

**ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ЛИНЕЙНЫХ КРЫС С ИММУННЫМИ ОТВЕТАМИ,
ОПОСРЕДОВАННЫМИ Т-ХЕЛПЕРАМИ 1 ИЛИ 2 ТИПОВ,
ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ПСОРИАЗЕ**

¹Гончакова И.В., ²Болевич С.Б., ²Болевич С.С., ³Яковлевич В., ²Величко Э.В.

¹*ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
Научно-клинический Центр № 2, Москва, e-mail: dr.giv@mail.ru;*

²*Институт цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;*

³*Крагуевацкий университет, Крагуевац*

Патогенез псориаза основан на взаимодействии между различными иммунными клетками, вызывающими состояние окислительно-восстановительного дисбаланса. Цель исследования – сравнить уровень биомаркеров оксидативного стресса в пробах коронарного венозного эфлюента у крыс с индуцированным псориазом с иммунными ответами, опосредованными Т-хелперами 1 и 2 типов. Эксперимент проведен на четырех группах крыс: 1А – интактные из линии Dark Agouti (с клеточным ответом), 1Б – этой же линии с индуцированным псориазом, 2А – интактные крысы линии Albino Oxford (с гуморальным ответом), 2Б – животные Albino Oxford с индуцированным псориазом. Индукция псориаза осуществлялась накожным нанесением 5 % крема имихимода в течение семи дней. У всех крыс изучали функцию изолированного сердца и коронарную ауторегуляцию при изменении ретроградного перфузионного давления (60, 80, 100, 120 и в конце 40 см водного столба). Для каждого заданного значения регистрировали биомаркеры оксидативного стресса: супероксидный анион-радикал, перекись водорода, индекс перекисного окисления липидов и оксид азота в пробах коронарного венозного эфлюента. У крыс 1Б группы выявлены самые высокие показатели супероксидного аниона радикала, перекиси водорода, индекса перекисного окисления липидов, что свидетельствует о более выраженном характере клеточного иммунного ответа, чем у крыс с гуморальным иммунным ответом. Уровень оксида азота у крыс 1Б группы был статистически значимо выше, чем в 1А группе при коронарном перфузионном давлении 40 см водного столба. В остальных группах статистически значимых отличий не получено. Показанные статистически значимые различия между 1Б и другими группами позволяют утверждать, что иммунный ответ, активируемый Т-хелперами 1 типа, при псориазе сопровождается более выраженным оксидативным стрессом в коронарном венозном эфлюенте, чем иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2 типа.

Ключевые слова: псориаз, окислительный стресс, иммунный ответ, Т-хелперы 1 типа, Т-хелперы 2 типа

**FEATURES OF THE REDOX STATE OF LINEAR RATS WITH IMMUNE RESPONSES
MEDIATED BY T-HELPER CELLS TYPES 1 OR 2 IN INDUCED PSORIASIS**

¹Gonchakova I.V., ²Bolevich S.B., ²Bolevich S.S., ³Yakovlevich V., ²Velichko E.V.

¹*State Research Center of the Russian Federation Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Research
Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, e-mail: dr.giv@mail.ru;*

²*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow.*

³*University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia*

The pathogenesis of psoriasis is based on interactions between various immune cells, causing a state of redox imbalance. The aim of the study was to compare the levels of oxidative stress biomarkers in coronary venous effluent samples from rats with induced psoriasis with immune responses mediated by T-helper cells of types 1 and 2. The experiment was conducted on 4 groups of animals: 1A – intact Dark Agouti rats (with a cellular immune response), 1B –

same lineage rats with induced psoriasis, 2A – intact Albino Oxford rats (with a humoral immune response), 2B – Albino Oxford rats with induced psoriasis. Psoriasis was induced in rats by applying 5 % imiquimod cream to their backs for 7 days. The isolated heart function and coronary autoregulation were studied in all rats when the retrograde perfusion pressure was changed (60, 80, 100, 120 and, at the end, 40 cm of water column). For each set value, biomarkers of oxidative stress were recorded: superoxide anion radical, hydrogen peroxide, lipid peroxidation index and nitric oxide in samples of coronary venous effluent. Rats in group 1B had the highest levels of superoxide anion radical, hydrogen peroxide, and lipid peroxidation index, indicating a more pronounced cellular immune response than rats with a humoral immune response. The nitric oxide level in rats from group 1B was significantly higher than in group 1A at a coronary perfusion pressure of 40 cm of water column. No significant values were obtained in the other groups. The significant differences between group 1B and other groups allow us to conclude that the immune response activated by type 1 T-helpers in psoriasis is accompanied by more pronounced oxidative stress in the coronary venous effluent than the immune response mediated by type 2 T-helpers.

