

# ПСОРИАЗДЫҢ ИММУНДЫҚ ПАТОГЕНЕЗІ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСТАР ЖӘНЕ АНТИСЕНС- ТЕРАПИЯ МҮМКІНШІЛІКТЕРІ

М. Б. Мүсілім\*, М. К. Балабекова, Г. К. Кайранбаева,  
Д. М. Оспанбекова, М. Д. Хайитова, С. Е. Мырзагулова  
«С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті» КеАҚ,  
Қазақстан, Алматы  
\*Корреспондент автор

## Аңдатпа

*Өзектілігі.* Псориаз – дамуында иммундық тетіктер жетекші рөл атқаратын, полигенді этиологиялық созылмалы қабыну ауруы. Оның астарында тері мен буындардың ұзақ мерзімді, қайталамалы зақымдануы жатыр. Аурудың әйгіленімдері ақ-күміс реңкті қабыршақпен қапталған қызыл түстес бөртпелердің пайда болуымен көрініс табады. Дерттік үрдістерді зерттеудің ілгерілеуіне және биологиялық дәрі-дәрмектердің өндірілуіне қарамастан, аурудың толқынтарызды қайталамалы ағымы ұзақ мерзімді бақылау мүмкіндігін шектеп отыр. Сол себепті де патогенездің маңызды тізбектерін таңдамалы түрде түзетуге бағытталған жаңа емдеу тәсілдерін әзірлеуге деген сұраныс артуда. Осы орайда антисенс-олигонуклеотидтерді қолдану үмітті бағыттардың бірі ретінде қарастырылады.

*Мақсат:* Псориаздың иммундық патогенезінің заманауи тұжырымдамаларын талдау және антисенс-олигонуклеотидтердің емдік әлеуетін бағалау.

*Материалдар мен әдістер:* Шолу PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect және Cochrane Library ғылыми дерекқорларына негізінде жазылды. Іріктеу 2010 жылдан 2025 жылдың қыркүйегіне дейін жарияланған мақалалар арасында жүргізілді. Зерттеуге қосу критерийлеріне рецензияланған ғылыми журналдарда жарияланған, псориаздың иммундық патогенезін, IL-23/IL-17 және IL-36 сигналдық осьтерін, сондай-ақ антисенс-олигонуклеотидтердің терапиялық әлеуетін қарастыратын мақалалар енгізілді. Толық мәтіні қолжетімді және зерттеу тақырыбына тікелей қатысты жарияланымдар таңдалды. Алып тастау критерийлеріне зерттеу тақырыбына тікелей қатысы жоқ мақалалар, қайталанатын жарияланымдар, конференциялық тезистер, редакцияға хаттар және толық мәтіні қолжетімсіз жұмыстар енгізілді.

*Нәтижелер:* Халықаралық ғылыми дерекқорлардағы заманауи мақалалар талдауы псориаздың дамуында IL-23/IL-17 және IL-36 осьтерінің маңызын көрсетеді. Созылмалы қабыну аталған сигналдық жолдар арқылы тұрақтандырылып, нәтижесінде кератиноциттердің дерттік өніп-өсуін туындайды. Ал, антисенс-олигонуклеотидтер патогенетикалық терапия мәтінінде перспективті бағыт бола отырып, псориаздың мақсатты емінің мүмкіндіктерін кеңейтеді.

*Қорытынды:* Псориаз – кератиноциттердің өніп-өсу бұзылысы мен тұрақты қабыну механизмдерін құрайтын, дамуында IL-23/IL-17 және IL-36 осьтері жетекші рөл атқаратын созылмалы иммундық дерттің бірі. Оның емінде қолданылатын антисенс-олигонуклеотидтер аурудың туындауына себеп болатын гендердің экспрессиясын басу арқылы дерттің негізгі буындарына таңдамалы әсер етеді. Аталған әдіс ауруды молекулалық деңгейде мақсатты түзетудің үмітті бағытының бірі болғанымен, оны клиникалық тәжірибеге енгізу үшін тәсілдің тиімділігі мен қауіпсіздігін тереңірек тексеру қажеттілігі туындайды.

*Түйін сөздер:* псориаз, псориаздың иммундық патогенезі, IL-23/IL-17 осьі, IL-36/IL-36R осьі, антисенс-олигонуклеотиді, псориаздың емі, антисенс-терапия.

### Кіріспе

Псориаз халықтың 2-3 %-нан 11 %-на дейін аурушандығын туындататын кең тараған дерттердің бірі саналады [1; 2]. GPA келтірген мәліметтер бойынша, Еуропа елдерінің 0,21 %-ына, оның ішінде Польша халқының 1,7 %-ына, Австралияның 0,2 %-ына және Азия халқының 0,02 %-ына аталған диагноз қойылған [3-6]. АҚШ тұрғындары арасында псориаздың таралу көрсеткіші 2-4 %-ды құрайды [7]. Қазақстанда аурушандық деңгейі 100 000 тұрғынға шаққанда 35,0 құрайды, бұл әлемдік орташа көрсеткіштен шамамен 1,7 есе ауытқиды және елді-мекендегі эпидемиологиялық жағдайдың ерекшелігін көрсетеді [8].

Аталған дерттің сипаты созылмалы қабынулық ағыммен көрініс табады. Иммунологиялық бұзылыстардың нәтижесінде аурудың әйгіленімдері жүйелі сипатқа ие болады. Псориаз барлық жастағы ерлер мен әйелдерде бірдей жиілікпен кездеседі, тіпті оның нәресте жаста да кездесуі тіркелген [9]. Кейбір деректер оның басталу кезеңін 15 жастан 20 жасқа дейін деп көрсеткенімен, науқастардың басым көпшілігі алғашқы бөртпелердің пайда болуына бірнеше жылдар бойы назар аудармайды. Ал аурудың басталуының жастық ерекшелігі науқастың дәрігерге алғаш рет жүгінген сәтінен бастап белгіленеді. Псориаздың клиникалық көрінісі 3 негізгі белгіден тұрады. Олар: терінің эритематозды зақымдануы, қалыңдауы және қабыршақтануы. Әдетте тізе мен шынтак буындарының бүгілу беттері, бел мен сегізкөз аймақтары, бастың және жыныс мүшелерінің түкті бөліктері жиі зақымданады [10]. Қабыршақтар морфологиялық тұрғыдан паракератикалық гиперкератоз сипатты шам балауызына ұқсас біртұтас құрылымды қалыптастырады, қабыршақтануға бейім келеді.

Псориаздың түрлі этникалық топтар арасында таралу ерекшелігі көптеген факторларға байланысты деп болжанады. Дерттің сыртқы бейімдеуші факторларына қоршаған ортаның қолайсыз жағдайлары, жұқпалар, зиянды әрекеттер, дәрі-дәрмектер жатқызылса, ішкі факторларына артық салмақ, жан күйзелісі, қант диабеті және басқа да ілеспе аурулар жатқызылады [11]. Көптеген тері аурулары жиі ұрпақтан ұрпаққа берілетіндіктен [12; 13], псориаздың да мәтінінде отбасылық бейімділік

жайында көп айтылады [14]. Туа біткен иммундық жүйенің шамадан тыс белсенуі нәтижесінде орнайтын аутоиммундық механизмдер дерт дамуының негізгі тетігі саналады [15; 16]. Қазіргі таңда псориаздың патогенезі жайындағы түсініктер күрт өзгерді. Кератиноциттердің туа біткен және бейімделген иммундық жүйе жасушаларымен күрделі өзара әрекеттесуі нәтижесінде өндірілетін, қабынуды дамытатын және қабынуға қарсы цитокиндердің рөлі молекулалық деңгейде зерттелу үстінде [17]. Нақты биологиялық нысананы анықтау және тиімді емдеу тәсілдерін әзіреу үшін псориаздың даму механизмдерін дәл түсіну аса маңызды, өйткені псориаз ұзақ мерзімді асқынулармен және лимфогематологиялық қатерлі ісіктердің пайда болуына ұласуы мүмкін [18]. Сондай-ақ, дерттің қант диабеті, жүрек-қан тамыр аурулары, көңіл-күйдің құбылмалы өзгеруімен байланысы дәлелденген [19]. Зақымданған тері ауданы мен науқастардың өмір сүру сапасының төмендігі арасындағы, жұмыс өнімділігінің және медициналық шығындардың арасындағы тікелей байланыстың болуы бұл тақырыптың өзектілігін растайды [20].

