продукты, врожденный и приобретенный ответ, дендритные клетки, кератиноциты, липополисахарид, микробиом, модель патогенеза, мурамилдипептид, нейтрофилы, нетоз, пептидогликан, псориагенные бактерии, псориаз, системный псориазический процесс, тонкокишечная проницаемость, Т-лимфоциты, фагоциты, хемокины, kPAMP-носительство, PAMP-немия.

## Содержание

1. Псориаз .....	6
2. Модели патогенеза и неизвестный антиген .....	6
3. Предпосылки .....	7
4. Нейтрофилы в YN-модели .....	9
5. Системный псориазический процесс SPPN. ....	9
5.1. Подпроцесс SP1. Повышенная тонкокишечная проницаемость для бактериальных продуктов, содержащих PAMP.....	10
5.2. Подпроцесс SP2. Рост популяций Gram(-) TLR4-активных и Gram+ NOD2-активных бактерий в тонкокишечном микробиоме. ....	12
Подпроцесс SP2.1. Рост популяций псориагенных PsB.....	12
5.3. Подпроцесс SP3. Нарушение производства и/или циркуляции желчных кислот (ЖК). ....	14
5.4. Подпроцесс SPN4. PAMP-немия. Повышенная кPAMP-нагрузка на фагоциты крови. Повышенный уровень кPAMP в крови. кPAMP это LPS, PG и vacDNA. ....	14
Подпроцесс SP4.1. (PG-Y)-немия. ....	15
5.5. Подпроцесс SP5. Перегрузка и/или нарушение систем детоксикации.....	15
Подпроцесс SP5.1. ЖКТ .....	15
Подпроцесс SP5.2. Гепатобилиарная система.....	15
5.6. Подпроцесс SP6. Тонзиллярная PsB-инфекция. ....	16
5.7. Подпроцесс SPN8. Рост фракции преднетозных нейтрофилов. Повышенное кPAMP-носительство фагоцитов крови.....	16
Подпроцесс SPN8.1. Повышенное (PG-Y)-носительство фагоцитов крови. ....	17
5.8. Обсуждение SPPN.....	17
6. Локальные процессы .....	18
6.1. Некоторые факты .....	18
6.2. Фазы развития псориазического пятна в YN-модели .....	19
6.3. Процесс L1. Привлечение иммунцитов в кожу из кровотока.....	19
Подпроцесс L1a. Привлечение фагоцитов Neu, Neu-Y, Mo, DC, а также PDC, NK и др. ....	19
Подпроцесс L1b. Привлечение Т-лимфоцитов (TL).....	22
6.4. Процесс L2. Иницирующий и усугубляющий процесс.....	22
Подпроцесс L2(DEMP). Дермальная экспансия комменсального микробиома с PsB.23	
Подпроцесс L2a(DEMP). Секреция и деградация комменсального микробиома. Образование бактериальных продуктов резидентного происхождения. ....	24
6.5. Процесс L3. Врожденный ответ. ....	24
Подпроцесс L3a. Секреция хемокинов и AMP. ....	25
Подпроцесс L3b. Нетоз нейтрофилов в коже.....	27

Подпроцесс L3с. Образование NA-комплексов с LL37.....	29
Подпроцесс L3d. Эндцитоз нехозяйского биоматериала. В т.ч. бактериальных продуктов резидентного (при DEMP или DEM) и нерезидентного (от L3b) происхождения. Образование DC-Y, Mo-Y, MF-Y.....	30
Подпроцесс L3е. Воздействие кPAMP.....	31
Подпроцесс L3f. Потеря толерантности к кPAMP у DC-Y, Mo-Y и MoDC-Y нерезидентного происхождения, принесших Y-антиген из кровотока.....	32
Подпроцесс L3g. Образование MF, MoDC из Mo и образование MF-Y, MoDC-Y из Mo-Y.....	32
6.6. Процесс L4. Триггер приобретенного ответа.....	33
6.7. Процесс L5. Приобретенный ответ против L2.....	34
6.8. Процесс L6. Образование зрелых дендритных клеток.....	34
Подпроцесс L6а. Образование maDC-Z.....	34
Подпроцесс L6b. Образование maDC-Y.....	34
6.9. Процесс L7. Лимфоузлы. Клональная пролиферация.....	35
Подпроцесс L7а. Образование TL-Z.....	35
Подпроцесс L7b. Образование TL-Y.....	35
6.10. Процесс L8. Приобретенный ответ на (реальную и) мнимую дермальную экспансию PsB.....	36
Подпроцесс L8а. Презентация Y-антигена зрелыми дендритными клетками maDC-Y эффektorным TL-Y.....	37
Подпроцесс L8b. Гиперпролиферация KC. Изменение архитектуры кожи. Рост площади базальной мембраны и васкуляpности.....	38
Подпроцесс L8с. Образование NA-комплексов с IL26.....	39
7. Обсуждение.....	39
8. Выводы.....	42
9. Дополнения.....	43
10. Рисунки.....	45
11. Таблицы.....	52
12. Библиография.....	65

## 1. Псориаз

Самообновление эпидермиса происходит постоянно - в базальном слое рождаются новые клетки, созревают, и, меняясь, мигрируют наружу, образуют внешний роговой слой, а затем отмирают и отслаиваются. В норме для участков кожи средней толщины срок жизни клеток (срок полного обновления) эпидермиса составляет 20-25 дней. При псориазе самообновление ускоряется, жизнь клеток длится 4-10 дней ([Doger 2007](#), [Weatherhead 2011](#), [Zhang 2015](#)). Мигрирующие наружу клетки не успевают сформироваться, и не вполне функциональны. Псориазные бляшки имеют красный оттенок, легко травмируются, из-за интенсивного отмирания клеток покрыты белыми чешуйками, значительно утолщены.

Псориаз (psoriasis) не заразен, имеет различные типы: вульгарный (пятнистый, бляшечный) (L40.0 - vulgaris or plaque), интертригинозный (L40.83-4 - flexural or inverse), эритродермический (L40.85 - erythrodermic), пустулезный (L40.1-3, L40.82 - pustular), каплевидный (L40.4 - guttate). Коды болезней даны по классификатору ICD-10. Наиболее распространен пятнистый псориаз (более 80% от общего числа случаев), при этом до 15% псориазных пациентов имеют псориазный артрит (L40.5 - psoriatic arthritis).

Псориазом болеют около 2% населения земного шара (~150 млн. чел.), ежегодно в мире им впервые заболевают ~5 млн. человек. Заболевание возникает сразу после рождения, в подростковом или зрелом возрасте и даже в глубокой старости, а затем сопровождает больного всю жизнь, самопроизвольно или благодаря лечению ослабляясь, а затем вновь рецидивируя. Тяжелый псориаз может привести к инвалидности, от спровоцированных им болезней в мире ежегодно погибают до 10 тысяч человек. Течение псориаза одинаково у мужчин и женщин, реже он возникает у афроамериканцев, индейцев, китайцев и японцев и вовсе не поражает эскимосов ([Gudjonsson 2007](#), [Parisi 2013](#), [Michalek 2017](#)).

Псориаз зарегистрирован в базе данных человеческих генов и генетических заболеваний под номером OMIM\*177900. Предрасположенность к псориазу передается по наследству - однояйцевые близнецы проявляют 70% конкордантность, при наличии псориаза у одного из родителей вероятность заболевания ребенка составляет 15-25%, у обоих родителей – 40-60%. Доказана взаимосвязь аллели HLA-Cw\*0602 (хромосома 6p21) с псориазом первого типа, характеризующегося ранним началом. Носителями этой аллели являются более 60% ПП (псориазных пациентов), среди ЗП (здоровых персон) - не более 15%. Более слабые взаимосвязи установлены для локусов других хромосом. При этом только генетических отклонений для начала и поддержания псориаза недостаточно - необходимо воздействие со стороны внешней среды. Инфекции, травмы кожи, стрессы, реакция на лекарственные препараты, климатические изменения и другие причины могут спровоцировать начало болезни или рецидив.

## 2. Модели патогенеза и неизвестный антиген

Есть несколько моделей патогенеза псориаза, но ни одна из них не является общепринятой. Системные ВF-модель (Рис.А1) и Y-модель описаны в ([Baker 2006b](#)) и ([Песляк 2012a](#), [Песляк 2012b](#)) соответственно. Локальные N-модель ([Di Meglio 2011](#), [Perera 2012](#)); GK-модель ([Guttman-Yassky 2011](#)) и TC-модель ([Tonel 2009](#)); GL-модель ([Gilliet 2008](#)) были проанализированы в сравнении в монографии ([Песляк 2012b](#)). За последние годы были опубликованы локальные модели других авторов (построенные в целом аналогично). Это уточненная GKH-модель ([Hawkes 2017](#)), FM-модель (Рис.А2, [Delgado-Rizo 2017](#)), SE-модель (Рис.А3, [Schon 2018](#)) и BMM-модель ([Benhadou 2018](#), fig.1).

Современное представление о функционировании кожной иммунной системы прекрасно выполнено в рамках видео «Immunology of skin», сделанного под руководством Miriam Merad и James Kruger ([Link](#)). Во второй части видео подробно рассматривается ошибочная работа кожной иммунной системы во время псориазного воспаления и отмечена ключевая роль «неизвестного антигена» (всюду далее Y-антиген) в псориазном воспалении (Рис.2А). За последующие годы были опубликованы множество новых исследований, посвященных псориазу. Но ни одно из них пока не дало точных ответов на вопросы:

- Каково происхождение Y-антигена?
- Какова химическая структура Y-антигена?

Далее представлены четыре основные версии происхождения Y-антигена (Рис.2В).

**Версия V1.** Происхождение резидентное и хозяйское. Это основная версия авторов локальных моделей патогенеза. Y-антигены это аутоантигены, происшедшие от хозяйских резидентных клеток кожи. Все локальные модели патогенеза предполагают, что основные причины возникновения и поддержки псориаза находятся только в коже (и, в том числе, неизвестный антиген). Такие потенциальные аутоантигены изучались неоднократно (кератин 17, LL37, липидные антигены, ADAMTSL5, PLA2G4D и другие) ([Albanesi 2018](#), [Arakawa 2015](#), [Benhadou 2018](#), [Cheung 2016](#), [Di Domizio 2019](#), [Fuentes-Duculan 2017](#), [Hawkes 2017](#), [Lowe 2014](#), [Schon 2018](#), [Ten Bergen 2020](#), [Valdimarsson 2009](#)). Специфические Т-лимфоциты к ним обнаруживаются в псориазической коже, но не у всех псориазических пациентов. Поэтому ни один из них не может быть Y-антигеном, специфические Т-лимфоциты к которому должны обнаруживаться у каждого псориазического пациента. Обнаружение антител к перечисленным выше аутоантигенам объясняется их высокой концентрацией в псориазической коже и, как следствие, в крови. И эта концентрация является следствием, а не причиной псориазического воспаления. Многочисленные попытки доказать состоятельность версии V1 пока не привели к успеху.

**Версия V2.** Происхождение нерезидентное из внешней среды (естественно нехозяйское). Y-антигены это фрагменты химических веществ или бактерий, грибов, вирусов или протеинов, секретируемых ими поступающие на или в кожу из внешней среды. Еще в 20 веке эта версия существовала. Многие годы эта версия рассматривалась как основная. Но многочисленные исследования показали несостоятельность версии V2. ([Baker 2008](#)).

**Версия V3.** Происхождение нерезидентное изнутри (например, из кровотока) и нехозяйское. Y-антигены это фрагменты химических веществ или бактерий, грибов, вирусов или протеинов, секретируемых ими. Поступают в псориазическую кожу из других органов тела (например, внутри фагоцитов крови). Основная версия авторов системных моделей патогенеза: BF-модель - Barbara Baker и Lionel Fry (Рис.А1, [Baker 2006a](#), [Baker 2006b](#)), Y-модель - Песляк М.Ю., Короткий Н.Г. ([Короткий & Песляк 2005](#), [Песляк 2012a](#), [Песляк 2012b](#)), YN-модель - (Рис.4, Рис.5, Рис.6, Рис.7). Известные факты не противоречат версии V3. Вопрос о предполагаемой химической структуре Y-антигена рассмотрен в ([Песляк & Короткий 2019](#)).

**Версия V4.** Происхождение нерезидентное изнутри (например, из кровотока) и хозяйское. Y-антигены это аутоантигены, происшедшие от хозяйских нерезидентных клеток. Поступают в кожу из других органов тела (например, фрагменты фагоцитов крови). Это часть из потенциальных аутоантигенов (LL37, ADAMTSL5, PLA2G4D), перечисленных в описании версии V1. Они происходят не только от резидентных фагоцитов кожи (нейтрофилов, дендритных и тучных клеток), но также и от нерезидентных фагоцитов, привлеченных из кровотока во время псориазического воспаления. Версия V4 не доказана (по тем же причинам, что и версия V1) ([Frasca 2019](#), [Lande 2014](#), [Schon 2019](#)).

### 3. Предпосылки

Ниже перечислены некоторые из исследований, которые легли в основу данной работы.

- **Псориазические пациенты могут иметь повышенную макромолекулярную тонкокишечную проницаемость.**  
Ж.В.Рудковская и др., РНИМУ им.Н.И.Пирогова, Институт питания РАМН ([Рудковская 2003](#), [Стенина 2004](#));  
Mariusz Sikora, Lidia Rudnicka и Malgorzata Olszewska и др., Medical University of Warsaw ([Sikora 2019a](#), [Sikora 2019b](#), [Sikora 2021](#)).
- **Большинство псориазических пациентов имеют повышенный уровень тонкокишечного СИБР (синдром избыточного бактериального роста).**  
Уровень тонкокишечного СИБР более  $10^5$  КОЕ/мл обнаружен у 95 из 121 псориазических пациентов (78,5%). Н.И.Потатуркина-Нестерова и др., Ульяновский госуниверситет ([Гумаюнова 2009a](#), [Гумаюнова 2009b](#), [Гумаюнова 2009c](#), [Гумаюнова 2016](#)).
- **Многие псориазические пациенты имеют повышенный уровень LPS (липополисахарид) в крови.** З.Ш. Гараева и др., Казанская медакадемия. ([Гараева 2005](#), [Гараева 2007](#));  
Stefano Calvieri, Antonio Richetta и др., Sapienza University of Rome ([Richetta 2020](#)).
- **Системная модель патогенеза (BF-модель).** Антигенная роль стрептококкового пептидогликана вне кожи (кишечник, миндалина, кровоток) и в псориазической коже. Barbara Baker и Lionel Fry, Imperial College, London, UK. ([Baker 2006a](#), [Baker 2006b](#), [Baker 2006c](#))

- **Системная модель патогенеза (Y-модель).** Развитие ВF-модели. Детальное согласованное описание системных и локальных подпроцессов. (Песляк 2012a, Песляк 2012b).
- **Нетоз нейтрофилов в крови и коже псориатических пациентов.** Демонстрация корреляции % нетозных нейтрофилов в крови с тяжестью псориаза. Корреляция % нетозных нейтрофилов в крови контроля под влиянием сыворотки крови псориатических пациентов с тяжестью их PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Оценка числа нетозных нейтрофилов в псориатической коже. Cheng-Che E. Lan и др., Department of Dermatology, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Taiwan. (Hu 2016).

Фрагменты бактериальных продуктов тонкокишечных бактерий содержат в себе PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные структуры): LPS (липополисахарид), PG (пептидогликан) и, в частности, PG-Y (пептидогликан от бактерий предполагаемых псориагенными PsB), а также bacDNA (бактериальная DNA).

В случае повышенного тонкокишечного СИБР и/или повышенной макромолекулярной тонкокишечной проницаемости эти бактериальные продукты попадают в системный кровоток в избытке, формируют хронически повышенный уровень PAMP в крови и хронически повышенную kPAMP-нагрузку на фагоциты крови (Korotky 2020, Camilleri 2019, Ely 2018, Graziani 2019, Guerville 2016). Фагоциты - это нейтрофилы, моноциты и дендритные клетки. kPAMP это LPS, PG и bacDNA.

Специфический пептидогликан PG-Y содержит Y-антиген, т.е. пептид, который включает в себя межпептидные мостики (L-Ala)-(L-Ala) и/или (L-Ser)-(L-Ala). Такие мостики присутствуют почти у всех видов Streptococcus, у Enterococcus faecalis, а также у многих видов из родов Leuconostoc и Weissella (Рис.3 и Таблица 6). Такие виды предполагаются псориагенными (Baker 2006a, Baker 2006b, Песляк 2012a, Песляк 2012b, Ely 2018), всюду далее они обозначены PsB (раздел SP2.1).

После публикации Y-модели патогенеза (Песляк 2012a, Песляк 2012b) появились результаты многих новых исследований, в первую очередь связанные с нетозом нейтрофилов (Delgado-Rizo 2017, Grayson 2016, Hasler 2016, Kenny 2017, Papayannopoulos 2018, Pinegin 2015, Rai 2019), в том числе при псориазе. Стало известно, что существенный % нейтрофилов крови у псориатических пациентов находится в активированном (преднетозном) состоянии (Hu 2016, fig.1 и 3; Lin 2011, fig.4; Shao 2016, Shao 2019).

В рамках новой YN-модели преднетозное состояние нейтрофилов крови также определяется хронически повышенной kPAMP-нагрузкой (раздел SPN4).

Многие из нейтрофилов крови после поступления в воспаленную псориатическую кожу претерпевают нетоз (Lin 2011, fig.3; Hu 2016, fig.4). В результате в межклеточном пространстве могут оказаться недеградированные бактериальные продукты, которые ранее были эндоцитированы нейтрофилами в крови. В том числе Y-антигены. Потерянные во время нетоза бактериальные продукты эндоцитируются всеми фагоцитами кожи. Мо (моноциты) и DC (дендритные клетки), которые эндоцитируют недеградированные фрагменты PG-Y, становятся носителями Y-антигена (далее обозначены Мо-Y и DC-Y) (Рис.6). Под влиянием провоспалительных цитокинов некоторые из моноцитов Мо-Y трансформируются в дендритные клетки МоDC-Y.

В провоспалительном окружении МоDC-Y и DC-Y продолжают трансформацию и превращаются в зрелые дендритные клетки maDC-Y. Эти maDC-Y презентуют Y-антиген эффекторным TL-Y (Y-специфическим Т-лимфоцитам) (подпроцесс L8a, Рис.6 и Рис.7). Эта презентация инициирует и поддерживает приобретенный ответ на мнимую дермальную экспансию PsB, одним из последствий которого является гиперпролиферация кератиноцитов (подпроцесс L8b).

Передача в псориатической коже Y-антигена от нейтрофилов к моноцитам и дендритным клеткам благодаря нетозу является основным отличием YN-модели от Y-модели (Рис.6). Подробное описание всех отличий YN-модели от Y-модели содержится в Дополнение А8.

В рамках проекта (Песляк & Короткий 2019) предполагается получить факты в поддержку нескольких основных гипотез, лежащих в основе YN-модели (Таблица 7).

Модель не может называться новой, если не содержит новые фрагменты, отсутствующие в других моделях, в том числе гипотетические (под)процессы и/или зависимости. Новые фрагменты YN-модели не противоречат фактам, а некоторые из них обоснованно опираются на них.



## 4. Нейтрофилы в YN-модели

Мы собрали и дополнили информацию об известных и предполагаемых ролях нейтрофилов при псориазе (Таблица 4). Выше были перечислены причины, по которым в YN-модели помимо моноцитов и дендритных клеток крови важную роль играют нейтрофилы. Также снято требование толеризации фагоцитов крови, которое в Y-модели было принципиальным (для моноцитов и дендритных клеток). Активированные нейтрофилы крови (в отличие от моноцитов и дендритных клеток) сохраняют возможность быть привлеченными в воспаленные ткани, поскольку воздействие LPS на них хотя и снижает экспрессию CXCR4, но одновременно способствует существенной экспрессии CCR2 (Shen 2017).

Стареющие нейтрофилы могут приносить в костный мозг (этому способствует рост экспрессии CXCR4) эндцитированные в кровотоке бактериальные продукты, которые оказываются во внеклеточном пространстве после апоптоза этих нейтрофилов. При этом бактериальные продукты сохраняют свои PAMP свойства. Такая функция стареющих нейтрофилов предназначена для обучения клеток-предшественников моноцитов во время их созревания в костном мозге (Tacke 2006, Rankin 2010).

Во время системного псориатического процесса SPPN (из-за хронической kPAMP-нагрузки) какая-то часть стареющих нейтрофилов крови (наряду с остальными нейтрофилами) постоянно привлекается в воспаленную псориатическую кожу вместо костного мозга. Это происходит благодаря постоянной экспрессии CCR1 и, вероятно, из-за смены экспрессии CXCR4 на экспрессию CCR2 (Uhl 2016, Ortman 2018). В псориатической коже активно секретируются CCL2 и CCL5 (лиганды CCR1) и CCL2, HBD2 и HBD3 (лиганды CCR2) (Дополнение A12).

В результате эти стареющие нейтрофилы крови оказываются не в том месте, в котором должны были оказаться, при этом (предположительно) сохранив в себе недеградированные бактериальные продукты. А поскольку в псориатической коже присутствуют многие факторы нетоза (Таблица 3), то и происходит нетоз части этих нейтрофилов (локальный подпроцесс L3b). Тем более что стареющие нейтрофилы имеют больший потенциал к нетозу (Ortman 2018).

В YN-модели расширен список kPAMP – к LPS и PG добавлена bacDNA. Это сделано потому, что нейтрофилы имеют не только эндосомальный, но и мембранный рецептор TLR9 (Lindau 2013). Это означает, что bacDNA (как и LPS) может способствовать активации (приведению в преднетозное состояние) нейтрофилов уже при внешнем контакте или связывании. Интенсивность активации существенно зависит от % содержания фрагментов CpG в bacDNA, зависящей от вида бактерий (Dalpke 2006). Взаимодействие фрагментов CpG с TLR9 также снижает склонность нейтрофилов к апоптозу (Jozsef 2004), что может способствовать увеличению доли нейтрофилов, завершающих существование нетозом.

В разделе 6.5 (подпроцесс L3b) подробно проанализированы факторы (реальные и предполагаемые), которые способствуют нетозу при псориазе (Таблица 3). Среди них нет bacDNA, так как на данный момент исследования, в которых бы изучалось влияние bacDNA на нетоз, не опубликованы.

Интенсивность активации фагоцитов под воздействием нескольких PAMP существенно возрастает (синергичный эффект). Также имеет место синергичное воздействие нескольких факторов (не только PAMP) на нетоз (Таблица 3).

## 5. Системный псориатический процесс SPPN.

SPPN подобен системному процессу SPP (Песляк 2012a), но проще. SPPN процесс охватывает ЖКТ, гепатобилиарную, кровеносную и иммунную системы, органы элиминации, в его рамках происходит хроническое поступление из тонкой кишки в кровотоки фрагментов бактериальных продуктов, содержащих PAMP (в т.ч. kPAMP). Вследствие этого возникает постоянная kPAMP-нагрузка (контакт, связывание, эндцитоз) на фагоциты крови, что приводит к появлению среди них существенной доли kPAMP-носителей.

Хронически повышенный уровень LPS в крови называется эндотоксемией, а хронически повышенная LPS-нагрузка на фагоциты является основным признаком эндотоксикоза. Совокупность этих отклонений в случае воздействия нескольких PAMP был назван «PAMP-немией», а набор PAMP, из-за которых это происходит – ключевым (Песляк 2012a). В рамках YN-модели ключевыми PAMP (kPAMP) являются LPS, PG (в т.ч. PG-Y) и bacDNA (подпроцесс SPN4).

Помимо микробиома ЖКТ источником поступления PG-Y в кровотоки также могут быть временные локальные инфекции, например тонзиллярная (подпроцесс SP6). Подпроцессы, образующие процесс SPPN, изображены на Рис.4 и Рис.5.

Тяжесть SPPN пропорциональна суммарной кРАМР-нагрузке на фагоциты крови, а также их суммарному (PG-Y)-носителству. В первую очередь речь идет о нейтрофилах. Их привлечение в воспаленную кожу и последующий нетоз является главным условием инициации и поддержки псориазического пятна.

### **5.1. Подпроцесс SP1. Повышенная тонкокишечная проницаемость для бактериальных продуктов, содержащих РАМР.**

Подпроцесс известен, его роль при псориазе исследовалась, но недостаточно. В рамках YN-модели подпроцесс SP1 является гипотезой (Таблица 7, H1-1).

В норме бактериальные продукты постоянно поступает в кровоток через кишечную стенку, что подтверждается исследованиями крови здоровых людей (Fukui 2016a, Paisse 2016). Бактериальные продукты, содержащие РАМР, преимущественно являются макромолекулами. Их поступление в кровоток происходит преимущественно в тонкой кишке под контролем ее барьерной функции (Camilleri 2019, Graziani 2019, Guerville 2016).

В рамках YN-модели предполагается, что суммарное поступление бактериальных продуктов в кровоток из толстой кишки существенно ниже, чем из тонкой и поэтому оно не учитывается. Конечно концентрация просветного толстокишечного микробиома существенно выше, чем тонкокишечного.

Однако, во-первых, в толстой кишке суммарная площадь всасывания существенно ниже. Это связано с высотой и количеством ворсинок и микроворсинок на энтероцитах и колоноцитах, общая площадь всасывания тонкой кишки оценивается в 32 м<sup>2</sup>, а толстой в 1 м<sup>2</sup> (Helander 2014).

Во-вторых, макромолекулярная проницаемость для бактериальных продуктов (межклеточная и трансклеточная) в толстой кишке ниже из-за более толстого слоя слизи, покрывающего стенки толстой кишки и ограничивает прямые контакты микробиома с колоноцитами (Camilleri 2019, Capaldo 2017, Johnson 2012). В то время как в тонкой кишке слой слизи один и он не ограничивает прямые контакты микробиома с энтероцитами, причем пристеночный микробиом располагается прямо в этом единственном слое.

В-третьих, потому, что в толстой кишке просто отсутствуют некоторые трансклеточные пути, определяемые как бокаловидными клетками (клетками Гоблета), так и хиломикронном, которые есть в тонкой (Guerville 2016). Недавно было показано, что в норме именно трансклеточный путь в тонкой кишке является основным для поступления LPS в кровоток и лимфоток. Это поступление происходит при всасывании LCFA (длинноцепочных жирных кислот), зависимое, в частности, от рецептора CD36 (Akiba 2020). А всасывание LCFA преимущественно происходит в тонкой кишке (в том числе и потому, экспрессия CD36 у колоноцитов существенно ниже, чем у энтероцитов) (Johnson 2012, главы 59, 60). В настоящее время авторы проводят работу, посвященную изучению путей поступления LPS в кровоток и лимфоток через толстую кишку и определению толстокишечной проницаемости для LPS (Akiba 2020).

Именно эндотоксемия, причем из-за повышенной тонкокишечной проницаемости, является одним из ключевых факторов для многих заболеваний (Graziani 2019). И в рамках YN-модели именно LPS, поступающий в системный кровоток и обладающий TLR4-активностью, предполагается одним из ключевых факторов (наряду с пептидогликаном и басDNA). И только тонкокишечная (а не толстокишечная) проницаемость возрастает во время эндотоксемии (Guerville 2016, van Lier 2019).

Перечисленные выше отличия толстой кишки от тонкой позволяют в рамках YN-модели считать объем поступления бактериальных продуктов в кровоток из тонкой кишки намного выше аналогичного поступления из толстой.

Однако в случае серьезных хронических нарушений в состоянии колоноцитов, их межклеточных контактов и/или в состоянии толстокишечной слизи объем поступления бактериальных продуктов в кровоток из толстой кишки может оказаться сравним с тонкокишечным. И возможно, что в такой ситуации толстокишечная проницаемость и толстокишечный микробиом (в рамках подпроцессов аналогичных SP1 и SP2) должны быть учтены.

В результате генетической предрасположенности или гастроэнтерологических заболеваний барьерная функция тонкой кишки нарушается, и объем поступления бактериальных продуктов в кровоток возрастает (Fukui 2016a, Парфенов 1999). Длительное применение глюкокортикоидов (гидрокортизон, бетаметазон и др.) или цитостатиков (метотрексат, циклофосфан и др.) также может способствовать этому. Кроме того проницаемость может повышаться из-за нарушенного механизма транцитоза вокруг пейеровых бляшек и лимфоидных фолликулов через ассоциированный с ними эпителий (Male 2006, Mu 2017).

Причины хронического нарушения барьерной функции могут быть связаны с диетой, нарушением перистальтики, состоянием тонкокишечного микробиома (недостаточностью иммунного ответа на рост концентрации и/или изменение состава), болезнями ЖКТ (De Santis 2015). В частности повышенная тонкокишечная проницаемость имеет место при воспалительной болезни кишечника, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени и стеатогепатите, циррозе печени, остром панкреатите, желчном холангите, диабете и депрессии (Fukui 2016b, Graziani 2019, Mu 2017).

Растительный белок глютен, содержащийся во многих злаках, при наличии предрасположенности (около 16% всех обследованных ПП) отрицательно влияет на состояние энтероцитов, в результате чего атрофируются ворсинки, и повышается проницаемость кишечных стенок (Парфенов 1999, Abenavoli 2007). Уровень антител IgA к тканевой трансглутаминазе и к глиадину (нерастворимый в воде компонент глютена) при псориазе в среднем повышен. Уровень антител IgA к глиадину составил 14,8 (67 ПП) против 5,7 (85 контрольная группа). Это свидетельствует о скрытой форме целиакии (Damasiewicz-Bodzek 2008).

В 1997-2000 г. в госпитале в Уппсала (Швеция) были обследованы более 300 ПП (Michaëlsson 2000). У 16% из них было выявлено наличие антител к глиадину. Было высказано предположение, что изменение диеты этих пациентов может способствовать улучшению состояния их кожи. Чтобы подтвердить эту гипотезу в 1999 г. был проведен эксперимент для 30 таких ПП. В течение 3-х месяцев они соблюдали безглютеновую диету. Прием всех прочих лекарств и процедур был сохранен. За три месяца улучшение наступило у 73% таких ПП, у 10% состояние осталось без изменений, у 17% - ухудшилось. Индекс PASI в среднем уменьшился с 5,5 до 3,6.

В детальном обзоре (Acharya 2020) выполнен метаанализ 18 исследований, посвященных изучению наличия целиакии у ПП, а также псориаза у больных целиакией. Было вычислено, что вероятность целиакии у ПП в 2,16 раза выше чем у ЗП. Предполагается, что одной из причин этого является повышенная макромолекулярная тонкокишечная проницаемость, наблюдаемая при целиакии, другой – нарушение всасывания витамина D.

В настоящее время NPF USA настоятельно рекомендует постоянную безглютеновую диету для всех ПП, имеющих целиакию, а также и 3-месячное испытание безглютеновой диеты при наличии склонности к целиакии (Bhatia 2014, Ford 2018, Myers 2019, Acharya 2020). Склонность к целиакии определяется по нескольким тестам на антитела в крови: общие IgA, IgA к деамидированным пептидам глиадина, а также к ретикулину и тканевой трансглутаминазе. Эффект безглютеновой диеты подтверждается в итогах детального опроса ПП (n=1206) (Afifi 2017), в рамках которого более 53% сообщили о положительном результате.

В рамках YN-модели предполагается, что главной причиной положительного влияния безглютеновой диеты на течение псориаза у таких ПП является нормализация тонкокишечной проницаемости.

В работе (Sikora 2019a) состояние тонкокишечного эпителия и межэнтероцитных плотных контактов оценивалось через концентрацию в плазме крови протеина Claudin-3 – биомаркера их состояния (Fukui 2016a). Было обследовано 30 ЗП и 65 ПП. Концентрация у ПП в среднем составила 50,7 нг/мл против 43,3 нг/мл у ЗП. Была обнаружена корреляция концентрации Claudin-3 с PASI, а также с % отношением числа нейтрофилов крови к общему числу лимфоцитов.

В работе (Sikora 2019b) состояние тонкокишечного эпителия и межэнтероцитных плотных контактов оценивалось через концентрацию в сыворотке крови протеина I-FABP – биомаркера их состояния (Fukui 2016a). Было обследовано 40 ЗП и 80 ПП. Концентрация у ПП в среднем составила 243 пг/мл против 114,4 пг/мл у ЗП. Была обнаружена корреляция концентрации I-FABP с PASI, а также с % отношением числа нейтрофилов крови к общему числу лимфоцитов.

В работе (Sikora 2021) были обследованы 114 ПП. Они были разделены на две группы по результатам концентрации в крови I-FABP и Claudin-3. В первой группе оказалось 68 ПП с повышенной концентрацией этих биомаркеров, во второй группе 46 ПП, у которых эти концентрации были в пределах нормы. В первой группе (68 ПП) среднее PASI составило 19,7, во второй (46 ПП) - среднее PASI составило 10,3. Также методом HPLC в крови определялась концентрация триметиламинооксида (75 da) - одного из маркеров бактериальной транслокации. В первой группе (68 ПП) она оказалась существенно выше, чем во второй (46 ПП) - (375,7 против 119,4 нг/мл).

Авторы этих работ (Sikora 2019a, Sikora 2019b, Sikora 2021) предполагают, что нарушение эпителия тонкокишечных стенок и межэнтероцитных плотных контактов приводит к повышению макромолекулярной проницаемости и, как следствие, росту транслокации бактериальных продуктов в кровотока.

В работе (Richetta 2020) были обследованы 50 ПП и 32 ЗП. 28 ПП имели PASI в диапазоне от 10 до 20, у остальных 22 ПП - PASI > 20. Состояние тонкокишечного эпителия и межэнтероцитных плотных контактов оценивалось через концентрацию в сыворотке крови протеина Zonulin (Fukui 2016a). Концентрация у ПП в среднем составила 3,11 нг/мл против 1,33 нг/мл у ЗП. Также определялась концентрация в сыворотке крови LPS (Cusabio Lipopolysaccharides ELISA Kit). Концентрация LPS в среднем у ПП оказалась существенно выше, чем у ЗП (33,6 против 9,84 пг/мл) и была обнаружена линейная корреляция между концентрациями Zonulin и LPS. Авторы предполагают, что из-за нарушенных межэнтероцитных плотных контактов имеет место увеличенная макромолекулярная тонкокишечная проницаемость. В результате в кровь избыточно поступают бактериальные продукты (в частности LPS), что может быть причиной воспалительных процессов в псориазической коже.

Предположения о том, что бактериальные продукты, попадающие в кровоток из-за повышенной тонкокишечной проницаемости, играют важную роль в патогенезе псориаза в последнее время делались неоднократно (Polkowska-Pruszyńska 2020, Sicora 2019b, Sikora 2021, Myers 2019, Richetta 2020, Visser 2019).

Также о тонкокишечной проницаемости при псориазе (Дополнение А1).

SP1 зависит от SP2. Некоторые кишечные бактерии способны влиять на барьерную функцию, в частности через LPS (Chin 2006, Fasano 2004, Fukui 2016b, He 2019, O'Hara 2008). Тем самым увеличение тонкокишечной проницаемости может происходить непосредственно из-за состава тонкокишечного микробиома, особенно при СИБП (Husebye 2005, Mu 2017, Ojetti 2006), в т.ч. с Gram(-) TLR4-активными бактериями.

SP1 зависит от SP3. Тонкокишечная проницаемость зависит от количественного и качественного состава поступающей в тонкую кишку желчи (Assimakopoulos 2007, Song 2019). Хроническая недостаточность ее поступления нарушает барьерную функцию (Fukui 2016b, Хардинова 2000) и повышает тонкокишечную проницаемость, в т.ч. и для бактериальных продуктов, содержащих PAMP.

SP1 зависит от SPN4. Существенное повышение уровня LPS в крови нарушает барьерную функцию тонкой кишки (Guerville 2016, van Lier 2019).

SP1 зависит от SP5.1.

## **5.2. Подпроцесс SP2. Рост популяций Gram(-) TLR4-активных и Gram+ NOD2-активных бактерий в тонкокишечном микробиоме.**

Подпроцесс известен, его роль при псориазе исследовалась, но недостаточно. В рамках YN-модели подпроцессы SP2 и SP2.1 являются гипотезой (Таблица 7, H1-2).

Подпроцесс, как правило, имеет место в рамках тонкокишечного СИБП (синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке = SIBO - small intestine bacterial overgrowth) (Bures 2010, Husebye 2005, Leite 2020, Quigley 2019, Бондаренко 2007, Мартынов 2016).

Однако подпроцесс SP2 может и не сопровождаться тонкокишечным СИБП.

Детальные исследования просветного тонкокишечного микробиома у ПП впервые были выполнены авторами следующих работ (Peslyak 2012c, Гумаюнова 2009a, Гумаюнова 2016, Нестеров 2009). Их результаты подтвердили наличие серьезных дисбиотических отклонений у VLC+ ПП (с бластоцистозом) так и у VLC(-) ПП (без бластоцистоза). О бластоцистозе и его роли в изменении толстокишечного микробиома можно прочесть в (Tan 2008, Глебова 2007).