Keywords: psoriasis, oxidative stress, immune response, type 1 T-helpers, type 2 T-helpers

Введение

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и, по литературным данным, встречается у 1–2 % населения различных стран. Всемирная организация здравоохранения классифицирует псориаз как одно из самых тяжелых хронических неинфекционных заболеваний. По данным официальной государственной статистики, в Российской Федерации распространенность псориаза на 2021 г. составляет 243,7 заболевания на 100 тыс. населения, заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. населения [1].

Патогенез псориаза очень сложен и основан на межклеточном взаимодействии между кератиноцитами, лейкоцитами и другими клетками в коже [2]. При этом кератиноциты играют важную роль как на начальной фазе, ускоряя воспаление, так и на поддерживающей фазе, способствуя развитию хронического воспалительного процесса [3]. Этиология псориаза до конца не изучена, но включает в себя как генетически-обусловленные, так и ненаследственные факторы. На сегодняшний день выявлено множество локусов, связанных с предрасположенностью к псориазу, среди которых есть локус PSORS1, расположенный на хромосоме 6p21, который играет наибольшую роль в прогнозировании развития этого заболевания. К негенетическим факторам относятся солнечные ожоги, травмы, различные инфекционные заболевания, употребление алкоголя и табака, прием некоторых лекарств и ожирение [4]. Данные факторы приводят к активации окислительного стресса.

Окислительный стресс возникает вследствие повышенной продукции активных форм кислорода (АФК), активных форм азота (АФА) и/или снижения количества/активности антиоксидантов, ответственных за их нейтрализацию [5]. Хотя АФК играют роль сигнальных молекул и участвуют в регуляции биологических и физиологических процессов,

окислительный стресс является причиной большого числа патологических состояний. Окислительный стресс, как состояние окислительно-восстановительного дисбаланса [6], вызывает окислительное повреждение клеточных компонентов (таких как белки, липиды и нуклеиновые кислоты), что в дальнейшем вызывает нарушение функции клеток и индукцию апоптоза [7]. Окислительный стресс является одним из ключевых и часто упускаемых из виду патогенетических механизмов при псориазе. Кожа человека является потенциальной мишенью для окислительного повреждения, поскольку она постоянно подвергается воздействию факторов окружающей среды, генерирующих АФК [8].

Цель исследования – сравнение уровня биомаркеров оксидативного стресса в пробах коронарного венозного эфлюента у крыс с преимущественно клеточным или гуморальным иммунитетом на фоне индуцированного псориаза.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование представляет экспериментальное исследование на животных *in vivo*. Все эксперименты и анализы проводились в строгом соответствии с Европейской директивой 2010/63/ЕС о благополучии лабораторных животных, Директивой Совета Европейских сообществ (86/609/ЕЕС) и принципами надлежащей лабораторной практики.

С 2009 г. одной из самых популярных моделей для изучения псориазоподобного воспаления у мышей стало повторное местное нанесение имихимода – агониста Toll-подобного рецептора (TLR) 7/8. Эта модель имеет ряд преимуществ, главными из которых являются ее невысокая стоимость и простота использования. Для моделирования псориаза на депилированную спину или уши крыс наносили ежедневно в течение 5–7 дней 5 %-ный крем, содержащий имихимод [9].

В данной серии экспериментов использовали 48 самцов-крыс, возрастом 8 недель со средней массой тела 200 ± 20 г: 24 крысы линии Dark Agouti и 24 крысы линии Albino Oxford, которые были получены из вивария Военно-медицинской академии в Белграде. Подопытных животных содержали в соответствии с установленными условиями. Животные были предварительно акклиматизированы, для чего их помещали в клетки сроком на 7 дней с целью адаптации к новой среде. После акклиматизации животные были перемещены в полипропиленовые клетки, размером $15 \times 30 \times 40$ см, наполненные белой сосновой стружкой, с циклом чередования света/темноты по 12 ч (началом световой фазы было 7 часов утра), температурой (22 ± 2 °С) и относительной влажностью воздуха (45–55 %).