Псориаздың патогенезін зерттеудегі жаңа жетістіктер оны емдеу үшін жаңа заманауи тәсілдерді іздестіруді талап етеді. Қазіргі таңда қолданылатын емдеу әдістері емдік әсермен бірге бірқатар теріс әсерлер көрсетеді. Оларға дәріге төзімділік пен күткен нәтижеге қол жеткізе алмау жатады. Сондықтан да псориазы бар науқастардың басым көпшілігі емдеу нәтижелеріне көңілдері толмайды [21]. Емнің қымбаттығы да псориазды емдеуде еңсерілмейтін мәселе болып табылады. Демек, жаңа молекулалық мақсаттарды іздестіру және кератиноциттерге таңдамалы түрде әсер етуге бағытталған, шектеулі жанама әсерлері бар тиімді емдеудің жаңа тәсілдерін анықтау үшін псориаздың даму тетіктерін түсіну қажеттілігі артып келеді. Бүгінде аурудың дамуына қатысатын негізгі молекулаларға әсер ететін жаңа сигналдық жолдарды зерттеу оның емі үшін қосымша мүмкіндіктерді ашты [22; 23]. Цитокиндер иммундық жасушалардың өзара әрекеттесуінде негізгі жасушааралық байланысты жүзеге асыратын молекулалар ретінде қарастырылады. Олардың рөлін түсіну және цитокиндерге қарсы бағытталған ингибиторларды

жасау аурудың ағымы мен нәтижесін болжауға мүмкіндік береді. Осы тұрғыда псориаз емінің қазіргі заманғы перспективті бағыттарына антисенс-олигонуклеотидтерді қолдану жатады. Олардың псориазбен зақымдалған терідегі қабыну шақыратын дәнекерлерінің мРНҚ экспрессиясын басу қабілеті соңғы кездері зерттеушілердің назарын аударды. Оларды псориаз кезінде бұзылған тері тосқауылы арқылы жеткізу [24] мүмкіндігінің болуы, қауіпсіздігі мен қарапайымдылығы аталған әдісті тиімді ете алады. Осылайша антисенс-терапия псориазды мақсатты емдеудің заманауи және инновациялық құралы ретінде қарастырылып отыр.

*Мақсаты:* Псориаздың иммундық патогенезінің заманауи тұжырымдамаларын талдау және антисенс-олигонуклеотидтердің емдік әлеуетін бағалау.

### **Материалдар мен әдістер**

Бұл жұмыс псориаздың иммундық патогенезі және антисенс-терапия мүмкіндіктеріне арналған әдебиеттердің нарративті шолуы болып табылады. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect және Cochrane Library халықаралық ғылыми дерекқорларында жүргізілді. Қосымша іздеу Google Scholar платформасы арқылы жүзеге асырылды. Іздеу барысында 2010 жылдан 2025 жылдың қыркүйегіне дейін жарияланған ғылыми мақалалар қарастырылды. Іздеу үшін «psoriasis», «psoriasis immunopathogenesis», «IL-23/IL-17 axis», «IL-36/IL-36R axis», «antisense oligonucleotides», «psoriasis treatment» түйін сөздері және олардың комбинациялары қолданылды.

Зерттеуге қосу критерийлеріне рецензияланған ғылыми журналдарда жарияланған, псориаздың иммундық патогенезін, IL-23/IL-17 және IL-36 сигналдық осьтерін, сондай-ақ антисенс-олигонуклеотидтердің терапиялық әлеуетін қарастыратын мақалалар енгізілді. Сонымен қатар толық мәтіні қолжетімді және зерттеу тақырыбына тікелей қатысты жарияланымдар таңдалды. Алып тастау критерийлеріне зерттеу тақырыбына тікелей қатысы жоқ мақалалар, қайталанатын жарияланымдар, конференциялық тезистер, редакцияға хаттар және толық мәтіні қолжетімсіз жұмыстар енгізілді.

Қосу критерийлеріне сәйкес келмейтін жұмыстар алынып тасталғаннан кейін, толық мәтінді талдау үшін 108 мақала таңдалды. Соңғы талдау үшін ғылыми маңыздылығы мен зерттеу нәтижелерінің өзектілігі жоғары 70 дереккөз енгізілді.

### **Нәтижелер**

*Псориаздың иммундық жетекшісі ИЛ-23/ИЛ-17 осьінің рөлі*

Адам терісі эпителий ұлпасынан және иммундық жасушалардан құралған қуатты тосқауыл болып табылады. Ал кератиноциттер дәл сол қорғаныс тосқауылын құраушы негіз саналады. Олардың сыртқы әсерлерге – жарақаттарға, уыттарға, патогендерге реакциясы – терінің иммундық жүйесіне дабыл қызметін атқарады. Эпидермалды жасушалардың негізгі түрлерін құрай отырып, олар терінің туа біткен иммунитетін белсенді түрде реттейді [25-28]. «Псориаз кезінде иммундық жауапты іске қосатын кератиноциттердің шамадан тыс өніп-өсуі алдымен белсене ме, әлде иммундық жүйенің белсенуі кератиноциттердің бей-берекет өніп-өсуін дамытады ма?» деген сұрақ көп талқыланудан өтті. Нәтижесінде тері зақымданған кезде кератиноциттер бірден эффекторлы Т-лимфоциттерді белсендендіретін цитокиндерді бөлетіні анықталды [29].

NF-κB транскрипциялық факторы қабыну дәнекерлерінің, атап айтқанда ИЛ-18, ӨЖФ-α және I типті интерферондардың шамадан тыс өндірілуін тудырады. Т-лимфоциттер көрші кератиноциттердегі хемокиндер мен адгезия молекулаларының көмегімен қан тамыры бойынан теріге өтеді және олар цитокиндердің көмегі арқылы Т-жады жасушаларын белсендіреді. Сонымен қатар аталған иммундық жасушалар қабынуды оқшаулау мақсатында қанның ақ жасушаларының теріге эмиграциясына ықпал ететін түрлі қабынулық цитокиндерді бөлуге қабілетті. Реттеуші Т-лимфоциттерге сигналдың тікелей берілуі арқасында теріде иммуносупрессивті функциялар жүзеге асырылады да, бұл қабынудың шешілуіне ықпал жасайды. Дендритті жасушалар мен кератиноциттердің Т-жасушалармен дерттік өзара әрекеттесуі псориаз кезінде негізгі деп саналатын цитокиндердің шамадан тыс өндірілуіне әкеледі: ИЛ-17, ИФН-γ және ИЛ-23-тің артық босап шығуы салдары-

нан кератиноциттердің гиперпролиферациясы туындайды [30]. Псориаз патогенезіндегі бұл интерлейкиндердің рөлі соңғы кездері трансформирлеуші өсу факторы (ТГФ)- $\beta$ 1 және ИЛ-10, Т-хелпер-17, Т-хелпер-22 және Т-реттеуші жасушалармен қатар қарастырылуда [31].

IL-17/IL-23 осы көптеген заманауи зерттеулер қорытындысында ауруды тудырушы орталық цитокиндер ретінде көрсетіледі [32]. Дерттің дамуы, әйгіленімдерінің айқындылығы - қабынулық цитокин болып табылатын, ИЛ-17 өндіретін Тхелпер-17 жасушаларымен тығыз байланысты [33; 34]. Т-жасушаларының жаңа субпопуляцияларының ішінде ИЛ-17 цитокинін өндіретін Тхелпер-17 жасушалары терең зерттеліп, ауру патогенезіндегі орталық рөлі айқындалғанға дейін псориаз Тхелпер-1 жауаптың бұзылысымен байланысты ауру деп есептелген. Соңғы зерттеулердің басым көпшілігі псориазикалық тері қатпарларында және буын тінінің жасушаларында ИЛ-17-ге арналған белсенді рецепторлар болатынын анықтады [35]. Осы нәтижеге ұқсас дәлелді мәліметтер, яғни, ИЛ-17 кератиноциттерді хемокиндер, цитокиндер және басқа да қабыну туындататын молекулаларды бөлуге ынталандыратыны, сондай-ақ, туа біткен және бейімделген иммундық жүйені белсендіріп, ұзақ мерзімді тұрақты қабыну үрдісін қолдауды қамтамасыз ететіні көптеген еңбектерде жарияланым тапқан [36]. Тәжірибелік тышқандардың терісіндегі имиквимод көмегімен туындатылған псориаз-тәрізді дерматит патогенезі ИЛ-17 және ИЛ-23, сондай-ақ белсенді дендрит жасушалары арқылы жүзеге асырылатыны дәлелденген [37].

Имиквимод эпидермисте ИЛ-23 және ИЛ-17-нің синтезінің жоғарылауымен қатар көкбауырда Тхелпер-17 популяциясының санының көбеюіне әкеледі. Имиквимодпен шақырылған тері зақымдануы ішінара Т-жасушаларына байланысты: олар болмаған кезде аурудың ағымы сылбыр өтеді. IL-23 немесе IL-17 рецепторлары мутацияға ұшыраған тышқандарда қабынудың қалыптастпауы аталған сигналдық жолдың псориаз дамуындағы шешуші рөлін нұсқайды [38; 39]. Миелоидты дендритті жасушалар да дерттің туындауында орталық рөлге ие. Миелоидты популяциялар CD11c+ Т-жасушаларды белсендіруге және

IFN- $\gamma$  мен ИЛ-17 өндірісін ынталандыруға қабілетті. Сонымен қатар, аталған жасушалар Тхелпер-17 және Тхелпер-1-дің белсенуі есебінен кератиноциттердің гиперплазиясына ықпал ететін IL-20 дәнекерін өндіреді.