Подробно про определение, диагностику и причины тонкокишечного СИБП, а также о результатах исследований ПП, подтверждающих его наличие в Дополнение А2.

В рамках подпроцесса SP2 имеет место особый подпроцесс SP2.1 (Рис.5).

### **Подпроцесс SP2.1. Рост популяций псоррагенных PsB.**

Тонкокишечный микробиом практически всегда содержит бактерии рода Streptococcus (Дополнение А2). Многие из этого рода, а также некоторые другие, предполагаются псоррагенными (Peslyak 2012c, Песляк 2012a, Песляк 2012b). Это бактерии, которые имеют пептидогликан аналогичный Str.pyogenes, т.е. содержащий межпептидные мостики типа (L-Ala)-(L-Ala) и/или (L-Ser)-(L-Ala). Формирование этих мостиков в пептидогликане обусловлено наличием энзимов типа murM и murN.

murM - энзим, обеспечивающий присоединение серина/аланина (первой аминокислоты начиная от Lys) при формировании межпептидного мостика у пептидогликана. При отсутствии этого

энзима мостиков почти не будет. Что именно присоединяется (серин или аланин) зависит от аллели murM-гена ([Filipe 2001](#), [Fiser 2003](#)).

murN - энзим, обеспечивающий присоединение аланина (второй аминокислоты начиная от Lys) при формировании межпептидного мостика у пептидогликана. При отсутствии этого энзима, мостик будет длиной в одну аминокислоту.

В разных бактериях формирование межпептидных мостиков обеспечивают различные murMN-гены. По базе данных [KEGG](#) можно определить все (внесенные в нее) штаммы бактерий, которые имеют гены, обеспечивающие секрецию обоих энзимов, т.е. и типа murM и типа murN. Все такие виды перечислены (Таблица 6). Все штаммы каждого из этих видов имеют межпептидные мостики типа (L-Ala)-(L-Ala) и/или (L-Ser)-(L-Ala), т.е. их пептидогликан аналогичен пептидогликану *Str.pyogenes*.

Эти виды предполагаются псоррагенными (обозначены PsB) и в рамках YN-модели это является гипотезой (Таблица 7, H2).

У псориазных пациентов имеет место тонкокишечный СИБР с PsB (Дополнение A2).

SP2.1 зависит от SP6. PsB (Таблица 6) преимущественно являются факультативными непатогенными обитателями слизистой тонкой кишки ([Bouhnik 1999](#), [Ciampolini 1996](#), [Leite 2019](#), [Leite 2020](#), [Zilberstein 2007](#), [Гумаюнова 2009a](#)). Некоторые из них (например, стрептококки) постоянно поступают в верхние отделы кишечника из ротовой полости и слизистой зева, где являются комменсалами. Более интенсивно они могут поступать при гингивитах ([Dhotre 2018](#)) или тонзиллярных инфекциях ([Bartenjev 2000](#), [Gudjonsson 2003](#), [Thorleifsdottir 2016a](#)).

При псориазе и псориазическом артрите есть косвенные и/или прямые доказательства присутствия бактериальных продуктов от PsB в коже и/или крови при отсутствии локальных PsB-инфекций ([Baker 2006a](#), [Baker 2003](#), [Baker 2000](#), [Berthelot 2003](#), [Cai 2009](#), [El-Rachkidy 2007](#), [Munz 2010](#), [Sabat 2007](#), [Weisenseel 2002](#), [Weisenseel 2005](#)). Но авторы этих исследований не рассматривали кишечный микробиом как потенциальный источник PsB и поэтому не исследовали его. Чаще предполагалась давняя PsB-инфекция с последующим длительным персистированием и/или депонированием бактериальных продуктов, например, в тонзиллярной ткани ([Gudjonsson 2004](#)) или непосредственно в коже.

Предположение о том, что PsB могут входить в состав тонкокишечного микробиома и быть первоисточником таких бактериальных продуктов, впервые было сделано в работе ([Короткий & Песляк 2005](#)).

Подпроцессы SP1 и SP2 нужно рассматривать во взаимодействии, так как именно их сочетание влияет на подпроцесс SPN4. В частности уровень подпроцесса SPN4 может быть значимым при значимом уровне SP1 и незначимом уровне SP2 и наоборот.

Т.е. повышенная концентрация PAMP в крови будет

- при повышенной макромолекулярной проницаемости тонкой кишки и нормальном уровне тонкокишечного СИБР
- при нормальной макромолекулярной проницаемости тонкой кишки и повышенном уровне тонкокишечного СИБР
- при повышенной макромолекулярной проницаемости тонкой кишки и повышенном уровне тонкокишечного СИБР

Нормальная концентрация PAMP в крови возможна только при нормальной макромолекулярной проницаемости тонкой кишки и нормальном уровне тонкокишечного СИБР

SP2 зависит от SP3. Желчь в норме обладает бактерицидностью по отношению ко многим некоммунальным тонкокишечным бактериям, а также способностью инактивировать PAMP, содержащийся в бактериальных продуктах, или разрушать его до нетоксичных фрагментов, тем самым, снижая уровень его поступления в кровь ([Gunn 2000](#), [Gyurcsovics 2003](#)). При снижении производства, обеднении желчи и/или неритмичности выделения ее бактерицидность снижается, что способствует бактериальному росту в тонкой кишке ([Begley 2005](#), [Hofmann 2006](#)).

SP2 зависит от SP5.1.

### 5.3. Подпроцесс SP3. Нарушение производства и/или циркуляции желчных кислот (ЖК).

Подпроцесс хорошо известен и исследовался при псориазе ([Gyurcsovics 2003](#), [Ely 2018](#), [Балтабаев 2005](#), [Матусевич 2000](#)). Подпроцесс SP3 является существенным звеном порочного цикла (Рис.5, литера А), поскольку напрямую влияет на SP1 и SP2.

Нарушение энтерогепатической циркуляции может являться следствием ослабления печеночных функций экстракции и конъюгации ЖК из портального кровотока. В результате часть ЖК постоянно попадает в периферический кровоток, а пул ЖК сокращается, если возможности печени по генерации ЖК ограничены. Как следствие в желчном пузыре хронически формируется желчь с пониженным содержанием ЖК. Избыток ЖК в крови может быть токсичен для тканей, в физиологических условиях не соприкасающихся с ними, вызывать повышение проницаемости мембран и местное воспаление. Производные холановой кислоты могут нарушать целостность стенок кровеносных сосудов, повышать их проницаемость и расширять просветы сосудов сосочкового слоя дермы (т.е. влиять на темп поступления фагоцитов в ткани) (Дополнение А3).

SP3 зависит от SP5.2. Хронические болезни или врожденные дефекты гепатобилиарных органов приводят к сокращению объема производства ЖК, механическая желтуха или удаление желчного пузыря полностью прекращает их поступление в ЖКТ. Хроническая перегрузка печени утилизацией бактериальных продуктов также сокращает объем производства ЖК.

### 5.4. Подпроцесс SPN4. PAMP-немия. Повышенная кРАМР-нагрузка на фагоциты крови. Повышенный уровень кРАМР в крови. кРАМР это LPS, PG и bacDNA.

Подпроцесс хорошо известен при различных заболеваниях (в т.ч. при псориазе) для LPS ([Fukui 2016a](#), [Gnauck 2016a](#), [Guerville 2016](#), [Jialal 2014](#), [Munford 2016](#), [Richetta 2020](#), [van Lier 2019](#), [Гараева 2005](#), [Гараева 2007](#)) и для bacDNA ([Korotky 2020](#), [Paisse 2016](#)). Но мало исследовался для PG (и никогда при псориазе) ([Fitting 2012](#), [Kobayashi 2000](#)).

Поэтому в рамках YN-модели подпроцессы SPN4 и SPN4.1 являются гипотезой (Таблица 7, HN3).

Первоначально эндотоксинами называли любые продукты бактериального распада (в отличие от экзотоксинов – токсических секретиремых продуктов жизнедеятельности бактерий). Однако постепенно термин «эндотоксин» стал обозначать только LPS, а «эндотоксемия» - повышенный уровень LPS в крови ([Fukui 2016a](#), [Gnauck 2016a](#), [Guerville 2016](#), [Jialal 2014](#), [Munford 2016](#), [van Lier 2019](#)). Оценку уровня LPS осуществляют LAL-тестом, в норме уровень свободных LPS в плазме крови меняется в диапазоне от 0 до 1 Еу/мл (в среднем около 0,1 ЕУ/мл или 10 пг/мл). Он определяется темпом поступления LPS из тонкой кишки в портальный кровоток, качеством LPS-элиминации гепатобилиарной системой (до 95% разрушается системой печеночных макрофагов до поступления в системный кровоток и выводится с желчью), интенсивностью портокавального шунтирования (поступления портальной крови в системный кровоток, минуя печень) и активностью антиэндотоксинового иммунитета (Дополнение А4).

PAMP-немия происходит по той же причине, что и эндотоксемия - из-за сочетанного действия SP1 и SP2, а также из-за перегрузки и/или нарушения систем детоксикации (SP5), которые не успевают элиминировать слишком большой объем поступающих в кровь бактериальных продуктов, либо находятся в ослабленном состоянии из-за болезней и не справляются даже с обычной нагрузкой.

Начальная стадия PAMP-немии характеризуется повышением кРАМР-нагрузки на фагоциты крови, в то время как кРАМР-уровень в крови растет медленней. Уже на этой стадии может быть достигнута критичная для возможности псориаза кРАМР-нагрузка. На второй стадии, когда кРАМР-расход (фагоцит-зависимый и фагоцит-независимый) перестает справляться с кРАМР-поступлением, кРАМР-уровень в крови становится еще выше и может достигнуть критичного для начала псориатического артрита (Дополнение А5).

Эндотоксемия может возникнуть при любых Gram(-) инфекциях и стать причиной целого ряда системных заболеваний, но не становится причиной возникновения псориаза. кРАМР-нагрузка на фагоциты крови влияет на объем и состав бактериальных продуктов, несомых ими (SPN8). На преднетозное состояние нейтрофилов, на объем и ассортимент секретиремых цитокинов, в т.ч. за счет синергии между кРАМР ([Myhre 2006](#), [Traub 2006](#)).

У псориатических пациентов очень часто обнаруживается метаболический синдром ([Albareda 2014](#), [Holmannova 2020](#), [Romaní 2013](#)), одной из причин которого является эндотоксемия ([Jialal 2014](#)).

Об эндотоксемии у псориазных пациентов также можно судить косвенно, по повышенной экспрессии гена TLR4 в клетках крови ([Garcia-Rodriguez 2011](#)) или повышенной концентрации элафина в крови ([Elgharib 2019](#), [McMichael 2005](#)).

Хотя TLR4 является мембранным рецептором, но при связывании с LPS и последующем эндоцитозе комплекс TLR4-LPS может попасть в эндосомы и оказаться внутри клетки ([Coll 2010](#), [Husebye 2006](#)). А основные рецепторы для PG (NOD2) и bacDNA (TLR9) являются внутриклеточными.

В рамках подпроцесса SPN4 имеет место подпроцесс SP4.1 (Рис.5).

#### **Подпроцесс SP4.1. (PG-Y)-немия.**

(PG-Y)-немией называется повышенная (PG-Y)-нагрузка на фагоциты крови в сочетании с повышенным уровнем PG-Y в крови. Все популяции бактерий Gram+ и Gram(-) (а не только PsB), находящиеся в тонкой кишке в зонах ее повышенной проницаемости, определяют суммарное поступление PG в кровоток и, как следствие, суммарную PG-нагрузку на фагоциты. Но только рост популяций PsB (SP2.1) является причиной (PG-Y)-немии.

Концентрация PG в крови в норме (группа контроля 14 человек) в среднем - 20 пг/мл (от 0 до 90), концентрация PG в крови у пациентов с сепсисом от 50 пг/мл ([Fitting 2012](#)) до 190 нг/мл ([Kobayashi 2000](#)). Концентрацию PG в крови у псориазных пациентов ранее не определяли.

SP4.1 зависит от SP2.1. Тяжесть (PG-Y)-немии пропорциональна росту PsB-популяций в тонкокишечном микробиоме.

SP4.1 зависит от SP6. Тонзиллярная PsB-инфекция (как и любая другая локальная PsB-инфекция) приводит к временной (PG-Y)-немии: временному росту (PG-Y)-уровня и (PG-Y)-нагрузки.

SPN4 зависит от SP1 и SP2. При отсутствии локальных и/или системных бактериальных инфекций основным источником поступления бактериальных продуктов в кровоток является тонкокишечный микробиом.

SPN4 зависит от SP5. Нормальное состояние систем детоксикации сдерживает рост PAMP-немии и, наоборот, их болезни и/или перегрузка способствуют ее росту. В комплексную терапию псориаза всегда входит обследование гепатобилиарных органов, почек и мочевыводящих путей и, при необходимости, их лечение.

### **5.5. Подпроцесс SP5. Перегрузка и/или нарушение систем детоксикации.**

Роль систем детоксикации при псориазе описана ранее ([Короткий & Песляк 2005](#)), а также Дополнение А4. С учетом различного влияния компонент данного подпроцесса на другие подпроцессы выделим нарушения, связанные с ЖКТ (SP5.1) и гепатобилиарной системой (SP5.2):

#### **Подпроцесс SP5.1. ЖКТ**

Исследования показывают, что функциональные и структурные нарушения в работе ЖКТ усугубляют течение псориаза, а комплексные методики, направленные на нормализацию его функционирования приводят к хорошим долгосрочным результатам ([Pietrzak 2009](#), [Pietrzak 2017](#), [Гараева 2005](#), [Пегано 2009](#), [Успенская 2016](#), [Шагова 2009](#)). Безусловно усугубляет течение псориаза любой гельминтоз, в частности, описторхоз ([Матусевич 2000](#), [Хардикува 2005](#), [Куранова 2009](#)) или паразитоз, в частности, бластоцистоз ([Гумаюнова 2009а](#), [Нестеров 2009](#)). Излечение от гельминтозов и/или паразитозов и коррекция дисбиотических отклонений приводит к гораздо более успешным и стабильным результатам при лечении псориаза.

#### **Подпроцесс SP5.2. Гепатобилиарная система**

Хроническая эндотоксемия при псориазе ([Гараева 2005](#)) может приводить к функциональным нарушениям в работе печени, тяжесть которых зависит от ее уровня и длительности, а также от наличия сопутствующих заболеваний ([Матусевич 2000](#)). Органическая патология билиарного тракта и/или его функциональные расстройства отягощает течение псориаза, а степень холестаза коррелирует с величиной PASI ([Gyurcsovics 2003](#), [Иблияминава 2009](#)).

Хорошо известно, что болезни печени усугубляют течение псориаза и осложняют его лечение. Например, симптомы неалкогольного ожирения печени (NAFLD) были обнаружены у 47% ПП (n=130), в то время как в контрольной группе здоровых только у 28% (n=260). ПП с

симптомами NAFLD имеют более высокое PASI (14,2 против 9,6), чем ПП без симптомов NAFLD (Gisondi 2009, Mantovani 2016). По результатам других исследований распространенность NAFLD среди ПП (n=151) составляет 21% против 7,8% у ЗП (n=51) (Awosika 2018).

Отметим, что проявление NAFLD может быть связано с нарушением циркуляции и транспортировки желчных кислот (Trauner 2010, Wenk 2011).

SP5 зависит от SPN4. PAMP-немия создает постоянную нагрузку на все системы детоксикации.

### 5.6. Подпроцесс SP6. Тонзиллярная PsB-инфекция.

Подпроцесс хорошо известен и неоднократно исследовался при псориазе, в т.ч. эффект тонзилэктомии (Bartenjev 2000, Rachakonda 2015, Thorleifsdottir 2016a, Thorleifsdottir 2017). Тонзиллярная PsB-инфекция (как и другая локальная PsB-инфекция) создает временное, но значительное, поступление в кровотоки бактериальных продуктов от PsB (в т.ч. PG-Y). Эти события детально проанализированы у (Baker 2006b) (Рис.А1).

Первичный каплевидный псориаз приблизительно в 30% случаев самопроизвольно проходит, но в 70% сразу или после ремиссии перерождается в хронический пятнистый псориаз (Baker 2000). Возможно, что тонзиллярная PsB-инфекция, вызывающая первичный каплевидный псориаз, также становится источником стабильных PsB-популяций в верхних отделах тонкой кишки (SP2.1), что может привести к развитию хронического псориаза. Обострение хронического псориаза во время тонзиллярных PsB-инфекций происходит из-за значительного дополнительного поступления в кровотоки бактериальных продуктов от PsB (в т.ч. PG-Y).

Тонзиллярная PsB-инфекция также вызывает приобретенный иммунный ответ на Y-антиген. Эффекторный Тем-Y (Y-специфические эффекторные ТL памяти) в дерме и центральные Тсм-Y (Y-специфические центральные ТL памяти) в региональных лимфоузлах в максимальной концентрации сохраняются в пятне примирования, в меньшей концентрации в окрестностях пятна, но также во всей коже (Фаза N0, Рис.А8) (De Jesus-Gil 2018, Ferran 2013).

В работе (Fry 2007a) рассматривается идея превентивной стрептококковой вакцинации среди групп риска (определяемых по генетическим или семейным признакам) в том случае, если псориаз еще не начался (Дополнение А6).

### 5.7. Подпроцесс SPN8. Рост фракции преднетозных нейтрофилов. Повышенное kPAMP-носительство фагоцитов крови.

В рамках YN-модели этот подпроцесс является гипотезой (Таблица 7, HN4).

Этот подпроцесс (включая SPN8.1) является итоговым для системного процесса SPPN в целом. Хронически повышенная kPAMP-нагрузка влечет постоянный эндоцитоз бактериальных продуктов фагоцитами крови. Часть бактериальных продуктов с PAMP (в т.ч. kPAMP) фагоциты не успевают полностью деградировать. В результате образуются фракции kPAMP+ фагоцитов. Наибольшей из них является фракция kPAMP+ нейтрофилов, часть из которых в результате переходит в активированное (преднетозное) состояние.

Преднетозные нейтрофилы крови преимущественно имеют низкую плотность, т.е. являются LDG (=LDN) (Grayson 2016, Pinegin 2015). Доля LDG среди всех нейтрофилов у ПП (n=81) выше чем у ЗП (n=36) в 1,3 раза. А их концентрация в крови коррелирует с тяжестью по PASI (beta = 0,28; p = 0,01). Существенно сниженная экспрессия CD62L по сравнению с остальными нейтрофилами характеризует активацию всех LDG (Teague 2019).

Особую роль играют тромбоциты (Pla - platelet), они с Neu (нейтрофилами) образуют комплексы Neu-Pla. Под воздействием LPS (через рецепторы и тромбоцитов и нейтрофилов) происходит активация нейтрофилов и их переход в преднетозное состояние. Комплексы Neu-Pla либо претерпевают нетоз в крови, либо привлекаются к местам воспаления. Комплексы Neu-Pla обладают повышенной способностью к хемотаксису, адгезии к эндотелию и трансмиграции через стенки сосудов (Chiang 2019, Kim & Jenne 2016, Pinegin 2015, Papayannopoulos 2018, Teague 2019). Концентрация комплексов Neu-Pla в крови у ПП (n=12) составляет 16%, что выше 8% у ЗП (n=10) (Teague 2019, fig.4B). В таких комплексах находятся нейтрофилы любой плотности. Комплексы Neu-Pla обнаруживаются не только в кровотоке, но и в псориазической коже (Herster 2019).

В рамках YN-модели повышение концентрации LDG и концентрации Neu-Pla в крови у ПП происходит, в частности, при эндотоксемии, вызванной хронической LPS-нагрузкой (подпроцесс SPN4) (Kim & Jenne 2016, Rodriguez-Rosales 2019, Taudorf 2007). Неоднократно было показано, что у ПП



повышена концентрация Neu в крови, а NLR (соотношение концентраций нейтрофилов и лимфоцитов) и PLR (соотношение концентраций тромбоцитов и лимфоцитов) коррелируют с тяжестью по PASI (Paliogiannis 2019, Дополнение A4). Аналогичные изменения наблюдаются и при эндотоксемии.

LPS-нагрузка на нейтрофилы приводит их в преднетозное состояние, которое через некоторое время (до 50 минут) завершается нетозом. А поскольку преднетозные нейтрофилы сохраняют способность к хемотаксису, то нетоз может происходить в месте, отдаленном от первоначального. Для нейтрофилов была экспериментально организована последовательность событий: фагоцитоз наноматериала, переход под воздействием LPS в преднетозное состояние, хемотаксис, нетоз с выбросом недеградированного наноматериала (Meyer 2020). В рамках YN-модели предполагается аналогичная последовательность событий, где вместо наноматериала оказываются кРАМР (LPS, PG, PG-Y и bacDNA). Нейтрофилы эндцитируют кРАМР в кровотоке, переносят в кожу и в недеградированном состоянии выбрасывают во внеклеточное пространство во время нетоза.

Часть преднетозных нейтрофилов у ПП претерпевает нетоз в крови (Hu 2016, fig.1 и 3; Lin 2011, fig.4; Shao 2019, fig.1; Teague 2019). Другая их часть привлечена в препсориазическую и псориазическую кожу, где преднетозные нейтрофилы (наряду с остальными) могут также претерпеть нетоз (Hu 2016, fig.4, Lin 2011, fig.3 и 6; Skrzeczynska-Moncznik 2012, Shao 2019) (подпроцесс L3b).

Рост фракций толеризованных моноцитов и дендритных клеток (в том числе кРАМР-носителей) в кровотоке возможен, но не обязателен (описан в рамках Y-модели).

В рамках подпроцесса SPN8 имеет место подпроцесс SPN8.1 (Рис.5).

#### ***Подпроцесс SPN8.1. Повышенное (PG-Y)-носительство фагоцитов крови.***

В рамках YN-модели этот подпроцесс является гипотезой (Таблица 7, HN6).

Подпроцесс SPN8.1 происходит только если действует SP4.1, т.е., когда в составе кРАМР-нагрузки на фагоциты крови (SPN4) есть (PG-Y)-нагрузка. Определяющим для поддержки псориазического пятна является темп поступления PG-Y в кожу внутри Neu-Y (нейтрофилов, являющихся (PG-Y)-носителями).

Рост фракций толеризованных моноцитов и дендритных клеток, являющихся (PG-Y)-носителями, в кровотоке возможен, но не обязателен (описан в рамках Y-модели).

SPN8.1 зависит от SP4.1. Суммарное (PG-Y)-носительство фагоцитов крови зависит от (PG-Y)-нагрузки на них.

В рамках YN-модели во всех локальных процессах моноциты и дендритные клетки обозначаются как Mo и DC, независимо от того, являются ли они толеризованными и/или кРАМР-носителями.

SPN8 зависит от SPN4. Размер фракции преднетозных нейтрофилов и суммарное кРАМР-носительство фагоцитов крови зависят от кРАМР-нагрузки.

### **5.8. Обсуждение SPPN**

Системный псориазический процесс SPPN представляет собой динамическое взаимодействие всех перечисленных подпроцессов (Блок 1). Хронически повышенная кРАМР-нагрузка (подпроцесс SPN4) оказывает постоянное влияние на иммунную систему крови, включает хронические провоспалительные и противовоспалительные механизмы. SPPN затрагивает все органы, поскольку фагоциты участвуют в гомеостатическом и/или воспалительном обновлении пула любых тканевых фагоцитов. Однако неприятности могут начаться только в том случае, если приносимые ими бактериальные продукты содержат достаточное количество антигенного материала, ошибочно воспринимаемого локальной иммунной системой как свидетельство присутствия патогенных бактерий. При псориазе этим антигенным материалом является PG-Y (в составе бактериальных продуктов), воспринимаемый кожной иммунной системой как доказательство присутствия в коже *Staphylococcus aureus*.

Хронически повышенная кРАМР-нагрузка влечет увеличение фракции активированных (преднетозных) нейтрофилов, часть из которых претерпевает нетоз. Те нейтрофилы, которые не претерпели нетоз в кровотоке, могут быть привлечены в воспаленную кожу. Среди них будут Neu-Y, т.е. (PG-Y)-носители. Подробнее о локальных процессах в коже в следующем разделе.

## Блок 1.

### Системный псориазический процесс SPPN определяется совокупностью взаимосвязанных подпроцессов (Рис.5):

- повышенной тонкокишечной проницаемостью для бактериальных продуктов, содержащих PAMP (SP1)
- специфическим дисбиозом тонкой кишки (SP2)
- нарушением производства и/или циркуляции желчных кислот (SP3).
- хронической PAMP-немией (SPN4)
- перегрузкой и/или нарушением систем детоксикации (SP5)
- ростом фракции преднетозных нейтрофилов крови (SPN8)
- повышенным (PG-Y)-носителем фагоцитов крови (SPN8.1)

Тяжесть SPPN пропорциональна суммарной kPAMP-нагрузке на фагоциты крови и их суммарному (PG-Y)-носителю (Таблица 7, гипотеза HN6).

Каждый из подпроцессов может быть обусловлен или усилен генетическими и/или функциональными отклонениями.

## 6. Локальные процессы

### 6.1. Некоторые факты

Верхний слой кожи, эпидермис, обеспечивает первый барьер защиты против внешнего воздействия. Дерма, отделенная от эпидермиса базальной мембраной, содержит сосудистую сеть, которая снабжает не имеющий сосудов эпидермис питательными веществами.

Для обозначения видимо здоровой кожи ПП, не имеющей пятен (uninvolved, nonlesional, symptomless) используют термин «препсориазическая» или сокращенно NLS (NonLesional Skin). Псориазическую кожу обозначают сокращенно PLS (Psoriatic Lesional Skin). Далее всюду будут использоваться эти термин и сокращения.

NLS характеризуется легким дермальным воспалением (не выше базальных слоев эпидермиса), повышенной васкуляричностью, зудом, сухостью, снижением барьерной функции рогового слоя, большей уязвимостью. После появления псориазического пятна (далее «PLS-пятна» или «пятна») происходит активное примирование окружающей кожи (увеличение концентрации Тем). Ширина кольца примирования зависит от тяжести, размера и скорости роста пятна и может достигать 5-10 см. Внутренняя граница кольца (прямо рядом с пятном) по своим характеристикам очень близка к состоянию кожи внутри пятна. При рецидивах, ухудшении - ширина кольца больше, при естественной ремиссии - меньше (Cameron 2002, van de Kerkhof 1996, Vissers 2004).

Иммунциты есть и в дерме и в эпидермисе. Это эпидермальные дендритные LC (клетки Лангерганса) и DDC (дермальные DC), MF (макрофаги), тучные клетки и TL (Т-лимфоциты). При отсутствии воспаления в дерме очень мало В-лимфоцитов и NK клеток, а PDC (плазмоцитоидных DC) и Neu (нейтрофилов) практически нет. Все эпидермальные LC, также как и большая (около 60%) часть DDC в состоянии гомеостаза происходят от клеток-предшественников, постоянно находящихся в коже. Однако меньшая часть (около 40%) DDC и практически все MF происходят от привлекаемых из кровотока DC и Мо. При воспалении пул LC начинает пополняться от привлекаемых из кровотока в кожу CCR2+CD14+Мо, которые постепенно преобразуются в LC. При воспалении большая часть пула DDC пополняется от привлекаемых из кровотока DC и, возможно, также от Мо, которые могут преобразовываться в DDC (Bogunovic 2006, Ginhoux 2007, Ginhoux 2006). DDC более активны в презентации антигенов и составляют большую часть трафика в региональные лимфоузлы. LC играют ведущую роль в формировании толерантности кожной иммунной системы по отношению к кожным комменсалам, в то время как DDC обеспечивают приобретенный ответ против бактерий и вирусов во

время травмы или дермальной инфекции (Baker 2006c). Дополнительно о роли дермальных Мо, DC и MF в NLS и PLS (Песляк 2012b, стр.8, вставка шрифт 9, далее к9).

## 6.2. Фазы развития псориазического пятна в YN-модели

Для детализации YN-модели все события (предшествующие и сопутствующие) развитию одного пятна необходимо разделить на процессы и фазы.

YN-модель в виде схемы взаимодействия локальных процессов изображена на Рис.7.

Наиболее важные причинно-следственные связи изображены в виде цветных стрелок. Цвет стрелки определяется цветом причинного процесса. Для облегчения схем некоторые связи опущены, Таблица 2 содержит все причинно-следственные связи между процессами и подпроцессами.

Таблица 1 содержит соотношение между процессами и фазами развития пятна на фоне постоянного действия SPPN – системного псориазического процесса. Каждая фаза характеризуется происходящими (+ или \*) во время ее действия (под)процессами, а также их интенсивностью. Для каждой фазы выбран один или несколько маркерных процессов, которые ее характеризуют.

В рамках YN-модели появились новые подпроцессы и содержание некоторых процессов изменилось по сравнению с Y-моделью. Именно поэтому наименование всех локальных процессов было упрощено (LX вместо LPX, где X - число), а подпроцессы получили буквенную нумерацию вместо цифровой (например LXa вместо LPX.1) (Таблица A11).

Предполагается, что Y-примирование кожи уже произошло и поэтому фаза N0 опущена (Подробнее о фазе N0 и об Y-примировании в Дополнение A9).

В Дополнениях даны иллюстрации взаимодействующих процессов при развитии точечного пятна для каждой из фаз для случая L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB (Рис.A9, Рис.A10, Рис.A11, Рис.A12, Рис.A13, Рис.A16). А также при расширении существующего пятна (Рис.A14, Рис.A15, Рис.A16). На иллюстрациях используются условные обозначения (Рис.1), далее дано детальное описание каждого из локальных процессов.

## 6.3. Процесс L1. Привлечение иммунцитов в кожу из кровотока.

Обновление пула дермальных иммунцитов нерезидентного происхождения – это постоянный процесс, который происходит и при отсутствии локального воспаления (Рис.A9). Процесс L1 происходит во время любой из фаз (Таблица 1). После начала L2 процесс L1 интенсифицируется.

Обновление пула происходит благодаря действию хемокинов, а также AMP (антимикробных протеинов) и некоторых цитокинов, обладающих хемокиновыми свойствами. Все они секретируются различными кожными клетками, а их ассортимент и количество зависят от состояния кожи. Лигандами хемокинов являются конкретные хемокиновые рецепторы, экспрессируемые иммунцитами крови (Дополнение A12).

### **Подпроцесс L1a. Привлечение фагоцитов Neu, Neu-Y, Мо, DC, а также PDC, NK и др.**

Количественные характеристики фагоцитов крови в норме и при псориазической болезни отличаются незначительно. Основные отличия имеют место в псориазической коже. В здоровой коже почти все фагоциты имеют резидентное происхождение, т.е. происходят от предшественников моноцитов и дендритных клеток - резидентных дермальных стволовых клеток. Ситуация остается аналогичной в препсориазической коже во время фазы N2, когда иммунный ответ осуществляется преимущественно с участием клеток резидентного происхождения. Но по мере развития псориазического воспаления (начиная с фазы N3) начинается привлечение фагоцитов крови. В результате в псориазическом высыпании при средне-тяжелом псориазе (фазы N5 или N8) ситуация иная - до 80% фагоцитов имеют нерезидентное происхождение, т.е. либо они привлечены из кровотока, либо произошли от клеток, привлеченных из кровотока (Рис.A7).

Это все нейтрофилы и до 70% моноцитов-макрофагов и дендритных клеток. Как показывают расчеты, их концентрация в верхнем слое кожи толщиной 0,5 мм достигает ~ 41000 шт/мм<sup>3</sup>. Около 45% фагоцитов составляют нейтрофилы, около 35% - моноциты (макрофаги) и до 20% - дендритные клетки. Процентное соотношение между типами фагоцитов в псориазической коже определяется увеличением среднего времени жизни макрофагов и

особенно дендритных клеток по сравнению этими же величинами для фагоцитов крови (Gaspari 2017, Kabashima 2016, Kabashima 2019).

### Привлечение нейтрофилов (Neu, Neu-Y)

Нейтрофилы составляют большую часть фагоцитов крови (> 85%) и ответственны за эндоцитоз большей части бактериальных продуктов (Mayadas 2014).

В здоровой коже нейтрофилы практически отсутствуют (Di Meglio 2017, Kabashima 2016, Kabashima 2019, Lin 2011). Они привлекаются в кожу на самой ранней стадии возникновения псориазического пятна (еще до видимых изменений кожи). Их особенно много в первичных точечных псориазических высыпаниях (Christophers 2014, van de Kerkhof 2007).

Существенная их часть может группироваться в верхних слоях эпидермиса, образуя абсцессы Мунро (Ozawa 2005, fig.1; Reich 2015, fig.3). В хроническом псориазическом пятне нейтрофилы составляют большую часть фагоцитов кожи (до 45% при средне-тяжелом псориазе), почти все они имеют нерезидентное происхождение (Рис.А7, Fuentes-Duculan 2010, Gottlieb 2005, Zaba 2009).

Препсориазная кожа, смежная с активными пятнами и ранними пятнами, характеризуется наличием CD15+Neu (Albanesi 2009, Albanesi 2010).

Предположение о том, что привлечение нейтрофилов крови в псориазическую кожу под воздействием хемокина CXCL8 (IL8) и последующая секреция этого же хемокина нейтрофилами являются звеньями порочного цикла, было сделано давно (Gilliet 2008, Terui 2000). В других моделях патогенеза (Guttman-Yassky 2011, Perera 2012, Tonel 2009), подробно проанализированных в (Песляк 2012b) привлечение нейтрофилов в псориазическую кожу в порочные циклы не включалось. Хотя секреция LL37 нейтрофилами рассматривалась, как звено порочного цикла.

После того как стало известно, что часть нейтрофилов в псориазической коже претерпевают нетоз (Hu 2016, fig.4; Lin 2011, fig.3 и 6; Skrzeczynska-Moncznik 2012), это обсуждалось авторами GK-модели (Hawkes 2017, fig.1; Lowes 2014, fig.4; Laboratory for Investigative Dermatology, The Rockefeller University, New York, USA), но в их модель патогенеза нетоз не был включен. Схема GKN-модели сильно упрощена по сравнению со схемой GK-модели. Еще более строгий подход выбрали авторы детальной обзорной статьи, посвященной патогенезу псориаза (Benhadou 2018, fig.1), в свою модель патогенеза они не включили не только нетоз, но и нейтрофилы. BMM-модель фактически также является упрощенной GK-моделью.

В порочный цикл привлечение нейтрофилов в кожу и их нетоз недавно включили авторы следующих моделей патогенеза (FM-модель, Рис.А2, Delgado-Rizo 2017), (SE-модель, Рис.А3, Schon 2018), (WG-модель, Рис.А4, Shao 2019), (CH-модель, Chiang 2019). (Таблица 5).

В работе (Herster 2020) комплексам hRNA-LL37 предложена роль самоусиления процессов привлечения нейтрофилов в псориазическую кожу, секреции хемокинов и цитокинов и, собственно, нетоза.

Недавно были проведены исследования *in vitro*, показавшие влияние нетоза на Т-лимфоциты и секрецию ими IL17 (Lambert 2019). Клетки крови были получены от здоровых доноров, но главная цель была показать, что такое влияние возможно в псориазической коже.

За привлечение нейтрофилов в кожу ответственны их хемокиновые рецепторы и, конечно, их агонисты: хемокины и протеины, обладающие свойствами хемокинов. Подробная информация о хемокиновых рецепторах нейтрофилов и их агонистах собрана и проанализирована (Дополнение А12).

Нейтрофилы активно привлекаются в кожу в рамках подпроцесса L1a (наряду с другими нелимфоцитарными иммунными клетками крови) начиная с фазы N3, т.е. с началом L3 – врожденного ответа с участием клеток резидентных и нерезидентного происхождения, а после инициации PLS-воспаления поддерживается внутри порочного цикла В (Рис.7).

Во время системного псориазического процесса SPPN какая-то часть стареющих нейтрофилов крови (наряду с остальными нейтрофилами) постоянно привлекается в воспаленную псориазическую кожу вместо костного мозга. Это происходит благодаря постоянной экспрессии CCR1 и, вероятно, из-за смены экспрессии CXCR4 на экспрессию CCR2 (Uhl 2016, Ortmann 2018).

## Привлечение Мо и DC

Номенклатура моноцитов и дендритных клеток крови (Ziegler-Heitbrock 2010) опирается на результаты предшествующих работ, в том числе (Piccioli 2007, Tacke 2006).