После адаптации к новой среде крыс разделили на четыре равные группы (по 12 животных в каждой):

1 группа – 1А – интактные крысы линии Dark Agouti – с выраженным клеточным иммунным ответом (Th1-иммунным ответом),

2 группа – 1Б – крысы линии Dark Agouti с индуцированным псориазом,

3 группа – 2А – интактные крысы линии Albino Oxford – с выраженным гуморальным иммунным ответом (Th2-иммунным ответом),

4 группа – 2Б – крысы линии Albino Oxford с индуцированным псориазом.

Для индукции псориаза использовали 5 %-ный крем имихимода. При местном применении крем вызывает дерматит, который морфологически и клинически соответствует проявлениям псориаза [9–11]. Крысам из групп с индуцированным псориазом ежедневно обрабатывали кожу 50 мг 5 %-ного крема имихимода, который в течение семи дней наносили тонким слоем на выбритую кожу спины (3 см × 2,5 см).

После короткой кетамин/ксилазиновой анестезии (10 мг/кг – 5 мг/кг) животных выводили из эксперимента путем декапитации. Изолированные сердца животных подвергали ретроградной перфузии с использованием модели ретроградной перфузии изолированного сердца Лангендорфа (аппарат Лангендорфа, Exerimetria Ltd, 1062 Будапешт, Венгрия) с соответствующим изменением коронарного перфузионного давления (КПД) 40–120 см водного столба (см H₂O). Функцию изолированного сердца, а также коронарную ауторегуляцию исследовали при изменении перфузионного давления, начиная со значения 60 см H₂O (после установления нормального сердечного ритма; КПД = 70 см H₂O, около 30 мин), затем 80, 100, 120 см H₂O и в конце 40 см H₂O. При каждом заданном значении КПД определяли содержание биомаркеров оксидативного стресса: супероксидного аниона радикала (O₂⁻), перекиси водорода (H₂O₂), индекса перекисного окисления липидов (ИПОЛ) и оксида азота (NO₂⁻) в пробах коронарного венозного эффлюента.

Определение содержания O₂⁻ в пробах коронарного венозного эффлюента проводилось с использованием колориметрического метода, базирующегося на реакции O₂⁻ с нитросиним тетразолием с образованием окрашенного продукта – нитросиниевого формазана. В ходе эксперимента в пробирке смешивали 50 μл исследуемого образца с 950 μл осадочной смеси. Спектрофотометрическое измерение поглощения проводилось с интервалами в 60 с, трижды, при длине волны 550 нм [12].

Анализ содержания H₂O₂ в пробах венозного эффлюента коронарных сосудов осуществлялся посредством колориметрического анализа, основанного на окислительно-восстановительной реакции. В качестве субстрата использовался феноловый красный, который окислялся перекисью водорода в присутствии конъюгированной пероксидазы хрена (HRPO) в качестве катализатора. Степень окисления, коррелирующая с концентрацией H₂O₂, оценивалась путем измерения оптического поглощения при длине волны 610 нм. Протокол включал приготовление реакционной смеси путем объединения 800 μл раствора фенолового красного (содержащего 10 мМ калий-фосфатный буфер, 0,28 мМ фенолового красного,

5,5 мМ D(+)-глюкозы и 140 мМ NaCl) с 200 μ л исследуемого образца. После добавления 10 мкл свежеприготовленного раствора HRPO (разведенного в соотношении 1:20) и инкубации смеси при комнатной температуре в течение 10 мин проводилось спектрофотометрическое измерение [13].

Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ИПОЛ) в коронарном венозном эффлюенте определяли с использованием непрямого тиобарбитурового метода. Этот метод основан на химической реакции тиобарбитуровой кислоты с конечными продуктами окисления липидов. В ходе исследования в пробирку добавляли 0,8 мл образца коронарного венозного эффлюента и 200 μ л 1 %-ного раствора тиобарбитуровой кислоты в 0,05 М щелочи (NaOH). Полученную смесь подвергали термической обработке на водяной бане при 100 °С в течение 15 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры в течение такого же времени. Конечный продукт реакции, образующийся при взаимодействии тиобарбитуровой кислоты с продуктами окисления липидов, измеряли спектрофотометрически по поглощению света на длине волны 530 нм [12–14].