Псориаздың дамуына себеп болатын тағы бір маңызды цитокин – ИЛ-23 [40]. Ол жасуша мембранасындағы IL-23R рецепторымен байланыса отырып, JAK2 және TYK2 (**янус киназа 2 және тирозин киназа 2**) киназаларын белсендіреді, бұл STAT3 (транскрипцияны белсендіруші және сигналды тасымалдаушы 3) нәруызының фосфорлануына және ROR $\gamma$ T (ретиноид қышқылы рецепторымен байланысты  $\gamma$ t орфан-рецепторы) транскрипциялық факторының белсенуіне әкеп соғады. Аталған үрдістер Тхелпер-17 жасушасының қалыптасуын, тіршілік етуін және жетілуін қолдайды [41]. ИЛ-23 Тхелпер-17 фенотипінің қалыптасуы үшін ғана емес, сонымен қатар олардың патогендік дәрежесінің қалыптасуы үшін де маңызды. ИЛ-23 кератиноциттердің пролиферациясын күшейту және кератин экспрессиясын жоғарылату арқылы эпидермалды гиперплазияның дамуына да қатысады. ИЛ-17-мен бірге бұл цитокин қабыну аймағына нейтрофилдердің шақырылуын және ИЛ-22, ИЛ-17 өндіретін жасушалардың зақымдану ошағына сіңбеленуін күшейтеді [42]. Жүргізілген зерттеулер көрсеткендей [43], IL-23-ке жауап беретін жасушалар псориазикалық спондилиттің басталуы мен дамуына да қатысады. Туа біткен иммунитет жасушалары да IL-23R экспрессиялайды және IL-17A өндірісін ынталандыруға қабілетті саналады. CD4+ және CD8+ Т-жасушалары байламдар мен сіңірлердің сүйекке бекіген тұстарында табылған, алайда, оларды қоздырған кезде TNF- $\alpha$  және ИЛ-17A өндіретіні анықталғанымен, бұл жасушаларда ИЛ-17-нің өндірілуі ИЛ-23-ке тәуелді емес екені белгілі болды. Олардың адамдарда спондилит дамуындағы рөлі әлі белгісіз болып қалуда.

*Псориаз патогенезіндегі ИЛ-36 дәнекерінің рөлі жайындағы заманауи түсініктер*

Терінің иммуногенді қабыну ауруы - псориаз кезінде Тхелпер-17, Тхелпер-1 және Тхелпер-22 жасушалары орталық маңызға ие екені жайында жоғарыда баяндаған едік. Одан бөлек қабыну дәнекері болып санала-

тын ИЛ-36-ның псориаз патогенезіндегі орны соңғы кездері жиі зерттелім табады. Ол ИЛ-1 тұқымдасы өкіліне жатады. Қабынулық цитокин ретінде туа біткен және жүре пайда болған иммундық жүйені реттей отырып, эпидермис пен иммундық жүйенің өзара әрекеттесуіне алғышарт болады. Т-жасушалар, кератиноциттер, моноциттер және терінің басқа жасушалары да аталған қабыну дәнекерін экспрессиялауға қабілетті [44; 45]. Өндірілгеннен кейін ол кератиноциттерге де, иммундық жасушаларға да әсер етіп, антигеннің таныстырылуын ынталандырып, терінің қабынуын күшейтеді. Нәтижесінде эпидермистің гиперпролиферациясы және кератиноциттердің нақтылануының бұзылысы, цитокиндер мен хемокиндердің жергілікті өндірілуінің күшеюі орын табады. ИЛ-36 Т-жасушаларына әсер ете отырып, өздігінен күшейетін қабыну циклін тудыру арқылы қабынуды қолдайды. Олар нейтрофилдер мен Тхелпер-17-ні белсендіріп, кератиноциттерде күшті қабынулық жауаптың орын алуына себеп болады. Одан бөлек, ИЛ-36 эпидермистің мүйіздену бағдарламасын бұзады және патологиялық ангиогенезге, сондай-ақ эндотелий жасушаларының дерттік белсенуіне ықпал етеді.

ИЛ-36 тұқымдасына агонистер (ИЛ-36 $\alpha$ , ИЛ-36 $\beta$ , ИЛ-36 $\gamma$ ) және антагонистер (ИЛ-36Ra және ИЛ-38) кіреді. Псориаздық эпидермисте ИЛ-36 экспрессиясының жоғарылауы ӨЖФ- $\alpha$  және ИЛ-17-нің әсерімен байланыстырылады [46]. CXCL8, IL23A, DEFB4 және LCN2 сияқты ИЛ-17-нің деңгейіне жауапты гендердің белсенуі нәтижесінде ИЛ-17 кератиноциттерді ИЛ-36 $\gamma$  өндірісіне ынталандырады [47].

Псориаз кезінде тамырлардың кеңеюі, адгезия молекулаларының экспрессиясының жоғарылауы мен эндотелий жасушаларының белсенуі байқалады. Кератиноциттер ИЛ-36 $\gamma$ , ал Тхелпер-17 жасушасы ИЛ-17A өндіреді. Бұл цитокиндер біріге отырып эндотелий жасушаларының өніп-өсуін ынталандырады және қабыну реакциясын күшейтеді. ИЛ-36 $\gamma$  ИЛ-17A және ӨЖФ- $\alpha$  әсерін күшейте отырып, қабынуды да, ангиогенезді де қолдайды. ИЛ-17A-ның бөгелуі ИЛ-36 $\gamma$  және VEGF-A (қан тамырлары эндотелийінің өсу факторы А) деңгейін төмендететіні олардың псориаз кезінде кератиноциттер мен эндотелий жасушаларының өзара

әрекеттесуіндегі негізгі рөлін растайды [48; 49]. Белсенді емес ИЛ-36 катепсин G, эластаза және протеиназа-3 сияқты нейтрофилдердің ферменттері көмегімен белсенді түрге айналады. Белсендірілген ИЛ-36 $\beta$  псориаздық қабыну ортасын қалыптастыра отырып, ӨЖФ, Тхелпер-17 цитокиндері мен хемокиндердің экспрессиясын арттырады. Ол пустулалардың пайда болуына ықпал ететін гранулоциттердің адгезиясы мен диапедезін күшейтеді [50].

ИЛ-36 ИЛ-36R (ИЛ-1R6) рецепторымен байланысып, NF- $\kappa$ B және MAPK ( $\kappa$ B ядролық факторы және митогенмен белсендіретін протеин киназа) сигналдық жолдарын белсендіру арқылы псориаз патогенезіне қатысады. Нәтижесінде қабынулық цитокиндердің өндірілуі артады. ИЛ-36Ra антагонисі бұл сигналды бұғаттай алады және нәтижесінде қабынуды төмендетеді. ИЛ-36-ның барлық түрлерінің массасы шамамен 18 кДа құрайды және барлық түрлері бір рецептормен байланысады. ИЛ-36 дендритті жасушалардың жетілуі және Тхелпер-1 жасушаларының нақтылануы үшін маңызды цитокин есептелетін ИЛ-12 секрециясын ынталандырады. Ол сондай-ақ, жүйелі қызыл жегі, ішектің қабыну аурулары, Крон ауруы және псориаздық артриттің дамуында орталық маңызға ие. Трансгенді тышқандардың кератиноциттерінде ИЛ-36 экспрессиясының жоғарылауы терінің айқын псориаз-тәрізді зақымдануын тудырады. Себебі бұндай жағдайда ИЛ-36, ИЛ-6, ИЛ-8, ӨЖФ және хемокиндердің өндірілуін күшейтеді. Осылайша, ИЛ-36 тері қабынуының негізгі медиаторы және псориаздың дамуының маңызды факторының бірі болып табылады.

ИЛ-36 терінің псориаздық қабыну ошақтарында нейтрофилдерді тұрақты сақтап тұруға көмектеседі [51]. Псориаздың пустулалық түрінде нейтрофилдер маңызды жасушалардың бірі саналады. Мұндай жағдайда қабыну қарқыны ерекше жоғары өтеді. Созылмалы кезеңнің соңғы сатысында Т-жасушалық сінбеде цитокиндік орта құралады. Бұл өз кезегінде кератиноциттерді ИЛ-36-ны өндіруге ынталандырады. Fischer мен әріптестерінің жүргізген зерттеулері ИЛ-36R рецепторының бұғатталуы ИЛ-17A экспрессиясы жоғары трансгендік тышқандарда имиквимод қолдану псориаз-тәрізді тері қабынуын шақырмайтынын анықтауы аталған цитокиннің

ауру патогенезіндегі маңызын көрсетеді [52]. Псориазбен зақымдалған теріде ИЛ-36 деңгейі ИЛ-17 және ИЛ-23-тен жоғары болады. Ал сау теріде мұндай өзгеріс орын алмайды. ИЛ-36 сигналдық жолын бұғаттау бойынша жүргізілген тәжірибеде терінің зақымдалған аймақтарында нейтрофилдер, моноциттер, Т-лимфоциттер мен дендритті жасушалар санының төмендеуі байқалған және қабыну инфильтрациясының айтарлықтай азаюы тіркелген. Ал ИЛ-36 (ИЛ-36R<sup>-/-</sup>) рецепторларының антагонисті тапшы тышқандарда қабыну жауабының күшеюі және зақымданудың ауырлығы айтарлықтай артқан. Керісінше ИЛ-36R гені бұғатталған жануарлар имиквимод тудырған псориаз-тәрізді қабынудың дамуына айқын төзімділік көрсеткен [53]. Бұл деректер ИЛ-36-ның терідегі қабыну процесін ұстап тұруда негізгі рөл атқаратынын растайды.