Согласно номенклатуре популяция Мо в кровотоке состоит из трех фракций: классические CD14<sup>++</sup>CD16(-)Мо (в норме до 90%, всюду далее обозначаются CD14<sup>++</sup>Мо), средне-классические (intermediate) CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>Мо (в норме до 10%) и неклассические CD14(low)CD16<sup>+</sup>Мо (в норме до 5%). Когда речь идет о моноцитах из двух последних фракций вместе взятых, то их можно обозначать CD16<sup>+</sup>Мо.

Роль хемокинов и AMP, определяющих трафик Мо и DC, проанализирована в работе (Sozzani 2005). Привлечение Мо и DC из кровотока в дерму осуществляется благодаря взаимодействию их хемокиновых рецепторов и хемокинов, экспрессируемых эндотелиальными клетками и секреторируемых в дерме. Это привлечение осуществляется при гомеостазе и во время воспаления благодаря различным сочетаниям хемокиновых рецепторов и хемокинов.

В PLS-дерме имеет место резкий (более чем в 30 раз) рост числа BCDA-1(-)TipDC (Zaba 2009). Привлечение этих клеток из кровотока происходит во-первых благодаря хемокину CX3CL1 (фракталкину), секреторируемому кератиноцитами KC и DDC при псориазе, а во-вторых благодаря CCL2, HBD2 и HBD3, секреторируемым в изобилии в PLS-дерме. CD163<sup>+</sup>MF в PLS-дерме являются классически активированными (Fuentes-Duculan 2010), вероятно, что какая-то их часть происходит от CD14<sup>++</sup>Мо.

Как известно при интенсивном воспалении часть LC формируется из привлеченных из кровотока Мо и/или DC (Ginhoux 2007, Ginhoux 2010). В PLS-эпидермисе количество LC не увеличивается по сравнению с нормой (Sabat 2007).

При воспалении существенно возрастает секреция CCL2 (лиганд CCR2), поэтому возрастает привлечение CD14<sup>++</sup>Мо, CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>Мо, а также части DC и PDC. Установлено, что HBD2 и HBD3 являются лигандами CCR2 и поддерживают привлечение иммунцитов также как и CCL2 (Rohrl 2010). При воспалении возрастает секреция CX3CL1 (лиганд CX3CR1), что способствует привлечению CD16<sup>+</sup>Мо. При воспалении возрастает секреция CCL20 (лиганд CCR6), что усиливает привлечение CCR6<sup>+</sup>DC. При воспалении возрастает секреция хемерина (лиганд ChemR23), что усиливает привлечение PDC, но также части DC и CD16<sup>+</sup>Мо (Wang 2020).

## Привлечение PDC и НК

Плазмоцитоподобные дендритные клетки PDC играют важную роль в инициации приобретенного ответа, что определяет их значимость практически во всех моделях патогенеза псориаза (в том числе и в YN-модели) (Reizis 2019, Wang 2020).

Их гомеостатическое привлечение происходит и при отсутствии локального воспаления, а во время локального воспаления оно интенсифицируется. PDC играют ключевую роль в процессе L4. Массовая секреция IFN-alpha, осуществляемая PDC, предшествует развитию псориазического пятна (Nestle 2005a). Привлечение PDC в препсориазическую дерму осуществляется благодаря рецептору ChemR23 – лиганду хемерина (Albanesi 2010, Skrzeczynska-Moncznik 2009b). В псориазической коже хемерин секреторируется и в эпидермисе и в дермальных фибробластах, в то время как в здоровой и препсориазической коже преимущественно в эпидермисе. Препсориазическая кожа, смежная с активными пятнами и ранними пятнами, характеризуется сильной экспрессией хемерина в дерме и наличием CD15<sup>+</sup>Neu и CD123<sup>+</sup>BDCA-2<sup>+</sup>ChemR23<sup>+</sup>PDC (Albanesi 2009). Трафик PDC при гомеостазе и воспалении в кожу помимо рецептора ChemR23 также обеспечивают рецепторы CXCR3 (лиганд CXCL10) и CXCR4 (лиганд CXCL12) (Sozzani 2010).

Также привлечение PDC через их рецепторы FPR1, FPR2 может осуществляться благодаря бактериальному продукту FMLP, обладающему хемокиновыми свойствами.

Роль естественных натуральных киллеров NK и NKT (TL со свойствами киллеров) при псориазе также существенна. В работе (Cameron 2002) исследовано их распределение в препсориазической и псориазической коже. Обзорная работа (Peternel 2009) посвящена роли NKT при псориазе. Привлечение NK осуществляется благодаря рецепторам CCR5, CXCR1, CXCR3, CX3CR1, ChemR23.

L1a зависит от SPPN. Доля Neu-Y и доля активированных (преднетозных) Neu среди привлекаемых из кровотока зависит от тяжести SPPN.

L1a зависит от L2a(DEMP). Среди веществ образующихся в результате секреции и деградации бактерий, входящих в состав комменсального микробиома, есть обладающие хемокиновыми свойствами. Это, например, PSM и FMPL (Дополнение A10, Дополнение A11).

#### **Подпроцесс L1b. Привлечение Т-лимфоцитов (TL).**

Гомеостатическое привлечение Т-лимфоцитов (TL) происходит и при отсутствии локального воспаления. Это привлечение интенсифицируется во время локального воспаления. Оно необходимо для приобретенного ответа L8.

Привлечение TL из кровотока осуществляется благодаря CCR4, CCR6, CCR10 и CXCR3, которые экспрессируются различными фракциями TL в различных сочетаниях (Kagami 2010, Li 2020). CCR6 считается ключевым рецептором по привлечению Th1 (это CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(+)IL17(-)IL22(-)) и Th17 (это CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(-)IL17(+)) в PLS (Hedrick 2010).

L1b зависит от L7b. Привлечение TL-Y из региональных лимфоузлов происходит после их клональной пролиферации.

L1 зависит от L3. Это справедливо для всех фаз. Во время фаз N2, N3 и N4 (т.е. на стадии препсориаза) спектр секретируемых хемокинов и антимикробных протеинов, обладающих хемокиновыми свойствами, определяется исключительно L2. Начиная с фазы N5 этот спектр расширяется в связи с началом L8. Таким образом определяется спектр привлекаемых к месту воспаления иммуноцитов.

При L3(DEMP) активно секретируются CCL2, CCL20, CXCL8, CXCL1, LL37, HBD2, HBD3, HNP1, HNP3, S100A7, S100A8, S100A9, хемерин и др. (подробнее в описании L3). При L3(IN) активно секретируются CCL2 и CXCL1, а также антимикробные протеины LL37, HBD2 и HBD3. При L3(HPV) активно секретируются CCL2, HBD2 и HBD3 (Дополнение A10). L3(IN) – врожденный ответ при IN (открытой травме дермы). L3(HPV) - врожденный ответ при HPV (поражении кератиноцитов вирусом папилломы человека).

L1 зависит от L8. С наступлением фазы N5 (т.е. с началом L8) спектр дермальных хемокинов и AMP расширяется, а секреция возрастает. Например HBD2 и HBD3 секретируются в больших количествах (De Jongh 2005, Gambichler 2008). Тем самым темп привлечения всех иммуноцитов крови (по сравнению с предшествующими фазами) усиливается.

#### **6.4. Процесс L2. Иницирующий и усугубляющий процесс.**

L2 - это такой локальный воспалительный процесс в коже, при котором могут возникнуть условия для инициации (а возможно и поддержки) процесса L8 - приобретенного ответа на (реальную и) мнимую дермальную экспансию PsB. Это может произойти, если для подавления и устранения L2 окажется недостаточно L3 (врожденного ответа). В этом случае срабатывает L4 (начинается фаза N4), а затем L8 (начинается фаза N5).

С началом L2 начинается фаза N2, с окончанием L2 - завершается фаза N5 (Таблица 1, Рис.8, А).

Если L2 длительно сохраняется после инициации L8 (фаза N5), то он усугубляет течение L8, поскольку через L3 поддерживает интенсивное функционирование порочных циклов В и С.

Имеют место два локальных порочных цикла: В = {L1a > L3 > L6b > L8 > L1} и С = {L6b > L7b > L1b > L8 > L6b} (Рис.7). Эти порочные циклы также усиливаются путем взаимовлияния L3 и L8. Если порочный цикл В начал действовать, то завершение L2 может не повлиять на функционирование этого цикла. Если порочные циклы В и С (при поддержке SPPN) после завершения L2 оказываются самодостаточными, то начинается фаза N8.

В роли L2 может быть любое из следующих воздействий и/или процессов:

Наиболее вероятный (в рамках YN-модели):

- L2(DEMP) = дермальная экспансия комменсального микробиома при достаточной представленности в нем PsB (подробнее в следующем подразделе, а также на Рис.А9, Рис.А10, Рис.А11, Рис.А12, Рис.А13, Рис.А16, Рис.А19);
- L2(DEM) = дермальная экспансия комменсального микробиома при недостаточной представленности или отсутствии в нем PsB;

Детально описанные (в рамках Y-модели):

- L2(IN) = открытая травма дермы (Y-модель, LP2(IN), [Песляк 2012b](#), рис. 2-9; рис. 2-10; рис. 2-11; рис. 2-14; рис. 2-15; рис. 2-16; рис. 2-17)
- L2(HPV) = HPV-носительство KC (Y-модель, LP2(HPV), [Песляк 2012b](#), рис. 2-18; рис. 2-19; рис. 2-11; рис. 2-21; рис. 2-22; рис. 2-23; рис. 2-17)

И другие

- L2(PsB-p) = PsB-инфекция кожи, когда PsB – это кожный патоген (PsB-p – это *Str.pyogenes*, *Str.agalactiae* и др.)
- Кожные инфекции, вызванные патогенами, отличными от PsB: *S.aureus* (далее SA), *Malassezia Species* (далее MS), *Candida Albicans* (далее CA) и др. ([Fry 2007b](#))
- ожог, контактный дерматит ([Fry 2007b](#))

Травма L2(IN) является только иницирующим процессом, поскольку, как правило, в самой начальной стадии PLS-пятна обычно устраняется (происходит быстрый переход к фазе N8).

Бактериальный или вирусный L2 может длительно сохраняться в PLS-эпидермисе (фаза N5). Распространение L2 вовне PLS-пятна на окружающую NLS может способствовать расширению этого пятна. Распространение L2 на отдаленную NLS провоцирует появление новых PLS-пятен.

Микробиом нормальной кожи и PLS-микробиом исследовались и сравнивались неоднократно, хорошо известно, что SA, MS и CA в PLS-пятнах обнаруживаются чаще нормы и, как правило, усугубляют такие пятна (Дополнение A7).

Y-модель была конкретизирована и иллюстрирована при L2(IN) - травме и при L2(HPV) – HPV-носительства KC ([Песляк 2012b](#)).

В данной работе YN-модель конкретизируется и иллюстрируется при L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с достаточной представленностью PsB, а также при L2(DEM) - дермальной экспансии комменсального микробиома при недостаточной представленности или отсутствии PsB.

Предположение о том, что L2(DEMP) и L2(DEM) могут быть иницирующими и усугубляющими процессами в рамках YN-модели является гипотезой (Таблица 7, H9-1).

#### ***Подпроцесс L2(DEMP). Дермальная экспансия комменсального микробиома с PsB.***

Краткий обзор публикаций, посвященных микробиому кожи при псориазе и в норме, представлен в Дополнение A7. Информация о представленности родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* собрана (Таблица A10). Каждый из этих двух родов содержит комменсальные виды, а род *Streptococcus* также содержит PsB - виды предполагаемые псориазными (Таблица 6). Причем род *Staphylococcus* хорошо представлен практически на всех локализациях здоровой, препсориазической и псориазической кожи, как в эпидермисе, так и в дерме. А роль кожного комменсала *Staph.epidermidis* в формировании иммунного ответа хорошо известна ([Nguyen 2017](#), [Sabate 2017](#), [Stacy 2019](#)).

Работы ([Nakatsuji 2013](#)) и ([Bay 2020](#)) оценивают концентрацию и состав дермального микробиома в норме. В рамках YN-модели предполагается, что одним из возможных иницирующих и усугубляющих процессов является L2(DEMP) - дермальная экспансия комменсального микробиома с достаточной представленностью PsB.

Достаточная представленность PsB в комменсальном микробиоме во время его дермальной экспансии определяется тем, что TL-Y образуются и привлекаются в дерму из лимфоузлов в достаточном количестве в начале фазы N5. При этом фаза N0 (предварительное Y-примирование препсориазической кожи) может отсутствовать. При L2(DEM) фаза N0 обязательна.

На серии иллюстраций (Рис.А9, Рис.А10, Рис.А11, Рис.А12, Рис.А13, Рис.А16, Рис.А19) развития псориазического пятна присутствуют две группы комменсальных бактерий – PsB (желтые овалы и их фрагменты, в частности рода *Streptococcus*), а также отличные от PsB (синие овалы и их фрагменты, в частности рода *Staphylococcus*).

Хорошо известно, что экспансию комменсального микробиома постоянно сдерживает кожная иммунная система. Это сдерживание обеспечивает постоянно секретируемые антимикробные протеины (AMP). Их секретируют практически почти все клетки кожи. Сдерживание экспансии комменсального микробиома также обеспечивают резидентные фагоциты. В эпидермисе -

эпидермальные дендритные клетки (клетки Лангерганса), в дерме - моноциты, макрофаги и дермальные дендритные клетки ([Kabashima 2016](#), [Kabashima 2019](#)).

Основные AMP, играющие роль в псориазическом воспалении, перечислены (Дополнение A10). Для каждого из AMP указаны секретирующие клетки. Если AMP является одновременно хемокином, то перечислены клетки, которые могут быть привлечены. Также представлена информация по интенсивности секреции AMP в зависимости от локализации (эпидермис, дерма) и состояния кожи (норма, препсориаз, псориаз). Подробнее в описании подпроцесса L3a.

В том случае, если L3r - врожденный ответ с преимущественным участием клеток резидентного происхождения оказывается недостаточным для устранения (сдерживания) L2(DEMP) – происходит интенсификация L3. В результате в кожу привлекаются иммунные клетки крови, в частности нейтрофилы (практически отсутствующие в нормальной коже). И становится возможным подпроцесс L3b – нетоз части нейтрофилов в дерме и эпидермисе.

#### **Подпроцесс L2a(DEMP). Секреция и деградация комменсального микробиома. Образование бактериальных продуктов резидентного происхождения.**

Бактерии комменсального микробиома постоянно образуют бактериальные продукты. Это происходит вследствие их секреции, постоянного самообновления (продукты распада), а также из-за их деградации под воздействием кожной иммунной системы. Помимо LPS, PG, PG-Y, bacDNA среди бактериальных продуктов есть вещества, обладающие хемокиновыми свойствами, а также являющиеся факторами нетоза. Эти вещества секретируются живыми бактериями и содержатся в их продуктах распада или деградации (Дополнение A10, Дополнение A11).

Это PSM-gamma ([Cogen 2010](#)) и GroEL ([Dapunt 2016](#), [Meyle 2012](#)), секретируемые *Staph.epidermidis*. Это перекись водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, секретируемая оральными стрептококками, в частности *Str.mitis*, *Str.oralis*, *Str.sanguinis* и *Str.gordonii* ([Okahashi 2014](#), [Sumioka 2017](#), [Xu 2014](#)). Это FMLP, секретируемый многими бактериями ([Hasler 2016](#), [Lipp 2017](#)) (Таблица 3).

При L2a(DEM) в ассортименте бактериальных продуктов резидентного происхождения отсутствует PG-Y, а среди веществ, провоцирующих нетоз, вероятно нет перекиси водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, секретируемой оральными стрептококками. Впрочем, ее также могут секретировать и другие комменсальные бактерии.

Случаи L2(IN)=LP2(IN) и L2(HPV)=LP2(HPV) подробно рассмотрены в ([Песляк 2012b](#), стр.16).

L2 супрессируется L3.

L2 супрессируется L8b. На схемах не изображено. При L2(DEMP) и L2(DEM) гиперпролиферация кератиноцитов сопровождается снижением концентрации эпидермального комменсального микробиома, а повышенная секреция AMP снижает его концентрацию и в эпидермисе и в дерме.

### **6.5. Процесс L3. Врожденный ответ.**

L3 включает в себя семь подпроцессов (Таблица 1, Таблица 2, Рис.7):

- L3a (L3ar). Секреция хемокинов и AMP.
- L3b. Нетоз нейтрофилов в коже.
- L3c (L3cr). Образование NA-комплексов с LL37. (NA – nucleic acid)
- L3d (L3dr). Эндоцитоз нехозяйского биоматериала. В т.ч. бактериальных продуктов резидентного (при DEMP или DEM) и нерезидентного (от L3b) происхождения. Образование DC-Y, Mo-Y, MF-Y (в фазе N2 только при DEMP).
- L3e (L3er). Воздействие kPAMP. Резидентного (при DEMP или DEM) и нерезидентного (от L3b) происхождения на TLR и NOD рецепторы.
- L3f. Потеря толерантности к kPAMP у DC-Y, Mo-Y и MoDC-Y нерезидентного происхождения, принесших Y-антиген из кровотока (в таблицах и на рисунках отсутствует, поскольку не является обязательным).
- L3g (L3gr). Образование MF, MoDC из Mo, а также MF-Y, MoDC-Y из Mo-Y.



Содержание подпроцессов L3a, L3b, L3c и L3e определяется L2, содержание подпроцессов L3d, L3f, L3g не зависит от L2.

Во время L3 всегда интенсифицируется подпроцесс L1. В рамках YN-модели начало врожденного ответа разделено. Предполагается, что во время фазы N2 врожденный ответ происходит преимущественно с участием клеток резидентного происхождения (обозначается как L3r). Если L3r оказывается недостаточно для устранения (сдерживания) L2, то начинается фаза N3. Во время которой врожденный ответ реализуется с участием клеток резидентного и нерезидентного происхождения (обозначается как L3).

Если и этого оказывается недостаточно для устранения (сдерживания) L2, то срабатывает L4 (фаза N4), который стимулирует начало L6, L7 и L8.

В рамках L3 происходит привлечение PDC из кровотока, без которых L4 невозможен. Также из кровотока привлекаются и другие иммунциты, ассортимент которых зависит от конкретного L2.

L3r (в составе L3ar, L3dr, L3er и L3gr) действует во время гомеостаза (фаза N1), а также во время фазы N2. Во время фазы N2 при L2(DEM) и L2(DEMP) дополнительно действует L3сг.

Полностью L3 начинает действовать во время фазы N3 и продолжается во время фаз N4, N5 и N8 (Таблица 1).

Случаи L3(IN)=LP3(IN) и L3(HPV)=LP3(HPV) подробно рассмотрены в ([Песляк 2012b](#), стр.18).

Далее дано подробное описание всех подпроцессов L3(DEMP) - врожденного ответа после дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB.

Для подпроцессов также указаны отличия L3(DEM) от L3(DEMP), если они есть.

### ***Подпроцесс L3a. Секреция хемокинов и AMP.***

Секреция хемокинов и AMP имеет место во всех фазах развития псориазического пятна. Отличия заключаются в интенсивности и ассортименте секреции ([Bierkarre 2016](#), [Gilliet 2015](#), [Patra 2018](#)).

Во время фаз N1 и N2 врожденный ответ осуществляется преимущественно с участием клеток имеющих резидентное происхождение. Это означает, что секреция хемокинов и AMP с хемокиновыми свойствами, являющихся лигандами хемокиновых рецепторов иммунцитов крови (в частности нейтрофилов крови) минимальна. Именно поэтому привлечение в кожу нейтрофилов крови во время гомеостаза (фаза N1), а также во время фазы N2 несущественно (поэтому на Рис.А9 и Рис.А10 – они не изображены).

Ключевым звеном инициации и развития псориазического пятна в YN-модели при L2(DEMP) или L2(DEM) предполагаются комменсальные бактерии (а также их бактериальные продукты) и нейтрофилы крови. Поэтому в Дополнениях собрана максимально подробная информация обо всех бактериальных продуктах и AMP с хемокиновыми свойствами, которые причастны к трафику нейтрофилов (и других иммунцитов) при псориазе (Дополнение А10).

Там же перечислены все известные лиганды бактериальных продуктов и AMP с хемокиновыми свойствами. Эти лиганды - хемокиновые рецепторы, причастные к трафику нейтрофилов и PDC при псориазе (Дополнение А11). В этой же таблице дана информация о значениях максимального аффинитета между агонистами.

Еще одна таблица (с комментариями) содержит подробную информацию о хемокинах и их лигандах – хемокиновых рецепторах, причастных к трафику нейтрофилов при псориазе (Дополнение А12).

Во время гомеостаза (фаза N1 – общая для всех L2, Рис.А9) в ответ на обычную концентрацию кожного комменсального микробиома (как в эпидермисе, так и в дерме) происходит слабая секреция хемокинов (CCL2 и др.), AMP (лизозим и RNase7), а также AMP с хемокиновыми свойствами (LCN2, LL37, HBD2, HBD3, хемерин, S100A7, S100A8, S100A9). Секреция осуществляется преимущественно кератиноцитами и фибробластами. Интенсивность и ассортимент секреции AMP, а также воздействие резидентных фагоцитов сдерживает дермальную экспансию комменсального микробиома. Попытки дермальной экспансии также зависят от состава микробиома, инвазивности отдельных бактерий, входящих в его состав. Если такой гомеостаз нарушается, то происходит переход к фазе N2. Одной из причин этого может быть недостаточная бактерицидность AMP и AMP с хемокиновыми свойствами против комменсального микробиома, например, против рода *Streptococcus* ([Uuhara 2005](#)).

Во время начальной реакции кожи на L2(DEMP) (фаза N2, Рис.А10) происходит интенсификация секреции перечисленных выше хемокинов и AMP. Эта интенсификация первоначально происходит в рамках L3r(DEMP) – врожденного ответа преимущественно с участием клеток резидентного происхождения (L3ar, L3dr и L3gr).

При воздействии AMP на бактерии комменсального микробиома происходит их деградация и, в частности, образуются бактериальные продукты LPS, PG, PG-Y, bacDNA, FMLP, PSM (подпроцесс L2a(DEMP)).

При недостаточности L3r(DEMP) для сдерживания и прекращения L2(DEMP) происходит переход к фазе N3. Т.е. L3r(DEMP) переходит в L3(DEMP) – врожденный ответ с участием клеток как резидентного, так и нерезидентного происхождения. Это происходит из-за интенсивной секреции AMP с хемокиновыми свойствами, а также образования бактериальных продуктов с хемокиновыми свойствами FMLP, PSM. В первую очередь лигандных к рецепторам нейтрофилов CCR2, CCR6, FPR1, FPR2, RAGE (Дополнение А11).

Во время фазы N3 происходит расширение спектра и интенсификация секреции хемокинов CCL2, CCL20, CXCL8, CX3CL1 и др. (Рис.А11). А также интенсивная секреция других хемокинов, лигандных к рецепторам нейтрофилов CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1, CXCR2, CXCR4, CXCR6 (Дополнение А12).

Продолжают активно секретироваться AMP (лизозим и RNase7), а также AMP с хемокиновыми свойствами (LCN2, LL37, HBD2, HBD3, хемерин, S100A7, S100A8, S100A9).

В результате деградации бактерий продолжают образовываться бактериальные продукты, в том числе обладающие хемокиновыми свойствами FMLP, PSM.

По мере подавления L2(DEMP) (фазы N4 и N5) происходит сокращение образующихся бактериальных продуктов (Рис.А12, Рис.А13). Их образование практически полностью прекращается при завершении L2(DEMP) во время фаз N6, N7 и N8 (Рис.А14, Рис.А15, Рис.А16).

Во время фаз N3, N4, N5 и N8 активную секрецию хемокинов и AMP с хемокиновыми свойствами также выполняют иммунциты, в том числе привлеченные из кровотока, таким образом, происходит самоусиление их трафика. Аналогичную секрецию осуществляют кератиноциты (Furie 2020), в первую очередь под воздействием IL17A.

Хемокины и AMP с хемокиновыми свойствами в высокой концентрации присутствуют в препсориатической и псориатической коже, а также попадают в системный кровоток. Именно это способствует привлечению к месту воспаления (препсориатического, а затем псориатического) иммунцитов крови, в том числе нейтрофилов крови.

Интенсивная секреция AMP может быть генетически обусловлена. Например, показано, что вероятность проявления псориаза выше в том случае, если число копий гена, ответственного за секрецию HBD2, превышает 2 (оно может достигать 7) (Hollox 2008, Machado 2015, Singh 2019, Stuart 2012).

Источники информации о секреции хемокинов и AMP и ее интенсивности в норме, препсориатической и псориатической коже перечислены в примечаниях и комментариях к таблицам (Дополнение А10, Дополнение А11, Дополнение А12). Информация о локализации секреции AMP и ее интенсивности (эпидермис, дерма) в основном подтверждена источниками (Дополнение А10, Bierkarre 2016, Chimenti 2016, Fuentes-Duculan 2017, Gudjonsson 2009, Harder 2010, Kim 2014, Lande 2015, Ong 2002, Park 2009, Patra 2018), но частично является предположительной.

Подпроцесс L3a начинается в рамках L3(DEMP) – врожденного ответа, а после инициации PLS-воспаления поддерживается внутри порочного цикла В (Рис.7, Рис.8).

L3a зависит от L2a(DEMP) или L2(DEM). Ассортимент и концентрация хемокинов и AMP, секретлируемых клетками кожи определяется ассортиментом и концентрацией бактериальных продуктов.

L3a зависит от L3e. Взаимодействие с PAMP влечет интенсивную секрецию хемокинов и AMP.

### **Подпроцесс L3b. Нетоз нейтрофилов в коже.**

После привлечения в кожу нейтрофилы могут претерпевать апоптоз, а апоптозные тела эндоцитируются другими фагоцитами (Greenlee-Wacker 2016, Soehnlein 2010). Склонность нейтрофилов к апоптозу, в частности, определяется концентрациями TNF-alpha, IFN-gamma и GM-CSF (van den Berg 2001, Soehnlein 2010). Как именно окончат свое существование нейтрофилы в коже (апоптозом или нетозом) зависит от развития воспалительного процесса. Преимущественный апоптоз и последующий эндоцитоз (эффероцитоз) продуктов апоптоза другими фагоцитами, как правило, означает завершение воспалительного процесса (Malachowa 2016, Soehnlein 2010, Schuster 2013). Макрофаги, осуществляющие эндоцитоз продуктов апоптоза, секретируют противовоспалительные цитокины TGF-beta, IL10, и PGE-2 (Wang 2014). Дендритные клетки, осуществляющие эндоцитоз продуктов апоптоза, приостанавливают свое созревание, т.е. способность превратится в mDC (зрелые DC) и презентировать антигены (Schuster 2013). Хемокиновый рецептор CCR5 экспрессируется только на апоптозных телах нейтрофилов. Одной из целей такой экспрессии является привлечение и связывание хемокинов CCL2, CCL3, CCL5, что способствует снижению привлечения к месту воспаления новых нейтрофилов и завершению воспалительного процесса (Soehnlein 2010).

Нетоз же происходит преимущественно в воспалительном окружении и продукты нетоза способствуют усилению воспалительного процесса (Sangaletti 2012). Можно предположить, что в псориазическом пятне, стабильном или растущем, нейтрофилы преимущественно оканчивают существование нетозом. И только в случае ремиссии пятна они преимущественно оканчивают существование апоптозом. Ремиссия псориазического пятна и его превращение в нормальную кожу приводит к почти полному исчезновению в ней нейтрофилов, ибо ранее поступившие из кровотока претерпели нетоз или апоптоз, а поступление новых нейтрофилов из кровотока почти прекращается.

В активном псориазическом пятне многие нейтрофилы претерпевают нетоз, нетозные продукты активно влияют на кожную иммунную систему (Hu 2016, fig.4; Lin 2011, fig.3; Pinegin 2015, Skrzeczynska-Moncznik 2012). В порочный цикл нетоз включили авторы следующих моделей патогенеза (FM-модель, Рис.А2, Delgado-Rizo 2017), (SE-модель, Рис.А3, Schon 2018) и (WG-модель, Рис.А4, Shao 2019), (CH-модель, Chiang 2019) (Таблица 5).

В WG-модели предполагается, что патогенез псориаза происходит в рамках только врожденного ответа. Авторы показали, что во-первых псориазические нейтрофилы крови активированы (находятся в преднетозном состоянии). Во-вторых, что нетозные продукты (образующиеся вследствие нетоза псориазических нейтрофилов крови) стимулируют кератиноциты, которые в результате секретируют воспалительные цитокины и хемокины, включая LCN2, IL36gamma, CXCL8 и CXCL1. А цитокин IL36gamma (через рецептор IL36R) индуцирует повышенную экспрессию TLR4 у кератиноцитов (Madonna 2019). Авторы WG-модели показали, что нетозные продукты псориазических нейтрофилов крови в совокупности воздействуют на кератиноциты через рецептор TLR4, что вызывает через MyD88 и активацию NF-карраВ и индуцирует производство и секрецию LCN2 и IL36gamma. В результате повышенный уровень LCN2 способствует привлечению новых нейтрофилов крови и их нетозу, создавая таким образом порочный круг (Shao 2016, Shao 2019).

С применением техники Nano-LC/MALDI-MS (Capitalbio Technology Corporation) был определен спектр нетозных протеинов, образующихся при нетозе псориазических нейтрофилов крови (Shao 2019, Supplemental table 1). Затем проверялось воздействие на рецептор TLR4 кератиноцитов протеинов S100A9, S100A8, LCN2, HSP70, во-первых, обнаруженных с высоким покрытием в этом спектре, а во-вторых, поскольку в нескольких источниках их воздействие на TLR4 обнаруживалось. Однако ни один из этих протеинов не показал какого-либо воздействия на секрецию LCN2 и IL36gamma, сравнимого с тем, которое оказывают нетозные продукты в целом (Shao 2019, fig.3C и fig.3D).

Отметим, что в спектре обнаруженных нетозных протеинов нет LL37 (MW 4,5 kDa), NE (MW 28,5 kDa) и SLPI (MW 11,7 kDa), что говорит о его неполноте. Также там нет LPS (MW ~10 kDa) и липида А (MW ~1,8 kDa), которые могут быть среди нетозных продуктов согласно YN-модели и результатам работ (Гараева 2005, Гараева 2007). Возможно во время предподготовки нетозных продуктов к определению спектра свободные hDNA (хозяйская DNA), hRNA (хозяйская RNA) и LPS связали все LL37 (а также NE и SLPI) и образовали комплексы (Scott 2011, Skrzeczynska-Moncznik 2012), которые не были идентифицированы?

А тот факт, что нетозные продукты псориазических нейтрофилов крови активно воздействуют на кератиноциты через рецептор TLR4 можно считать доказательством присутствия в этих

нетозных продуктах LPS и/или его TLR4-активных фрагментов, эндоцитированных нейтрофилами в кровотоке (SPN8).

Наиболее подробно возможная роль нетоза в псориатическом воспалении проанализирована в обзорной работе (Pinegin 2015). Во-первых, это участие продуктов нетоза (LL37, NE – нейтрофильная эластаза и др.) в формировании комплексов с hDNA (воздействуют на PDC через TLR9) и с hRNA (воздействуют на DC через TLR7 и TLR8). Во-вторых, это стимуляция секреции провоспалительных цитокинов (IL17 и др.) и, в-третьих, это образование нетозных продуктов, которые могут стать аутоантигенами.

В работе (Herster 2020) комплексам hRNA-LL37 предложена роль самоусиления процессов привлечения нейтрофилов в псориатическую кожу, секреции хемокинов и цитокинов и, собственно, нетоза. Впервые показано, что в продуктах нетоза содержится hRNA. Также показано, что LL37, который, во-первых, активно секретируется нейтрофилами, а, во-вторых, содержится в продуктах нетоза, образует с потерянной во время нетоза hRNA комплексы. Также показано, что только эти комплексы (а не hRNA или LL37 отдельно) могут воздействовать на нейтрофилы через эндосомальный рецептор TLR8. Также показана колокализация NE (нейтрофильной эластазы), hRNA и LL37 в псориатической коже. Авторы работы предположили, что нетоз может быть самоусиливающим фактором псориатического высыпания.

Роль нетоза в патогенезе различных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ANCA-васкулит, артериальный и венозный тромбоз, фиброз легких, псориаз, подагра) систематизирована в работе (Mitsios 2017, fig.1 и 2). Предложена двухфакторная схема роли нетоза в патогенезе этих заболеваний. Первый фактор (hit trigger) – это условия, при которых внутри нейтрофилов оказываются (формируются) протеины, провоцирующие конкретное заболевание, второй фактор (hit trigger) – это условия, при которых происходит нетоз, сопровождающийся выбросом этих протеинов. Авторы этой работы предложили новый термин «нетопатия» для обозначения заболеваний, в патогенезе которых нетоз играет ключевую роль.

В рамках YN-модели нетоз нейтрофилов в коже обусловлен, во-первых, хронической кРАМР-нагрузкой на эти нейтрофилы в кровотоке до их привлечения в псориатическую кожу. Эта нагрузка делает часть из них кРАМР-носителями и приводит в активированное (преднетозное) состояние. Причем часть нейтрофилов претерпевают нетоз непосредственно в кровотоке (Hu 2016, fig.1 и 3; Lin 2011, fig.4; Shao 2019, fig.1; Teague 2019). Во-вторых, нетоз в коже определяется условиями, в которых оказываются нейтрофилы крови (часть из которых уже в преднетозном состоянии) в препсориатической и псориатической коже (Таблица 3).

Нетоз части нейтрофилов в коже начинается во время фазы N3 (Рис.А11) и интенсивно продолжается во время всех последующих фаз N4, N5, N8 (Рис.А12, Рис.А13, Рис.А16, Таблица 1).

При L2(DEMP) и L2(DEM) основной причиной нетоза во время фаз N3 и N4 являются вещества, секретируемые бактериями комменсального микробиома. Это PSM-gamma (Cogen 2010) и GroEL (Dapunt 2016, Meyle 2012), секретируемые Staph.epidermidis. Это перекись водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, секретируемая оральными стрептококками, в частности Str.mitis, Str.oralis, Str.sanguinis и Str.gordonii (Okahashi 2014, Sumioka 2017, Xu 2014) (при L2(DEMP)). Это FMLP, секретируемый многими бактериями (Hasler 2016, Lipp 2017).

По мере того, как бактерии комменсального микробиома деградируются, во внеклеточном пространстве образуются LPS и PG, которые также могут провоцировать нетоз.

Бактериальные продукты провоцируют нетоз в воспаленной дерме до тех пор, имеет место дермальная экспансия комменсального микробиома. По мере подавления этой экспансии (под воздействием роста концентрации AMP и фагоцитов) – роль бактериальных продуктов резидентного происхождения как провокаторов нетоза в дерме сокращается. В частности во время фазы N8 (когда процесс L2 полностью прекратился) причиной нетоза преимущественно будут другие факторы.

Это цитокины CXCL8, IL18, IL1beta (Delgado-Rizo 2017, Grayson 2016, Hasler 2016, Ortman 2018), комплексы hRNA-LL37 (Herster 2020), а также тромбоциты (Grayson 2016, Herster 2019, Papayannopoulos 2018, Pinegin 2015, Schon 2018). Подробный перечень факторов нетоза (реальных и предполагаемых), а также информация об их присутствии в препсориатической и псориатической коже представлен (Таблица 3).

Во время нетоза Neu и Neu-Y во внеклеточное пространство выбрасываются NET (нетозные продукты), в т.ч. недеградированные кРАМР (LPS, PG, PG-Y и bacDNA) нерезидентного происхождения. Эти протеины (наряду с другими веществами) эндоцитируются фагоцитами (подпроцесс L3d).

В рамках YN-модели предположение о том, что во время нетоза во внеклеточное пространство (эпидермиса и дермы) могут быть выброшены недеградированные кРАМР (LPS, PG, PG-Y и bacDNA) является гипотезой (Таблица 7, H12).

Подпроцесс L3b начинается в рамках L3, а после инициации PLS-воспаления поддерживается внутри порочного цикла В (Рис.7).

Neu и Neu-Y, находясь в провоспалительном окружении, секретируют цитокины TNF-alpha, IL17 и IL22 (Lin 2011, Pinegin 2015, Reich 2015, Schon 2018). Такая секреция происходит независимо от нетоза. Но эти цитокины могут содержаться и в нетозных продуктах.

L3b зависит от SPPN. Если SPPN прекратится, то, во-первых, нейтрофилы крови не будут находиться в преднетозном состоянии, а во-вторых, в них не будет эндоцитированных в крови кРАМР, в т.ч. PG-Y.

L3b зависит от L1a. Если не будет достаточного привлечения из кровотока в кожу нейтрофилов, то меньшее их число будет претерпевать нетоз.

L3b зависит от L2a(DEMP) или L2a(DEM). Интенсивность нетоза определяется бактериальными продуктами, являющимися факторами нетоза.