Определение концентрации NO_2^- в коронарном венозном эффлюенте осуществлялось посредством непрямого колориметрического метода, основанного на реакции с реактивом Грисса. Данный реактив, в условиях присутствия нитрита, инициирует образование диазосоединения, характеризующегося интенсивным пурпурным цветом. Экспериментальная процедура включала следующие шаги: в пробирку помещали 1 мл исследуемого венозного эффлюента, к которому добавляли 0,25 мл свежеприготовленного реактива Грисса и 0,125 мл аммиачного буфера. Полученную смесь подвергали инкубации на ледяной бане в течение 15 мин, после чего проводили центрифугирование при 6000 об/мин на протяжении 15 мин. После отделения надосадочной фракции к осадочному компоненту добавляли 220 мкл раствора карбоната калия (K_2CO_3). Далее, к 0,22 мл полученного образца добавляли 0,25 мл реактива Грисса и 0,125 мл аммиачного буфера, переносили в новые стерильные пробирки Эппендорфа и оставляли примерно на 15 мин при комнатной температуре. Через 15 мин оптическая плотность измерялась спектрофотометрически при длине волны 550 нм [13, 14].

Аналитический статистический анализ выполнен с использованием критерия Краскела – Уоллиса для сравнения средних значений в независимых выборках и критерий честной значимой разности, или тест Тьюки, для сравнения изменений в процентах между группами. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05. Статистический анализ проводился с использованием IBMSPSS версия 26.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень супероксид-анион радикала в пробах коронарного венозного эффлюента у крыс Th1- и Th2-иммунным ответом представлен в табл. 1.

Таблица 1

Уровень супероксид-анион радикала (O_2^-) в пробах коронарного венозного эффлюента у здоровых крыс Dark Agouti (1А), у крыс Dark Agouti с индуцированным псориазом (1Б), у здоровых крыс Albino Oxford (2А) и у крыс Albino Oxford с индуцированным псориазом (2Б)

Группы	1А	1Б	2А	2Б
КПД (см H ₂ O)	O_2^- (нмоль/мл) в пробах коронарного венозного эффлюента			
40	20,5±3,4	43,6±5,6*	8,7±0,8#	28,3±2,5** ##
60	41,6±5,3	78,1±7,8*	13,4±1,7#	30,5±3,3** ##
80	29,4±2,9	61,0±6,4*	15,3±1,8#	40,2±4,6** ##
100	34,3±3,1	51,1±5,3*	12,0±1,5#	58,2±6,4**
120	39,4±4,5	59,8±6,0*	39,3±5,1	58,6±6,4**

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1А и 1Б группами; ** – $p < 0,05$ между 2А и 2Б группами; # – $p < 0,05$ между 1А и 2А группами; ## – $p < 0,05$ между 1Б и 2Б группами.

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Результаты показали, что уровень O_2^- , у крыс 1Б группы был статистически значимо больше, чем у животных 1А группы при всех значениях КПД. Одновременно у крыс 2Б группы уровень O_2^- был статистически значимо больше, чем у крыс 2А группы при всех значениях КПД. Сравнивая показатели уровня O_2^- у здоровых крыс, можно отметить, что данный показатель был статистически значимо больше у крыс Dark Agouti (Th1-иммунным ответом) по сравнению с крысами Albino Oxford (с Th2-иммунным ответом) при значениях КПД 40–100 см H₂O. У крыс 1Б группы уровень O_2^- был статистически значимо выше, чем у крыс группы 2Б при значении КПД 40–80 см H₂O.

Таким образом, у крыс 1Б группы выявлены самые высокие показатели супероксид-анион радикала, что свидетельствует о том, что Th1-иммунный ответ у них имеет более выраженный характер, чем в группе крыс Albino Oxford с Th2-иммунным ответом.

Уровень перекиси водорода в пробах коронарного венозного эффлюента у крыс Th1- и Th2-иммунным ответом представлен в табл. 2.