Осылайша, ИЛ-36 тері жасушалары мен иммундық жүйе арасындағы қарым-қатынаста маңызды рөл атқаратындығы дәлелденді. Ол нейтрофилдер мен дендрит жасушалары сияқты туа біткен иммундық жасушалардың бейімделген иммунитет жасушаларымен өзара әрекеттесуіне қатысады. Терідегі ИЛ-36-ның негізгі көзі кератиноциттер болып табылуы, оған туа біткен және бейімделген иммунитеттің жауаптарын үйлестіруді мүмкін етеді [54].

*Антисенс-олигонуклеотидтер псориаздың патогенездік түзетуінің инновациялық құралы ретінде*

Эксперименттік псориазды лабораториялық жануарларда үлгілеу қабынудың молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді. Алынған деректер қазіргі заманғы тиімділігі жоғары терапиялық әдістерді әзірлеуге негіз болады. Соңғы жылдары емдеудің жаңа тәсілдерін іздестіру белсенді даму үстінде. Жаңа әдістерге деген мұндай қызығушылық псориаз кезінде терінің айқын морфофункционалды өзгерістерге ұшырауына және емдеу схемаларының тиімсіздігіне байланысты болуы мүмкін. Дәстүрлі емдеу схемасында қабыну үрдісінің арнайы нысаналарына бағытталған моноклонды антиденелердің болуына қарамастан, оның жиі жанама әсерлермен асқынуы себебінен емдеудің инновациялық жолдарын іздестіру өзектілік табуда. Бұл тәсілдерге антисенс-олигонуклеотидтері мен РНҚ-интерференцияны қосатын гендік терапия

жатады [55; 56].

Антисенс-олигонуклеотидтер нуклеин қышқылдарының қысқа тізбектерінен тұратын синтетикалық молекулалар болып табылады. Олар көзделген мРНҚ-мен комплементарлы байланысады және нәтижесінде мРНҚ трансляциясы бұғатталады, сәйкесінше нәруыз синтезі азаяды. Демек, аталған механизм дерттік үрдістерге қатысатын гендердің экспрессиясын таңдамалы түрде басуға мүмкіндік береді.

Қазіргі уақытта антисенс-олигонуклеотидтер иммундық ауруларды емдеу үшін белсенді түрде зерттелуде. Солардың ішінде псориаз дерті де қалыс қалмайды. Уапхиа және оның әріптестері псориаздық ошақтарда ИЛ-23 және ИЛ-1 $\beta$  цитокиндері IRF4 транскрипциялық факторын белсендіретінін көрсетті [57]. Оның деңгейінің жоғарылауы EP300 коактиваторымен өзара әрекеттесуді күшейтеді. Нәтижесінде ROR $\gamma$ t рецепторын кодтайтын RORC гені белсендіріледі. Бұл ИЛ-17A өндірілуін ынталандырады. Осылайша ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-23-IRF4-EP300-ROR $\gamma$ t-IL-17A сигналдық каскады қалыптасады. Ол псориаз кезінде қабыну процесін сақтайтын қызмет атқарады. Псориаз туындатылған тышқандардағы тәжірибеде антисенс-олигонуклеотидтердің көмегімен IRF4 экспрессиясын бұғаттау теріде Тхелпер-17 жасушаларының өндірілуін азайтқан. Сонымен қатар, IRF4 (IRF4<sup>-/-</sup>) генетикалық тежелуі бар жануарларда имиквимод арқылы туындатылған псориаз-тәрізді дерматиттің ауырлығы айтарлықтай төмендеген. Бұл деректер бағытталған генетикалық араласу псориазды емдеудің перспективті стратегиясы болып табылатынын тағы да растайды.

Басқа зерттеушілердің мәліметтері бойынша, PacDNA наноконъюгаттарын қолдану псориаздық зақымданулардың регрессиясына ықпал етеді. Бұл олардың псориаз кезіндегі қабыну каскадының негізгі элементі болып табылатын IL-17RA рецепторының экспрессиясын төмендету қабілетіне байланысты деп жорамалданады. Жүйелі енгізуден кейін наноконъюгаттар терінің эпидермисінде, дермасында және гиподермасында жиналып, мақсатты әсерін жүзеге асырады. PacDNA наноконъюгаттары антисенс-олигонуклеотид пен полимерлік матрицаның гибридтері болып табылады. Олар IL-17RA-ны селективті бұғаттау

үшін арнайы жасалған. Осылайша, PacDNA қолдану терідегі қабынуды өзгертуге және псориаикалық зақымданулардың ауырлығын азайтуға мүмкіндік береді [58].

Антисенс-олигонуклеотидтерді трансдермалды қолданғанда қабыну жасушаларының сiңбеленуiнiң азаюы байқалған. Бұл терiнiң зақымдалған аймағын азайтуға мүмкіндік берген және эпидермистiң қалыңдығын қалыпқа келтiрген. Кератиноциттердiң шамадан тыс өнiп-өсуi де терапия әсерiнен төмендеген. Ғалымдардың жүргiзген тәжірибесiнде антисенс-олигонуклеотидтерi инсулин тәрiздi өсу факторының (IGF-IR) рецепторына және ICAM-1 жасушааралық адгезия молекуласына бағытталған және нәтижесiнде жоғарыда келтiрген өзгерiстерге қол жеткiзiлген. Осылайша, осы олигонуклеотидтердi трансдермалды қолдану псориаизға қатысатын негiзгi жасушалық процестердi тиiмдi реттейтiнi дәлелденген [59; 60].

ТҮК2 тирозинкиназасына бағытталған олигонуклеотидтер оның мРНҚ экспрессиясын және ТҮК2 нәруызы синтезiн тежейдi. Бұл интерферон альфа (IFN- $\alpha$ ) және IL-12 сигналдық жолдарының тежелуiне әкеледi. Аталған механизм аутоиммундық аурулардың дамуындағы ТҮК2 маңыздылығын көрсетедi [61]. Терi барьерi арқылы тиiмдi енудi липосомалық құрылымдарды қоса есептегенде, заманауи нанотехнологиялық жеткiзу жүйелерi де қамтамасыз ете алады. Псориаизды қоса алғанда, терiнiң басқа да созылмалы қабыну ауруларын ұзақ уақыт бойы басқару осы тәсiлдiң арқасында мүмкiн болады. Ол антисенс-олигонуклеотидтердiң селективтiлiгiн және емдiк тиiмдiлiгiн арттырады [62].

### Талқылау

Антисенс-терапиясын жан-жақты зерттеудi талап ететiн үмiттi бағыттың бiрi ретiнде қарастыруға болады, өйткенi оның қауiпсiздiгi мен тиiмдiлiгi жайында клиникалық мәлiметтердiң саны шектеулi. Демек, қосымша тереңдетiлген зерттеулердiң және клиникаға дейiнгi зерттеуден клиникалық тексеру жағдайына дейiнгi сынақтардың қажеттiлiгiн көрсетедi.

Эксперименттiк зерттеулердiң нәтижелерiнiң жеткiлiктi болуына қарамастан, олигонуклеотидтердiң тұрақтылығы мен

әсер ету ұзақтығы төңiрегiндегi мәселелер шешiлмеген күйiнде қалып отыр. Аталған олигонуклеотидтердi қабыну ошағына жеткiзудi оңтайландыру әрекеттерi қазiрдiң өзiнде жасалуда, бiрақ дәлелдi ақпараттық қор әлi жеткiлiксiз [63]. Бұл әсiресе псориаиз мәтiнiнде тиiмдiлiгiн көрсеткен, бiрақ әлi клиникалық расталмаған жаңа наноконъюгаттарға қатысты. Тышқанның псориаиз модельдерiнде монометил фумаратын алюминий иондарымен бiрге енгiзу Nrf2/NF- $\kappa$ B сигнал беру жолдарын модуляциялайтыны анықталған. Бұл антиоксидантты гендердiң экспрессиясын арттырып, кейiннен Th1 цитокиндерiнiң және хемотаксистiң төмендеуiне әкеледi [64]. Тiптi ғалымдар M1 макрофагтарының поляризациясын тежеу және керiсiнше, M2 макрофагтарын ынталандыру арқылы қабынуға қарсы әсерге қол жеткiзiп жатыр [65]. Псориаизды емдеудегi көптеген мәселелер дәрiлiк заттардың биожетiмдiлiгiнiң шектеулілігінен туындайды. Бұл мәселенi шешуде ғалымдар полимерлі нанобөлшектердi [66; 67], дәрiлiк заттарды мақсатты жеткiзу жүйелерiн [68] және т.б. пайдаланады.

Псориаиз жағдайында IL-36-ның рөлi ерекше назар аударуға тұрарлық. Оны бұғаттау айқын физиологиялық бұзылыстарды тудындатпаса да, псориаиз мәтiнiнде берiлген цитокинге қарсы бағытталған антисенс-олигонуклеотидтер әлi зерттелмеген, қолданылмаған.

Сонымен қатар, заманауи зерттеулер нәтижесi антисенс-олигонуклеотидтердiң қабынуүрдiсiнебайланыстынегiзгiақуыздардың синтезiн таңдамалы түрде басуға қабiлеттi екенiн көрсетедi. Олардың тиiмдiлiгiнiң бiрқатар дерматологиялық үлгiлерде расталуы, бұл әдiстiң мүмкiндiгiнiң зор екенiн көрсетедi [69; 70].