L3b зависит от L3a. Некоторые из хемокинов и/или AMP (например, CXCL8, LCN2, LL37 и др.) являются факторами провоцирующими нетоз (Таблица 3).

L3b зависит от L3c. В работе (Herster 2020) предложена модель патогенеза, в которой комплексы hRNA-LL37 являются факторами нетоза и тем самым способствуют его самоусилению. В других источниках о такой возможности не упоминается. Эта зависимость предположительна.

### **Подпроцесс L3c. Образование NA-комплексов с LL37.**

LL37 является уникальным протеином, обладающим плейотропными свойствами (Chieosilatham 2018, Kahlenberg 2013). Помимо того, что LL37 является AMP с хемокиновыми свойствами, способствовать нетозу (Neumann 2014), связывать LPS и предотвращать его воздействие на рецептор TLR4 (Chieosilatham 2018, Scott 2011), он также способен связывать нуклеиновые кислоты (NA – nucleic acids) и образовывать с ними комплексы. В частности с bacDNA (Duan 2018), а также с hDNA и hRNA (Ganguly 2009, Lande 2015, Pinegin 2015).

Начиная с фазы N2 имеет место секреция LL37 кератиноцитами. В результате при L2(DEMP) или L2(DEM) во время фазы N2 образуются комплексы bacDNA-LL37, компоненты которых имеют резидентное происхождение.

Начиная с фазы N3 добавляется секреция LL37 нейтрофилами (Fuentes-Duculan 2017), а вследствие нетоза некоторых нейтрофилов (L3b) во внеклеточном пространстве оказываются LL37, hDNA и hRNA. При взаимодействии LL37 с hDNA и hRNA образуются комплексы hDNA-LL37 и hRNA-LL37.

Среди нетозных продуктов имеет место наличие кРАМР, ранее эндоцитированных в кровотоке, и, в частности, bacDNA. В результате начиная с фазы N3 образуются комплексы bacDNA-LL37, компонента которых имеет нерезидентное происхождение.

Именно в виде NA-комплексов с LL37 (bacDNA-LL37, hDNA-LL37, hRNA-LL37) плазмцитоподобные дендритные клетки PDC эндоцитируют и доставляют bacDNA, hDNA или hRNA к эндосомальным TLR9 для взаимодействия (Panda 2017).

Отметим также, что такие AMP, как HBD2, HBD3 и лизозим способствуют формированию комплексов с hDNA-LL37, а также участвуют в стимулировании PDC к секреции IFN-alpha (Lande 2015).

Процесс L4 (фаза N4) начинается, когда PDC эндоцитируют NA-комплексы с LL37 (взаимодействующие с эндосомальным TLR9) и начинают активно секретировать IFN-alpha.

Комплексы hRNA-LL37 также способствуют созреванию DC (L6b) (Ganguly 2009).

В ранних моделях патогенеза: N-модель (Perera 2012), GK-модель (Guttman-Yassky 2011) и GKН-модели (Lowes 2014, Hawkes 2017), TC-модель (Tonel 2009), GL-модель (Ganguly 2009, Gilliet 2008, Gilliet 2015), AL-модель (Albanesi 2018) основным источником hDNA и hRNA являлись поврежденные в результате травмы кератиноциты.

В Y-модели травмированные кератиноциты также были одним из двух возможных источников hDNA и hRNA (L3c(IN)=LP3.1(IN), Песляк 2012b, стр.19).

Однако в более новых моделях патогенеза: FM-модель (Delgado-Rizo 2017) и GLD-модели (Di Domizio 2019) основным источником hDNA и hRNA в препсориазической и псориазической коже рассматриваются претерпевающие нетоз нейтрофилы (Таблица 5).

В YN-модели претерпевающие нетоз нейтрофилы (L3b) рассматриваются как один из основных источников hDNA и hRNA. Что не исключает дополнительные источники hDNA и hRNA (например, от тучных клеток, претерпевающих саморазрушение (Lin 2011) или травмированных кератиноцитов).

Именно поэтому при L3(DEMP) и L3(DEM) подпроцесс L3c активизируется начиная с фазы N3, т.е. с момента привлечения нейтрофилов в кожу и нетоза некоторых из них.

При L2(IN) и L2(HPV) (травме и HPV-носителе КС) источником hDNA и hRNA являются поврежденные кератиноциты. А при L2(HPV) при деградации вируса образуется CpG и дополнительно формируются комплексы CpG-LL37, обладающие аналогичным влиянием на PDC.

Случаи L2(IN) и L3c(IN)=LP3.1(IN), а также L2(HPV) и L3c(HPV)=LP3.1(HPV) рассмотрены в (Песляк 2012b, стр.19).

L3c зависит от L2a(DEMP) или L2(DEM). Поскольку bacDNA образуется при деградации комменсального микробиома. Именно этим определяется возможность подпроцесса L3c в время фазы N2.

L3c зависит от L3a. Интенсивность образования комплексов зависит от интенсивности секреции LL37.

L3c зависит от L3b. Интенсивность образования комплексов зависит от интенсивности нетоза, во время которого во внеклеточном пространстве оказываются hDNA и hRNA.

***Подпроцесс L3d. Эндцитоз нехозяйского биоматериала. В т.ч. бактериальных продуктов резидентного (при DEMP или DEM) и нерезидентного (от L3b) происхождения. Образование DC-Y, Mo-Y, MF-Y.***

Во время фазы N1 (гомеостаз) в дерме происходит эндцитоз нехозяйского биоматериала, в т.ч. бактериальных продуктов в небольших количествах.

При L2(DEMP) или L2(DEM) с фазы N2 начинается интенсивный эндцитоз бактериальных продуктов резидентного происхождения, в т.ч. недеградированных LPS, PG, PG-Y (при DEMP) и bacDNA.

Продукты нетоза NET, включающие бактериальные продукты нерезидентного происхождения (в т.ч. недеградированные LPS, PG, PG-Y и bacDNA) появляются начиная с фазы N3.

При L2(DEMP) образование DC-Y, Mo-Y и MF-Y происходит начиная с фазы N2 (Таблица 1). Во время этой фазы Y-антиген имеет только резидентное происхождение.

Начиная с фазы N3 происходит эндцитоз бактериальных продуктов как резидентного происхождения (при DEMP или DEM) так и нерезидентного (от L3b) происхождения.

На Рис.А18 изображены условные концентрации эндцитируемых Y-антигенов резидентного (желтый график) и нерезидентного (красный график) происхождения во время пофазного развития псориазического пятна при L3d(DEMP).

Начиная с фазы N2 основным источником Y-антигена является PG-Y, образующийся во время деградации PsB (подпроцесс L2a(DEMP)). Начиная с фазы N3 появляется дополнительный источник Y-антигена – это недеградированные продукты нетоза Neu-Y. По мере подавления L2(DEMP) концентрация Y-антигена резидентного происхождения снижается и во время фазы N8 практически обнуляется. Одновременно концентрация Y-антигена нерезидентного происхождения растет, поскольку усиливается привлечение нейтрофилов крови и часть из них (в том числе Neu-Y) постоянно претерпевает нетоз.

Продукты нетоза NET активно влияют на другие клетки, но также эндоцитируются фагоцитами кожи (Grayson 2016, Schuster 2013, Soehnlein 2010, Wang 2014). Эндоцитоз осуществляют другие нейтрофилы, макрофаги, моноциты и дендритные клетки кожи. Когда эндоцитоз осуществляют моноциты Mo (имеющие потенциал трансформироваться в дендритные клетки MoDC) и дендритные клетки DC и, если в эндоцитированном материале сохранились недеградированные антигены (в частности PG-Y), то образуются Mo-Y и DC-Y.

Далее возможна трансформация Mo-Y в MoDC-Y (L3g), а затем трансформация DC-Y и MoDC-Y в зрелые дендритные клетки mDC-Y (L6b). В результате становится возможна презентация Y-антигенов эффекторным лимфоцитам TL-Y (Рис.6, Рис.7).

Фагоциты (моноциты и дендритные клетки), эндоцитирующие продукты апоптоза нейтрофилов, могут захватывать даже живые внутриклеточные бактерии, потерянные нейтрофилами (Karaji 2017, McCracken 2014, Schuster 2013). И таким образом оказаться зараженными.

Взаимодействие дендритных клеток с продуктами апоптоза изучается достаточно давно. Показано, что они в состоянии осуществить процессинг и презентацию антигенов, которые были эндоцитированы вместе с продуктами апоптоза (Nauseef 2013, Schuster 2013).

Было выполнено сравнение этих процессов на примере ANCA-вакулитов, когда аутоантитела образуются к протеинам PR3 или MPO, являющимися продуктами апоптоза и нетоза нейтрофилов. Показано, что эти протеины гораздо в большей степени сохраняют свои аутоантигенные свойства во время нетоза. Образование аутоантител происходит с активным участием дендритных клеток, которые эндоцитируют продукты нетоза, а затем процессируют и презентуют содержащиеся в них аутоантигены (Sangaletti 2012, видео эндоцитоза).

С учетом вышеперечисленной информации эндоцитоз моноцитами и дендритными клетками потерянных во время нетоза недеградированных бактериальных продуктов в псориатической коже представляется вполне возможным. А последующий процессинг и презентация, содержащихся в них Y-антигенов, являются их прямой обязанностью (моноциты Mo-Y осуществляют это после трансформации в дендритные клетки MoDC-Y).

Подпроцесс L3dг имеет место при гомеостазе, активизируется вследствие начала L3г (врожденного ответа с участием преимущественно клеток резидентного происхождения), а после инициации PLS-воспаления (как L3д) поддерживается внутри порочного цикла В (Рис.7).

При L2(DEM) среди бактериальных продуктов резидентного происхождения нет Y-антигена. Поэтому образование DC-Y, Mo-Y и MF-Y начинается только с фазы N3 и весь Y-антиген имеет нерезидентное происхождение. Это основное отличие L3д(DEM) от L3д(DEMP).

В рамках YN-модели предположение о том, Mo и DC эндоцитируют в препсориатической и псориатической коже нетозные продукты, содержащие недеградированные Y-антигены, является гипотезой (Таблица 7, Н13).

L3д зависит от L2(DEMP) или L2(DEM). Эндоцитоз нехозяйского биоматериала зависит от интенсивности дермальной экспансии комменсального микробиома.

L3д зависит от L3б. Интенсивность эндоцитоза нетозных продуктов зависит от интенсивности нетоза.

L3д зависит от L3е. Эндоцитоз стимулируется взаимодействием с kPAMP. Для внутриклеточных рецепторов, таких как TLR9 и NOD2, эндоцитоз kPAMP предшествует взаимодействию.

### ***Подпроцесс L3е. Воздействие kPAMP.***

kPAMP в рамках YN-модели это LPS, PG (в т.ч. PG-Y) и bacDNA.

bacDNA в норме, в препсориатической и псориатической коже присутствует и в эпидермисе и дерме (Дополнение А7). А поскольку в состав комменсального микробиома входят и Gram(-) и Gram(+) бактерии, то при их деградации постоянно образуются LPS и PG (Baker 2006a, Baker 2006b).

Благодаря этому во время фазы N1 (гомеостаз) в коже всегда есть kPAMP резидентного происхождения (преимущественно в эпидермисе). Во время дермальной экспансии комменсального микробиома (L2(DEMP) или L2(DEM)) начинается интенсивное образование kPAMP не только в эпидермисе, но в дерме (фаза N2 и далее). Т.е. во время фаз N1 и N2 на TLR и NOD рецепторы клеток кожи воздействуют kPAMP только резидентного происхождения.

Продукты нетоза NET, включающие кРАМР нерезидентного происхождения, появляются начиная с фазы N3. Тем самым, начиная с фазы N3, на TLR и NOD рецепторы воздействуют кРАМР как резидентного происхождения (при DEMF или DEM) так и нерезидентного (от L3b) происхождения. После устранения L2(DEMF) или L2(DEM) происходит завершение фазы N5 и, как следствие, в дерме практически исчезают кРАМР резидентного происхождения. Т.е. во время фазы N8 на TLR и NOD рецепторы клеток дермы воздействуют кРАМР только нерезидентного (от L3b) происхождения.

Основной рецептор для LPS является TLR4 (мембранный и эндосомальный). Недавно в работе (Shao 2019) было показано, что нетозные продукты псориазных нейтрофилов крови активно взаимодействуют с рецептором TLR4 кератиноцитов, что является косвенным подтверждением наличия среди нетозных продуктов недеградированных фрагментов LPS.

Основными рецепторами для PG являются TLR2 (мембранный и эндосомальный), а также внутриклеточный NOD1 (для DAP = D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid) и внутриклеточный NOD2 (для MDP = мурамилдипептида) (Fukui 2016a, Kim 2010, Pashenkov 2018). Для bacDNA и CpG основным рецептором является эндосомальный TLR9. Экспрессия всех этих рецепторов увеличивается по мере роста концентрации соответствующих кРАМР. Таким образом, можно косвенно оценивать их концентрацию.

В работе (Baker 2003) была исследована экспрессия TLR1, TLR2 и TLR5 в норме и при псориазе. Только для TLR2 было обнаружено существенное превышение экспрессии над нормой (преимущественно в эпидермисе). В работе (Begon 2007) была исследована экспрессия TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR9 в норме и при псориазе. Только для TLR2 было обнаружено существенное превышение экспрессии над нормой (преимущественно в эпидермисе). В работе (Охлопков 2012) была исследована экспрессия TLR2 и TLR4 в норме и при псориазе. Показано, что их экспрессия имеет место только в эпидермисе. В работе (Tervaniemi 2016) была исследована экспрессия NOD2 в норме (HS), NLS и PLS. Была обнаружена повышенная экспрессия (PLS > NLS > HS). Как в эпидермисе (преимущественно в кератиноцитах), так и в дерме.

В работе (Morizane 2012b) была исследована экспрессия TLR9 в норме и при псориазе. Было показано, что внутриклеточная экспрессия TLR9 у кератиноцитов возрастает под воздействием LL37. В работе (Степаненко 2015) была исследована экспрессия TLR9 в норме и при псориазе. Показано, что максимальная эндосомальная экспрессия TLR9 имеет место при псориазе в базальном и шиповатом слое эпидермиса, а также у дермальных моноцитов и макрофагов. В обзорной работе (Sun 2019) подробно описаны механизмы сигнализации и реакции клеток кожи при воздействии PAMP на TLR рецепторы. В том числе при atopическом дерматите и псориазе. Перечислены возможности терапевтического воздействия на экспрессию TLR рецепторов (в частности TLR2, TLR4 и TLR9) для достижения ремиссии.

L3e зависит от L3b. Концентрация кРАМР в коже в частности зависит от интенсивности нетоза, во время которого во внеклеточном пространстве оказываются кРАМР нерезидентного происхождения.

### ***Подпроцесс L3f. Потеря толерантности к кРАМР у DC-Y, Мо-Y и МоDC-Y нерезидентного происхождения, принесших Y-антиген из кровотока.***

В YN-модели этот подпроцесс возможен, но не является обязательным. Подробно описан в Y-модели (как LP6.1).

### ***Подпроцесс L3g. Образование MF, МоDC из Мо и образование MF-Y, МоDC-Y из Мо-Y.***

Во время этого подпроцесса происходит трансформация Мо в MF и МоDC (во всех фазах), а также Мо-Y в MF-Y и МоDC-Y (при L2(DEMF) начиная с фазы N2, в остальных случаях - с фазы N3).

Образование MF происходит постоянно – со слабой интенсивностью во время фаз N1 и N2, со средней интенсивностью во время фазы N3 и с высокой интенсивностью во время фаз N4, N5 и N8 (Таблица 1).

Активное образование МоDC начинается во время фазы N4, под воздействием IFN-alpha и TNF-alpha, которые секретируются PDC во время L4. Наличие PAMP (снаружи или внутри) Мо активирует их трансформацию в МоDC. Активность этих преобразований в последующих фазах N5 и N8 зависит от интенсивности L8.



Mo (MF) эндоцитируют и/или контактируют с L2-контентом, активизируются и секретируют TNF-alpha, IL1beta, IL12 и IL20 (Clark 2006b, Fuentes-Duculan 2010, Wang 2006).

L3g зависит от L2a(DEMP). Интенсивность образования MF-Y и MoDC-Y зависит от концентрации PG-Y в бактериальных продуктах.

L3g зависит от L3b. Образование MF-Y, MoDC-Y зависит от интенсивности нетоза, во время которого во внеклеточном пространстве оказывается Y-антиген нерезидентного происхождения.

L3g зависит от L3e. Взаимодействие с kPAMP стимулирует образование MF и MoDC.

L3 зависит от L1a. Интенсивность L3 начиная с фазы N3 определяют нерезидентные иммунциты. Чем больше Neu и Neu-Y поступают в кожу, тем больше образуется нетозных продуктов. Чем больше Mo и DC поступает в кожу, тем больше их может участвовать в эндоцитозе нетозных продуктов и последующих преобразованиях. При воспалении большая часть дермальных MF, Mo и DC происходит от привлеченных из кровотока Mo и DC.

L3 в целом инициируется и поддерживается L2.

L3 зависит от L8. Врожденный и приобретенный ответы усиливают друг друга.

## **6.6. Процесс L4. Триггер приобретенного ответа.**

Активная пикообразная секреция IFN-alpha, выполняемая PDC, является сигналом, формируемым вследствие врожденного ответа L3, который оказывается неспособным устранить L2. Именно этот триггерный сигнал обеспечивает активное начало приобретенного ответа (Chiricozzi 2018, Di Meglio 2017, Reizis 2019, Wang 2020, Zhang 2005).

Этот триггер срабатывает, если интенсивность процесса L2 сочетается с недостаточностью процесса L3.

Начало процесса L4 определяет завершение фазы N3 и начало краткосрочной фазы N4. Эта краткосрочная фаза N4 завершается с моментом начала фазы N5, а именно с началом L8.

Главную роль для перехода к фазе N4 играют те протеины, которые образуются (FMLP) или секретируются (хемерин) в NLS-дерме и являются хемокинами для PDC (Дополнение A10), а также LL37, с которым образуются NA-комплексы (L3c).

L4 имеет ограниченную длительность, инициирует и поддерживает L6 до тех пор пока эту поддержку не обеспечит L8 (Рис.7, штрих-пунктир). При этом интенсивный L8 супрессирует L4 (Таблица 1, Рис.7, Рис.8).

PDC вырабатывают и секретируют большое количество IFN-alpha пикообразно приблизительно за 7 дней до проявления точечного псориазического пятна. Впервые это было доказано при проведении экспериментов с NLS-трансплантами на AGR129-мышях (Nestle 2005a).

Большинство моделей патогенеза псориаза в качестве обязательной компоненты, включают дермальные PDC, которые под воздействием комплексов hDNA-LL37 транзитно и активно секретируют IFN-alpha перед возникновением пятна (Таблица 5).

Когда PLS-пятно уже началось, уровень IFN-alpha постепенно снижается до нормы (L4 затихает). Поэтому только в острых (но не в хронических) пятнах определяется высокий уровень протеина MxA, который является маркером предшествующего высокого уровня IFN-alpha (Nestle 2005a).

PDC продолжают привлекаться в PLS-дерму и присутствуют там в повышенных количествах, но теряют способность интенсивно секретировать IFN-alpha (несмотря на повышенный уровень комплексов hDNA-LL37). Это происходит под влиянием супрессивного воздействия на PDC высокого уровня TNF-alpha, секретируемого во время L8 (Mylonas 2018, Palucka 2005, Schon 2019).

Однако на внешней границе растущего псориазического пятна PDC продолжают интенсивно секретировать IFN-alpha, что способствует его расширению (Nestle 2005a) (фаза N7, Рис.A15).

Подробнее в (Песляк 2012b, стр.20).

Дополнительным источником IFN-alpha могут являться KC, которые осуществляют его секрецию вследствие воздействия комплексов hDNA-LL37 на внутриклеточный рецептор TLR9. Причем LL37 способствует увеличению экспрессии TLR9 у KC. Этот дополнительный источник IFN-alpha может быть существенным при недостаточной концентрации PDC, в частности в эпидермисе (Morizane 2012a, Morizane 2012b).

Содержание L4 при L2(IN) и L2(HPV) подробно рассмотрены в ([Песляк 2012b](#), стр.21).

L4 зависит от L1a. Повышенный уровень поступивших из кровотока PDC в месте будущего пятна обеспечивает интенсивность последующего L4.

L4 зависит от L2. Эта зависимость имеет место только при L2(IN) и L2(HPV).

L4 зависит от L3. Чем интенсивней секреция LL37 (L3a), нетоз (L3b) и образование комплексов hDNA-LL37, тем более интенсивно секретруется IFN-alpha. Эта зависимость подавляется по мере супрессии со стороны L8.

L4 супрессируется L8. Это происходит из-за TNF-alpha, повышенный уровень которого образуется во время L8.

### **6.7. Процесс L5. Приобретенный ответ против L2.**

В YN-модели этот процесс возможен, но не является обязательным. Подробно описан в Y-модели (как LP5).

### **6.8. Процесс L6. Образование зрелых дендритных клеток.**

L6 начинается благодаря L4 - под влиянием (IFN-alpha + TNF-alpha) и активизируются во время действия L8 (фазы N5 и N8) – под совокупным влиянием IFN-gamma, TNF-alpha, IL12, IL1beta ([Chiricozzi 2018](#), [Delgado-Rizo 2017](#), [Di Meglio 2017](#), [Hawkes 2017](#)). Дополнительное воздействие на созревание DC оказывают активизированные нейтрофилы и нетозные продукты ([Schuster 2013](#)).

Если же L3 и L8 совместными действиями полностью устраняют L2 и, для поддержания L3 и L6b оказывается достаточно L8, то начинается фаза N8.

Дополнительно о DDC в ([Песляк 2012b](#), стр.24, к9).

#### ***Подпроцесс L6a. Образование maDC-Z.***

Дендритные клетки DC-Z процессируют Z-антиген (отличный от Y-антигена) и становятся maDC-Z. В результате этой трансформации maDC-Z способны презентовать Z-антиген специфическим TL-Z. В YN-модели этот подпроцесс возможен, но не является обязательным. Подробно описан в Y-модели (как LP6.3).

#### ***Подпроцесс L6b. Образование maDC-Y.***

Дендритные клетки DC-Y процессируют Y-антиген и становятся maDC-Y. В результате этой трансформации maDC-Y способны презентовать Y-антиген специфическим TL-Z.

Подпроцесс начинается во время фазы N4 (или N7) и продолжается с высокой интенсивностью во время фаз N5 и N8 (Таблица 1).

DC-Y и MoDC-Y секретируют TNF-alpha, IL12 и IL23. Под влиянием IL12 и IL23 происходит ускорение их созревания (самоактивация). На их созревание также хорошо влияет сочетание IFN-gamma и IL1beta. IFN-alpha и GM-CSF способствуют созреванию MoDC-Y ([Farkas 2011](#)). DC-Y и MoDC-Y процессируют бактериальные продукты (содержащие kPAMP и PG-Y), формируют комплексы MHC класса II с Y-антигеном и транспортируют их на клеточную оболочку.

При фагосомальной (эндосомальной) деградации PG-Y всегда образуется MDP, который является лигандом NOD2. Это придает Y-антигену преимущество в процессировании. Возможное наличие других kPAMP (помимо PG-Y) в этих же фагосомах (эндосомах) усиливает это преимущество ([Iwasaki 2010](#)).

Выполнив процессирование maDC-Y оказываются готовы начать презентацию Y-антигена ([Delgado-Rizo 2017](#), [Sabat 2007](#)).

DC-Y и MoDC-Y, имеющие недостаточное содержание PG-Y, неспособны превратиться в maDC-Y. Такие клетки будут проявлять свою активность в той степени, в которой они содержат kPAMP.

Презентация Y-антигена эффекторным TL-Y выделена в подпроцесс L8a. Окончательное созревание maDC-Y происходит во время взаимодействия с TL-Y, т.е. L6b и L8a взаимозависимы.

Дополнительно о maDC в (Песляк 2012b, стр.26, к9).

L6b зависит от L3e. кPAMP способствуют созреванию DC и MoDC.

L6b зависит от L3g. Чем больше образуется MoDC-Y, тем больше образуется maDC-Y.

L6 зависит от L3c. Комплексы hRNA-LL37, образующиеся во время L3c вызывают активацию DC. Это происходит через эндосомальный TLR8 и приводит к секреции TNF-alpha и IL6 и созреванию DC в maDC. Комплексы hRNA-LL37 обнаруживаются в PLS-дерме и колокализированы с maDC. Их количество коррелирует с количеством CD208+maDC (Ganguly 2009, fig.8).

L6 зависит от L4. Под воздействием IFN-alpha Mo и DC увеличивают экспрессию PAMP-рецепторов. IFN-alpha способствует образованию MoDC (Farkas 2011). А кооперация IFN-alpha с TNF-alpha ускоряет это образование. IFN-alpha также ускоряет созревание DC, которые при этом активней секретируют IL12 (Piccioli 2007). После того как PDC выполнили свою роль в L4, они способны превратиться в maDC (Zhang 2005).

L6 зависит от L8. Чем интенсивней секретируются TNF-alpha, IL1beta, IL6 и IFN-gamma (при взаимодействии maDC-Y с TL-Y или опосредованно FB (фибробластами) и KC), тем интенсивней идет трансформация всех Mo и DC. В частности maDC-Y дозревают во время взаимодействия с TL-Y.

### **6.9. Процесс L7. Лимфоузлы. Клональная пролиферация.**

Данный процесс хорошо известен и может происходить во время приобретенного ответа. Подпроцесс L7a происходит во время L5 (т.е. в рамках YN-модели не является обязательным). Подпроцесс L7b происходит одновременно с L8 и, следовательно, он имеет место во время фаз N5 и N8 (Таблица 1, Рис.7, Рис.8).

#### ***Подпроцесс L7a. Образование TL-Z.***

TL-Z – это Z-специфические TL, воспринимающие презентацию Z-антигена (отличный от Y-антигена) от maDC-Z.. В YN-модели этот подпроцесс возможен, но не является обязательным. Подробно описан в Y-модели (как LP7.1).

#### ***Подпроцесс L7b. Образование TL-Y.***

TL-Y – это Y-специфические TL, воспринимающие презентацию Y-антигена от maDC-Y. maDC-Y по афферентным лимфососудам поступают из места воспаления в ближайшие региональные лимфоузлы. В результате взаимодействия maDC-Y с nTL (наивными TL) при первичном ответе или с Tcm-Y (при вторичном ответе) образуется множество новых TL-Y, т.е. эффекторных Tem-Y и центральных Tcm-Y. Такое размножение Т-лимфоцитов называется клональной пролиферацией.

Затем Tem-Y по афферентному лимфососуду выходят в кровоток. Экспрессия хоминг-рецепторов на Tem-Y (в частности CLA) обеспечивает их миграцию к постартериальным венам, на которых экспрессированы лигандные адгезивные молекулы (в частности E-селектин и ICAM-1). В местах воспаления такой экспрессии способствует, в частности, TNF-alpha. Миграция Tem-Y происходит в основном к местам воспаления, откуда и пришли в лимфоузлы maDC-Y (Delgado-Rizo 2017, Gudjonsson 2004b\_Male2006).

Часть Tcm-Y выходит в кровоток аналогичным образом, но отправляются в отдаленные региональные лимфоузлы, чтобы в них пролиферировать и дифференцировать в Tem-Y, которые затем поступают в другие региональные ткани (Рис.А17).

На эндотелии постартериальных венул благодаря взаимодействию рецепторов Tem и лигандных адгезивных молекул, происходит инфильтрация Tem из кровотока в дерму, а затем под действием хемокинов осуществляется их движение в дерме и эпидермисе.

Tem при отсутствии воспаления в подавляющем большинстве (>90%) резидентно располагаются в коже. Остальные (<10%) Tem циркулируют в кровотоке. Кожные Tem не экспрессируют CCR7 и L-селектин, что делает невозможным их перемещение в лимфоузлы. Общее количество Tem достигает 1 миллиона на см<sup>2</sup> кожи (среди них содержатся специфические ко всем антигенам, на которые SIS (skin immune system) ранее формировала приобретенный ответ). Такое расположение Tem обеспечивает наиболее быстрый и эффективный вторичный приобретенный ответ, формируемый SIS при повторной встрече с антигенами (Clark 2010).

При первичном ответе начало подпроцесса L7b предшествует дермальному взаимодействию maDC-Y с Tem-Y. Это возможно только в первичном PLS-пятне и только в том случае, если SIS никогда ранее не формировала приобретенный ответ против PsB.

При вторичном ответе в коже уже присутствуют Tem-Y, а в лимфоузлах есть Tcm-Y. В этом случае взаимодействие maDC-Y с Tem-Y (L8a) начинается сразу, а быстрая активация подпроцесса L7b происходит позже, если в месте воспаления оказался дефицит Tem-Y.

Так происходит при любом непервичном пятне, и, конечно, на внешней границе расширяющегося пятна (Vissers 2004).

Так происходит и при первичном пятне, если SIS в прошлом формировала приобретенный ответ, например, против внешней PsB-инфекции или дермальной экспансии PsB.

Дополнительные места для клональной пролиферации образуются непосредственно в псориазической дерме в виде iSALT (indusible skin-associated lymphoid tissue) – индуцируемых лимфоидных кластерах. В них также maDC-Y презентуют Y-антиген эффекторным Tem-Y и может происходить их пролиферация (Egawa 2020, Kabashima 2019, Kim 2014, Kim 2015).

Независимо от того какой порядок событий имеет место, считаем, что с началом L8 и/или L7b начинается фаза N5.

L7b зависит от L6b. Чем больше дермальных maDC-Y образуется, тем вероятней, что дермальных Tem-Y (взаимодействующих с maDC-Y) окажется недостаточно, и тем больше незадействованных maDC-Y поступит в лимфоузлы.

## **6.10. Процесс L8. Приобретенный ответ на (реальную и) мнимую дермальную экспансию PsB.**

Зрелые дендритные клетки maDC-Y процессируют содержащиеся в них фрагменты PG-Y, а после процессирования презентуют Y-антиген резидентным и привлеченным из кровотока TL-Y. У кожной иммунной системы SIS возникает ложная цель – мнимая дермальная экспансия PsB, о которой SIS судит по презентуемым Y-антигенам.

Этот процесс происходит при любых иницирующих и усугубляющих процессах L2, в частности при L2(DEMP), L2(DEM), L2(IN) и L2(HPV).

Порочный цикл  $B = \{L1a > L3 > L6b > L8 > L1\}$  иницируется при активизации процесса L2 (через L3 и L4) (Рис.7). Этот цикл представляет собой:

- Поступление из кровотока к месту начавшегося воспаления фагоцитов крови, включая Neu-Y (L1a).
- Нетоз некоторых Neu-Y. Во внеклеточном пространстве оказываются нетозные продукты, в т.ч. Y-антигены (L3b).
- Эндоцитоз нехозяйского биоматериала, продуктов нетоза, включая PG-Y. Образование DC-Y, Mo-Y (L3d).
- Образование MoDC-Y из Mo-Y (L3g).
- Образование maDC-Y из DC-Y и MoDC-Y (L6b).
- Взаимодействие maDC-Y с TL-Y (L8a), что в свою очередь поддерживает L1.

Порочный цикл B усиливается порочным циклом  $C = \{L6b > L7b > L1b > L8 > L6b\}$ . При избытке maDC-Y и недостатке TL-Y в месте воспаления возникает движение maDC-Y в региональные лимфоузлы, где происходит клональная пролиферация Tem-Y (L7b). Благодаря хомингу TL-Y поступают через кровоток к месту воспаления и в соседние с ним места (L1b), что вызывает усиление и расширение пятна (L8).

Дополнительные места для клональной пролиферации образуются непосредственно в псориазической дерме в виде iSALT (indusible skin-associated lymphoid tissue) – индуцируемых лимфоидных кластерах. В них же и происходит презентация (Egawa 2020, Kabashima 2019, Kim 2014, Kim 2015).

Процесс L8 через секретируемые цитокины влияет на процесс L3 (Рис.7).

Для функционирования L8 может быть достаточно L1, L3, L6b и L7b, которые L8 активно поддерживает (Рис.А16). Это значит, что процесс L2 (а вместе с ним потенциально возможные L6a и L7a) могут завершиться, а L8 продолжится (PLS перейдет в фазу N8).

Если же L2 сохраняется или присоединяются другие вторичные инфекции, то PLS остается в фазе N5.

Прервать порочный цикл В можно нарушив работу SIS, что на время реализуется применением биологических препаратов. Однако единственным долгосрочным решением, устраняющим первопричину псориаза является ослабление или прекращение SPPN.

В рамках L8 начинается гиперпролиферация КС (физическая защита кожи) (подпроцесс L8b). При L2(DEMP) и L2(DEM) это снижает концентрацию эпидермального комменсального микробиома и, как следствие, интенсивность его дермальной экспансии. При L2(IN) это ускоряет заживление травмы. При L2(HPV) это усложняет возможность полноценного репликационного цикла вируса. Тем самым оказывается содействие процессу L3.

В рамках L8 происходит активная секреция IL26, помимо антимикробных свойств, обладающего способностью связывать NA и образовывать комплексы bacDNA-IL26 и hDNA-IL26 (подпроцесс L8c) (Chiricozzi 2018, Larochette 2019, Meller 2015).

#### ***Подпроцесс L8a. Презентация Y-антигена зрелыми дендритными клетками maDC-Y эффекторным TL-Y.***

Благодаря быстрому созреванию (L6b) maDC-Y процессируют PG-Y и презентуют Y-антиген (фрагменты межпептидных мостиков) эффекторным TL-Y.

TL-Y активируются, пролиферируют и секретируют TNF-alpha, IFN-gamma, IL17, IL22, IL26. Цитокин IFN-gamma преимущественно секретируют Th1-Y. Цитокин IL17 (IL17A и IL17F) преимущественно секретируют Th17-Y. Цитокин IL22 преимущественно секретируют Th22-Y (Y-специфические Th22) (Guttman-Yassky 2011, Nestle 2009a, Nestle 2009b, Tonel 2009).

Роль цитокина IL17A в развитии псориазического пятна несомненна (Furie 2020, Li 2020). Этот факт учитывается практически во всех моделях патогенеза (Chiricozzi 2018, Delgado-Rizo 2017, Di Meglio 2017, Hawkes 2017).

Важную роль в стимуляции эффекторных TL для секреции этих цитокинов играет IL23, секретируемый MF и maDC. Генетические отклонения в состоянии рецепторов к IL12 и/или IL23 могут влиять на интенсивность реакции TL (Gudjonsson 2009).

Под воздействием TNF-alpha повышается экспрессия адгезивных молекул на эндотелиальных клетках постартериальных венул, что увеличивает проницаемость эндотелия (что влияет на процесс L1).

События происходят по-разному в зависимости от того есть или нет в коже резидентные TL-Y, т.е. было или нет Y-примирование (Clark 2010, Sabat 2007, Sabat 2011). Если Y-примирование было, то TL-Y в дерме есть. Это значит, что либо пациент уже имеет псориаз, или у него есть (или были) какие-то кожные, тонзиллярные (SP6) или генерализованные PsB-инфекции (Рис.А8).

В этом случае maDC-Y, процессировав PG-Y, презентует Y-антиген резидентным TL-Y. Быстро начинается L8, причем пороговый уровень (PG-Y)-носительства фагоцитов крови для его инициации может быть ниже.

Количество TL-Y в коже достаточно, чтобы при взаимодействии с maDC-Y обеспечить активное начало и поддержку приобретенного ответа. При этом необходимость в клональной пролиферации TL-Y в лимфоузлах (подпроцесс L7b) возникает позже, когда количество maDC-Y начнет существенно превышать количество TL-Y.

Y-примирование (не из-за псориаза) повышает вероятность первичного псориаза и понижает средний возраст его появления. Такое примирование объясняет быстрое развитие (вспышку) у некоторых пациентов многочисленных первичных пятен.

Если Y-примирования не было, то TL-Y в дерме нет, т.е. у пациента нет и не было псориаза, а также нет и не было никаких кожных, тонзиллярных или генерализованных PsB-инфекций. В этом случае maDC-Y не встретив никаких TL-Y, экспрессируют CCR7 и начинают хемотактическое движение через афферентные лимфососуды в ближайшие лимфоузлы. В лимфоузлах происходит клональная пролиферация Тем-Y, которые затем попадают через эфферентные лимфососуды в кровоток (подпроцесс L7b).

Такое начало псориазического пятна возможно при L2(PsB), L2(DEMP) и L2(IN) с PsB. Подробно о фазах развития псориазического пятна (Дополнение А9).

L2, инициирующий первичные пятна, должен быть более интенсивным, чем L2, инициирующий вторичные пятна (когда примирование кожи уже произошло).

L8a зависит от L1b. Интенсивность L8a зависит от поступления из кровотока TL-Y.