Таблица 2

Уровень перекиси водорода (H_2O_2) в пробах коронарного венозного эффлюента у здоровых крыс Dark Agouti (1А), у крыс Dark Agouti с индуцированным псориазом (1Б), у здоровых крыс Albino Oxford (2А) и у крыс Albino Oxford с индуцированным псориазом (2Б)

Группы	1А	1Б	2А	2Б
КПД (см H ₂ O)	H_2O_2 (нмоль/мл) в пробах коронарного венозного эффлюента			

40	19,6±2,3	48,5±5,1*	12,2±1,4#	33,3±4,5** ##
60	21,5±2,4	52,1±5,8*	14,7±1,5#	36,6±3,8** ##
80	23,8±2,8	60,2±6,3*	16,6±1,8#	41,5±4,6** ##
100	26,4±3,0	56,2±5,5*	19,0±2,0#	55,4±6,4**
120	28,3±3,5	64,8±6,0*	21,3±3,1#	58,9±6,8**

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1А и 1Б группами; ** – $p < 0,05$ между 2А и 2Б группами; # – $p < 0,05$ между 1А и 2А группами; ## – $p < 0,05$ между 1Б и 2Б группами.

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Уровень H_2O_2 у крыс 1Б группы был статистически значимо больше, чем у здоровых животных 1А группы при всех значениях КПД. Одновременно у крыс 2Б группы уровень H_2O_2 был статистически значимо выше, чем у здоровых крыс 2А группы при всех значениях КПД. Сравнивая показатели уровня H_2O_2 у здоровых крыс, можно отметить, что данный показатель был статистически значимо выше в 1А группе, чем в 2А при всех значениях КПД. У крыс 1Б группы уровень H_2O_2 был статистически значимо выше, чем у крыс 2Б группы при значении КПД 40–80 см H_2O .

Таким образом, у крыс 1Б группы выявлены самые высокие показатели H_2O_2 , что свидетельствует о том, что Th1-иммунный ответ у них более выражен при псориазе, чем у крыс группы с Th2-иммунным ответом.

Уровень ИПОЛ в пробах коронарного венозного эффлюента у крыс с Th1- и Th2-иммунным ответом представлен в табл. 3.

Таблица 3

Значения индекса перекисного окисления липидов (ИПОЛ) в пробах коронарного венозного эффлюента у здоровых крыс Dark Agouti (1А), у крыс Dark Agouti с индуцированным псориазом (1Б), у здоровых крыс Albino Oxford (2А) и у крыс Albino Oxford с индуцированным псориазом (2Б)

Группы	1А	1Б	2А	2Б
КПД (см H_2O)	ИПОЛ (нмоль/мл) в пробах коронарного венозного эффлюента			
40	16,4±1,4	38,8±4,2*	16,3±1,7	21,8±2,2** ##
60	26,6±2,3	42,8±4,8*	15,5±1,6#	30,7±3,0** ##
80	28,2±2,9	44,0±5,4*	24,5±2,8	36,6±4,1** ##
100	30,7±3,1	46,1±5,1*	29,0±2,5	38,2±4,4**
120	32,5±3,5	50,8±6,0*	29,5±3,1	50,7±6,4**

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1А и 1Б группами; ** – $p < 0,05$ между 2А и 2Б группами; # – $p < 0,05$ между 1А и 2А группами; ## – $p < 0,05$ между 1Б и 2Б группами.

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Уровень ИПОЛ у крыс 1Б группы был статистически значимо больше, чем в 1А группе при всех значениях КПД. Одновременно у крыс 2Б группы уровень ИПОЛ был статистически значимо больше, чем в 2А группе при всех значениях КПД. Сравнивая показатели уровня ИПОЛ у здоровых крыс, можно отметить, что данный показатель был статистически значимо больше у крыс 1А группы, чем в 2А при значениях КПД 60 Н₂О. У крыс 1Б группы уровень ИПОЛ был статистически значимо больше, чем у крыс 2Б группы при значении КПД 40–80 см Н₂О.

Таким образом, у крыс Dark Agouti с Th1-иммунным ответом с индуцированным псориазом выявлены самые большие показатели ИПОЛ, что свидетельствует о том, что Th1-иммунный ответ более выражен, в сравнении с крысами Albino Oxford с Th2-иммунным ответом.

Уровень оксида азота в пробах коронарного венозного эффлюента у крыс с Th 1- и Th 2-иммунным ответом представлен в табл. 4.