Псориаиз патогенезi туралы заманауи түсiнiктердi талдау IL-23/IL-17 және IL-36 осьтерiнiң орталық рөлiн тағы бiр рет көрсетедi. Аталған цитокиндердiң экспрессиясының жоғарылауы аурудың ауырлығымен тiкелей байланысты. Бұл оларды жаңа терапевтiк стратегиялар үшiн назар аудартатын нысанаға айналдырады. Ұсынылған деректердiң жиынтығы антисенс-терапияны одан әрi дамытудың және осы саладағы зерттеу бағдарламаларын кеңейтудiң орындылығын растайды.

### Қорытынды

Псориаз – дамуында бір мезетте бірнеше тетіктердің қатысуын талап ететін дертке жатады. Аурудың ағымына тұқымқуалаушылық, иммундық бақылаудың дерттік бұзылуы және терінің қорғаныс қасиеттерінің әлсіреуі әсер етеді. Сондай-ақ, қабынуды қолдайтын IL-23/IL-17 және IL-36 цитокиндерімен байланысты сигналдық жолдардың белсенділігі дерттің үдеуі үшін қосымша үлес қосады.

Заманауи биологиялық дәрілік заттардың болуына қарамастан, аурудың негізінде жатқан маңызды үрдістерге әсер ететін әдістерге сұраныс сақталып отыр. Демек, дәлірек және мақсатты емдеу қажеттілігі жоғары болып қала береді. Осыған байланысты антисенс-олигонуклеотидтер мРНҚ сатысында-ақ гендердің жұмысына тікелей әсер етудің мүмкін құралы ретінде қарастырылады. Бұл тәсіл қабыну үрдісіне қатысатын нәруыздардың түзілуін азайтуға мүмкіндік береді. Осының арқасында әдіс псориаз терапиясының жаңа нұсқаларына негіз бола алады.

#### Дереккөздер тізімі

1. Lin S., Wang C., Huang T., Chen P., Huang Z. Global and regional trends in psoriasis burden (1990-2021): age patterns and socio-demographic associations // *BMC Public Health*. – 2025. – Vol. 26. – Article No. 108. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-25758-7>.
2. Armstrong A., Blauvelt A., Callis D.K., Huang Y., Savage L., Guo L., Merola J. Psoriasis // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2025. – Vol. 11. – Article No. 45. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00630-5>.
3. Bartosińska J., Szepietowski J., Raczkiwicz D., Griffiths C., Ashcroft D., Wright A., Podwójc K., Turcza J., Maluchnik M., Chłoń-Domińczak A., Krasowska D. Epidemiology of psoriasis in Poland: prevalence, incidence, and mortality rates // *International Journal of Dermatology*. – 2025. – Vol. 64. – P. 1599-1606. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.17848>.
4. Parisi R., Iskandar I. Y. K., Kontopantelis E. et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – Article No. m1590. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
5. Hepat A., Chakole S., Rannaware A. Psychological well-being of adult psoriasis patients: a narra-

tive review // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15(4). – Article No. e37702. – DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.37702>.

6. National Psoriasis Foundation. Psoriasis statistics [Электронды ресурсы]. – Access mode: <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/> (қаралған күні: 21.12.2023).

7. Takeshita J., Gelfand J. M., Li P., Pinto L., Yu X., Rao P., Viswanathan H. N., Doshi J. A. Psoriasis in the US Medicare population: prevalence, treatment, and factors associated with biologic use // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2015. – Vol. 135. – P. 2955-2963. – DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.296>.

8. Dairov A., Issabekova A., Sekenova A., Shakhbayev M., Ogay V. Prevalence, incidence, gender and age distribution, and economic burden of psoriasis worldwide and in Kazakhstan // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. – 2024. – Vol. 21(2). – P. 18-30. – DOI: <https://doi.org/10.23950/jcmk/14497>.

9. Kumar P., Thomas J., Dineshkumar D. Histology of psoriatic erythroderma in infants: analytical study of eight cases // *Indian Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 60 (2). – P. 213. – DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.152575>.

10. Soo M., Alexandra B. Psoriasis // *Medicine*. – 2025. – Vol. 53. – P. 441-448. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2025.04.019>.

11. Sarac G., Koca T., Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis // *Northern Clinics of Istanbul*. – 2016. – Vol. 3(1). – P. 79-82. – DOI: <https://doi.org/10.14744/nci.2016.16023>.

12. Uitto J., Saeidian A.H., Youssefian L., Vahidnezhad H. Interpretation of genomic sequence variants in heritable skin diseases: A primer for clinicians // *J Am Acad Dermatol*. – 2023. – Vol. 89(3). – P. 569-576. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.013>.

13. Gianfredi V., Casu G., Bricchi L., Kacerik E., Rongioletti F., Signorelli C. Epidemiology of psoriasis in Italy: burden, cost, comorbidities and patients' satisfaction. A systematic review // *Acta Biomedica*. – 2022. – Vol. 93. – Article No. e2022332. – DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v93i6.13177>

14. Cao L., Lu L., Yu Y., Zhou H., Lin B. Clinical characteristics of patients with a family history of psoriasis: an observational epidemiological study in the Chinese Han population // *Front. Med*. – 2024. – Vol. 11. – Article No. 1455953. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1455953>.

doi.org/10.3389/fmed.2024.1455953.

15. Griffiths C., Armstrong A., Gudjonsson J., Barker J. Psoriasis // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397(10281). – P. 1301-1315. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6).

16. Akiyama M. Autoinflammatory keratinization diseases (AiKDs): expansion of disorders to be included // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 280. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00280>.

17. Yu S., Long F., Yan H., Xu Y., Li J., Hao Z. Identification of mitophagy-related biomarkers with immune cell infiltration in psoriasis // *BMC Medical Genomics*. – 2025. – Vol. 18. – Article No. 110. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-025-02176-7>.

18. Bellinato F., Gisoni P., Girolomoni G. Risk of lymphohematologic malignancies in patients with chronic plaque psoriasis: a systematic review with meta-analysis // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2022. – Vol. 86(1). – P. 86-96. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.050>.

19. Greenberg R., Goldsmith T., Zeltser D. et al. Comorbidities in patients with palmoplantar plaque psoriasis // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Vol. 84(3). – P. 639-643. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.112>.

20. Lysen T., Crombag E., Lennaerts L., Makady A., Bruin R., Mulder K., de Jong E., van Ballegooijen H. Real world insights for psoriasis: the association of severity of skin lesions with work productivity, medical consumption costs and quality of life // *J Dermatolog Treat*. – 2024. – Vol. 35. – Article No. 2332615. – DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2332615>.

21. Florek A., Wang C., Armstrong A. Treatment preferences and treatment satisfaction among psoriasis patients: a systematic review // *Arch Dermatol Res*. – 2018. – Vol. 310(4). – P. 271-319. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1808-x>.

22. Lee H., Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24(17). – Article No. 13313. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713313>.

23. Gao Y., Xu T., Wang Y., Hu Y., Yin S., Qin Z., Yu H. Pathophysiology and Treatment of Psoriasis: From Clinical Practice to Basic Research // *Pharmaceutics*. – 2025. – Vol. 17(1). – Article No. 56. – DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010056>

24. Laikova K., Oberemok V., Krasnodubets A., Gal'chinsky N., Useinov R., Novikov I., Temirova Z., Gorlov M., Shved N., Kumeiko V., et al. Advances in the understanding of skin cancer: ultraviolet radiation, mutations, and antisense oligonucleotides as anticancer drugs // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24(8). – Article No. 1516. – DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24081516>.

25. Kamata M., Tada Y. Crosstalk: keratinocytes and immune cells in psoriasis // *Front. Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – Article No. 1286344. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1286344>.

26. Bitschar K., Wolz C., Krismer B., Peschel A., Schittek B. Keratinocytes as sensors and central players in the immune defense against *Staphylococcus aureus* in the skin // *Journal of Dermatological Science*. – 2017. – Vol. 87(3). – P. 215-220. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.06.003>.

27. Nguyen A., Soulika A. The dynamics of the skin's immune system // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(8). – Article No. 1811. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>.

28. Kabashima K., Honda T., Ginhoux F., Egawa G. The immunological anatomy of the skin // *Nature Reviews Immunology*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 19-30. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0084-5>.

29. Klicznik M., Szenes-Nagy A., Campbell D., Gratz I. Taking the lead – how keratinocytes orchestrate skin T cell immunity // *Immunology Letters*. – 2018. – Vol. 200. – P. 43-51. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.06.009>.

30. Sieminska I., Pieniawska M., Grzywa T. The immunology of psoriasis: current concepts in pathogenesis // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2024. – Vol. 66(2). – P. 164-191. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7>.

31. Georgescu S., Tampa M., Caruntu C., Sarbu M., Mitran C., Mitran M., Matei C., Constantin C., Neagu M. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(3). – Article No. 739. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20030739>.

32. Polese B., Zhang H., Thurairajah B., King I. Innate lymphocytes in psoriasis // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – Article No. 242. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00242>.