L8a зависит от L3e. kPAMP являются адьювантом способствующим презентации антигенов.

***Подпроцесс L8b. Гиперпролиферация КС. Изменение архитектуры кожи.  
Рост площади базальной мембраны и васкуляриности.***

Данный подпроцесс является следствием подпроцесса L8a и развивается по мере его усиления. На участке кожи, где начался L8a гиперпролиферация КС в базальных слоях эпидермиса начинается сразу же.

Однако видимое точечное пятно возникает на поверхности кожи с задержкой в несколько суток. Эта естественная задержка необходима для вытеснения нормальных КС надбазальных слоев неполностью дифференцированными КС, ускоренно поднимающимися из базальных слоев. Таким образом начинаются изменения архитектуры кожи, которые окончательно формируются по мере расширения и усугубления пятна. Эти изменения охватывают эпидермис и подлежащую дерму и сопровождаются ростом площади базальной мембраны и васкуляриности.

IFN-gamma, IL17, IL20, IL22 и TNF-alpha воздействуют на КС и вызывают их гиперпролиферацию ([Chiricozzi 2018](#), [Delgado-Rizo 2017](#), [Di Meglio 2017](#), [Hawkes 2017](#)). При этом IL20 секретируют и КС, а затем IL20 (аутокринно) и IL22 совместно еще сильнее способствуют гиперпролиферации ([Guttman-Yassky 2011](#), [Sabat 2011](#)). TNF-alpha и IL17 синергично воздействуют на КС.

Гиперпролиферация реализуется путем

- увеличения объема базального слоя из-за увеличения площади базальной мембраны;
- увеличения фракции роста (доли пролиферирующих КС в базальном слое) с 10-30% до 100%;
- увеличения количества циклов деления ТА-кератиноцитов (Transit Amplifying), которое продолжается после их выхода в надбазальные слои.

В PLS происходит одновременное увеличение высоты дермальных сосочков и уменьшение толщины надсосочкового слоя (Рис.А16). При этом толщина эпидермиса в целом увеличивается. Эти изменения являются следствием ускоренной пролиферации (базальный и надбазальный слои), ускоренной и неполной дифференцировки (шиповатый и гранулезный слои) и ускоренной десквамации (роговой слой) кератиноцитов.

В рамках YN-модели ускоренная десквамация КС реализует физическую защиту SIS от мнимой дермальной экспансии PsB.

КС в PLS секретируют цитокины TNF-alpha, IL1beta, IL6, IL18, IL36gamma, TGF-beta и др.

КС в PLS секретируют хемокины (CCL2, CCL20, CX3CL1, CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11 и др.) и AMP (LL37, HBD1, HBD2, S100A7, S100A8, S100A9 и др.). Это происходит под воздействием IFN-gamma, IL17, IL20, IL22 и TNF-alpha.

В частности IL17 и IL22 способны синергично действовать на КС обеспечивая активную секрецию HBD2.

IL18 является одним из факторов нетоза ([Grayson 2016](#), [Hasler 2016](#)), а IL36gamma (секретируется КС, эндотелиальными и дендритными клетками, макрофагами) через рецептор IL36R активизирует КС ([Madonna 2019](#), [Shao 2019](#)).

Также секретируется VEGF, вызывающий ангиогенез. На ранних стадиях воспаления более активно секретируются CCL2, HBD2, как следствие, преимущественно из кровотока привлекаются CCR2+ фагоциты. При интенсификации PLS-воспаления КС больше секретируют CCL20, как следствие, из кровотока привлекаются CCR6+DC, CCR6+Tem.

Секреция хемокинов и AMP, увеличение васкуляриности и площади базальной мембраны обеспечивает более интенсивное поступление иммунцитов в дерму из кровотока (L1) на единицу поверхности кожи ([Nestle 2009a](#), [Nestle 2009b](#), [Tonei 2009](#)).

L8b зависит от L8a. Это происходит под воздействием секретируемых цитокинов.

### **Подпроцесс L8c. Образование NA-комплексов с IL26.**

Под воздействием IL1beta и других цитокинов Th17 активно секретируют IL26 (Weiss 2019). Это цитокин обладает плейотропными свойствами, в частности он способен (аналогично LL37) связывать NA и образовывать комплексы bacDNA-IL26 и hDNA-IL26 (Chiricozzi 2018, Larochette 2019, Meller 2015).

NA-комплексы с IL26 не оказывают влияние на PDC, которые находятся внутри псориатического пятна, поскольку этому препятствует высокая концентрация TNF-alpha. Однако (наряду с NA-комплексами с LL37) они могут оказывать влияние на PDC в препсориатической коже, расположенной вплотную к существующему пятну (процесс L4).

Таким образом, препсориатическая кожа по периметру существующего псориатического пятна находится в фазе N6 (Рис.А14), и может переходить в фазу N7 (Рис.А15) и далее в фазу N8. Т.е. без какого-либо триггерного процесса L2 может происходить расширение псориатического пятна (Рис.А18, В; Рис.А19, f-h).

L8c зависит от L8a. Количество секретируемого IL26 зависит от концентрации эффекторных TL-Y и интенсивности их активации в процессе презентации им Y-антигена.

L8 зависит от L3. На поддержку L8 влияет процесс L3, во время которого секретируются провоспалительные цитокины.

L8 зависит от L6b. Без предварительного и достаточного образования maDC-Y начало подпроцесса L8a невозможно, и невозможна его поддержка без постоянного образования новых maDC-Y (L3g).

Показано, что L8 не зависит напрямую от L4 (Bissonnette 2010). Процесс L4 является транзитным и обязательно предшествующим возникновению нового пятна, но не участвует в его поддержке. Благодаря L4 инициируется L6b, которые затем поддерживаются L8.

## **7. Обсуждение**

YN-модель можно представить в максимально упрощенном виде (Блок 2, Рис.6). На схеме в левой части изображены основные компоненты системного псориатического процесса SPPN:

SP1 - Повышенная тонкокишечная проницаемость для бактериальных продуктов с PAMP (в т.ч. LPS, PG, bacDNA) и SP2 – тонкокишечный СИБП с PsB.

SP1 и SP2 приводят к хронически повышенным концентрациям PAMP (в т.ч. PG-Y) в кровотоке и к повышенной kPAMP- и (PG-Y)-нагрузке на нейтрофилы крови. В результате многие нейтрофилы крови становятся kPAMP- и (PG-Y)-носителями и переходят в преднетозное состояние (подпроцессы SPN4 и SPN8).

Основные локальные процессы изображены в правой части схемы. В здоровой коже нейтрофилы практически отсутствуют. Они привлекаются из кровотока на самой ранней стадии возникновения псориатического пятна (еще до видимых изменений кожи). Одной из возможных причин их привлечения являются L2(DEMP) и L2(DEM) – дермальная экспансия комменсального микробиома (с PsB и без PsB, соответственно). Привлечение нейтрофилов продолжается пока пятно есть. В стабильном или растущем пятне из-за провоспалительного окружения нейтрофилы оканчивают свое существование преимущественно нетозом (а при ремиссии пятна – апоптозом). В препсориатической коже причиной нетоза преимущественно являются бактериальные продукты, в псориатической – провоспалительные цитокины (подпроцесс L3b).

В нетозных продуктах оказываются недеградированные kPAMP (в т.ч. PG-Y), принесенные нейтрофилами из кровотока. Они эндоцитируются фагоцитами кожи и, в частности, дендритными клетками (подпроцесс L3d). Дендритные клетки процессируют PG-Y и презентуют Y-антиген (содержащийся в PG-Y) эффекторным Т-лимфоцитам. Другие kPAMP выступают адьювантами. Формируется приобретенный ответ кожной иммунной системы на мнимую дермальную экспансию PsB (процесс L8).

Псориатические пятна возникают и растут пока имеет место **системный псориатический процесс**, т.е. пока привлекаемые из кровотока нейтрофилы в избытке содержат kPAMP и PG-Y.

YN-модель патогенеза псориаза основана на трех факторах: одном системном и двух локальных:

### **Системный необходимый фактор**

- Тяжесть SPPN. Оценивается по удельному Y-носительству фагоцитов крови (количеству Y-антигенов в фагоцитах 1 мл крови). Определяется совокупностью взаимосвязанных подпроцессов:

- повышенной тонкокишечной проницаемостью для бактериальных продуктов (SP1)
- специфическим дисбиозом тонкой кишки (SP2)
- нарушением производства и/или циркуляции желчных кислот (SP3).
- перегрузкой и/или нарушением систем детоксикации (SP5)
- хронической PAMP-немией (SPN4)

### Локальные факторы на конкретном участке кожи

- Интенсивность и длительность L2-воспаления.
- Уровень Y-примирования. Оценивается по концентрации TL-Y (Тем-Y – в дерме, Тсм-Y – в лимфоузлах);

Если сочетание этих факторов для конкретного участка NLS оказывается критичным, то он трансформируется в PLS-пятно. Роль любого из этих факторов (процессов и подпроцессов) может быть усилена генетическими ([Gudjonsson 2009](#), [Hollox 2008](#)) и/или функциональными отклонениями.

Любое PLS-пятно обусловлено постоянным поступлением в дерму из кровотока фагоцитов (в первую очередь нейтрофилов), содержащих эндоцитированные kPAMP (включая PG-Y) (L1a). Во время L2-воспаления и/или PLS-воспаления этот подпроцесс интенсифицируется.

Процессом L2 может быть любой из триггеров: DEMP, DEM, травма, HPV, S.aureus, Malassezia sp., Candida albicans, PsB-инфекция кожи и др. На разных участках кожи у одного ПП процессы L2 могут быть различны.

Благодаря процессам L3, L6b и L8 растет уровень секретируемых в PLS цитокинов IFN-gamma, GM-CSF, IL1beta, IL12, IL17, IL20, IL22, IL23, IL26, IL36gamma, TNF-alpha.

Под их воздействием KC и FB активно секретируют хемокины и AMP: CCL2, CCL20, CX3CL1, LL37, HBD2, HBD3, хемерин, S100A7, S100A8, S100A9, лизозим и RNase7 и др.

Хемокины и AMP попадают в кровоток, и к месту воспаления привлекается еще больше фагоцитов крови.

Из-за роста поступления из кровотока (PG-Y)+фагоцитов (в т.ч. Neu-Y) образуется больше mDC-Y, взаимодействующих с эффекторными TL-Y.

TL-Y активируются, пролиферируют и секретируют цитокины, способствующие гиперпролиферации KC – попытке кожи освободиться через интенсивное обновление устранить мнимую дермальную экспансию PsB.

Если тяжесть SPPN и/или интенсивность и длительность L2-воспаления окажутся недостаточны, то L8 может не начаться. Либо L8 начнется, но по завершении L2 сразу завершится, так как не сможет стать самодостаточным.

Начнется или нет PLS-пятно также зависит от уровня Y-примирования на участке L2-воспаления.

Если на некотором NLS-участке L2 сопровождается только L3r (например, при скрытом HPV-носителе), то L8 может не начаться или начаться с отсрочкой. Причинами отсроченной инициации L8 могут быть: отсроченная активация L3 с участием клеток нерезидентного происхождения и/или повышение тяжести SPPN и/или повышение уровня Y-примирования (например, из-за тонзиллярной PsB-инфекции).

Если повышение тяжести SPPN временное, то и пятна могут быть временными, что и происходит при временном каплевидном псориазе.

Во время фазы N5 (L2-воспаление и PLS-воспаление) каждая L2-активация усугубляет течение и/или способствует расширению пятна. Именно поэтому процесс L2 назван иницирующим и усугубляющим.

Аналогичным образом действуют вторичные инфекции (отличные от иницирующего L2), которые могут присоединиться к уже существующему пятну.

Если L8 уже начался, то дальнейшее существование иницирующего L2 в этом пятне может оказаться необязательным, т.е. фаза N5 может перейти в фазу N8. Во время фазы N8 тяжесть пятна и темп его расширения определяется тяжестью SPPN (Рис.7, порочные циклы В и С) и уровнем Y-примирования на участке, окружающем это пятно. Расширение существующего пятна может происходить без участия L2 – через фазы N6 и N7 к фазе N8 (Рис.А19, f-h).



Уровень Y-примирования (резидентное размещение Tem-Y – в коже, Tcm-Y – в лимфоузлах), повышается во время любой PsB-инфекции (тонзиллярной, кожной или системной) (Рис.А8).

Высокая тяжесть SPPN влечет образование псориатических пятен даже при слабом Y-примировании, а также при слабых L2(PsB), L2(DEMP) и L2(IN). На участках кожи с повышенным уровнем Y-примирования и при интенсивных L2 пятно может появиться при меньшей тяжести SPPN.

Однажды начавшийся псориаз обеспечивает постоянное повышенное Y-примирование окрестностей пятен, а также всей кожи в целом. Следовательно, для расширения первичных и инициации последующих пятен достаточно меньшей тяжести SPPN, чем для инициации первичных пятен.

После ремиссии пятна на его месте остается невидимое NLS-пятно с повышенным уровнем Y-примирования, что приводит к повышенной вероятности возникновения нового PLS-пятна в будущем на этом же месте (Clark 2011).

Первичный каплевидный псориаз (guttate psoriasis) приблизительно в 30% случаев самопроизвольно полностью проходит, но в 70% сразу или после ремиссии перерождается в хронические пятна (Baker 2000, Baker 2006b, Песляк 2012). Каплевидным пятнам часто предшествует интенсивная тонзиллярная PsB-инфекция, когда происходит Y-примирование кожи и имеет место временный, но интенсивный SPPN. Возникают временные пятна, которые самопроизвольно исчезают при завершении SPPN.

## **Блок 2. YN-модель патогенеза псориаза**

PLS-пятно - это реакция SIS (skin immune system), обусловленная нейтрофилами крови Neu-Y, которые, попадая из кровотока в дерму, претерпевают нетоз, в результате чего во внеклеточном пространстве оказываются недеградированные Y-антигены. Затем Y-антигены эндоцитируются фагоцитами, часть из которых превращается в maDC-Y и презентируют Y-антиген эффекторным TL-Y.

Эта реакция включает эпидермальную гиперпролиферацию, как один из механизмов приобретенного ответа SIS на мнимую дермальную экспансию PsB (Таблица 7, гипотеза HN14).

Инициация PLS-пятна может произойти только во время L2-воспаления, включающего L3 (врожденный ответ с участием фагоцитов и бактериальных продуктов не только резидентного, но и нерезидентного происхождения).

В частности это возможно при L2(DEMP) и L2(DEM) – дермальной экспансии комменсального микробиома (с PsB и без PsB, соответственно), L2(IN) - открытой травме дермы и при L2(HPV) – HPV носительстве KC.

Существование и тяжесть PLS-пятна определяется интенсивностью поступления в дерму Y-антигена, несомого фагоцитами крови (Таблица 7, гипотеза HN10).

Тяжесть PLS-пятна усугубляется интенсивностью поступления в дерму kPAMP, несомого фагоцитами крови. И то и другое поступление обусловлено тяжестью SPPN.

Тяжесть PLS-пятна усугубляется интенсивностью L2-воспаления, если оно сохраняется во время PLS-воспаления.

SPPN необходим для инициации и поддержки любого PLS-пятна. Тяжесть SPPN определяет суммарную тяжесть всех PLS-пятен в целом. При снижении тяжести SPPN происходит ремиссия отдельных пятен, вплоть до полного исчезновения всех PLS-пятен.

## 8. Выводы

В YN-модели (также как и в других моделях) признается, что генетические отклонения могут определять тяжесть и форму проявления псориаза, но они не являются причиной инициации или поддержки PLS-пятен.

В YN-модель включен системный псориазический процесс SPPN, как необходимый фактор для инициации и поддержки PLS-пятен.

В рамках YN-модели сформулированы важные гипотезы (Таблица 7). Все они требуют проверки. То, что многочисленные факты из практики исследований и лечения подтверждают и/или не противоречат этим гипотезам, еще не означает их истинность. Результаты будущих исследований позволят подтвердить и/или уточнить основные гипотезы и YN-модель в целом, лучше определить роль кишечных PsB, количественные параметры взаимосвязей между процессами (как системными так и локальными) (Песляк & Короткий 2019).

Роль нетоза в YN-модели патогенеза вписывается в схему, предложенную (Mitsios 2017) и, если окажется, что YN-модель верна, то псориаз будет классифицирован как нетопатия.

Сравнение YN-модели с другими моделями показывает, что большинство локальных процессов, включенных в YN-модель, уже сформулированы ранее в одной или нескольких моделях. Однако в целом YN-модель является принципиально новой. То, что не заимствовано из других моделей и сформулировано впервые собрано в Блок 3.

Системный подход несомненно позволяет ближе подойти к построению модели патогенеза псориазического артрита как суставного проявления SPPN, а затем и к модели патогенеза псориазической болезни в целом.

Надеемся, что эта работа стимулирует совместные исследования дерматологов, ревматологов, гастроэнтерологов и микробиологов и приблизит полное решение загадки псориазической болезни.

В будущем лечение псориазической болезни будет направлено не на косметическую и/или противовоспалительную корректировку локальных проявлений, а на устранение и/или снижение действия первопричин, т.е. в большинстве случаев, к лечению дисфункций ЖКТ (SP1, SP2). Эффективность такого лечения во многом будет зависеть от самого пациента, его желания и возможности контролировать образ жизни и питания (De Santis 2015, Madden 2020). Как следствие ремиссия будет длительной (или бессрочной!), возможно поддерживаемая регулярным или периодическим приемом медикаментов (бактериофагов, пре- и пробиотиков).

### Блок 3. Новизна YN-модели

- системный псориазический процесс SPPN - как главный необходимый фактор
- определен Y-антиген и предложен механизм его появления внутри дермальных mADC-Y
- роль Neu-Y и их нетоза в дерме как необходимые звенья порочного цикла B
- L2(DEMP) и L2(DEM) как иницирующие процессы
- механизм инициации PLS-воспаления во время L2-воспаления (эффект Кебнера)
- роль Y-примирования
- PLS-воспаление как реакция SIS на мнимую дермальную экспансию PsB

## 9. Дополнения

Псориаз как нетопатия. Модель патогенеза с уникальной ролью нетоза. Дополнения.  
DOI: [10.5281/zenodo.4733154](https://doi.org/10.5281/zenodo.4733154)

### Разделы дополнения

Дополнение А1. Тонкокишечная проницаемость при псориазе.

Дополнение А2. Микробиом тонкой кишки в норме, при СИБР (без псориаза) и при псориазе.

Дополнение А3. Роль ЖК при псориазе. Результаты исследований.

Дополнение А4. РАМР-немия и другие изменения в крови при псориазе.

Дополнение А5. Определение понятия РАМР-нагрузки на фагоциты

Дополнение А6. Микробиом зева при псориазе. Результаты исследований.

Дополнение А7. Бактериальный метагеном кожи.

Дополнение А8. Сравнение Y-модели и YN-модели.

Дополнение А9. Фазы развития псориазического пятна.

Дополнение А10. Бактериальные продукты с хемокиновыми свойствами и АМР.

Дополнение А11. Бактериальные продукты и АМР с хемокиновыми свойствами, а также их лиганды - хемокиновые рецепторы, причастные к трафику нейтрофилов и PDC

Дополнение А12. Хемокины и их лиганды - хемокиновые рецепторы, причастные к трафику нейтрофилов.

Дополнение А13. Цитокины, активно секретируемые иммунными клетками в дерме.

Дополнение А14. Рисунки в дополнениях.

Дополнение А15. Библиография к дополнениям.

### Таблицы в дополнении

Таблица А1. Просветный микробиом тонкой кишки у пациентов с СИБР (без псориаза) и у здоровых.

Таблица А2. Просветный микробиом проксимального отдела тонкой кишки у ПП и ЗП.

Таблица А3. Микробиом тонкой кишки псориазических пациентов в зоне связки Трейца.

Таблица А4. Состав пристеночного и просветного дуоденального метагенома у ЗП.

Таблица А5. Состав дуоденального метагенома (16S-тесты).

Таблица А6. Факторы риска возникновения и поддержки тонкокишечного СИБР.

Таблица А7. Средняя концентрация ЖК (мкг/мл) в сыворотке крови ПП в манифестный период.

Таблица А8. Средняя концентрация ЖК (мкг/мл) в сыворотке крови здоровых пациентов, больных с хроническими гепатитами и ПП до и после гепатотропной терапии.

Таблица А9. Биохимический состав и показатели литогенности пузырной (В) и печеночной (С) желчи.

Таблица А10. Представленность *Staphylococcus* и *Streptococcus* в метагеномах кожи ПП и ЗП.

Таблица А11. Y-модель и YN-модель. Процессы и подпроцессы.

Таблица А12. Y-модель и YN-модель. Гипотезы.

Таблица А13. Сокращения и термины.

### Рисунки в дополнении

Рис.А1. ВF-модель патогенеза (Baker 2006b, Fry 2007a).

Рис.А2. FM-модель патогенеза псориаза с учетом NET и MCET (Delgado-Rizo 2017)

Рис.А3. SE-модель патогенеза псориаза с учетом NET (Schon 2018)

Рис.А4. WG-модель патогенеза псориаза с учетом NET (Shao 2019)

Рис.А5. Тонкокишечный СИБР (синдром избыточного бактериального роста) при псориазе

Рис.А6. PAMP-поступление и PAMP-расход.

Рис.А7. Привлечение фагоцитов крови в кожу при средне-тяжелом псориазе (фазы N5 и N8).

Рис.А8. Примирование кожи. Переход всей кожи из фазы N0 в фазу N1.

Рис.А9. Фаза N1. Препсориаз. Маркерный – гомеостатический L1.

Рис.А10. Фаза N2. Препсориаз при L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB. Маркерные L2(DEMP) и L3r(DEMP).

Рис.А11. Фаза N3. Препсориаз при L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB. Маркерные L2(DEMP) и L3(DEMP).

Рис.А12. Фаза N4. Препсориаз при L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB. Маркерные L2(DEMP), L3(DEMP) и L4.

Рис.А13. Фаза N5. Псориаз при L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB. Маркерные L2(DEMP), L3(DEMP) и L8.

Рис.А14. Фаза N6. Препсориаз. Внешняя граница существующего пятна. Маркерный L3. Процесса L2 нет.

Рис.А15. Фаза N7. Препсориаз. Внешняя граница существующего пятна. Маркерные L3 и L4. Процесса L2 нет.

Рис.А16. Фаза N8. Псориаз. Маркерные – L3 и самодостаточный L8. Процесса L2 нет.

Рис.А17. Процесс L7b. Лимфоузел. Первичный и вторичный ответы. Образование TL-Y, т.е. Тем-Y и Tcm-Y.

Рис.А18. Условные концентрации эндцитируемого Y-антигена.

Рис.А19. Развитие псориазического пятна при L2(DEMP) – дермальной экспансии комменсального микробиома с PsB.

## 10. Рисунки

# Условные обозначения








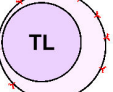

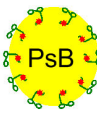
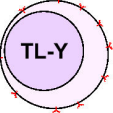
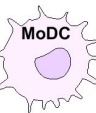

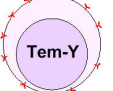


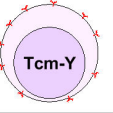
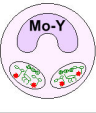

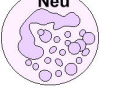


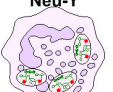







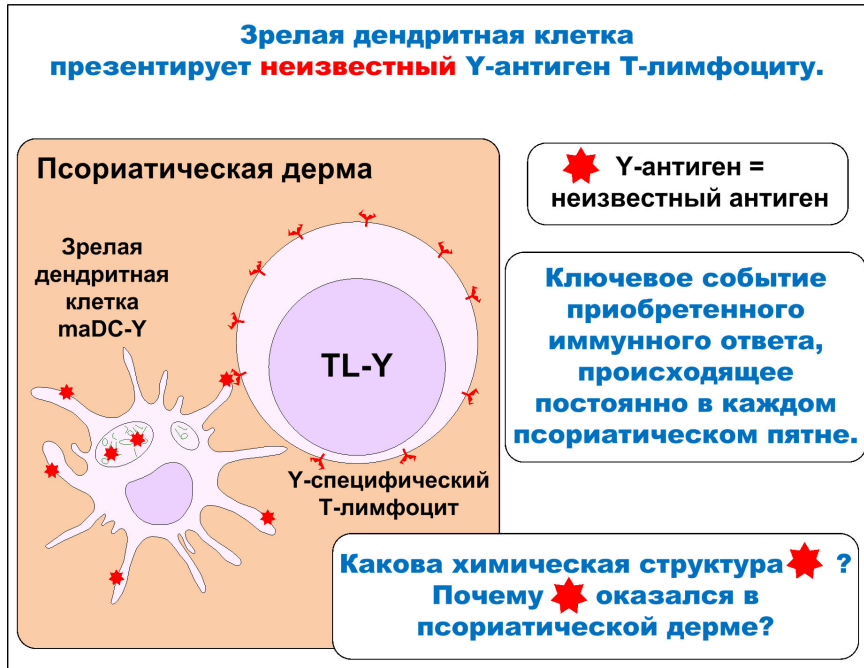
	PG – любой пептидогликан (в частности PG-Y)		Эндотелиальные клетки, формирующие стенки сосудов		Mo - моноциты
	Y-антиген – часть(и) межпептидного мостика IB-Y		KC - кератиноциты		DC - дендритные клетки
	PG-Y - пептидогликан, содержащий межпептидные мостики типа IB-Y		T-лимфоциты		MoDP – резидентные стволовые клетки - предшественники MF и MoDC в коже
	PsB – псоррагенные бактерии, т.е. Gram(+) бактерии с пептидогликаном PG-Y. ● - уменьшенный вариант.		Y-специфические T-лимфоциты		MoDC - дендритные клетки, происшедшие от Mo или от MoDP
	LPS липополисахарид, свободный и связанный в комплексы		Tem-Y = Y-специфические Tem		MF - макрофаги, происшедшие от Mo или от MoDP
	Gram(-) TLR4-активные бактерии		Tcm-Y = Y-специфические Tcm		Mo-Y = PG-Y(+)Mo
	Gram(+) и Gram(-) бактерии - кишечные комменсалы		Neu - нейтрофилы		DC-Y = PG-Y(+)DC
	bacDNA – бактериальная DNA		Neu-Y = PG-Y(+)Neu		MoDC-Y = PG-Y(+)MoDC
	Бактерии - кожные комменсалы (отличные от PsB).		NET - нетозные продукты от Neu и Neu-Y		MF-Y = PG-Y(+)MF
	Энтероциты – эпителиальные клетки тонкой кишки		PDC - плазмоцитоидные дендритные клетки		maDC-Y = зрелые дендритные клетки, презентующие Y-антиген

Рис.1. Условные обозначения.

A



B

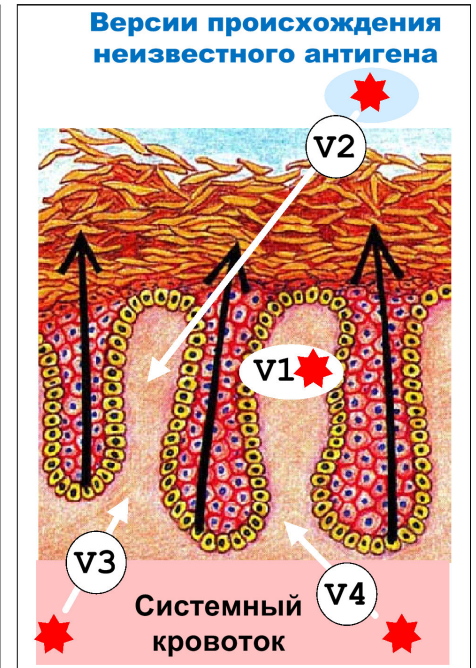


Рис.2. Версии происхождения неизвестного антигена.

A) Ключевое событие приобретенного ответа, происходящее в каждом псориазическом пятне.

B) Версии происхождения неизвестного антигена.

V1. Происхождение резидентное и хозяйское.

V2. Происхождение нерезидентное из внешней среды (естественно нехозяйское).

V3. Происхождение нерезидентное изнутри (например, из кровотока) и нехозяйское.

V4. Происхождение нерезидентное изнутри (например, из кровотока) и хозяйское.

## Структура пептидогликана (PG) и PsB

**A**

**PG** Пептидогликан (типа A3α)

Гликановая цепь

MDP – мурамил дипептид

GlcNAc MurNAc

Пептидная часть

IB Межпептидный мостик

**B**

**PG-Y** пептидогликан с IB-Y

**PsB**

PsB - бактерии предполагаемые псориазическими	Межпептидный мостик	Источники
<i>Str. pyogenes</i>	(L-Ala)(2-3) или (L-Ser)-(L-Ala)	#, KEGG
Почти все из <i>Streptococcus</i> sp.	(L-Ala)(1-3) или (L-Ser)-(L-Ala)	#, KEGG
<i>Enterococcus faecalis</i>	(L-Ala)(2-3)	#, KEGG
Многие из <i>Leuconostoc</i> sp.	(L-Ala)(2) или (L-Ala)-(L-Ser) или	#, KEGG
Многие из <i>Weissella</i> sp.	(L-Ser)-(L-Ala)(1-2)	
Некоторые из <i>Bifidobacterium</i> sp.	(L-Ala)(2-3) или (L-Ser)-(L-Ala)	#

# - научные публикации  
KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

? ★ Y-антиген = часть(и) межпептидного мостика IB-Y

Рис.3. Структура пептидогликана и PsB.

A) Пептидогликан типа A3α.

B) Бактерии, предполагаемые псориазическими имеют пептидогликан аналогичный *Str. pyogenes*.

## YN-модель. Системный псориазический процесс SPPN и PAMP-немия.

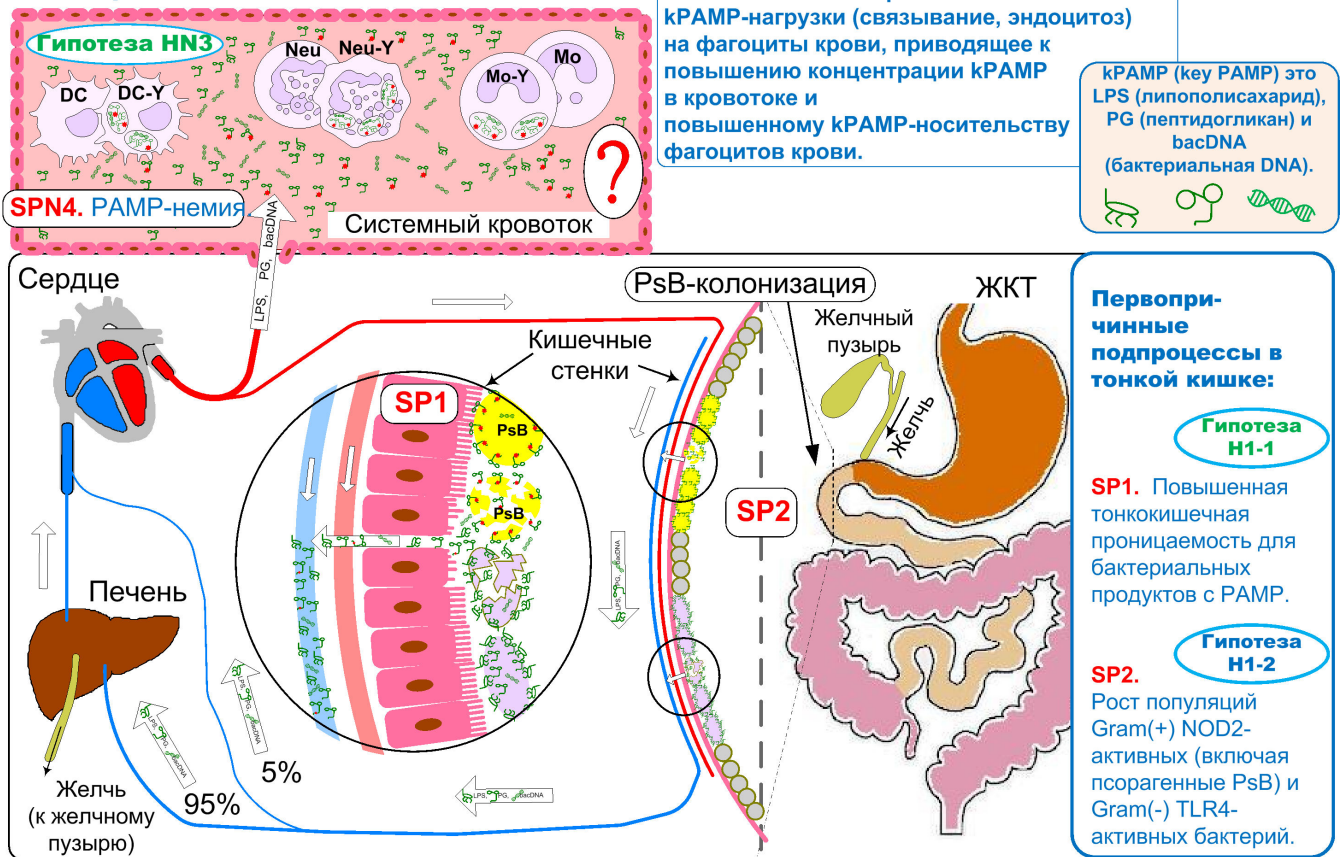


Рис.4. YN-модель. Системный псориазический процесс SPPN и PAMP-немия.

Подпроцесс SP1. Повышенная тонкокишечная проницаемость для бактериальных продуктов, содержащих PAMP (в т.ч. LPS, PG, bacDNA).

Подпроцесс SP2. СИБР в тонкокишечном микробиоме с включением PsB-бактерий. Подпроцессы SP1 и SP2 поддерживают PAMP-немию (подпроцесс SPN4): хронически повышенную концентрацию кРАМР (в т.ч. PG-Y) в кровотоке и кРАМР- и (PG-Y)-нагрузку на фагоциты крови. В результате многие нейтрофилы крови становятся кРАМР- и (PG-Y)-носителями и переходят в преднетозное состояние (Таблица 7, гипотеза HN4).

## YN-модель. Системный псориазический процесс SPPN.

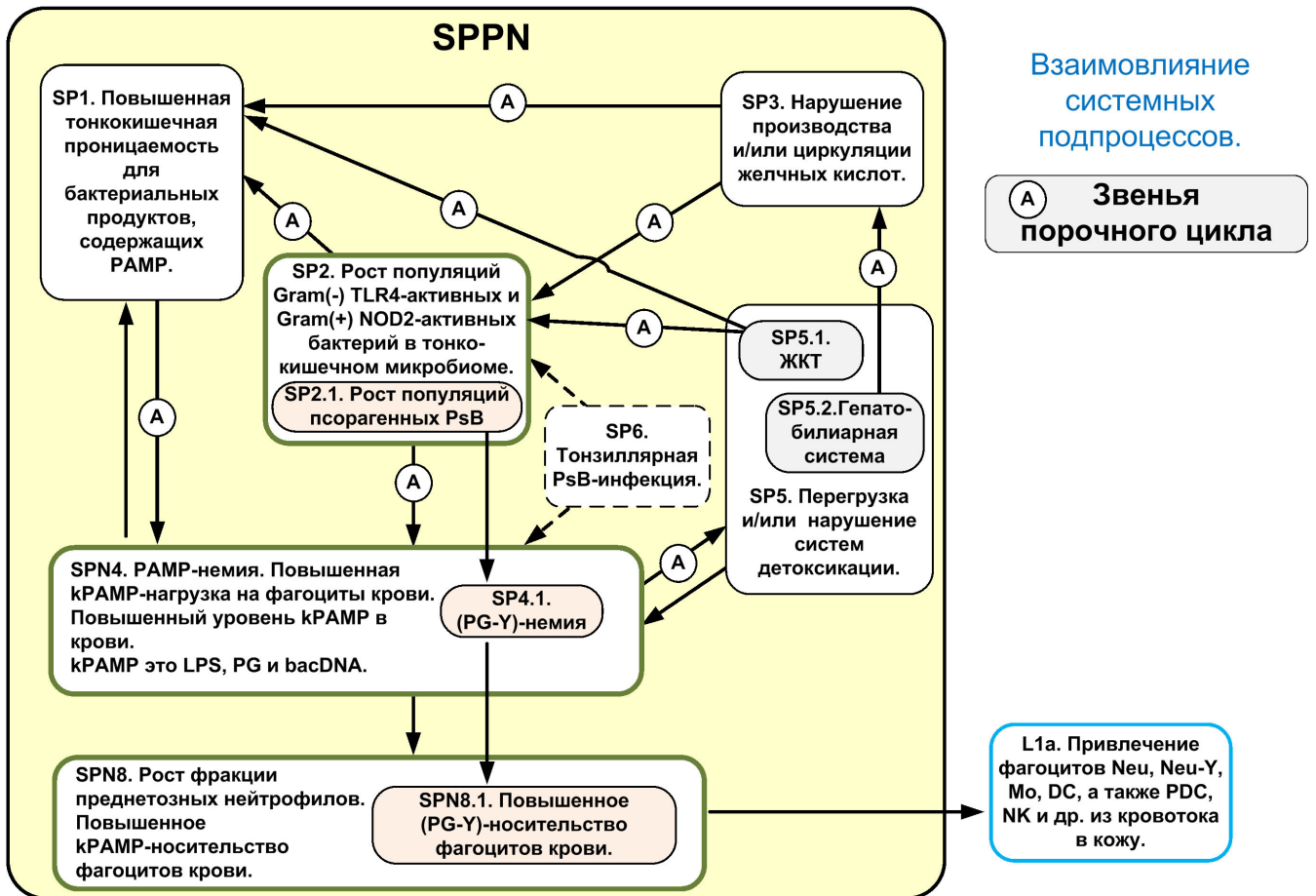


Рис.5. YN-модель. Системный псориазический процесс SPPN. Взаимовлияние подпроцессов.