Таблица 4

Уровень оксида азота (NO₂⁻) в пробах коронарного венозного эффлюента у здоровых крыс Dark Agouti (1А), у крыс Dark Agouti с индуцированным псориазом (1Б), у здоровых крыс Albino Oxford (2А) и у крыс Albino Oxford с индуцированным псориазом (2Б)

Группы	1А	1Б	2А	2Б
КПД (см Н ₂ О)	NO ₂ ⁻ (нмоль/мл) в пробах коронарного венозного эффлюента			
40	125,7±12,4	185,8±19,2*	100,3±10,7	122,3±12,2
60	150,6±15,3	182,8±18,8	145,5±14,6	150,7±15,0
80	178,2±17,9	200,0±20,4	170,5±17,8	176,6±17,1
100	190,7±19,1	206,1±25,1	190,0±19,5	208,2±20,4
120	182,3±18,5	188,8±18,0	199,5±19,1	190,7±19,1

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1А и 1Б группами; ** – $p < 0,05$ между 2А и 2Б группами; # – $p < 0,05$ между 1А и 2А группами; ## – $p < 0,05$ между 1Б и 2Б группами.

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Уровень оксида азота у крыс 1Б группы был статистически значимо выше, чем в 1А группе при КПД 40 см Н₂О. При остальных значениях КПД и в сравнительных группах статистически значимых отличий не получено.

Таким образом, на основании результатов, полученных в ходе проведения экспериментов, было доказано, что оксидативный стресс играет значимую патогенетическую роль в развитии псориаза. При этом заболевании одновременно участвуют и Т-хелперные клетки 1 типа, отвечающие за клеточный иммунитет, и Т-хелперные клетки 2 типа, запускающие гуморальный иммунитет.

Учитывая ранее проведенные исследования, в которых говорится, что, помимо вовлечения в патологический процесс кожи и суставов, у пациентов наблюдаются многочисленные коморбидные состояния, патогенетически взаимосвязанные с основным заболеванием, такие как воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунные заболевания глаз, а также сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и метаболический синдром, диабет, остеопороз, злокачественные новообразования и другие сопутствующие заболевания [15], было показано, какой именно иммунный ответ больше вовлечен в развитие данного аутоиммунного процесса. Несмотря на то, что было бы ожидаемо обнаружить превосходство Т-хелперных клеток 2 типа, задействованных в гуморальном иммунитете, в генерации свободных радикалов, запускающих механизмы альтерации таргетных клеток, полученные результаты неожиданно выявили совершенно противоположный процесс.

В данном исследовании впервые было продемонстрировано, что у крыс Т-клетки-хелперы 1 типа, отвечающие за клеточный иммунитет, были гораздо более активны в отношении свободнорадикальных процессов.

Также авторами впервые показано, что при псориазе в патологический процесс вовлекаются и клетки миокарда через активацию оксидативного стресса, вызванного Т-хелперными лимфоцитами 1 типа.

Таким образом, проведенное исследование впервые обнаружило, что при псориазе поражение сердца опосредованно за счет активации Т-хелперов 1 типа, а не вследствие Т-хелперов 2 типа, как следовало ожидать.

Заключение

Результаты показали статистически значимые различия между экспериментальными животными линий Dark Agouti с Th1-иммунным ответом и Albino Oxford с Th2-иммунным ответом, а также между группами крыс с индуцированным псориазом и без него в линии Dark Agouti с Th1-иммунным ответом, в связи с чем возникает необходимость в уточнении механизма появления этих различий путем проведения дальнейших исследований.

В группе крыс линии Dark Agouti с выраженным клеточным иммунным ответом и индуцированным псориазом выявлены самые высокие показатели супероксидного аниона радикала, перекиси водорода, индекса перекисного окисления липидов, что потенциально может быть свидетельством о более выраженной альтерации тканей за счет главенствующей роли клеточного, а не гуморального иммунного ответа при развитии псориаза.

В то же время, полагаясь на полученные данные, с определенной вероятностью можно предположить, что Th1-иммунный ответ сопровождается более выраженным оксидативным стрессом в коронарном венозном эфлюенте, чем Th2-иммунный ответ.