33. Vecellio M., Hake V., Davidson C., Carena M.,

- Wordsworth B.P., Selmi C. The IL-17/IL-23 axis and its genetic contribution to psoriatic arthritis // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 11. – Article No. 596086. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596086>.
34. Wang L., Liu R., Tang Y., Ma Y., Wang G., Ruan Q., Zheng S. J. Advances in psoriasis research: decoding immune circuits and developing novel therapies // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – Vol. 26. – Article No. 9233. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26189233>.
35. Mitra A., Raychaudhuri S., Raychaudhuri S. IL-17 and IL-17R: an auspicious therapeutic target for psoriatic disease // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2014. – Vol. 105. – P. 21-33. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(14\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(14)70015-8).
36. Lynde C., Poulin Y., Vender R., Bourcier M., Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Vol. 71(1). – P. 141-150. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.036>.
37. Lowes M., Suárez-Fariñas M., Krueger J. Immunology of psoriasis // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 227-255. – DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>.
38. Jin B., Zhang Y., Miller H., He L., Ge D., Wang A., You Z. Defect of IL17 signaling, but not Centrinone, inhibits the development of psoriasis and skin papilloma in mouse models // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – Article No. 1976. – DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081976>.
39. Kim J., Lee J., Lee J., Kim K., Li X., Zhou W., Cao J., Krueger J. Psoriasis harbors multiple pathogenic type 17 T-cell subsets: selective modulation by risankizumab // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2025. – Vol. 155(6). – P. 1898-1912. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.02.008>.
40. Teruo S., Masahiro K., Saki F., Kotaro H., Atsuko F., Takamitsu T., Takeko I., Takamitsu O., Yayoi T. Anti-IL-17A and IL-23p19 antibodies but not anti-TNF $\alpha$  antibody induce expansion of regulatory T cells and restoration of their suppressive function in imiquimod-induced psoriasiform dermatitis // *Journal of Dermatological Science*. – 2019. – Vol. 95. – P. 90-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.07.006>
41. Eberle F., Brück J., Holstein J., Hirahara K., Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis // *F1000Research*. – 2016. – Vol. 5. – Article No. 770. – DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.7927.1>.
42. Gaffen S., Jain R., Garg A., Cua D. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing // *Nature Reviews Immunology*. – 2014. – Vol. 14(9). – P. 585–600. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3707>.
43. Mandour M., Chen S., van de Sande M. The role of the IL-23/IL-17 axis in disease initiation in spondyloarthritis: lessons learned from animal models // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Article No. 618581. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618581>.
44. Catapano M., Vergnano M., Romano M., Mahil S., Choon S., Burden A., Young H., Carr I., Lachmann H., Lombardi G., Smith C., Ciccarelli F., Barker J., Capon F. IL-36 promotes systemic IFN-I responses in severe forms of psoriasis // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2020. – Vol. 140(4). – P. 816-826.e3. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.08.444>.
45. Sugiura K., Fujita H., Komine M., Yamanaka K., Akiyama M. The role of interleukin-36 in health and disease states // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2024. – Vol. 38(10). – P. 1910-1925. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.19935>.
46. Madonna S., Girolomoni G., Dinarello C. A., Albanesi C. The significance of IL-36 hyperactivation and IL-36R targeting in psoriasis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(13). – Article No. 3318. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20133318>.
47. Müller A., Hennig A., Lorscheid S., Grondona P., Schulze-Osthoff K., Hailfinger S., Kramer D. I $\kappa$ B $\zeta$  is a key transcriptional regulator of IL-36-driven psoriasis-related gene expression in keratinocytes // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2018. – Vol. 115(40). – P. 10088-10093. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1801377115>.
48. Mercurio L., Failla C., Capriotti L., Scarponi C., Facchiano F., Morelli M., Rossi S., Pagnanelli G., Albanesi C., Cavani A., Madonna S. Interleukin (IL)-17/IL-36 axis participates in the crosstalk between endothelial cells and keratinocytes during inflammatory skin responses // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(4). – Article No. e0222969. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222969>

49. Mahil S., Catapano M., Di Meglio P., Dand N., Ahlfors H., Carr I., Smith C., Trembath R., Peakman M., Wright J., Ciccarelli F., Barker J., Capon F. An analysis of IL-36 signature genes and individuals with IL1RL2 knockout mutations validates IL-36 as a psoriasis therapeutic target // *Sci Transl Med.* – 2017. – Vol. 9. – Article No. 411:ean2514. – DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2514>.
50. Blicharz L., Czuwara J., Rudnicka L., Torrelo A. Autoinflammatory keratinization diseases: the concept, pathophysiology, and clinical implications // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* – 2023. – Vol. 65(3). – P. 377-402. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-023-08971-3>.
51. Sachen K., Arnold Greving C., Towne J. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions // *Cytokine.* – 2022. – Vol. 156. – Article No. 155897. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155897>.
52. Fischer B., Kübelbeck T., Kolb A., et al. IL-17A-driven psoriasis is critically dependent on IL-36 signaling // *Frontiers in Immunology.* – 2023. – Vol. 14. – Article No. 1256133. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1256133>.
53. Yuriko H., Rikio Y., Soo-Hyun C., Masanori A., Kaori Y., Kenzo M., Sachiko K., Shinobu S., Yuumi N., Hiroyuki M., Yoichiro I. IL-36 $\alpha$  from Skin-Resident Cells Plays an Important Role in the Pathogenesis of Imiquimod-Induced Psoriasiform Dermatitis by Forming a Local Autoamplification Loop // *The Journal of Immunology.* – 2018. – Vol. 201. P. 167-182. – DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701157>
54. Ahmad F., Alam M., Ansari A. W., et al. Emerging role of the IL-36/IL-36R axis in multiple inflammatory skin diseases // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2024. – Vol. 144(2). – P. 206-224. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.11.004>.
55. Schön M., Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis // *Frontiers in Immunology.* – 2018. – Vol. 9. – Article No. 1323. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01323>.
56. Lin Z., Hung C., Aljuffali I., Lin M., Fang J. RNA-based antipsoriatic gene therapy: an updated review focusing on evidence from animal models // *Drug Design, Development and Therapy.* – 2024. – Vol. 18. – P. 1277-1296. – DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S447780>.
57. Yu Y., Wang Y., Chen W., Zhang C., Li Z., Yu J., Wang M., Song C., Yan S., Lu J., Sun L. Antisense oligonucleotides targeting IRF4 alleviate psoriasis // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2025. – Vol. 15(7). – P. 3575-3590. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.05.004>.
58. Fang Y., Cai J., Fei F., Zhong T., Ren M., Wang D., Li Y., Zhang K. Targeting the skin: the study of a bottlebrush polymer–antisense oligonucleotide conjugate in a psoriasis mouse model // *Small.* – 2024. – Vol. 20. – Article No. e2403949. – DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202403949>
59. Greuter T., Biedermann L., Rogler G., Sauter B., Seibold F. Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis after proctocolectomy: a case series // *United European Gastroenterol J.* – 2016. – Vol. 4(1). – P. 97-104. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640615593681>.
60. Wiendl M., Becker E., Müller T., Voskens C., Neurath M., Zundler S. Targeting Immune Cell Trafficking – Insights From Research Models and Implications for Future IBD Therapy // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Article No. 656452. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656452>.
61. Tran N., Nguyen L., Lim K., Phan A. Potent and selective knockdown of tyrosine kinase 2 by antisense oligonucleotides // *ImmunoHorizons.* – 2021. – Vol. 5(2). – P. 70-80. – DOI: <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2000108>.
62. Korkmaz E., Falo L. D. Spherical nucleic acids as emerging topical therapeutics: a focus on psoriasis // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2020. – Vol. 140(2). – P. 278-281. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.683>.
63. Marafini I., Monteleone G. Therapeutic Oligonucleotides for Patients with Inflammatory Bowel Diseases // *Biologics.* – 2020. – Vol. 14. – P. 47-51. – DOI: <https://doi.org/10.2147/BTT.S257638>.
64. Han H., Zhang G., Yang Y., Li C., Li X., Zhong L., Chen Z., Xiong J., Cai T., Zhang L., Zhang X., Zhao Q. Therapeutic potential of monomethyl fumarate and aluminum ion combination in alleviating inflammation and oxidative stress in psoriasis // *Redox Biol.* – 2025. – Vol. 79. – Article No. 103482. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103482>.
65. Yuan Y., Li L., Yang L., Zheng J., Gao G., Tan T., Liu J., Sun W. Single-cell RNA sequencing and in vitro validation reveal risankizumab induces anti-inflammatory macrophage polarization in psoria-

sis // Eur J Med Res. – 2025. – Vol. 30(1). – Article No. 1114. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03346-0>.

66. Chamcheu J., Siddiqui I., Adhami V., Esnault S., Bharali D., Babatunde A., Adame S., Massey R., Wood G., Longley B., Mousa S., Mukhtar H. Chitosan-based nanoformulated (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates human keratinocyte-induced responses and alleviates imiquimod-induced murine psoriasisform dermatitis // Int J Nanomedicine. – 2018. – Vol. 13. – P. 4189-4206. – DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S165966>.