Литерой А обозначен порочный цикл. Подпроцессы SP2.1, SP4.1 и SP8.1 являются основой для привлечения (PG-Y)-носителей фагоцитов крови в кожу (подпроцесс L1a).



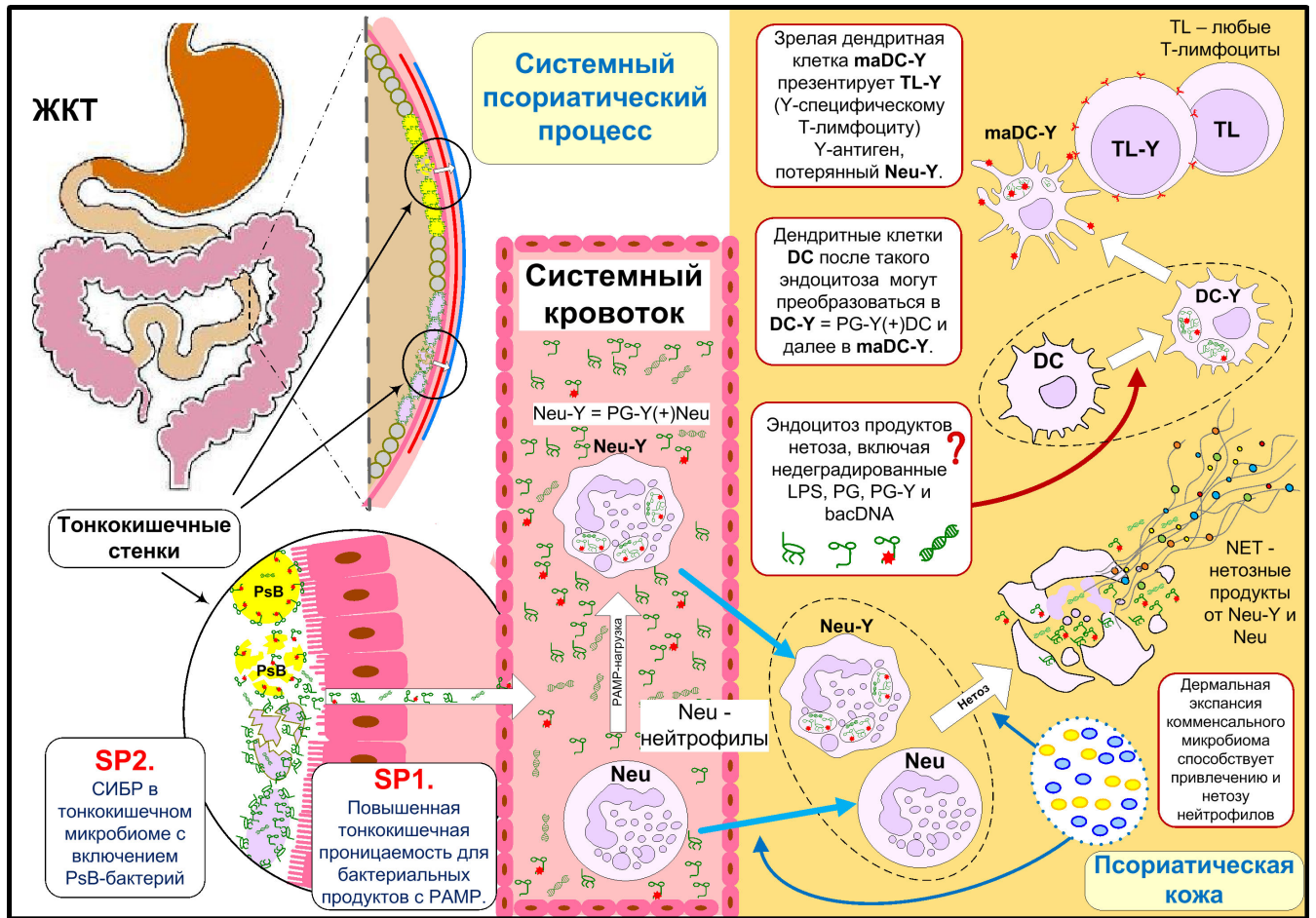


Рис.6. YN-модель патогенеза – упрощено (системные и локальные процессы вместе).

Подпроцессы SP1 и SP2 поддерживают PAMP-немию: хронически повышенную концентрацию кPAMP (в т.ч. PG-Y) в кровотоке и кPAMP- и (PG-Y)-нагрузку на нейтрофилы крови. Часть из них приходит в преднетозное состояние и становится кPAMP-носителями (в частности (PG-Y)-носителями, т.е. Neu-Y). Neu и Neu-Y из кровотока привлекаются в псориазическую кожу. Из-за преднетозного состояния и присутствия факторов нетоза, некоторые из привлеченных нейтрофилов претерпевают нетоз. При этом во внеклеточном пространстве оказываются также недеградированные кPAMP (в т.ч. PG-Y).

Продукты нетоза, включая недеградированные кPAMP, эндоцитируются фагоцитами кожи, в том числе дендритными клетками DC. В результате некоторые из них становятся (PG-Y)-носителями DC-Y. После созревания DC-Y в зрелые дендритные клетки maDC-Y становится возможна презентация Y-антигена Y-специфическим T-лимфоцитам.

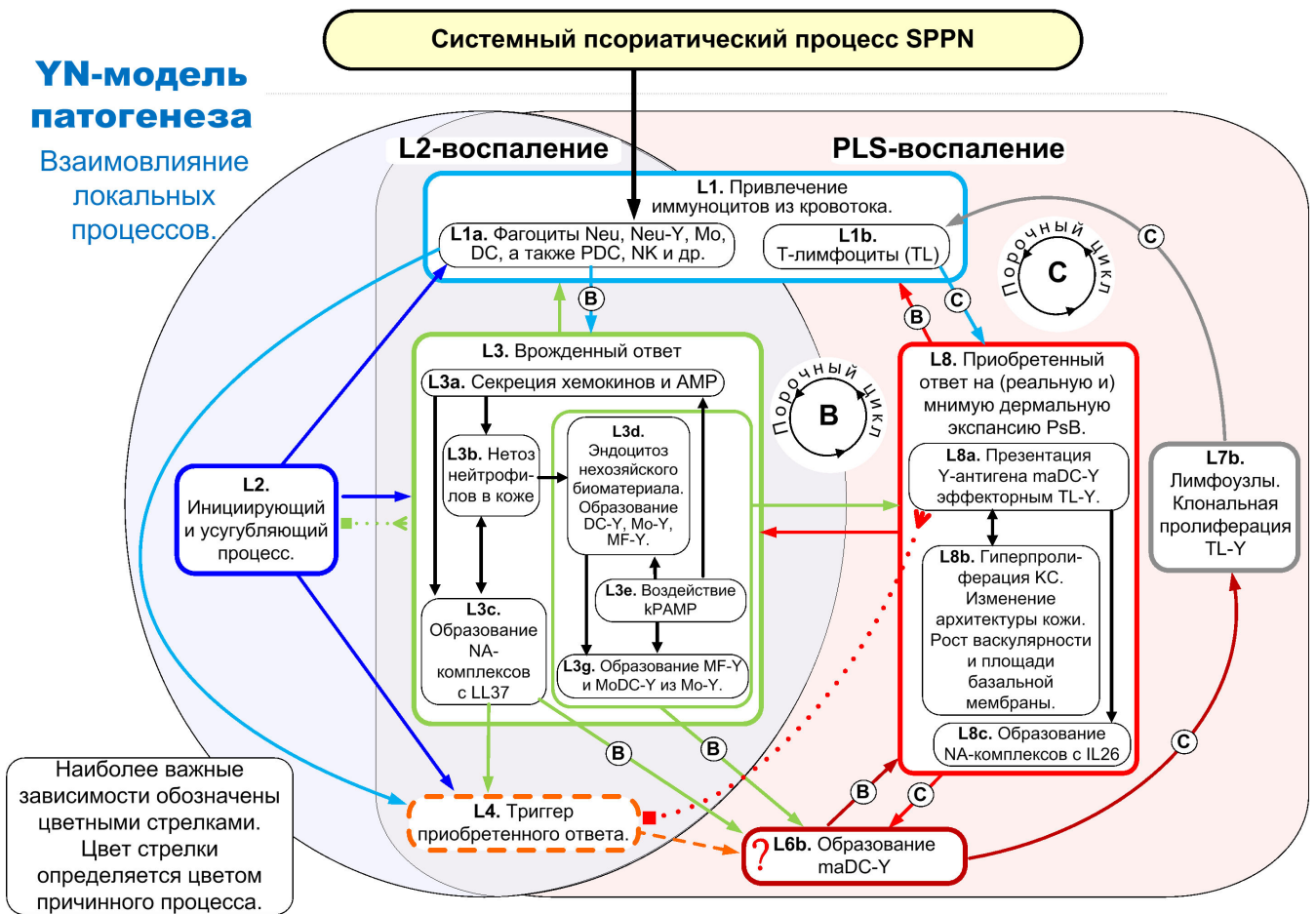


Рис.7. YN-модель патогенеза. Взаимовлияние локальных процессов.

Штриховые линии – транзитный процесс L4 и связанные с ним воздействия. Пунктирные стрелки с квадратиками – супрессия. Литеры B и C – порочные циклы.

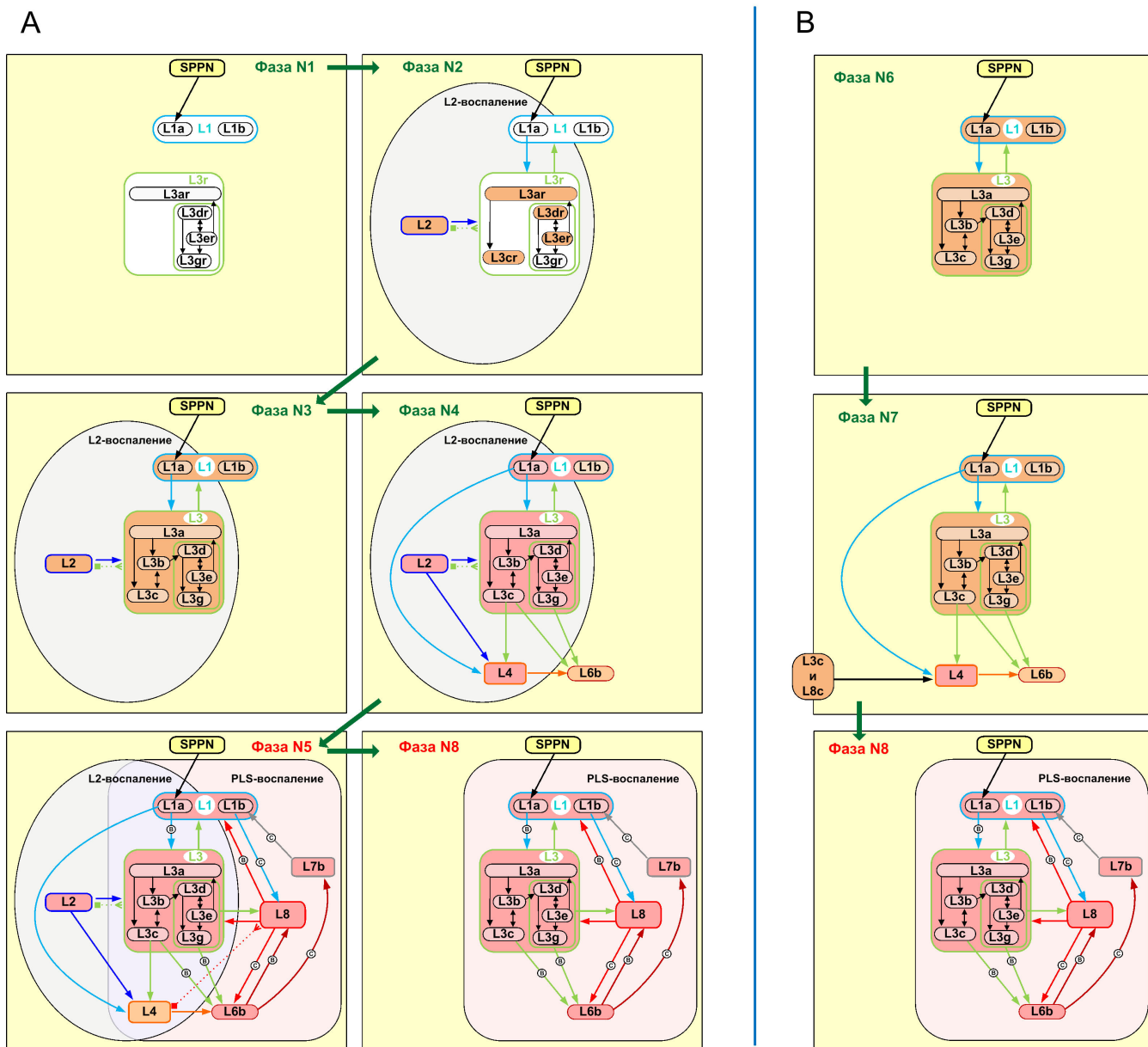


Рис.8. YN-модель патогенеза псориаза (L2 не конкретизирован). Пофазное развитие псориазического пятна.

A) Развитие точечного нового пятна.

B) Развитие существующего псориазического пятна. Порочные циклы обозначены буквами В и С. Фазы N5 и N8 соответствуют псориазическому пятну, остальные фазы соответствуют препсориазическому состоянию кожи.

## 11. Таблицы

Таблица 1. Процессы и фазы развития псориазического пятна. ....	52
Таблица 2. Причинно-следственные связи между процессами и подпроцессами. ....	54
Таблица 3. Реальные и предполагаемые факторы нетоза при псориазе. ....	55
Таблица 4. Роли нейтрофилов при псориазе. Известные и предполагаемые. ....	57
Таблица 5. Модели патогенеза псориаза, нейтрофилы и LL37. ....	58
Таблица 6. PsB – предполагаемые псориагенными виды бактерий. ....	60
Таблица 7. Гипотезы в YN-модели. ....	61
Таблица 8. Сокращения и термины. ....	62

**Таблица 1. Процессы и фазы развития псориазического пятна.**

Фазы в YN-модели	Развитие точечного Расширение существующего	Препсориаз						Псориаз	
		N1	N2	N3	N4	N6	N7	N5	N8
В Y-модели		1	2	2	3	-	-	5	6
Фазы N2, N3, N4, N5 только при L2(DEMP)		Рис.А9	Рис.А10	Рис.А11	Рис.А12	Рис.А14	Рис.А15	Рис.А13	Рис.А16
Комментарий:			Начи- нается с L2	Начи- нается с L3	Начи- нается с L4	Начи- нается с L3	Начи- нается с L4	Начи- нается с L8	
Маркерные процессы  (Под)процессы		Гомео- стати- ческий L1	L2, L3r	L2, L3	L2, L3, L4	L3	L3, L4	L2, L3 L8	L3 и са- мо- доста- точный L8
SPPN	Системный псориазический процесс	*	*	*	*	*	*	*	*
L1	Привлечение из кровотока								
L1a	Нелимфоцитарные иммуноциты: Neu, Neu-Y, Mo, DC, PDC, NK и др.	+	+	++	+++	++	++	+++	+++
L1b	T-лимфоциты (TL)	+	+	++	+++	++	++	+++	+++
L2	Иницирующий и усугубляющий процесс		+++	++	++			++	
L3 (L3r)	Врожденный ответ								
L3a (L3ar)	Секреция хемокинов и AMP	+r	+++r	++	+++	++	++	+++	+++
L3b	Нетоз нейтрофилов в коже			++	+++	++	++	+++	+++
L3c (L3cr)	Образование NA-комплексов с LL37		+r	++	+++	++	++	+++	+++
L3d (L3dr)	Эндоцитоз нехозяйского биоматериала.	+r	+++r	++	+++	++	++	+++	+++
	В т.ч. бактериальных продуктов резидентного происхождения (при DEMF или DEM).		+++r	++	+++			++	
	В т.ч. бактериальных продуктов нерезидентного происхождения (от L3b).			++	+++	++	++	+++	+++
	Образование DC-Y, Mo-Y, MF-Y (в фазе N2 только при DEMF).		+++r	++	+++	++	++	+++	+++

L3e (L3er)	Воздействие кРАМР (LPS, PG и bcDNA) на TLR и NOD рецепторы.	+r	+++	++	+++	++	++	+++	+++
	В т.ч. кРАМР резидентного происхождения (в частности при DEMР или DEM).	+r	+++	++	+++			++	
	В т.ч. кРАМР нерезидентного происхождения (от L3b).			++	+++	++	++	+++	+++
L3g (L3gr)	Образование MF, MoDC из Mo.	+r	+r	++	+++	++	++	+++	+++
	Образование MF-Y, MoDC-Y из Mo-Y (в фазе N2 только при DEMР).		+r	++	+++	++	++	+++	+++
L4	Триггер приобретенного ответа				+++		+++	+	+
L6b	Образование maDC-Y				++		++	+++	+++
L7b	Лимфоузлы. Клональная пролиферация TL-Y							+++	+++
L8	Приобретенный ответ на (реальную и) мнимую дермальную экспансию PsB.								
L8a	Презентация Y-антигена зрелыми дендритными клетками maDC-Y эффекторомным TL-Y.							+++	+++
L8b	Гиперпролиферация КС. Изменение архитектуры кожи. Рост площади базальной мембраны и васкуляриности.							+++	+++
L8c	Образование NA-комплексов с IL26							+++	+++

#### Примечания.

Цвет в первом столбце (здесь и всюду далее) используется для выделения конкретного процесса и его подпроцессов. Пустая ячейка означает, что (под)процесс не происходит. Действие SPPN обозначено символом \*, SPPN происходит постоянно с интенсивностью не зависящей от локальных процессов. Во время фаз N1 и N2 интенсивность SPPN практически не играет роли, поскольку интенсивность привлечения фагоцитов слабая, а привлечение нейтрофилов практически не происходит. Однако начиная с фазы N3 инициация и поддержка любого PLS-пятна полностью зависит от интенсивности SPPN.

Локальные (под)процессы:

+ (белый) - происходит со слабой интенсивностью;

++ (бежевый) – происходит воспалительно, интенсивность средняя;

+++ (розовый) – происходит воспалительно, интенсивность высокая;

+r или ++r - означает, что процесс (подпроцесс) реализуется преимущественно с участием клеток резидентного происхождения.

В YN-модели нумерация и содержание фаз отличается от Y-модели. Содержание фаз N1, N5 и N8 в целом соответствует фазам 1, 5 и 6. Фазы N2 и N3 частично соответствуют фазе 2, фаза N4 частично соответствует фазе 3, а фазе 4 в YN-модели ничего не соответствует, поскольку процесс L5 не является обязательным. Фазы N6 и N7 новые (по сравнению с Y-моделью), она имеет место только при расширении существующего псориазического пятна (Дополнение A9).

Таблица 2. Причинно-следственные связи между процессами и подпроцессами.

		Причина																	
		L1			L3						L4			L8					
		SPPN	L1a	L1b	L2	L3a	L3b	L3c	L3d	L3e	L3g	L4	L6b	L7b	L8a	L8b	L8c		
Следствие	SPPN																		
	L1	L1a	+		+	+									+B				
		L1b				+								+C					
		L2				#			#						#				
		L3	L3a							+					+				
		L3b	+	+B		+		+ (?)		+									
		L3c				+	+												
		L3d	+	+B				+B		+									
		L3e																	
		L3g	+							+	+			+					
		L4		+		+										#			
		L6b	+								+B		+			+C			
		L7b	+											+C					
		L8	L8a	+		+C										+			
		L8b								+				+B					
	L8c						+							+					

**Примечания:**

Таблица составлена согласно YN-модели патогенеза (Рис.7).

Необязательные процессы и подпроцессы (L3f, L5, L6a и L7a) не включены.

Цвета используются для выделения конкретного (под)процесса.

+ - положительное воздействие;

+B или +C – порочные циклы;

# - отрицательное воздействие (супрессия);

Пустые клетки в таблице означают, что связи либо отсутствуют, либо несущественны.

**Таблица 3. Реальные и предполагаемые факторы нетоза при псориазе.**

Фактор	Источники	Системный кровоток во время SPPN	NLS - препсориазическая кожа	PLS - псориазическая кожа
	Нетоз подтвержден	Lin 2011, Hu 2016	нет	Lin 2011, Hu 2016
Тромбоциты	Grayson 2016, Schon 2018, При участии LPS: Pinegin 2015, Papayannopoulos 2018	В комплексах с Neu: Воробьева 2014, Herster 2019, Teague 2019	Herster 2019 (в комплексах с Neu)	
ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)	Grayson 2016, Hasler 2016, Delgado-Rizo 2017	?	?	?
ACPA (anti-citrullinated peptide antibody)	Hasler 2016, Delgado-Rizo 2017	?	?	?
CXCL8 (IL8), самоусиление(?)	Grayson 2016, Hasler 2016, Ortmann 2018	да	да	
LCN2, самоусиление(?)	Shao 2016, Shao 2019	да	да	
LL37, самоусиление(?)	Neumann 2014, Chieosilapatham 2018	да	да	
Комплексы hRNA-LL37, самоусиление (?)	Herster 2020	?	?	да
IL18	Grayson 2016, Hasler 2016	да	да, в эпидермисе во время травмы (LP2(IN), Песляк 2012b)	да, в эпидермисе
IL1beta	Grayson 2016, Hasler 2016, Delgado-Rizo 2017	возможна секреция моноцитами крови	да, при наличии HPV (LP2(HPV), Песляк 2012b)	да, активно секретируется
Бактерии, грибы, в частности	Delgado-Rizo 2017, Hoppenbrouwers 2017, Kenny 2017, Papayannopoulos 2018	только при инфицировании (сепсис)	патогены при инфицировании, комменсалы при экспансии	
<b>Staphylococcus sp.</b> , в т.ч.		только при инфицировании (сепсис)		
Staph.aureus через Leukotoxin GH и Panton–Valentine leucocidin	Delgado-Rizo 2017, Papayannopoulos 2018		патоген - при инфицировании	
Staph.epidermidis через PSM-gamma (=delta-toxin)	Cogen 2010		комменсал - при экспансии, PSM-gamma также является хемокином для Neu и PDC через рецепторы FPR1 и FPR2	
Staph.epidermidis через GroEL	Dapunt 2016, Meyle 2012		комменсал - при экспансии	
<b>Streptococcus sp.</b> , в т.ч.		только при инфицировании (сепсис)		
Streptococcus sp. групп А и В	Kenny 2017, Papayannopoulos 2018		патоген - при инфицировании	
Str.pneumoniae через EndA и α-enolase	Delgado-Rizo 2017, Papayannopoulos 2018		патоген - при инфицировании	
Str.pneumoniae через перекись водорода (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Kaldor 2019		патоген - при инфицировании	
Viridans group streptococci (VGS)	Holder 2019		патогены при инфицировании, комменсалы при экспансии	
Оральные стрептококки, в т.ч. Str.mitis, Str.oralis Str.sanguinis, Str.gordonii через перекись водорода (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Xu 2014, Okahashi 2014, Sumioka 2017		комменсалы - при экспансии	

Фактор	Источники	Системный кровотока во время SPPN	NLS - препсориазная кожа	PLS - псориазная кожа
Candida albicans	Delgado-Rizo 2017, Hoppenbrouwers 2017, Kenny 2017		патоген - при инфицировании	
Вирусы	Schonrich 2016 Delgado-Rizo 2017, Papaannopoulos 2018	только при вирусной инфекции	да, в эпидермисе при наличии HPV (LP2(HPV), Песляк 2012b) или других вирусных кожных инфекциях	
Протозойные паразиты	Grayson 2016, Hasler 2016, Papaannopoulos 2018	только при протозойной инфекции	нет	
M1-протеин (стрептококки группы А) + фибриногеновый комплекс	Oehmcke 2009, Воробьева 2014	да, при стрептококковой инфекции (например, тонзиллярной)	нет	
LPS	Chiang 2019, Hasler 2016, Pieterse 2016, Delgado-Rizo 2017, Lipp 2017, Papaannopoulos 2018, Ortmann 2018	да (Гараева 2007)	да	
PG	Hasler 2016, Alyami 2018, Alyami 2019	возможно	да	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (перекись водорода)	Fuchs 2007, Hoppenbrouwers 2017, Sumioka 2017	?	да	
FMLP (N-Formylmethionyl-leucyl-phenylalanine) (синтезируется бактериями)	Hasler 2016, Lipp 2017	?	да, FMLP также является хемокином для Neu и PDC через рецепторы FPR1 и FPR2	
Ionomycin и ionophore (синтезируются Streptomyces sp.)	Delgado-Rizo 2017, Kenny 2017	?	да, в случае применения наружно препаратов, которые их содержат	



**Таблица 4. Роли нейтрофилов при псориазе. Известные и предполагаемые.**

	Роли	Локализация	Статус	Примечания
1	Эндоцитоз любых нехозяйских продуктов, содержащихся в крови	Системный кровоток	доказано	Общеизвестно
2	Нетоз, выброс во внеклеточное пространство продуктов нетоза.	Системный кровоток	доказано	<a href="#">Lin 2011</a> , <a href="#">Skrzeczynska-Moncznik 2012</a> , <a href="#">Hu 2016</a> .
3	Привлечение из системного кровотока в препсориазическую и псориазическую кожу		доказано	<a href="#">van de Kerkhof 2007</a> , <a href="#">Christophers 2014</a> , <a href="#">Gilliet 2008</a> (GL-модель), <a href="#">Perera 2012</a> (N-модель), <a href="#">Песляк 2012b</a> (Y-модель), ( <a href="#">Lin 2011</a> , Прил. fig.4), ( <a href="#">Ozawa 2005</a> , fig.1), ( <a href="#">Reich 2015</a> , fig.3), YN-модель
4	Нетоз, выброс во внеклеточное пространство продуктов нетоза.	Псориазическая кожа	доказано	<a href="#">Lin 2011</a> (KB-схема), <a href="#">Skrzeczynska-Moncznik 2012</a> , <a href="#">Lowe 2014</a> , <a href="#">Hu 2016</a> , <a href="#">Schon 2017</a> , <a href="#">Schon 2018</a> (SE-модель), YN-модель
4.1	LL37 - активная секреция, а также выброс во время нетоза	Псориазическая кожа	доказано	Только секреция: <a href="#">Gilliet 2008</a> , <a href="#">Ganguly 2009</a> (GL-модель), <a href="#">Guttman-Yassky 2011</a> (GK-модель), <a href="#">Perera 2012</a> (N-модель), <a href="#">Песляк 2012b</a> (Y-модель). <a href="#">Lowe 2014</a> , <a href="#">Hawkes 2017</a> (GKH-модель), Секреция и выброс во время нетоза: <a href="#">Lin 2011</a> (KB-схема), <a href="#">Pinegin 2015</a> , <a href="#">Delgado-Rizo 2017</a> (FM-модель), <a href="#">Schon 2018</a> (SE-модель), YN-модель
4.2	Активная секреция IL17			<a href="#">Lin 2011</a> (KB-схема), <a href="#">Pinegin 2015</a> , <a href="#">Schon 2018</a> (SE-модель), YN-модель
4.3	Активная секреция TNF-alpha, IL22			<a href="#">Schon 2018</a> (SE-модель), YN-модель
4.4	Выброс hDNA во время нетоза			<a href="#">Lin 2011</a> (KB-схема), <a href="#">Pinegin 2015</a> , <a href="#">Delgado-Rizo 2017</a> (FM-модель), YN-модель
4.5	Выброс hRNA во время нетоза			<a href="#">Herster 2020</a>
4.6	Выброс MPO (миелопероксидазы) во время нетоза			<a href="#">Schon 2018</a> (SE-модель).
5	Воздействие через комплексы hDNA-LL37 на плазмодендритные клетки PDC, способствующее активной секреции IFN-alpha.	Псориазическая дерма	доказано	Источник hDNA – поврежденные кератиноциты: <a href="#">Gilliet 2008</a> , <a href="#">Ganguly 2009</a> (GL-модель), <a href="#">Tonel 2009</a> (TC-модель), <a href="#">Guttman-Yassky 2011</a> (GK-модель), <a href="#">Perera 2012</a> (N-модель), <a href="#">Песляк 2012b</a> (Y-модель). Источник hDNA – продукты нетоза: <a href="#">Lin 2011</a> (KB-схема), <a href="#">Skrzeczynska-Moncznik 2012</a> , <a href="#">Delgado-Rizo 2017</a> (FM-модель) <a href="#">Schon 2018</a> (SE-модель). <a href="#">Panda 2017</a> (обзор свойств PDC), YN-модель
6	Воздействие через комплексы hRNA-LL37 на дендритные клетки DC, способствующее их созреванию.	Псориазическая дерма	доказано	Источник hRNA - поврежденные кератиноциты: <a href="#">Gilliet 2008</a> , <a href="#">Ganguly 2009</a> (GL-модель). Источник hRNA – продукты нетоза: <a href="#">Herster 2020</a>
7	Продукты нетоза могут содержать недеградированные нехозяйские продукты ранее эндоцитированные в крови (в частности Y-антиген).	Псориазическая кожа	возможно	Гипотеза H12 (Таблица A12). YN-модель
8	Нейтрофилы Neu-Y могут самостоятельно презентировать Y-антиген специфическим TL-Y-лимфоцитам.	Псориазическая кожа	возможно	<a href="#">Davey 2014</a> , <a href="#">Lin 2017</a> . Под воздействием GM-CSF, IFN-gamma, IL4 и TNF-alpha, а также при взаимодействии с CD4+ Т-лимфоцитами памяти, нейтрофилы могут выполнять функции антиген-презентирующих клеток. В YN-модели не предполагается.

**Таблица 5. Модели патогенеза псориаза, нейтрофилы и LL37.**

Модель патогенеза	Источники	Нейтрофилы в системном кровотоке	Нейтрофилы в псориатической коже	Нетоз в псориатической коже	Комплексы hDNA-LL37, действующие на PDC и/или hRNA-LL37, действующие на DC	Примечания
BF-модель	<a href="#">Baker 2006b</a>	нет	нет	нет	нет	Системная. Предполагаемый антиген – фрагмент пептидогликана.
GL-модель	<a href="#">Gilliet 2008</a> , <a href="#">Ganguly 2009</a> , <a href="#">Gilliet 2015</a>	нет	Секреция LL37	нет	hDNA и hRNA от поврежденных кератиноцитов	Порочный цикл.
GLD-модель	<a href="#">Di Domizio 2019</a>	нет	Секреция LL37	Да. Выброс hDNA, LL37.	hDNA от нетоза. Комплексы hDNA-LL37 воздействуют только на Mo и DC.	Упрощение GL-модели. Предполагаемый антиген – LL37. PDC в модели не упоминается.
ТС-модель	<a href="#">Tonel 2009</a>	нет	нет	нет	LL37 и hDNA от поврежденных кератиноцитов	
N-модель	<a href="#">Di Meglio 2011</a> , <a href="#">Perera 2012</a> , <a href="#">Di Meglio 2017</a>	нет	есть	нет	LL37 и hDNA от поврежденных кератиноцитов	Неизвестный антиген (кератин?).
GK-модель	<a href="#">Guttman-Yassky 2011</a>	нет	Секреция LL37	нет	hDNA от поврежденных кератиноцитов	Неизвестный антиген (кератин?). Порочный цикл.
GKH-модель	<a href="#">Lowe 2014</a> , <a href="#">Kim 2015</a> , <a href="#">Hawkes 2017</a>	нет	Секреция LL37	нет	LL37, hDNA и hRNA от поврежденных кератиноцитов	Уточнение GK-модели. Потенциальные антигены – кератины, стрептококковые протеины, ADAMTSL5. Презентация происходит в iSALT – индуцируемых лимфоидных кластерах в дерме. Порочный цикл.
KB-схема	<a href="#">Lin 2011</a>	нет	Секреция LL37, IL17	Да. Выброс hDNA, LL37.	hDNA от нетоза	Порочный цикл (включает нетоз). Нетоз учтен впервые.
Y-модель	<a href="#">Песляк 2012a</a> , <a href="#">Песляк 2012b</a>	Костно-мозговая трансформация Mo и DC с участием апоптозных нейтрофилов.	Секреция LL37	нет	hDNA и hRNA от поврежденных кератиноцитов	Системная. Предполагаемый Y-антиген – фрагмент пептидогликана. Включает доказанные звенья моделей BF, N, GK, GL и ТС. Совместима с YN-моделью. Два порочных цикла.
FM-модель	<a href="#">Delgado-Rizo 2017</a>	нет	Секреция LL37	Да. Выброс hDNA, LL37.	hDNA от нетоза	Неизвестный антиген (только на схеме). Порочный цикл (включает нетоз). Расширение KB-схемы.
AL-модель	<a href="#">Albanesi 2018</a>	нет	есть	нет	hDNA и hRNA от поврежденных кератиноцитов	Потенциальные антигены – LL37, липидные антигены, ADAMTSL5. Порочный цикл.
SE-модель	<a href="#">Schon 2018</a> , <a href="#">Schon 2019</a>	нет	Секреция LL37, IL17, TNF-alpha, IL22	Да. Выброс LL37, IL17, MPO	hDNA от нетоза	Потенциальные антигены – кератин 17, стрептококковый протеин M1, LL37, ADAMTSL5. Порочный цикл.

Модель патогенеза	Источники	Нейтрофилы в системном кровотоке	Нейтрофилы в псориатической коже	Нетоз в псориатической коже	Комплексы hDNA-LL37, действующие на PDC и/или hRNA-LL37, действующие на DC	Примечания
ВММ-модель	<a href="#">Benhadou 2018</a>	нет	нет	нет	Нет (в тексте упомянуто, но на схеме нет)	Потенциальные антигены – LL37, ADAMTSL5. Порочный цикл.
WG-модель	<a href="#">Shao 2019</a>	предактированы	нет	да	нет	Модель предлагает порочный цикл, основанный только на врожденном ответе.
СН-модель	<a href="#">Chaing 2019</a>	нет	Секреция протеиназа 3, эластаза, катепсин G, LL37, MPO, LCN2	Да. Выброс АФК (активные формы кислорода).	hDNA от нетоза	Описание данной модели в работе заметно отличается от смыслового содержания схемы ( <a href="#">Chaing 2019</a> , fig.6). В частности нет описания последовательных фаз (триггер, инициация, поддержка), изображенных на схеме. Порочный цикл.
УН-модель	<a href="#">Песляк &amp; Короткий 2019</a> ; <a href="#">Korotky &amp; Peslyak 2020</a> ;  данная работа	Эндоцитоз кРАМР, в т.ч. У-антигена.	Секреция AMP (LL37, HBD2, и др..) TNF-alpha, IL17, IL22.,	Да. Выброс hDNA, hRNA, LL37. Выброс недеградированных кРАМР, в т.ч. У-антигена.	LL37, hDNA и hRNA при хронизации преимущественно от нетоза	Системная. Предполагаемый У-антиген – фрагмент пептидогликана. Включает доказанные звенья моделей BF, N, GK, GL, TC, FM, SE. Совместима с У-моделью. Два порочных локальных цикла – первый включает нетоз.

Таблица 6. PsB – предполагаемые псориагенными виды бактерий.