Список литературы

1. Клинические рекомендации РФ «Псориаз», 2023 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-кр-рф-2023/17540> (дата обращения: 14.07.2025).
2. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, Is. 6. P. 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475.
3. Zhou X., Chen Y., Cui L., Shi Y., Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective // *Cell Death Dis.* 2022. Vol. 13, Is. 1. 81. DOI: 10.1038/s41419-022-04523-3.
4. Das S., Merola J.F. Psoriasis – Dermatologic Disorders – MSD Manual Professional Version. Reviewed/Revised Sept 2023 | Modified Apr 2025. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/psoriasis-and-scaling-diseases/psoriasis> (дата обращения: 14.07.2025).
5. Kilic S., Emre S., Metin A., Isikoglu S., Erel O. Effect of the systemic use of methotrexate on the oxidative stress and paraoxonase enzyme in psoriasis patients // *Arch. Dermatol. Res.* 2013. Vol. 305, Is. 6. P. 495–500. DOI: 10.1007/s00403-013-1366-1.
6. Ikonomidis I., Makavos G., Papadavid E., Varoudi M., Andreadou I., Gravanis K., Theodoropoulos K., Pavlidis G., Triantafyllidi H., Parissis J., Paraskevoidis I., Rigopoulos D., Lekakis J. Similarities in coronary function and myocardial deformation between psoriasis and coronary artery disease: the role of oxidative stress and inflammation // *Can. J. Cardiol.* 2015. Vol. 31, Is. 3. P. 287–295. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.11.002.
7. Priya R., Kumar U., Saran A., Kumari R., Kishore C. Oxidative stress in psoriasis // *Biomed. Res.* [Internet]. 2014. Vol. 25, Is. 1. P. 132–134.; URL: <https://www.biomedres.info/biomedical-research/oxidative-stress-in-psoriasis.html> (дата обращения: 14.07.2025).

8. Lisse T.S., King B.L., Rieger S. Comparative transcriptomic profiling of hydrogen peroxide signaling networks in zebrafish and human keratinocytes: Implications toward conservation, migration and wound healing // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 20328. DOI: 10.1038/srep20328.
9. Hawkes J.E., Gudjonsson J.E., Ward N.L. The snowballing literature on imiquimod-induced skin inflammation in mice: A critical appraisal // *J. Invest. Dermatol.* 2017. Vol. 137, Is. 3. P. 546–549. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.024.
10. Gangwar R.S., Gudjonsson J.E., Ward N.L. Mouse models of psoriasis: A Comprehensive Review // *J. Invest. Dermatol.* 2022. Vol. 142, Is. 3. Pt B. P. 884–897. DOI: 10.1016/j.jid.2021.06.019.
11. Goto H., Kondo M., Iida S., Matsushima Y., Nakai Y., Naka M., Habe K., Nishii M., Yamanaka K. Psoriasis-like skin lesions occurring at remote sites after topical imiquimod // *J. Dermatol.* 2022. Vol. 49, Is. 10. P. e395-e396. DOI: 10.1111/1346-8138.16443.
12. Rankovic M., Krivokapic M., Bradic J., Petkovic A., Zivkovic V., Sretenovic J., Jeremic N., Bolevich S., Kartashova M., Jeremic J., Bolevich S., Jakovljevic V., Tomovic M. New insight into the cardioprotective effects of *Allium ursinum* L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury // *Front. Physiol.* 2021. Vol. 12. P. 690696. DOI: 10.3389/fphys.2021.690696.
13. Gadzieva L., Bradic J., Milosavljevic I., Zivkovic V., Srejovic I., Jakovljevic V., Bolevich S., Bolevich S., Jeremic N., Alisultanovich-Omarov I., Jeremic, J. Creatine phosphate administration in cardiac ischemia-reperfusion injury in rats: focus on differences between preconditioning, perconditioning, and postconditioning protocols // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2022. Vol. 100, Is. 8. P. 787–795. DOI: 10.1139/cjpp-2022-0030.
14. Ristic P., Savic M., Bolevich S., Bolevich S., Orlova A., Mikhaleva A., Kartashova A., Yavlieva K., Nikolic Turnic T., Pindovic B., Djordjevic K., Srejovic I., Zivkovic V., Jakovljevic V. Examining the effects of hyperbaric oxygen therapy on the cardiovascular system and oxidative stress in insulin-treated and non-treated diabetic rats // *Animals (Basel)*. 2023. Vol. 13, Is. 18. 2847. DOI: 10.3390/ani13182847.
15. Баткаева Н.В., Коротаева Т.В., Баткаев Э.А. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты // *Современная ревматология*. 2017. Т. 11. № 1. С. 19–22.; URL: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/733/737> (дата обращения: 14.07.2025). DOI: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22.