67. Madawi E., Al Jayoush A., Rawas-Qalaji M., Thu H., Khan S., Sohail M., Mahmood A., Hussain Z. Polymeric nanoparticles as tunable nanocarriers for targeted delivery of drugs to skin tissues for treatment of topical skin diseases // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15(2). – Article No. 657. – DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020657>.

68. Fazal T., Murtaza B. N., Shah M., Iqbal S., Rehman M. U., Jaber F., Dera A. A., Awwad N. S., Ibrahim H. Recent developments in natural biopolymer-based drug delivery systems // RSC Adv. – 2023. – Vol. 13(33). – P. 23087-23121. – DOI: <https://doi.org/10.1039/d3ra03369d>.

69. Collotta D., Bertocchi I., Chiapello E., Collino M. Antisense oligonucleotides: a novel frontier in pharmacological strategy // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – Article No. 1304342. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1304342>.

70. Di Fusco D., Dinallo V., Marafini I., Figliuzzi M., Romano B., Monteleone G. Antisense oligonucleotide: basic concepts and therapeutic application in inflammatory bowel disease // Frontiers in Pharmacology. – 2019. – Vol. 10. – Article No. 305. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00305>.

## References

1. Lin, S et al. (2025). Global and regional trends in psoriasis burden (1990-2021): age patterns and socio-demographic associations. BMC Public Health, 26, 108. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-25758-7>

2. Armstrong, A., Blauvelt, A., Callis, D. et al. (2025). Psoriasis. Nature Reviews Disease Primers, 11, 45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00630-5>

3. Bartosińska, J. et al. (2025). Epidemiology of Psoriasis in Poland: Prevalence, Incidence, and Mortality Rates. International Journal of Dermatol-

ogy, 64, 1599-1606. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.17848>

4. Parisi, R. et al. (2020). National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ, 369, m1590. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>

5. Hepat, A., Chakole, S., & Rannaware, A. (2023). Psychological well-being of adult psoriasis patients: a narrative review. Cureus, 15(4), e37702. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.37702>

6. National Psoriasis Foundation. Available at: <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/>. Accessed December 21, 2023.

7. Takeshita, J. et al. (2015). Psoriasis in the US Medicare Population: Prevalence, Treatment, and Factors Associated with Biologic Use. Journal of Investigative Dermatology, 135, 2955–2963. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijd.2015.296>

8. Dairov, A. et al. (2024). Prevalence, incidence, gender, and age distribution, and economic burden of psoriasis worldwide and in Kazakhstan. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan, 21(2), 18-30. DOI: <https://doi.org/10.23950/jcmk/14497>

9. Kumar, P., Thomas, J., & Dineshkumar, D. (2015). Histology of psoriatic erythroderma in infants: analytical study of eight cases. Indian Journal of Dermatology, 60(2), 213. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.152575>

10. Soo, M. et al. (2025). Psoriasis. Medicine, 53, 441-448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2025.04.019>

11. Sarac, G., Koca, T., & Baglan, T. (2016). A brief summary of clinical types of psoriasis. Northern Clinics of Istanbul, 3(1), 79-82. DOI: <https://doi.org/10.14744/nci.2016.16023>

12. Uitto, J., Saeidian, A. H., Youssefian, L., & Vahidnezhad, H. (2023). Interpretation of genomic sequence variants in heritable skin diseases: A primer for clinicians. J Am Acad Dermatol, 89(3), 569-576. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.013>

13. Gianfredi, V. et al. (2022). Epidemiology of psoriasis in Italy: burden, cost, comorbidities, and patients' satisfaction. Acta Biomedica, 93, e2022332. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v93i6.13177>

14. Cao, L., Lu, L., Yu, Y., Zhou, H., & Lin, B. (2024). Clinical characteristics of patients with a family history of psoriasis. Frontiers in Medicine, 11, 1455953. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1455953>

15. Griffiths, C. et al. (2021). Psoriasis. Lan-

- cet, 397(10281), 1301-1315. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
16. Akiyama, M. (2020). Autoinflammatory keratinization diseases (AiKDs): expansion of disorders to be included. *Frontiers in Immunology*, 11, 280. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00280>
17. Yu, S. et al. (2025). Identification of mitophagy-related biomarkers with immune cell infiltration in psoriasis. *BMC Medical Genomics*, 18, 110. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-025-02176-7>
18. Bellinato, F., Gisondi, P., & Girolomoni, G. (2022). Risk of lymphohematologic malignancies in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(1), 86-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.050>
19. Greenberg, R. et al. (2021). Comorbidities in patients with palmoplantar plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(3), 639-643. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.112>
20. Lysen, T. et al. (2024). Real-world insights for psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 35, 2332615. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2332615>
21. Florek, A., Wang, C., & Armstrong, A. (2018). Treatment preferences and treatment satisfaction among psoriasis patients: a systematic review. *Archives of Dermatological Research*, 310(4), 271-319. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1808-x>
22. Lee, H., & Kim, M. (2023). Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), 13313. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713313>
23. Gao, Y., Xu, T., Wang, Y., Hu, Y., Yin, S., Qin, Z., & Yu, H. (2025). Pathophysiology and Treatment of Psoriasis: From Clinical Practice to Basic Research. *Pharmaceutics*, 17(1), 56. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010056>
24. Laikova, K. et al. (2019). Advances in the Understanding of Skin Cancer. *Molecules*, 24(8), 1516. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24081516>
25. Kamata, M., & Tada, Y. (2023). Crosstalk: keratinocytes and immune cells in psoriasis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1286344. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1286344>
26. Bitschar, K. et al. (2017). Keratinocytes as sensors and central players in the immune defense. *Journal of Dermatological Science*, 87(3), 215-220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jderm-sci.2017.06.003>
27. Nguyen, A., & Soulika, A. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), 1811. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>
28. Kabashima, K. et al. (2019). The immunological anatomy of the skin. *Nature Reviews Immunology*, 19(1), 19-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0084-5>
29. Klicznik, M. et al. (2018). Taking the lead—how keratinocytes orchestrate skin T cell immunity. *Immunology Letters*, 200, 43-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.06.009>
30. Sieminska, I., Pieniawska, M., & Grzywa, T. (2024). The Immunology of Psoriasis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 66(2), 164-191. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7>
31. Georgescu, S. et al. (2019). Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20030739>
32. Polese, B. et al. (2020). Innate lymphocytes in psoriasis. *Frontiers in Immunology*, 11, 242. DOI: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00242>
33. Vecellio, M. et al. (2021). The IL-17/IL-23 axis and its genetic contribution. *Frontiers in Immunology*, 11, 596086. DOI: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.596086>
34. Wang, L. et al. (2025). Advances in Psoriasis Research. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 9233. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26189233>
35. Mitra, A., Raychaudhuri, S., & Raychaudhuri, S. (2014). IL-17 and IL-17R. *Actas Dermosifiliográficas*, 105, 21-33. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(14\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(14)70015-8)
36. Lynde, C. et al. (2014). Interleukin 17A. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 141-150. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2013.12.036>
37. Lowes, M., Suárez-Fariñas, M., & Krueger, J. (2014). Immunology of psoriasis. *Annual Review of Immunology*, 32, 227-255. DOI: <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032713-120225>
38. Jin, B. et al. (2022). Defect of IL17 signaling. *Biomedicines*, 10(8), 1976. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081976>
39. Kim, J. et al. (2025). Psoriasis harbors multiple pathogenic type 17 T-cell subsets. *Journal of Allergy*