Streptococcus sp.		Виды из других родов
Streptococcus agalactiae	Streptococcus sanguinis	Enterococcus faecalis
Streptococcus anginosus	Streptococcus sobrinus	Enterococcus silesiacus
Streptococcus constellatus	Streptococcus suis	Eubacterium sulci
Streptococcus cristatus	Streptococcus thermophilus	Lactococcus garvieae
Streptococcus dysgalactiae	Streptococcus uberis	Lactococcus piscium
Streptococcus equi	Streptococcus vestibularis	Lactococcus raffinolactis
Streptococcus equinus		Leuconostoc carnosum
Streptococcus gallolyticus		Leuconostoc citreum
Streptococcus gordonii		Leuconostoc garlicum
Streptococcus infantarius		Leuconostoc gelidum
Streptococcus iniae		Leuconostoc kimchii
Streptococcus intermedius		Leuconostoc lactis
Streptococcus lutetiensis		Leuconostoc mesenteroides
Streptococcus macedonicus		Leuconostoc pseudomesenteroides
Streptococcus mitis		Melissococcus plutonius
Streptococcus mutans		Oenococcus oeni
Streptococcus pantholopis		Oenococcus sicerae
Streptococcus parasanguinis		Weissella ceti
Streptococcus parauberis		Weissella cibaria
Streptococcus pasteurianus		Weissella hellenica
Streptococcus pneumoniae		Weissella jogaejeotgali
Streptococcus pseudopneumoniae		Weissella koreensis
Streptococcus pyogenes		Weissella paramesenteroides
Streptococcus salivarius		Weissella soli

IB-Y = (L-Ala)-(L-Ala) или (L-Ser)-(L-Ala)  
База данных [KEGG](#).

**Таблица 7. Гипотезы в YN-модели.**

<b>Системные</b>	<b>Место применения</b>
<p><b>H1.</b> Главными причинами SPPN являются:  <b>H1-1.</b> Повышенная макромолекулярная (в т.ч. для бактериальных продуктов) тонкокишечная проницаемость  <b>H1-2.</b> Колонизация тонкой кишки Gram+ NOD2-активными (в т.ч. PsB) и Gram(-) TLR4-активными бактериями</p>	<p>H1-1: подпроцесс SP1  H1-2: подпроцессы SP2 и SP2.1</p>
<p><b>H2.</b> Псоррагенные бактерии PsB имеют PG-Y - пептидогликан с межпептидными мостиками IB-Y, т.е. (L-Ala)-(L-Ala) и/или (L-Ser)-(L-Ala).  Y-антиген это часть(и) межпептидного мостика IB-Y.  PsB - это предполагаемые псоррагенными бактерии.</p>	<p>В описании подпроцесса SP2.1</p>
<p><b>HN3.</b> PAMP-немия и (PG-Y)-немия это главные процессы.  кРАМР это LPS, PG и bacDNA</p>	<p>Подпроцессы SPN4 и SPN4.1</p>
<p><b>HN4.</b> Рост фракции преднетозных нейтрофилов под хронической кРАМР-нагрузкой. Их повышенное кРАМР-носительство</p>	<p>Подпроцесс SPN8</p>
<p><b>HN6.</b> Повышенное (PG-Y)-носительство фагоцитов крови под хроническими кРАМР-нагрузкой и (PG-Y)-нагрузкой  Тяжесть SPPN пропорциональна суммарной кРАМР-нагрузке на фагоциты крови и их суммарному (PG-Y)-носительству.</p>	<p>Подпроцесс SPN8.1  Блок 1.</p>
<b>Локальные</b>	
<p><b>HN8.</b> Кебнеризация – это комплекс:  L2 (инициирующий и усугубляющий процесс);  L3 (врожденный ответ);  L4 (триггер приобретенного ответа) - необходим для инициации любого псориатического пятна.</p>	<p>Процессы L2, L3 и L4</p>
<p><b>HN9.</b> HPV-носительство кератиноцитов – это возможный L2.</p>	<p>Процесс L2</p>
<p><b>HN9-1.</b> L2(DEMP) и L2(DEM) - дермальная экспансия комменсального микробиома с и без PsB, соответственно – это возможные иницирующие и усугубляющие процессы L2.</p>	<p>Процесс L2</p>
<p><b>HN10.</b> Привлечение (PG-Y)+ фагоцитов в кожу из кровотока – необходимое звено порочного цикла. Существование и тяжесть псориатического пятна определяется интенсивностью поступления Y-антигена, несомого этими фагоцитами крови.</p>	<p>Блок 2</p>
<p><b>HN12.</b> Нетоз части привлеченных в кожу Neu-Y - необходимое звено порочного цикла.  Существование и тяжесть псориатического пятна определяется интенсивностью поступления Y-антигена во внеклеточное пространство (эпидермиса и дермы) во время нетоза</p>	<p>Подпроцесс L3b</p>
<p><b>HN13.</b> Мо и DC эндоцитируют в коже нетозные продукты, содержащие недеградированные Y-антигены, - это необходимое звено порочного цикла  Существование и тяжесть псориатического пятна определяется интенсивностью образования Мо-Y и DC-Y, а также их последующей трансформацией в maDC-Y.</p>	<p>Подпроцесс L3d.</p>
<p><b>HN14.</b> Псориатическое воспаление (в т.ч. гиперпролиферация KC) это реакция SIS (кожной иммунной системы) на (реальную и) мнимую дермальную экспансию PsB.</p>	<p>Блок 2</p>

Таблица 8. Сокращения и термины

Сокращение или термин	Description	Описание
ЗП	HP – Healthy person	Здоровая персона
ПП	PP - Psoriatic patient	Псориатический пациент
<b>СИБР</b>	<a href="#">SIBO</a> - Small intestine bacterial overgrowth. Excess of total bacteria concentration over norm and/or pathogens presence in biomaterial. As biomaterial there can be smears, scrapes from mucous or aspirate.	Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Превышение суммарной концентрации бактерий над нормой и/или присутствие патогенов в биоматериале. В качестве биоматериала могут быть мазки, соскобы со слизистой или аспират.
<b>AMP</b>	Antimicrobial proteins (peptides)	Антимикробные протеины (пептиды)
<b>bacDNA</b>	Bacterial DNA	Бактериальная DNA
<b>DC</b>	<a href="#">Dendritic cells</a>	Дендритные клетки
DC-Y	(PG-Y)+DC Dendritic cells repleted by PG-Y	(PG-Y)+DC Дендритные клетки наполненные PG-Y
FB	Fibroblasts	Фибробласты
IB-Y	Interpeptide bridges of peptidoglycan Str.pyogenes: (L-Ala)-(L-Ala) or (L-Ser)-(L-Ala).	Межпептидные мостики пептидогликана Str.pyogenes: (L-Ala)-(L-Ala) или (L-Ser)-(L-Ala).
IN	Open injury of derma	Открытая травма дермы
hDNA	Host DNA (in this work human DNA)	Хозяйская DNA (здесь – человеческая)
hRNA	Host RNA (in this work human RNA)	Хозяйская RNA (здесь – человеческая)
<b>HPV</b>	Human Papilloma Virus	Вирус папилломы человека
<b>KC</b>	Keratinocytes	Кератиноциты
kPAMP	LPS, PG and (in YN-model) bacDNA.	LPS, PG и (в YN-модели) bacDNA.
<b>LDG (=LDN)</b>	Low density granulocytes (neutrophils)	Нейтрофилы низкой плотности
<b>LPS</b>	<a href="#">Lipopolysaccharide</a>	Липополисахарид (эндотоксин)
<b>maDC</b>	Mature DC	Зрелые DC
maDC-Y	Mature DC presenting Y-antigen, derived from Y-model: DC-R or MoDC-R, YN-model: DC-Y or MoDC-Y	Зрелые DC, презентирующие Y-антиген, происшедшие от Y-модель: DC-R или MoDC-R YN-модель: DC-Y или MoDC-Y
maDC-Z	Mature DC, presenting Z-antigen	Зрелые DC, презентирующие Z-антиген
<b>MDP</b>	<a href="#">Muramyl dipeptide</a> - component Gram+ and Gram(-) PG, ligand of NOD2	Мурамилдипептид - компонента Gram+ и Gram(-) PG, лиганд NOD2
<b>MF</b>	<a href="#">Macrophages</a> , derived from Mo or from MoDP	Макрофаги, происшедшие от Mo или от MoDP
<b>Mo</b>	<a href="#">Monocytes</a>	Моноциты
Mo-Y	(PG-Y)+Mo = Monocytes repleted by PG-Y	(PG-Y)+Mo = Моноциты наполненные PG-Y
MoDP	Skin resident stem cells - precursors of part of MoDC and MF	Резидентные стволовые клетки в коже - предшественники части MoDC и MF
<b>MoDC</b>	DC, derived from Mo or from MoDP	Дендритные клетки, происшедшие от Mo или от MoDP
MoDC-Y	(PG-Y)+MoDC MoDC repleted by PG-Y	(PG-Y)+MoDC MoDC наполненные PG-Y
Neu	<a href="#">Neutrophils</a>	Нейтрофилы
Neu-Y	(PG-Y)+Neu Neutrophils repleted by PG-Y	(PG-Y)+Neu Нейтрофилы наполненные PG-Y
<b>NET</b>	<a href="#">Neutrophil extracellular traps</a> (= netosis products) - are formed at netosis	Нейтрофильные внеклеточные сети (= продукты нетоза) - образуются при нетозе.
NLS	Non-lesional (prepsoriatic, uninvolved) skin – psoriatic skin without symptoms	Препсориатическая кожа – бессимптомная кожа псориатического пациента.
<b>NOD1</b>	<a href="#">Intracellular receptor - ligand to DAP</a>	Внутриклеточный рецептор к DAP ( <a href="#">Pashenkov 2018</a> )

Сокращение или термин	Description	Описание
<b>NOD2</b>	<a href="#">Intracellular receptor - ligand to MDP</a>	Внутриклеточный рецептор к MDP ( <a href="#">Pashenkov 2018</a> )
nTL	<a href="#">Naive TL</a>	Наивные TL. Не эффекторные и не специфичные ни какому из антигенов, но могут стать таковыми после взаимодействия с mDC в лимфоузлах.
<b>PAMP</b>	<a href="#">Pathogen-associated molecular patterns</a> (in particular LPS, PG, bacDNA and (1,3) - beta - D - glucan)	Патоген-ассоциированные молекулярные структуры (в частности LPS, PG, bacDNA и (1,3)-beta-D-глюкан) ( <a href="#">Fukui 2016a</a> ).
РАМР-немия	PAMP-nemia. Definition in YN-model: Chronic increase kPAMP-load (binding, endocytosis) on blood phagocytes resulting - increasing of kPAMP concentration in blood; - increased kPAMP-carriage of phagocytes. kPAMP are LPS, PG and bacDNA.	Определение в YN-модели: Хроническое повышение кРАМР-нагрузки (связывание, эндоцитоз) на фагоциты крови, приводящее - к повышению концентрации кРАМР в кровотоке; - к повышенному кРАМР-носителству фагоцитов. кРАМР это LPS, PG и bacDNA. (Рис.4 и Рис.5, раздел 5.4.)
<b>PASI</b>	<a href="#">Psoriasis Area and Severity Index</a>	Индекс тяжести псориаза
<b>PDC</b>	Plasmacytoid dendritic cells	Плазмоцитоидные дендритные клетки
<b>PG</b>	<a href="#">Peptidoglycan</a> . Any (including PG-Y)	Любой пептидогликан (в т.ч. PG-Y)
PG-Y	Peptidoglycan A3alpha with interpeptide bridges IB-Y (but can contain and others also)	Пептидогликан A3alpha, содержащий межпептидные мостики IB-Y (но может содержать и другие также).
Pla	<a href="#">Platelets</a>	Тромбоциты
PLS	Psoriatic lesional skin	Псориазная кожа
PsB	Psoriagenic bacteria - species of bacteria presumed psoriagenic (with PG-Y peptidoglycan)	Виды бактерий предполагаемые псориагенными (с пептидогликаном PG-Y)
PsB-p	Skin pathogenic PsB	PsB, являющиеся кожными патогенами, в частности Str.pyogenes, Str.agalactiae
SIS	Skin immune system	Кожная иммунная система
SPP	Systemic psoriatic process (basis of Y-model of pathogenesis)	Системный псориазный процесс (основа Y-модели патогенеза) ( <a href="#">Песляк 2012a</a> )
SPPN	Systemic psoriatic process in YN-model - differs from SPP	Системный псориазный процесс в YN-модели патогенеза – отличается от SPP. (Рис.4 и Рис.5)
Tcm	Central memory TL	Центральные TL памяти (иногда их называют TL памяти). Образуются из nTL (при первичном ответе) в региональных лимфоузлах. Затем они перемещаются в кровотоки и в отдаленные лимфоузлы по всему организму, чтобы резидентно находиться там. При вторичном ответе в лимфоузлах из Tcm быстро образуются Tem.
Tcm-Y	Y-specific Tcm	Y-специфические Tcm
Tem	Effector memory TL	Эффекторные TL памяти (либо просто эффекторные TL). Образуются из nTL (при первичном ответе) и из Tcm (при вторичном ответе) в лимфоузлах. Затем они перемещаются в кровотоки и в ткани к месту воспаления, чтобы участвовать в приобретенном ответе, а также резидентно находиться там впоследствии.

<b>Сокращение или термин</b>	<b>Description</b>	<b>Описание</b>
Tem-Y	Y-specific Tem	Y-специфические Tem
<b>Th1</b>	CD4+Tem, characterized by secretion: IFN-gamma(+)IL17(-)IL22(-)	CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(+)IL17(-)IL22(-)
<b>Th17</b>	CD4+Tem characterized by secretion: IFN-gamma(-)IL17(+ )IL22(-)	CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(-)IL17(+ )IL22(-)
Th17-Y	Y-specific Th17	Y-специфические Th17
<b>Th22</b>	CD4+Tem, characterized by secretion: IFN-gamma(-)IL17(-)IL22(+)	CD4+Tem, характеризующиеся по секреции: IFN-gamma(-)IL17(-)IL22(+)
Th22-Y	Y-specific Th22	Y-специфические Th22
TL	<a href="#">T-lymphocytes</a>	Т-лимфоциты
TL-Y	Y-specific TL (they have receptors ligandic to Y-antigen epitopes). They are Tem-Y or Tcm-Y. In skin – Tem-Y.	Y-специфические TL (имеют рецепторы лигандные к эпитопам Y-антигена). Это Tem-Y или Tcm-Y. В коже - Tem-Y.
TL-Z	Z-specific TL. They are Tem-Z or Tcm-Z.	Z-специфические TL. Это Tem-Z или Tcm-Z.
<b>TLR2</b>	<a href="#">Membranous receptor - ligand to PG-fragments LTA, BLP</a>	Мембранный рецептор – лиганд к PG-фрагментам LTA, BLP
<b>TLR4</b>	<a href="#">Membranous receptor - ligand to LPS</a>	Мембранный рецептор – лиганд к LPS
<b>TLR7</b>	<a href="#">Endosomal receptor – ligand to ssRNA, bacRNA, but also and to hRNA-LL37 complexes.</a>	Эндосомальный рецептор – лиганд к вирусной ssDNA, bacRNA, но также и к комплексам hRNA-LL37.
<b>TLR8</b>	<a href="#">Endosomal receptor – ligand to ssRNA, bacRNA, but also and to hRNA-LL37 complexes.</a>	Эндосомальный рецептор – лиганд к вирусной ssDNA, bacRNA, но также и к комплексам hRNA-LL37.
<b>TLR9</b>	<a href="#">Receptor - ligand to CpG</a> - fragment of bacterial or virus DNA. As a rule, intracellular (endosomal), but at neutrophils it expressed on membrane also.	Рецептор к CpG – фрагменту бактериальной или вирусной DNA. Как правило, внутриклеточный (эндосомальный), но у нейтрофилов также экспрессируется на мембране ( <a href="#">Lindau 2013</a> ).
Y-антиген	Y-antigen = part(s) of interpeptide bridge IB-Y	Y-антиген = часть(и) межпептидного мостика IB-Y (раздел <a href="#">SP2.1</a> )
Y-модель	Y-model - model of pathogenesis of psoriasis offered in ( <a href="#">Peslyak 2012a</a> , <a href="#">Peslyak 2012b</a> )	Модель патогенеза псориаза, предложенная в ( <a href="#">Песляк 2012а</a> , <a href="#">Песляк 2012b</a> )
YN-модель	YN-model - model of pathogenesis of psoriasis offered in this work	Модель патогенеза псориаза, предложенная в данной работе.

**Жирный** шрифт означает общепринятые сокращения.



## 12. Библиография

- Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. (2007). Celiac disease and skin: Psoriasis association. *World J Gastroenterol.* 13:2138-9. doi:10.3748/wjg.v13.i14.2138
- Acharya P, Mathur M. (2020). Association between psoriasis and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 82:1376-1385. doi:10.1016/j.jaad.2019.11.039
- Affi L, Danesh MJ, Lee KM, Beroukhim K, Farahnik B, Ahn RS, et al. (2017). Dietary Behaviors in Psoriasis: Patient-Reported Outcomes from a U.S. National Survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 7:227-242 doi:10.1007/s13555-017-0183-4
- Akiba Y, Maruta K, Takajo T, Narimatsu K, Said H, Kato I, et al. (2020). Lipopolysaccharides transport during fat absorption in rodent small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 318:G1070-G1087. doi:10.1152/ajpgi.00079.2020
- Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. (2018). The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 9:1549. doi:10.3389/fimmu.2018.01549
- Albanesi C, Scarponi C, Bosisio D, Sozzani S, Girolomoni G. (2010). Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. *Autoimmunity.* 2010 Apr;43(3):215-9. *Autoimmunity.* 43:215-9. doi:10.3109/08916930903510906.
- Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S, et al. (2009). Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med.* 206:249-58. doi:10.1084/jem.20080129.
- Albareda M, Ravella A, Castelló M, Saborit S, Peramiqel L, Vila L. (2014). Metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis. *Springerplus.* 3:612. doi:10.1186/2193-1801-3-612
- Alyami H. (2018). NOD1/NOD2 Upregulation in *Fusobacterium Nucleatum* Induced NETosis. *Dental Teses.* 29. [https://repository.upenn.edu/dental\\_theses/29](https://repository.upenn.edu/dental_theses/29)
- Alyami HM, Finoti LS, Teixeira HS, Aljefri A, Kinane DF, Benakanakere MR (2019). Role of NOD1/NOD2 receptors in *Fusobacterium nucleatum* mediated NETosis. *Microb Pathog.* 131:53-64. doi:10.1016/j.micpath.2019.03.036
- Arakawa A, Siewert K, Stohr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, et al. (2015). Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 212:2203-12. doi:10.1084/jem.20151093
- Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. (2007). Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol.* 48:6458-64. doi:10.3748/wjg.v13.i48.6458
- Awosika O, Eleryan MG, Rengifo-Pardo M, Doherty L, Martin LW, Ehrlich A. (2018). A Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis *J Clin Aesthet Dermatol.* 11:33-37. [link](#).
- Baker BS. (2000). *Recent Advances in PSORIASIS: The Role of the Immune System.* ICP Imperial College Press, 180 p. ISBN 1860941206.
- Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, Corcoran S, Fry L. (2003). Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 148:670-9. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05287.x
- a Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JSA, Melief M-J, Fry L. (2006). Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol.* 209:174-81. doi:10.1002/path.1954.
- b Baker BS, Powles A, Fry L. (2006). Peptidoglycan: a major aetiological factor for psoriasis? *Trends Immunol.* 27:545-51. doi:10.1016/j.it.2006.10.001.
- c Baker BS. (2006). *Skin Immune Mechanisms in Health and Disease,* Garner Press, 328 p. ISBN 0955160308.
- Baker BS. (2008). *From Arsenic To Biologicals: A 200 Year History Of Psoriasis,* Garner Press, 128 p. ISBN 978-0955160325.
- Bartenjev I, Rogl Butina M, Potocnik M. (2000). Subclinical microbial infection in patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* (211):17-8. doi:10.1080/00015550050500068
- Bay L, Barnes CJ, Fritz BG, Thorsen J, Restrup MEM, Rasmussen L, et al. (2020). Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio.* 11. pii: e02945-19. doi:10.1128/mBio.02945-19
- Begley M, Gahan CG, Hill C. (2005). The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev.* 29:625-51. doi:10.1016/j.femsre.2004.09.003

- Begon E, Michel L, Flageul B, Beaudoin I, Jean-Louis F, Bachelez H, et al. (2007). Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. *European Journal of Dermatology*. 17: 497-506. doi:10.1684/ejd.2007.0264
- Benhadou F, Mintoff D, del Marmol V (2018). Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology* 235:91-100. doi:10.1159/000495291.
- Berthelot JM. (2003). Psoriatic arthritis as a mountain, *Reumatismo*, 55:6-15. doi:10.4081/reumatismo.2003.6
- Bissonnette R, Papp K, Maari C, Yao Y, Robbie G, White WI, Le C, White B. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon-alfa monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 62:427-36. doi:10.1016/j.jaad.2009.05.042
- Bierkarre H, Harder J, Cuthbert R, Emery P, Leuschner I, Mrowietz U, et al. (2016). Differential expression of antimicrobial peptides in psoriasis and psoriatic arthritis as a novel contributory mechanism for skin and joint disease heterogeneity. *Scand J Rheumatol*. 45:188-96. doi:10.3109/03009742.2015.1091497
- Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. (2014). Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. pii: S0190-9622(14)01244-4 doi:10.1016/j.jaad.2014.03.017
- Bogunovic M, Ginhoux F, Wagers A, Loubreau M, Isola LM, Lubrano L, et al. (2006). Identification of a radio-resistant and cycling dermal dendritic cell population in mice and men. *J Exp Med*. 203:2627-38. doi:10.1084/jem.20060667
- Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Rambaud JC. (1999). Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*. 94:1327-31. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x
- Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. (2010). Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 24:2978-90. doi:10.3748/wjg.v16.i24.2978
- Cai YH, Lu ZY, Shi RF, Xue F, Chen XY, Pan M, et al. (2009). Enhanced Proliferation and Activation of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Psoriasis Vulgaris Mediated by Streptococcal Antigen with Bacterial DNA. *J Invest Dermatol*. 129:2653-60. doi:10.1038/jid.2009.153
- Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CEM. (2002). Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 294:363–369. doi: 10.1007/s00403-002-0349-4
- Camilleri M. (2019). Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 68:1516-1526. doi:10.1136/gutjnl-2019-318427
- Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. (2017). Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. *J Mol Med (Berl)*.95:927-934. doi:10.1007/s00109-017-1557-x
- Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, Chen YL, et al. (2016). Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med*. 213:2399-2412. doi:10.1084/jem.20160258
- Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang T. (2019). Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol*. 10:2376. doi:10.3389/fimmu.2019.02376
- Chieosilapatham P, Ikeda S, Ogawa H, Niyonsaba F. (2018). Tissue-specific Regulation of Innate Immune Responses by Human Cathelicidin LL-37. *Curr Pharm Des*. 24:1079-1091. doi:10.2174/1381612824666180327113418
- Chin AC, Flynn AN, Fedwick JP, Buret AG. (2006). The role of caspase-3 in lipopolysaccharide-mediated disruption of intestinal epithelial tight junctions. *Can J Physiol Pharmacol*. 84:1043-50. doi:10.1139/y06-056
- Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. (2018). Scanning the Immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*.19. pii: E179. doi:10.3390/ijms19010179
- Ciampolini M, Bini S, Orsi A. (1996). Microflora persistence on duodenum-jejunal flat or normal mucosa in time after a meal in children. *Physiol Behav*. 60:1551-6. doi:10.1016/S0031-9384(96)00312-5
- Clark RA, Kupper TS. (2006b). Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis. *J Clin Invest*. 116:2084-7. doi:10.1172/JCI29441
- Clark RA. (2010). Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol*.130:362-70. doi:10.1038/jid.2009.247
- Clark RA. (2011). Gone but not forgotten: lesional memory in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 131:283-5. doi:10.1038/jid.2010.374

- Chimenti MS, Triggianese P, Botti E, Narcisi A, Conigliaro P, Giunta A, Teoli M, Perricone R, Costanzo A. (2016). S100A8/A9 in psoriatic plaques from patients with psoriatic arthritis. *J Int Med Res.* 44:33-37. doi:10.1177/0300060515598900
- Christophers E, Metzler G, Röcken M. (2014). Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol.* 170:59-65. doi:10.1111/bjd.12631
- Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, Sanchez KM, Crotty Alexander L, et al. (2010). Staphylococcus epidermidis antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A Streptococcus. *PLoS One.* 5:e8557 doi:10.1371/journal.pone.0008557
- Coll RC, O'Neill LA. (2010). New insights into the regulation of signalling by toll-like receptors and nod-like receptors. *J Innate Immun.* 2:406-21. doi:10.1159/000315469
- Dalpke A, Frank J, Peter M, Heeg K. (2006). Activation of Toll-Like Receptor 9 by DNA from different bacterial species. *Infect Immun.* 74:940-6. doi:10.1128/IAI.74.2.940-946.2006
- Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszyński T. (2008). Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 22:1055-61. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02713.x
- Dapunt U, Gaida MM, Meyle E, Prior B, Hänsch GM. (2016). Activation of phagocytic cells by Staphylococcus epidermidis biofilms: effects of extracellular matrix proteins and the bacterial stress protein GroEL on netosis and MRP-14 release. *Pathog Dis.* 74. pii: ftw035. doi:10.1093/femspd/ftw035
- Davey MS, Morgan MP, Liuzzi AR, Tyler CJ, Khan MW, Szakmany T, et al. (2014). Microbe-specific unconventional T cells induce human neutrophil differentiation into antigen cross-presenting cells. *J Immunol.* 193:3704-16. doi:10.4049/jimmunol.1401018
- De Jesús-Gil C, Ruiz-Romeu E, Ferran M, Chiriac A, Deza G, Hóllo P, et al. (2018). CLA+ T Cell Response to Microbes in Psoriasis. *Front Immunol.* 9:1488. doi:10.3389/fimmu.2018.01488
- De Jongh GJ, Zeeuwen PL, Kucharekova M, Pfundt R, van der Valk PG, Blokx W, et al., (2005). High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 125:1163-73. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23935.x
- De Santis S, Cavalcanti E, Mastronardi M, Jirillo E, Chieppa M. (2015). Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Front Immunol.* 6:612. doi:10.3389/fimmu.2015.00612
- Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. (2017). Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation. *Front Immunol.* 8:81. doi:10.3389/fimmu.2017.00081
- Dhotre S, Jahagirdar V, Suryawanshi N, Davane M, Patil R, Nagoba B. (2018). Assessment of periodontitis and its role in viridans streptococcal bacteremia and infective endocarditis. *Indian Heart J.* 70:225-232 doi:10.1016/j.ihj.2017.06.019
- Di Domizio J, Gilliet M. (2019). Psoriasis caught in the NET. *J Invest Dermatol.* 139:1426-1429. doi:10.1016/j.jid.2019.04.020.
- Di Meglio P, Nestle FO. (2017). Immunopathogenesis of Psoriasis. Chapter 21 from "Clinical and Basic Immunodermatology". Springer 2017, ISBN 9783319297859 doi:10.1007/978-3-319-29785-9\_21
- Di Meglio P, Perera GK, Nestle FO. (2011). The multitasking organ: recent insights into skin immune function. *Immunity.* 35:857-69. doi:10.1016/j.immuni.2011.12.003
- Doger FK, Dikicioglu E, Ergin F, Unal E, Sendur N, Uslu M. (2007). Nature of cell kinetics in psoriatic epidermis. *J Cutan Pathol.* 34:257-63. doi:10.1111/j.1600-0560.2006.00719.x
- Duan Z, Fang Y, Sun Y, Luan N, Chen X, Chen M, et al. (2018). Antimicrobial peptide LL-37 forms complex with bacterial DNA to facilitate blood translocation of bacterial DNA and aggravate ulcerative colitis. *Science Bulletin.* 63:1364-1375 doi:10.1016/j.scib.2018.09.014
- Egawa G, Kabashima K. (2020). Role of Lymphoid Structure in Skin Immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 426:65-82. doi:10.1007/82\_2020\_206
- Elgharib I, Khashaba SA, Elsaid HH, Sharaf MM. (2019). Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. *Int J Dermatol.* 58:205-209. doi:10.1111/ijd.14217
- EI-Rachkidy RG, Hales JM, Freestone PP, Young HS, Griffiths CE, Camp RD. (2007). Increased Blood Levels of IgG Reactive with Secreted Streptococcus pyogenes Proteins in Chronic Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 127:1337-42. doi:10.1038/sj.jid.5700744
- Ely PH. (2018). Is psoriasis a bowel disease? Successful treatment with bile acids and bioflavonoids suggest it is. *Clin Dermatol.* 36:376-389. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.03.011
- Farkas A, Kemény L. (2011). Interferon-alpha in the generation of monocyte-derived dendritic cells: Recent advances and implications for dermatology. *Br J Dermatol.* 165:247-54. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10301.x

- Fasano A, Nataro JP. (2004). Intestinal epithelial tight junctions as targets for enteric bacteria-derived toxins. *Adv Drug Deliv Rev.* 56:795-807. doi:10.1016/j.addr.2003.10.045
- Ferran M, Galván AB, Rincón C, Romeu ER, Sacrista M, Barboza E, et al. (2013). Streptococcus induces circulating CLA(+) memory T-cell-dependent epidermal cell activation in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 133:999-1007. doi:10.1038/jid.2012.418
- Filipe SR, Severina E, Tomasz A. (2001). Functional analysis of Streptococcus pneumoniae MurM reveals the region responsible for its specificity in the synthesis of branched cell wall peptides. *J Biol Chem.* 276:39618-28. doi:10.1074/jbc.M106425200
- Fiser A, Filipe SR, Tomasz A. (2003). Cell wall branches, penicillin resistance and the secrets of the MurM protein. *Trends Microbiol.* 11:547-53. doi:10.1016/j.tim.2003.10.003
- Fitting C, Parlato M, Adib-Conquy M, Memain N, Philippart F, Misset B, et al. (2012). DNAemia detection by multiplex PCR and biomarkers for infection in systemic inflammatory response syndrome patients. *PLoS One.* 7:e38916. doi:10.1371/journal.pone.0038916
- Ford AR, Siegel M, Bagel J, Cordero KM, Garg A, Gottlieb A, et al. (2018). Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 154:934-950. doi:10.1001/jamadermatol.2018.1412
- Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Tolusso B, Bui L, et al. (2019). Anti-LL37 Antibodies Are Present in Psoriatic Arthritis (PsA) Patients: New Biomarkers in PsA. *Front Immunol.* 9:1936 doi:10.3389/fimmu.2018.01936
- a Fry L, Baker BS, Powles AV. (2007). Psoriasis - A possible candidate for vaccination. *Autoimmun Rev.* 6:286-9. doi:10.1016/j.autrev.2006.09.007
- b Fry L, Baker BS. (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 25:606-15. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.015
- Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. (2007). Novel Cell Death Program Leads to Neutrophil Extracellular Traps. *J Cell Biol.* 176:231-41. doi:10.1083/jcb.200606027
- Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nogales KE, Pierson KC, Mitsui H, et al. (2010). A Subpopulation of CD163-Positive Macrophages Is Classically Activated in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 130:2412-2422. doi:10.1038/jid.2010.165
- Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, et al. (2017). Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol.* 26:1075-1082. doi:10.1111/exd.13378.
- a Fukui H. (2016). Endotoxin and Other Microbial Translocation Markers in the Blood: A Clue to Understand Leaky Gut Syndrome. *Cell Mol Med,* 2:3. [link](#).
- b Fukui H. (2016). Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 3:135-145. doi:10.1159/000447252
- Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. (2020). Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 21:1275 doi:10.3390/ijms21041275
- Gambichler T, Skrygan M, Tomi NS, Othlinghaus N, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. (2008). Differential mRNA Expression of Antimicrobial Peptides and Proteins in Atopic Dermatitis as Compared to Psoriasis Vulgaris and Healthy Skin. *Int Arch Allergy Immunol.* 147:17-24. doi:10.1159/000128582
- Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. (2009). Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* 206:1983-94. doi:10.1084/jem.20090480
- Garcia-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandrés-López R, Castellote L, Zumaquero E, Navarro P. et al. (2011). Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 27:242-50. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04372.x
- Gaspari AA, Tyring SK, Kaplan DH. (2017). *Clinical and Basic Immunodermatology.* Springer, 889 p. ISBN 978-3-319-29785-9.
- Gilliet M. (2015). Immunopathogenesis of psoriasis: antimicrobial peptides take centre stage. in Monograph 28. The epidermis of man: co-existing with commensals. Old Herborn University. <https://www.old-herborn-university.de/publication/monograph-28/>
- Gilliet M, Lande R. (2008). Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol.* 20:401-7. doi:10.1016/j.coi.2008.06.008
- Ginhoux F, Tacke F, Angeli V, Bogunovic M, Loubeau M, Dai XM, et al. (2006). Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat Immunol.* 7:265-73. doi:10.1038/ni1307

- Ginhoux F, Collin MP, Bogunovic M, Abel M, Leboeuf M, Helft J, et al. (2007). Blood-derived dermal langerin+ dendritic cells survey the skin in the steady state. *J Exp Med*. 204:3133-46 doi:10.1084/jem.20071733.
- Ginhoux F, Merad M. (2010). Ontogeny and homeostasis of Langerhans cells. *Immunol Cell Biol*. 88:387-92. doi:10.1038/icb.2010.38
- Gisoni P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 51:758-64. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.020
- a Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. (2016). Chasing a ghost? - Issues with the determination of circulating levels of endotoxin in human blood. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 53:197-215. doi:10.3109/10408363.2015.1123215
- Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, et al. (2005). TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol*. 175:2721-9. doi: 10.4049/jimmunol.175.4.2721
- Graziani C, Talocco C, De Sire R, Petito V, Lopetuso LR, Gervasoni J, et.al. (2019). Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 23:795-810. doi:10.26355/eurrev\_201901\_16894
- Grayson PC, Kaplan MJ. (2016). At the Bench: Neutrophil extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol*. 99:253-64. doi:10.1189/jlb.5BT0615-247R
- Greenlee-Wacker MC. (2016). Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol Rev*. 273:357-70. doi:10.1111/imr.12453
- Gudjonsson JE, Thorarinnsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinnsson KG, Valdimarsson H. (2003). Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol*. 149:530-4. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05552.x
- Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H. & Valdimarsson H. (2004). Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 135: 1-8. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02310.x
- Gudjonsson JE, Elder JT. (2007). Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 25:535-46. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.007
- Gudjonsson JE, Ding J, Li X, Nair RP, Tejasvi T, Qin ZS, Ghosh D, Aphale A, Gumucio DL, Voorhees JJ, Abecasis GR, Elder JT. (2009). Global Gene Expression Analysis Reveals Evidence for Decreased Lipid Biosynthesis and Increased Innate Immunity in Uninvolved Psoriatic Skin. *J Invest Dermatol*. 129:2795-804. doi:10.1038/jid.2009.173
- Guerville M, Boudry G. (2016). Gastrointestinal and hepatic mechanisms limiting entry and dissemination of lipopolysaccharide into the systemic circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 311:G1-G15. doi:10.1152/ajpgi.00098.2016
- Gunn JS. (2000). Mechanisms of bacterial resistance and response to bile. *Microbes Infect*. 2:907-13. doi:10.1016/s1286-4579(00)00392-0
- Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. (2011). Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol*. 127:1420-32. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.054
- Gyurcsovics K, Bertok L. (2003). Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy. *Pathophysiology*. 10:57-61. doi:10.1016/j.pathophys.2003.07.001
- Harder J, Dressel S, Wittersheim M, Cordes J, Meyer-Hoffert U, Mrowietz U, et al. (2010). Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury. *J Invest Dermatol*. 130:1355-64. doi:10.1038/jid.2009.432
- Hasler P, Giaglis S, Hahn S. (2016). Neutrophil extracellular traps in health and disease. *Swiss Med Wkly*. 146:w14352. doi:10.4414/smw.2016.14352
- Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. (2017). Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 140:645-653. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.004
- He C, Deng J, Hu X, Zhou S, Wu J, Xiao D, Darko KO, et al. (2019). Vitamin A inhibits the action of LPS on the intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins. *Food Funct*. 10:1235-1242. doi:10.1039/c8fo01123k
- Hedrick MN, Lonsdorf AS, Hwang ST, Farber JM. (2010). CCR6 as a possible therapeutic target in psoriasis. *Expert Opin Ther Targets*. 14:911-22. doi:10.1517/14728222.2010.504716
- Helander HF, Fändriks L. (2014). Surface area of the digestive tract - revisited. *Scand J Gastroentero*. 49:681-9. doi:10.3109/00365521.2014.898326

- Herster F, Bittner Z, Dickhoefer S, Eisel D, Eigenbrod T, Knorpp T, et al. (2020). Neutrophil Extracellular Trap-Associated RNA and LL37 Enable Self-Amplifying Inflammation in Psoriasis. *Nat Commun.* 11:105. doi:10.1038/s41467-019-13756-4.
- Herster F, Bittner Z, Cordrea MC, Archer N, Heister M, Löffler MW et al. (2019). Platelets Aggregate With Neutrophils and Promote Skin Pathology in Psoriasis. *Front Immunol.* 10:1867. doi:10.3389/fimmu.2019.01867
- Hofmann AF, Eckmann L. (2006). How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103:4333-4. doi:10.1073/pnas.0600780103
- Holder MJ, Wright HJ, Couve E, Milward MR, Cooper PR. (2019). Neutrophil Extracellular Traps Exert Potential Cytotoxic and Proinflammatory Effects in the Dental Pulp. *J Endod.* 45:513-520.e3. doi:10.1016/j.joen.2019.02.014
- Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D et al. (2008). Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* 40:23-5. doi:10.1038/ng.2007.48
- Holmannova D, Borsky P, Borska L, Andrys C, Hamakova K, Rehacek V, Svadlakova T, et al. (2020). Metabolic Syndrome, Clusterin and Elafin in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Int J Mol Sci.* 21:E5617 doi:10.3390/ijms21165617
- Hoppenbrouwers T, Autar ASA, Sultan AR, Abraham TE, van Cappellen WA, Houtsmuller AB, et al. (2017). In vitro induction of NETosis: Comprehensive live imaging comparison and systematic review. *PLoS One.* 12:e0176472. doi:10.1371/journal.pone.0176472
- Hu SC, Yu HS, Yen FL, Lin CL, Chen GS, Lan CC. (2016). Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human  $\beta$ -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci Rep.* 6:31119 doi:10.1038/srep31119.
- Husebye E. (2005). The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy.* 51 Suppl 1:1-22. doi:10.1159/000081988
- Husebye H, Halaas O, Stenmark H, Tunheim G, Sandanger Ø, Bogen B, et al. (2006). Endocytic pathways regulate Toll-like receptor 4 signaling and link innate and adaptive immunity. *EMBO J.* 25:683-92. doi:10.1038/sj.emboj.7600991
- Iwasaki A, Medzhitov R. (2010). Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 327:291-5. doi:10.1126/science.1183021
- Jialal I, Rajamani U. (2014). Endotoxemia of metabolic syndrome: a pivotal mediator of meta-inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 12:454-6. doi:10.1089/met.2014.1504
- Johnson LR. (2012). *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Academic Press. 5th edition. 2308 p. eISBN: 9780123820273.
- Jozsef L, Khreiss T, Filep JG. (2004). CpG motifs in bacterial DNA delay apoptosis of neutrophil granulocytes. *FASEB J.* 18:1776-8. doi:10.1096/fj.04-2048fje
- Kabashima K. (2016). *Immunology of the Skin. Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses.* Springer Japan, 510 p. ISBN 978-4-431-55855-2.
- Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. (2019). The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol.* 19:19-30. doi:10.1038/s41577-018-0084-5
- Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. (2010). Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 130:1373-83. doi:10.1038/jid.2009.399
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. (2013). Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol.* 191:4895-901 doi:10.4049/jimmunol.1302005
- Kaldor CD (2019). Oxidant generation by *Streptococcus pneumoniae* associated with neutrophil extracellular traps. Thesis, Master of Science. University of Otago <http://hdl.handle.net/10523/9842>
- Karaji N, Sattentau QJ. (2017). Efferocytosis of Pathogen-Infected Cells. *Front Immunol.* 8:1863. doi:10.3389/fimmu.2017.01863
- Kenny EF, Herzig A, Krüger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR, et al. (2017). Diverse Stimuli engage different Neutrophil Extracellular Trap pathways. *Elife.* 6. pii: e24437. doi:10.7554/eLife.24437
- Kim J, Krueger JG. (2015). The Immunopathogenesis of Psoriasis. *Dermatol Clin.* 33:13-23. doi:10.1016/j.det.2014.09.002
- Kim SJ, Jenne CN (2016). Role of platelets in neutrophil extracellular trap (NET) production and tissue injury. *Semin Immunol.* 28:546-554. doi:10.1016/j.smim.2016.10.013

- Kim SK, Park S, Lee ES. (2010). Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level. *J Korean Med Sci.* 25:1506-12. doi:10.3346/jkms.2010.25.10.1506
- Kim TG, Jee H, Fuentes-Duculan J, Wu WH, Byamba D, Kim DS, et al. (2014). Dermal Clusters of Mature Dendritic Cells and T Cells Are Associated with the CCL20/CCR6 Chemokine System in Chronic Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 134:1462-1465 doi:10.1038/jid.2013.534
- Kobayashi T, Tani T, Yokota T, Kodama M. (2000). Detection of peptidoglycan in human plasma using the silkworm larvae plasma test. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 28:49-53. doi:10.1111/j.1574-695X.2000.tb01456.x
- Korotky N, Peslyak M. (2020). Blood metagenome in health and psoriasis. *Front. Med.* 7:333 doi:10.3389/fmed.2020.00333
- Lambert S, Hambro CA, Johnston A, Stuart PE, Tsoi LC, Nair RP, Elder JT. (2019). Neutrophil Extracellular Traps Induce Human Th17 Cells: Effect of Psoriasis-Associated TRAF3IP2 Genotype. *J Invest Dermatol.* 139:1245-1253. doi:10.1016/j.jid.2018.11.021
- Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S, et al. (2015). Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol.* 45:203-13. doi:10.1002/eji.201344277
- Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. (2014). The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 5:5621. doi:10.1038/ncomms6621
- Larochette V, Miot C, Poli C, Beaumont E, Roingard P, Fickenscher H, et al. (2019). IL-26, a Cytokine With Roles in Extracellular DNA-Induced Inflammation and Microbial Defense. *Front Immunol.* 10:204. doi:10.3389/fimmu.2019.00204
- Leite GGS, Weitsman S, Parodi G, Celly S, Sedighi R, Sanchez M, et al. (2019). Mapping the Segmental Microbiomes in the Human Small Bowel in Comparison with Stool: A REIMAGINE Study *Dig Dis Sci.* Mar 6. doi:10.1007/s10620-020-06173-x
- Leite G, Morales W, Weitsman S, Celly S, Parodi G, Mathur R, et al. (2020). The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLoS One.* 15:e0234906. doi:10.1371/journal.pone.0234906
- Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, et al. (2020). The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunol Res.* Epub Aug 22. doi:10.1007/s12026-020-09149-1
- Lin A, Loré K. (2017). Granulocytes: New Members of the Antigen-Presenting Cell Family. *Front Immunol.* 8:1781. doi:10.3389/fimmu.2017.01781
- Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. (2011). Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *J Immunol.* 187:490-500. doi:10.4049/jimmunol.1100123
- Lindau D, Mussard J, Wagner BJ, Ribon M, Rönnefarth VM, Quettier M, et al. (2013). Primary blood neutrophils express a functional cell surface Toll-like receptor 9. *Eur J Immunol.* 43:2101-13. doi:10.1002/eji.201142143
- Lipp P, Ruhnau J, Lange A, Vogelgesang A, Dressel A, Heckmann M. (2017). Less Neutrophil Extracellular Trap Formation in Term Newborns than in Adults. *Neonatology.* 111:182-188. doi:10.1159/000452615
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. (2014). Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 32:227-55. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120225
- Madden SK, Flanagan KL, Jones G. (2020). How lifestyle factors and their associated pathogenetic mechanisms impact psoriasis. *Review Clin Nutr.* 39:1026-1040 doi:10.1016/j.clnu.2019.05.006
- Madonna S, Girolomoni G, Dinarello GA, Albanesi C. (2019). The significance of IL-36 hyperactivation and IL-36R targeting in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 20:3318. doi:10.3390/ijms20133318
- Machado LR, Ottolini B. (2015). An evolutionary history of defensins: a role for copy number variation in maximizing host innate and adaptive immune responses. *Front Immunol.* 6:115. doi:10.3389/fimmu.2015.00115
- Malachowa N, Kobayashi SD, Quinn MT, DeLeo FR. (2016). NET Confusion. *Front Immunol.* 7:259. doi:10.3389/fimmu.2016.00259
- Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. (2016). Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Review Int J Mol Sci.* 17:217. doi:10.3390/ijms17020217
- Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. (2014). The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol.* 9:181-218. doi:10.1146/annurev-pathol-020712-164023

- McCracken JM, Allen LA. (2014). Regulation of Human Neutrophil Apoptosis and Lifespan in Health and Disease. *J Cell Death*. 7:15-23. doi:10.4137/JCD.S11038
- McMichael JW, Roghanian A, Jiang L, Ramage R, Sallenave JM. (2005). The antimicrobial antiproteinase elafin binds to lipopolysaccharide and modulates macrophage responses. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 32:443-52 doi:10.1165/rcmb.2004-0250OC
- Meller S, Di Domizio J, Voo KS, Friedrich HC, Chamilos G, Ganguly D, et al. (2015). T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat Immunol*. 16:970-9. doi:10.1038/ni.3211
- Meyer D, Telele S, Zelená A, Gillen AJ, Antonucci A, Neubert E, et al. (2020). Transport and programmed release of nanoscale cargo from cells by using NETosis. *Nanoscale*, 12: 9104-9115 doi:10.1039/D0NR00864H
- Meyle E, Brenner-Weiss G, Obst U, Prior B, Hänsch GM. (2012). Immune defense against *S. epidermidis* biofilms: components of the extracellular polymeric substance activate distinct bactericidal mechanisms of phagocytic cells. *Int J Artif Organs*.35:700-12. doi:10.5301/ijao.5000151
- Michalek IM, Loring B, John SM. (2017). A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 31:205-212. doi:10.1111/jdv.13854
- Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, et al. (2000). Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol* 142:44-51 doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03240.x
- Mitsios A, Arampatzioglou A, Arelaki S, Mitroulis I, Ritis K. (2017). NETopathies? Unraveling the Dark Side of Old Diseases through Neutrophils. *Front Immunol*. 7:678 doi:10.3389/fimmu.2016.00678
- a Morizane S, Gallo RL. (2012). Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 39:225-30. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x.
- b Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, et al. (2012). Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 in Psoriasis Enables Keratinocyte Reactivity against TLR9 Ligands. *J Invest Dermatol*. 132:135-43. doi:10.1038/jid.2011.259
- Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. (2017). Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 8:598 doi:10.3389/fimmu.2017.00598
- Munford RS. (2016). Endotoxemia-menace, marker, or mistake? *J Leukoc Biol*. 100:687-698. doi:10.1189/jlb.3RU0316-151R
- Munz OH, Sela S, Baker BS, Griffiths CE, Powles AV, Fry L. (2010). Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 302:495-8. doi:10.1007/s00403-010-1065-0
- Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, et al. (2019). The Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 33:101494 doi:10.1016/j.berh.2020.101494
- Mylonas A, Conrad C. (2018). Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon *Front Immunol*. 9:2746. doi:10.3389/fimmu.2018.02746
- Myhre AE, Aasen AO, Thiemermann C, Wang JE. (2006). Peptidoglycan--an endotoxin in its own right? *Shock*. 25:227-35. doi:10.1097/01.shk.0000191378.55274.37
- Nagl M, Kacani L, Müllauer B, Lemberger EM, Stoiber H, Sprinzl GM, et al. (2002). Phagocytosis and Killing of Bacteria by Professional Phagocytes and Dendritic Cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 9:1165-8. doi:10.1128/cdli.9.6.1165-1168.2002
- Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. (2013). The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 4:1431. doi:10.1038/ncomms2441
- Nauseef WM, Borregaard N. (2014). Neutrophils at work. *Nat Immunol*. 15:602-11. doi:10.1038/ni.2921
- a Nestle F, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. (2005). Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon--alpha production. *J Exp Med*. 202:135-43. doi:10.1084/jem.20050500
- a Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. (2009). Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 9:679-91. doi:10.1038/nri2622
- b Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. (2009). Psoriasis. *N Engl J Med*. 361:496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595
- Neumann A, Berends ETM, Nerlich A, Molhoek EM, Gallo RL, Meerloo T, et al. (2014). The antimicrobial peptide LL-37 facilitates the formation of neutrophil extracellular traps. *Biochem J*. 464:3-11. doi:10.1042/BJ20140778



- Nguyen TH1, Park MD1, Otto M1. (2017). Host Response to *Staphylococcus epidermidis* Colonization and Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 7:90. doi:10.3389/fcimb.2017.00090
- O'Hara JR, Buret AG. (2008). Mechanisms of intestinal tight junctional disruption during infection. *Front Biosci.* 13:7008-21. PMID 18508712.
- Oehmcke S, Mörgelin M, Herwald H. (2009). Activation of the human contact system on neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun.* 1:225-30. doi:10.1159/000203700
- Ojetti V, De Simone C, Aguilar Sanchez J, Capizzi R, Migneco A, Guerriero C, et al. (2006). Malabsorption in psoriatic patients: cause or consequence? *Scand J Gastroenterol.* 41:1267-71. doi:10.1080/00365520600633529
- Okahashi N, Sumitomo T, Nakata M, Sakurai A, Kuwata H, Kawabata S. (2014). Hydrogen Peroxide Contributes to the Epithelial Cell Death Induced by the Oral Mitis Group of Streptococci. *PLoS One.* 9:e88136. doi:10.1371/journal.pone.0088136
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. (2002). Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *Engl J Med.* 347:1151-60. doi:10.1056/NEJMoa021481
- Ortmann W, Kolaczowska E. (2018). Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation. *Cell Tissue Res.* 371:473-488. doi:10.1007/s00441-017-2751-4
- Ouhara K, Komatsuzawa H, Yamada S, Shiba H, Fujiwara T, Ohara M, et al. (2005). Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, b-defensins and LL37, produced by human epithelial cells. *J Antimicrob Chemother.* 55:888-96. doi:10.1093/jac/dki103
- Ozawa M, Terui T, Tagami H. (2005). Localization of IL-8 and complement components in lesional skin of psoriasis vulgaris and pustulosis palmaris et plantaris. *Dermatology.* 211:249-55. doi:10.1159/000087019
- Païssé S, Valle C, Servant F, Courtney M, Burcelin R, Amar J, Lelouvier B. (2016). Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion.* 56:1138-47. doi:10.1111/trf.13477
- Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, Farina G, Bassu S, Mangoni AA, et al. (2019). Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis *Clin Exp Med.* 19:37-45. doi:10.1007/s10238-018-0538-x
- Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. (2005). Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:3372-7. doi:10.1073/pnas.0408506102
- Panda SK, Kolbeck R, Sanjuan MA. (2017). Plasmacytoid dendritic cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 44:20-25. doi:10.1016/j.coi.2016.10.006
- Papayannopoulos V. (2018). Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 18:134-147. doi:10.1038/nri.2017.105
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 133:377-85. doi:10.1038/jid.2012.339
- Park CC, Kim KJ, Woo SY, Chun JH, Lee KH. (2009). Comparison of the Expression Profile of JunB, c-Jun, and S100A8 (Calgranulin A) in Psoriasis Vulgaris and Guttate Psoriasis *Ann Dermatol.* 21:35-8 doi:10.5021/ad.2009.21.1.35
- Pashenkov MV, Dagil YA, Pinegin BV. (2018). NOD1 and NOD2: Molecular targets in prevention and treatment of infectious diseases. *Int Immunopharmacol.* 54:385-400. doi:10.1016/j.intimp.2017.11.036
- Patra V, Mayer G, Gruber-Wackernagel A, Horn M, Lembo S, Wolf P. (2018). Unique profile of antimicrobial peptide expression in polymorphic light eruption lesions compared to healthy skin, atopic dermatitis, and psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 34:137-144. doi:10.1111/phpp.12355
- Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. (2012). Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 7:385-422 doi:10.1146/annurev-pathol-011811-132448
- c Peslyak MY, Gumayunova NG, Nesterov AS, Potaturkina-Nesterova NI. (2012). Small intestine microflora at psoriasis. Its possible role in pathogenesis, Conference 2012: "Psoriasis - a global health challenge", *Dermatol Ther* 2,10, S12. doi: 10.1007/s13555-012-0010-x
- Peternel S, Kastelan M. (2009). Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 23:1123-7. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03292.x

- Piccioli D, Tavarini S, Borgogni E, Steri V, Nuti S, Sammicheli C, et al. (2007). Functional specialization of human circulating CD16 and CD1c myeloid dendritic-cell subsets. *Blood*. 109:5371-9. doi:10.1182/blood-2006-08-038422
- Pieterse E, Rother N, Yanginlar C, Hilbrands LB, van der Vlag J. (2016). Neutrophils Discriminate between Lipopolysaccharides of Different Bacterial Sources and Selectively Release Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol*. 7:484. doi:10.3389/fimmu.2016.00484
- Pietrzak A, Jastrzebska I, Chodorowska G, Maciejewski R, Dybiec E, Juszkievicz-Borowiec M, et al. (2009). Psoriasis vulgaris and digestive system disorders: Is there a linkage? *Folia Histochem Cytobiol*. 47:517-24. doi:10.2478/v10042-009-0107-y
- Pietrzak D, Pietrzak A, Krasowska D, Borzęcki A, Franciszkievicz-Pietrzak K, Polkowska-Pruszyńska B, et al. (2017). Digestive system in psoriasis: an update *Arch Dermatol Res*. 309:679-693. doi:10.1007/s00403-017-1775-7
- Pinegin B, Vorobjeva N, Pinegin V. (2015). Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 14:633-40. doi:10.1016/j.autrev.2015.03.002
- Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Krasowska D. (2020). The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 34:455-464. doi:10.1111/jdv.15951
- Quigley EM. (2019). The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep*. 21:3. doi:10.1007/s11894-019-0671-z
- Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. (2015). Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 72:261-75. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.013
- Rai G. (2019). NETosis: Immunity, Pathogenesis and Therapeutics. Academic Press, 200 p. ISBN 978-0-12-816147-0
- Rankin SM. (2010). The bone marrow: a site of neutrophil clearance. *J Leukoc Biol*. 88:241-51. doi:10.1189/jlb.0210112
- Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. (2015). Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2015 Jul;24(7):529-35. doi:10.1111/exd.12710
- Reizis B. (2019). Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 50:37-50. doi:10.1016/j.immuni.2018.12.027
- Richetta AG, Grassi S, Moliterni E, Chello C, Calvieri C, Carnevale R, et al. (2020). Increased intestinal barrier permeability in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatol*. 47:e366-e368. doi:10.1111/1346-8138.15361
- Rodriguez-Rosales YA, Kox M, van Rijssen E, van Cranenbroek B, van Welie M, Pickkers P, et al. (2019). Long-Term Effects of Experimental Human Endotoxemia on Immune Cell Function: Similarities and Differences With Sepsis. *Randomized Controlled Trial Shock*. 51:678-689 doi:10.1097/SHK.0000000000001222
- Rohrl J, Yang D, Oppenheim JJ, Hehlhans T. (2010). Human beta-defensin 2 and 3 and their mouse orthologs induce chemotaxis through interaction with CCR2. *J Immunol*. 184:6688-94. doi:10.4049/jimmunol.0903984
- Romaní J, Caixàs A, Escoté X, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, et al. (2013). Lipopolysaccharide-binding protein is increased in patients with psoriasis with metabolic syndrome, and correlates with C-reactive protein. *Clin Exp Dermatol*. 38:81-4. doi:10.1111/ced.12007
- Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 16:779-98. doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00629.x
- Sabat R, Wolk K. (2011). Research in practice: IL-22 and IL-20: significance for epithelial homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 9:518-23. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07611.x
- Sabaté Brescó M, Harris LG, Thompson K, Stanic B, Morgenstern M, et al. (2017). Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in Staphylococcus epidermidis Device-Related Infection. *Front Microbiol*. 8:1401. doi:10.3389/fmicb.2017.01401
- Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. (2012). Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*. 120:3007-18. doi:10.1182/blood-2012-03-416156
- Schuster S, Hurrell B, Tacchini-Cottier F. (2013). Crosstalk between neutrophils and dendritic cells: a context-dependent process. *J Leukoc Biol*. 94:671-5. doi:10.1189/jlb.1012540

- Schon MP. (2019). Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Front Immunol.* 10:1764 doi:10.3389/fimmu.2019.01764
- Schon MP, Broekaert SM, Erpenbeck L. (2017). Sexy again: The renaissance of neutrophils in psoriasis. *Exp Dermatol.* 26:305-311. doi:10.1111/exd.13067
- Schon MP, Erpenbeck L. (2018). The interleukin-23/interleukin-17 Axis Links Adaptive and innate immunity in Psoriasis. *Front Immunol.* 9:1323. doi:10.3389/fimmu.2018.01323
- Schonrich G, Raftery MJ. (2016). Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. *Front Immunol.* 7:366. doi:10.3389/fimmu.2016.00366
- Scott A, Weldon S, Buchanan PJ, Schock B, Ernst RK, McAuley DF, et al. (2011). Evaluation of the ability of LL-37 to neutralise LPS in vitro and ex vivo. *PLoS One.* 6:e26525. doi:10.1371/journal.pone.0026525
- a Sikora M, Chrabąszcz M, Waśkiel-Burnat A, Rakowska A, Olszewska M, Rudnicka L. (2019). Claudin-3 - a new intestinal integrity marker in patients with psoriasis: association with disease severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 33:1907-1912. doi:10.1111/jdv.15700
- b Sikora M, Stec A, Chrabąszcz M, Waskiel-Burnat A, Zaremba M, Olszewska M, Rudnicka L. (2019). Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. *J Clin Med.* 8: pii: E1021. doi:10.3390/jcm8071021
- Sikora M, Stec A, Chrabąszcz M, Giebultowicz J, Samborowska E, Jazwiec R. et al. (2021). Clinical Implications of Intestinal Barrier Damage in Psoriasis. *J Inflamm Res.* 14:237-243. doi:10.2147/JIR.S292544
- Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, Jain AK (2019). Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Review Gene.* 683:61-71 doi:10.1016/j.gene.2018.09.042
- Shao S, Cao T, Jin L, Li B, Fang H, Zhang J, et al. (2016). Increased Lipocalin-2 Contributes to the Pathogenesis of Psoriasis by Modulating Neutrophil Chemotaxis and Cytokine Secretion. doi:10.1016/j.jid.2016.03.002
- Shao S, Fang H, Dang E, Xue K, Zhang J, Li B et al. (2019). Neutrophil Extracellular Traps Promote Inflammatory Responses in Psoriasis via Activating Epidermal TLR4/IL-36R Crosstalk. *Front Immunol.* 10:746. doi:10.3389/fimmu.2019.00746
- Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX1, Du JF. (2017). Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med.* 21:1687-1697 doi:10.1111/jcmm.13112
- b Skrzeczyńska-Moncznik J, Wawro K, Stefańska A, Oleszycka E, Kulig P, Zabel BA, et al. (2009). Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 380:323-7. doi:10.1016/j.bbrc.2009.01.071
- Skrzeczynska-Moncznik J, Włodarczyk A, Zabiegło K, Kapinska-Mrowiecka M, Marewicz E, Dubin A, et al. (2012). Secretory Leukocyte Proteinase Inhibitor-Competent DNA Deposits Are Potent Stimulators of Plasmacytoid Dendritic Cells: Implication for Psoriasis. *J Immunol.* 189:1611-7. doi:10.4049/jimmunol.1103293
- Soehnlein O, Lindbom L. (2010). Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 10:427-39. doi:10.1038/nri2779
- Song M, Ye J, Zhang F, Su H, Yang X, He H, et al. (2019). Chenodeoxycholic Acid (CDCA) Protects against the Lipopolysaccharide-Induced Impairment of the Intestinal Epithelial Barrier Function via the FXR-MLCK Pathway. *J Agric Food Chem.* 67:8868-8874. doi:10.1021/acs.jafc.9b03173
- Sozzani S. (2005). Dendritic cell trafficking: more than just chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 16:581-92. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.04.008
- Sozzani S, Vermi W, Del Prete A, Facchetti F. (2010). Trafficking properties of plasmacytoid dendritic cells in health and disease. *Trends Immunol.* 31:270-7. doi:10.1016/j.it.2010.05.004
- Stacy A., Belkaid Y. (2019). Microbial guardians of skin health. *Science.* 363:227-228 doi:10.1126/science.aat4326
- Stuart PE, Hüffmeier U, Nair RP, Palla R, Tejasvi T, Schalkwijk J, et al. (2012). Association of  $\beta$ -Defensin Copy Number and Psoriasis in Three Cohorts of European Origin. *J Invest Dermatol.* 132:2407-2413. doi:10.1038/jid.2012.191
- Sumioka R, Nakata M, Okahashi N, Li Y, Wada S, Yamaguchi M, et al. (2017). *Streptococcus sanguinis* induces neutrophil cell death by production of hydrogen peroxide. *PLoS One.* 12:e0172223. doi:10.1371/journal.pone.0172223
- Sun L, Liu W, Zhang LJ. (2019). The Role of Toll-Like Receptors in Skin Host Defense, Psoriasis, and Atopic Dermatitis. *J Immunol Res.* 2019:1824624 doi:10.1155/2019/1824624

- Tacke F, Ginhoux F, Jakubzick C, van Rooijen N, Merad M, Randolph GJ. (2006). Immature monocytes acquire antigens from other cells in the bone marrow and present them to T cells after maturing in the periphery. *J Exp Med.* 203:583-97. doi:10.1084/jem.20052119
- Tan KS. (2008). New Insights on Classification, Identification, and Clinical Relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev.* 21:639-65. doi:10.1128/CMR.00022-08
- Taudorf S, Krabbe KS, Berg RMG, Pedersen BK, Møller K. (2007). Human Models of Low-Grade Inflammation: Bolus versus Continuous Infusion of Endotoxin. *Clin Vaccine Immunol.* 14:250-5. doi:10.1128/CVI.00380-06
- Teague HL, Varghese NJ, Tsoi LC, Dey AK, Garshick MS, Silverman JI, et al. (2019). Neutrophil Subsets, Platelets, and Vascular Disease in Psoriasis. *JACC Basic Transl Sci.* 4:1-14. doi:10.1016/j.jacbts.2018.10.008
- Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. (2020). Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol.* e12945. doi:10.1111/sji.12945
- Terui T, Ozawa M, Tagami H. (2000). Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol.* 9:1-10. doi:10.1034/j.1600-0625.2000.009001001.x
- Tervaniemi MH, Katayama S, Skoog T, Siitonen HA, Vuola J, Nuutila K, et al. (2016). NOD-like receptor signaling and inflammasome-related pathways are highlighted in psoriatic epidermis. *Sci Rep.* 6:22745 doi:10.1038/srep22745
- a Thorleifsdottir RH, Eysteinsdóttir JH, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Johnston A, Valdimarsson H, Sigurgeirsson B. (2016). Throat Infections are Associated with Exacerbation in a Substantial Proportion of Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 96:788-91. doi:10.2340/00015555-2408
- Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H, et al. (2017). Patient-reported Outcomes and Clinical Response in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Treated with Tonsillectomy: A Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol.* 97:340-345 doi:10.2340/00015555-2562
- Tonel G, Conrad C. (2009). Interplay between keratinocytes and immune cells - Recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 41:963-8. doi:10.1016/j.biocel.2008.10.022
- Traub S, von Aulock S, Hartung T, Hermann C. (2006). MDP and other mucopeptides - direct and synergistic effects on the immune system. *J Endotoxin Res.* 2006;12(2):69-85. *J Endotoxin Res.* 12:69-85. doi:10.1179/096805106X89044
- Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. (2010). Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis.* 28:220-4. doi:10.1159/000282091
- Uhl B, Vadlauer Y, Zuchtriegel G, Nekolla K, Sharaf K, Gaertner F, et al. (2016). Aged neutrophils contribute to the first line of defense in the acute inflammatory response. *Blood.* 128:2327-2337 doi:10.1182/blood-2016-05-718999
- Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. (2009). Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 30:494-501. doi:10.1016/j.it.2009.07.008
- van den Berg JM, Weyer S, Weening JJ, Roos D, Kuijpers TW. (2001). Divergent effects of tumor necrosis factor alpha on apoptosis of human neutrophils. *J Leukoc Biol.* 69:467-73. doi:10.1189/jlb.69.3.467
- van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ, de Jong EM, (1996). Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Clin Exp Dermatol.* 21:325-9. doi:j.1365-2230.1996.tb00115.x
- van de Kerkhof P.C.M. (2007). The evolution of the psoriatic lesion. *Br J Dermatol.* 157:4-15 doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07907.x
- van Lier D, Geven C, Leijte GP, Pickkers P. (2019). Experimental human endotoxemia as a model of systemic inflammation. *Biochimie.* 159:99-106. doi:10.1016/j.biochi.2018.06.014
- Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. (2019). Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol.* 9:7 doi:10.3389/fcimb.2019.00007
- Vissers WH, Arndtz CH, Muys L, Van Erp PE, de Jong EM, van de Kerkhof PC. (2004). Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *British Journal of Dermatology.* 150:852-859. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05863.x.
- Wang A, Bai Y. (2020). Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol.* 47:104-113. doi:10.1111/1346-8138.15184

- Wang F, Lee E, Lowes MA, Haider AS, Fuentes-Duculan J, Abello MV, et al. (2006). Prominent Production of IL-20 by CD68+/CD11c+ Myeloid-Derived Cells in Psoriasis: Gene Regulation and Cellular Effects. *J Invest Dermatol.* 126:1590-9. doi:10.1038/sj.jid.5700310
- Wang J, Arase H. (2014). Regulation of immune responses by neutrophils. *Ann N Y Acad Sci.* 1319:66-81. doi:10.1111/nyas.12445
- Weatherhead SC, Farr PM, Jamieson D, Hallinan JS, Lloyd JJ, Wipat A, Reynolds NJ (2011). Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Remodeling and Clearance of Psoriasis Induced by UV Radiation *J Invest Dermatol.* 131:1916-26. doi:10.1038/jid.2011.134
- Weisenseel P, Laumbacher B, Besgen P, Ludolph-Hauser D, Herzinger T, Roecken M, et al. (2002). Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet* 39:767-768. doi:10.1136/jmg.39.10.767
- Weisenseel P, Prinz JC. (2005). Incidental detection of *S. pyogenes*-DNA in psoriatic skin by PCR. *Arch Dermatol Res.* 296:573-6. doi:10.1007/s00403-005-0559-7
- Weiss DI, Ma F, Merleev AA, Maverakis E, Gilliet M, Balin SJ, et al. (2019). IL-1 $\beta$  Induces the Rapid Secretion of the Antimicrobial Protein IL-26 from Th17 Cells. *J Immunol.* 203:911-921. doi:10.4049/jimmunol.1900318
- Wenk K, Arrington K, Ehrlich A. (2011). Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 25:383-91. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03841.x
- Xu Y, Itzek A, Kreth J (2014). Comparison of genes required for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> resistance in *Streptococcus gordonii* and *Streptococcus sanguinis*. *Microbiology.* 160:2627-2638. doi:10.1099/mic.0.082156-0
- Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. (2009). Psoriasis Is Characterized by Accumulation of Immunostimulatory and Th1/Th17 Cell-Polarizing Myeloid Dendritic Cells. *J Invest Dermatol.* 129:79-88. doi:10.1038/jid.2008.194
- Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. (2010). Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 116:e74-80. doi:10.1182/blood-2010-02-258558
- Zhang Z, Wang FS. (2005). Plasmacytoid dendritic cells act as the most competent cell type in linking antiviral innate and adaptive immune responses. *Cell Mol Immunol.* 2:411-7. PMID 16426490
- Zhang H, Hou W, Henrot L, Schnebert S, Dumas M, Heusèle C, Yang J. (2015). Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J R Soc Interface.* 12. pii: 20141071. doi:10.1098/rsif.2014.1071
- Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, Pajcecki D, Moura EG, Alves PR, et al. (2007). Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo).* 62:47-54. doi:10.1590/s1807-59322007000100008
- Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А., Хамидов Ф.Ш., Псориаз и метаболизм желчных кислот, *Вестник дерматологии и венерологии* 2005;(4):25-28. [elib](#).
- Бондаренко В.М. Мацулевич Т.В., Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы. *ГЭОТАР-Медиа*, 2007, 304 с. ISBN: 9785970404300.
- Воробьева Н.В., Пинегин Б.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, роль в норме и при патологии (обзор), *Биохимия.* 2014. 79(12):1580-1591. [25716722](#), [elib](#).
- Гараева З. Ш. Клиническое значение показателей антиэндотоксического и антибактериального иммунитета при псориазе. Дис. к.мн, Казань, 2005, 142 с.
- Гараева З. Ш., Сафина Н. А., Тюрин Ю. А., Куклин В. Т., Зинкевич О. Д. Дисбиоз кишечника как причина системной эндотоксинемии у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2007;(1):23-27. [elib](#).
- Глебова Н.С. Изменения микробиоценоза кишечника под влиянием дестабилизирующего действия бластоцистной инвазии. *Вестник ОГУ*, 2007(5):155-160. [elib](#).
- а Гумаюнова Н.Г. Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориатической болезни на фоне бластоцистной инвазии. дис. к.мн, Челябинск, 2009, 169 с., [elib](#).
- б Гумаюнова Н.Г., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С., Магомедов М.А. Новые подходы к диагностике кишечного дисбиоза у пациентов с псориатической болезнью. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*, 2009;(2):93-97. [elib](#).
- с Гумаюнова Н.Г. Выявление синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориатической болезни. *Аспирантский вестник Поволжья*, 2009(3-4):162-4. [elib](#).
- Гумаюнова НГ, Нестеров АС, Потатуркина-Нестерова НИ. Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке и псориатическая болезнь. Монография. Ульяновск : УлГУ, 2016, 156 с. ISBN 9785888665923. [elib](#).

- Иблияминова А.А., Хисматуллина З.Р., Крюкова А.Я. Клинико-функциональное состояние билиарного тракта у больных псориазом. Современные вопросы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009; 3:39-43. [elib](#).
- Короткий Н.Г., Песляк М.Ю. Псориаз как следствие включения beta-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза). Вестник дерматологии и венерологии, 2005;(1): 9-18, [link1](#), [elib](#)
- Куранова Н.Ю., Хардикова С.А., Белобородова Э.И., Калюжина М.И. Влияние дегельминтизации на показатели литогенности желчи у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом. Сибирский медицинский журнал (Томск), 2009; (1):49-52. [elib](#).
- Мартынов В.Л. СИБР (хирургическое лечение и профилактика), монография. Спб: ЛИТЕО, 2016. - 312 с. ISBN 9785000717202.
- Матусевич С.Л., Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Герасимова Н.М., Псориаз и описторхоз, Тюмень, 2000, 232 с. ISBN 5881311337.
- Нестеров А.С. Особенности патогенеза и терапии хронических дерматозов при бластоцистной инвазии. дис. дмн, Санкт-Петербург, 2009, 298 с. [elib](#).
- Охлопков В.А., Правдина О.В., Городилов Р.В., Зыкова Е.А. (2012). Оценка экспрессии толл-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов в коже больных вульгарным псориазом. Омский Научный Вестник 108:49-52. [elib](#)
- Парфенов А.И., Мазо В.К., Гмошинский И.В., Сафонова С.А., Екисенина Н.И. Клиническое значение определения овальбумина в крови после пероральной нагрузки дозой белков куриных яиц, Российский Гастроэнтерологический журнал, 1999, 2.
- Пегано Д. Лечение псориаза – естественный путь. "Кудиц-пресс", 2009, 264 с. ISBN 9785911360627
- a Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориазический процесс, Москва, МУРЕ, 2012, 94 с, ISBN 9785905504013, [link](#).
- b Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 2. Локальные процессы, Москва, МУРЕ, 2012, 116 с, ISBN 9785905504037, [link](#).
- Песляк М.Ю., Короткий Н.Г. Метагеномы крови и псориазической кожи. Проект исследования. М.: АпА «Естественный путь», 2019. – 73 с. ISBN 978-5-905504-05-1, DOI: [10.5281/zenodo.1415418](#).
- Рудковская Ж.В., Клинико-лабораторный мониторинг эффективности применения метода интервальной нормобарической гипоксии в комплексном лечении псориаза у детей. Дис. кмн, Москва, 2003, 137 с. [elib](#)
- Стенина М.А., Кулагин В.И., Рудковская Ж.В. и др., Роль нарушений барьерной функции кишечника в патогенезе псориаза у детей, Российский журнал кожных и венерических болезней, 2003;(2):20-23. [elib](#)
- Степаненко Р.Л. Changes of immunohistochemical expression of toll-like receptor 9 (TLR9) in skin at psoriasis. Украинский Журнал Дерматологии, Венерологии, Косметологии. 2015, 58:25-32. [elib](#).
- Успенская Ю.Б. Хронические заболевания кожи через призму патологии желудочно-кишечного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2016. № 30. С. 34-46. [elib](#).
- Хардикова С.А, Белобородова Э.И, Пестерев П.Н. Псориаз, кишечное всасывание. Томск, НТЛ, 2000, 120 с. ISBN 589503084x. ISBN 589503084x. [elib](#)
- Хардикова С.А., Белобородова Э.И., Пестерев П.Н., Непомнящих Г.И., Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при сочетанном течении псориаза и хронического описторхоза, Клиническая медицина, 2005, 43-46. [elib](#)
- Шагова Ю.В. Клинико-прогностическое значение функциональных и структурных изменений кишечника при псориазе. дис. кмн., Саратов, 2009, 160 стр. [elib](#).