- gy and Clinical Immunology, 155(6), 1898-1912. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2025.02.008>
40. Teruo, S. et al. (2019). Anti-IL-17A and IL-23p19 antibodies. *Journal of Dermatological Science*, 95, 90-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.07.006>
41. Eberle, F. et al. (2016). Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Research*, 5, 770. DOI: <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.7927.1>
42. Gaffen, S. et al. (2014). The IL-23–IL-17 immune axis. *Nature Reviews Immunology*, 14(9), 585-600. DOI: <https://doi.org/10.1038/NRI3707>
43. Mandour, M. et al. (2021). The role of the IL-23/IL-17 axis. *Frontiers in Immunology*, 12, 618581. DOI: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.618581>
44. Catapano, M. et al. (2020). IL-36 promotes systemic IFN-I responses. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(4), 816-826. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JID.2019.08.444>
45. Sugiura, K. et al. (2024). The role of interleukin-36. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 38(10), 1910-1925. DOI: <https://doi.org/10.1111/JDV.19935>
46. Madonna, S. et al. (2019). IL-36 hyperactivation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3318. DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS20133318>
47. Müller, A. et al. (2018). I $\kappa$ B $\zeta$  regulates IL-36-driven genes. *PNAS*, 115(40), 10088-10093. DOI: <https://doi.org/10.1073/PNAS.1801377115>
48. Mercurio, L. et al. (2020). IL-17/IL-36 axis. *PLoS One*, 15(4), e0222969. DOI: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0222969>
49. Mahil, S. et al. (2017). IL-36 as a psoriasis therapeutic target. *Science Translational Medicine*, 9, eaan2514. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2514>
50. Blicharz, L. et al. (2023). Autoinflammatory keratinization diseases. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 65(3), 377-402. DOI: <https://doi.org/10.1007/S12016-023-08971-3>
51. Sachen, K., Arnold Greving, C., & Towne, J. (2022). IL-36 cytokines in psoriasis and other dermatoses. *Cytokine*, 156, 155897. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2022.155897>
52. Fischer, B. et al. (2023). IL-17A-driven psoriasis depends on IL-36 signaling. *Frontiers in Immunology*, 14, 1256133. DOI: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1256133>
53. Yuriko, H. et al. (2018). IL-36 $\alpha$  from skin-resident cells plays an important role. *The Journal of Immunology*, 201, 167-182. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701157>
54. Ahmad, F. et al. (2024). IL-36/IL-36R in inflammatory skin disease. *Journal of Investigative Dermatology*, 144(2), 206-224. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JID.2023.11.004>
55. Schön, M., & Erpenbeck, L. (2018). IL-23/IL-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Frontiers in Immunology*, 9, 1323. DOI: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01323>
56. Lin, Z. et al. (2024). RNA-based antipsoriatic gene therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, 18, 1277-1296. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S447780>
57. Yu, Y. et al. (2025). IRF4 antisense oligonucleotides alleviate psoriasis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 15(7), 3575-3590. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2025.05.004>
58. Fang, Y. et al. (2024). Bottlebrush polymer–ASO conjugate in psoriasis model. *Small*, 20, e2403949. DOI: <https://doi.org/10.1002/sml.202403949>
59. Greuter, T., Biedermann, L., Rogler, G., Sauter, B., & Seibold, F. (2016). Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM 1. *United European Gastroenterology Journal*, 4(1), 97-104. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640615593681>
60. Wiendl, M., Becker, E., Müller, T., Voskens, C., Neurath, M., & Zundler, S. (2021). Targeting immune cell trafficking. *Frontiers in Immunology*, 12, 656452. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656452>
61. Tran, N. et al. (2021). TYK2 knockdown by antisense oligonucleotides. *ImmunoHorizons*, 5(2), 70-80. DOI: <https://doi.org/10.4049/IMMUNOHORIZONS.2000108>
62. Korkmaz, E., & Faló, L. (2020). Spherical nucleic acids for psoriasis therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(2), 278-281. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JID.2019.07.683>
63. Marafini, I., & Monteleone, G. (2020). Therapeutic oligonucleotides for inflammatory bowel diseases. *Biologics*, 14, 47-51. DOI: <https://doi.org/10.2147/BTT.S257638>
64. Han, H. et al. (2025). Therapeutic potential of monomethyl fumarate and aluminum ion combination. *Redox Biology*, 79, 103482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103482>

65. Yuan, Y. et al. (2025). Single-cell RNA sequencing reveals macrophage polarization. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 1114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03346-0>
66. Chamcheu, J. et al. (2018). Chitosan-based nanoformulated EGCG alleviates psoriasis. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 4189-4206. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S165966>
67. Madawi, E. et al. (2023). Polymeric nanoparticles for targeted delivery in skin diseases. *Pharmaceutics*, 15(2), 657. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020657>
68. Fazal, T. et al. (2023). Natural biopolymer-based drug delivery systems. *RSC Advances*, 13(33), 23087-23121. DOI: <https://doi.org/10.1039/d3ra03369d>
69. Collotta, D. et al. (2023). Antisense oligonucleotides: A new pharmacological frontier. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1304342. DOI: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1304342>
70. Di Fusco, D. et al. (2019). Antisense oligonucleotide therapy in IBD. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 305. DOI: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.00305>

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИСЕНС-ТЕРАПИИ

М. Б. Мусилим\*, М. К. Балабекова, Г. К. Кайранбаева,  
Д. М. Оспанбекова, М. Д. Хайитова, С. Е. Мырзагулова

НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»,  
Казахстан, Алматы

\*Корреспондирующий автор

### Аннотация

*Актуальность:* Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, для которого характерна полигенная природа и ведущая роль иммунных механизмов. В его основе лежит поражение кожи и суставов. Клинически заболевание проявляется эритематозными высыпаниями, покрытыми серебристыми чешуйками. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенетических процессов и внедрение таргетных биологических препаратов, добиться устойчивого длительного контроля заболевания пока не удаётся. В большинстве случаев течение псориаза остаётся волнообразным, с частыми рецидивами. В этой связи сохраняется высокая потребность в разработке новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию ключевых звеньев патогенеза. Одним из перспективных направлений рассматривается применение антисенс-олигонуклеотидов.

*Цель:* проанализировать современные концепции иммунопатогенеза псориаза и оценить терапевтический потенциал антисенс-олигонуклеотидов.

*Материалы и методы:* Обзор был написан на основе научных баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect и Cochrane Library. Отбор проводился между статьями, опубликованными с 2010 по сентябрь 2025 года. Критерии включения в исследование включали статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, посвященные иммунному патогенезу псориаза, сигнальным осям IL-23/IL-17 и IL-36, а также терапевтическому потенциалу антисмысловых олигонуклеотидов. Были выбраны публикации, полный текст которых доступен и непосредственно связан с темой исследования. Критерии исключения включали статьи, не имеющие прямого отношения к теме исследования, повторяющиеся публикации, тезисы конференций, письма в редакцию и работы, полный текст которых недоступен.

*Результаты:* Анализ современных публикаций показывает, что в иммунопатогенезе псориаза ключевое значение имеют оси IL-23/IL-17 и IL-36. Эти сигнальные пути поддерживают хроническое воспаление и способствуют патологической пролиферации кератиноцитов. Полученные данные указывают, что антисенс-олигонуклеотиды могут стать перспективным направлением патогенетической терапии и расширить возможности целевого лечения псориаза.

*Выводы:* Псориаз – одно из хронических иммунных заболеваний, при котором оси IL-23/IL-17 и IL-36 играют ведущую роль в развитии нарушения пролиферации кератиноцитов и формировании устойчивых воспалительных механизмов. Антисмысловые олигонуклеотиды, используемые в его лечении, избирательно воздействуют на основные звенья заболевания, подавляя экспрессию генов, вызывающих заболевание. Хотя упомянутый метод является одним из обнадеживающих направлений целенаправленной коррекции заболевания на молекулярном уровне, существует необходимость более глубокого изучения эффективности и безопасности подхода для его внедрения в клиническую практику.

*Ключевые слова:* псориаз, иммунный патогенез псориаза, ось IL-23/17, ось IL-36/IL-36R, антисенс-олигонуклеотиды, лечение псориаза, антисенс-терапия

## MODERN CONCEPTS OF THE IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS AND THE PROSPECTS OF ANTISENSE THERAPY

**M. B. Mussilim\*, M. K. Balabekova, G. K. Kairanbayeva, D. M. Ospanbekova,  
M. D. Khaitova, S. E. Myrzagulova**

«Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Kazakhstan, Almaty

*\*Corresponding author*

### Annotation

*Relevance:* Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by its polygenic nature and the leading role of immune mechanisms. It is based on skin and joint damage. Clinically, the disease is characterized by erythematous rashes covered with silver scales. Despite significant progress in elucidating the pathogenesis and the introduction of targeted biological drugs, it has not yet been possible to achieve sustainable, long-term disease control. In this regard, there is a pressing need to develop new therapeutic strategies targeting key links in the pathogenesis. The use of antisense oligonucleotides is considered a promising therapeutic approach.

*Objective:* To analyze modern concepts of the immunopathogenesis of psoriasis and evaluate the therapeutic potential of antisense oligonucleotides.

*Materials and Methods:* A literature search was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, and the Cochrane Library databases. Articles published from 2010 to September 2025 were selected for inclusion. Inclusion criteria comprised articles published in peer-reviewed journals focusing on the immune pathogenesis of psoriasis, the IL-23/IL-17 and IL-36 signaling axes, and the therapeutic potential of antisense oligonucleotides. Only publications with full-text availability and direct relevance to the research topic were considered for inclusion. Exclusion criteria included articles not directly relevant to the research topic, duplicate publications, conference abstracts, letters to the editor, and studies without full-text availability.

*Results:* Analysis of recent articles in international scientific databases highlights the importance of the IL-23/IL-17 and IL-36 axes in the development of psoriasis. These signaling pathways support chronic inflammation and promote the pathological proliferation of keratinocytes. Moreover, the obtained data indicate that antisense oligonucleotides may represent a promising approach for pathogenetic therapy and can expand the possibilities for targeted treatment of psoriasis.

*Conclusions:* Psoriasis is a chronic immune-inflammatory disease. In its pathogenesis, the IL-23/IL-17 and IL-36 axes play a key role in the regulation of keratinocyte proliferation, leading to sustained inflammatory mechanisms. Antisense oligonucleotides used in its treatment selectively act on key pathogenic links by suppressing the expression of genes responsible for disease initiation. Although the aforementioned method represents one of the promising approaches for targeted intervention at the molecular level in the disease, there is a need for further in-depth investigation of its efficacy and safety before clinical implementation.

*Keywords:* psoriasis, immunopathogenesis of psoriasis, IL-23/17 axis, IL-36/IL-36R axis, antisense oligonucleotides, psoriasis treatment, antisense therapy

## АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

**Мүсілім Меруерт Бактурсынқызы** – 1-курс PhD студенті, КеАҚ «С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің» профессор Ә. Нұрмұхамбетұлы атындағы патологиялық физиология кафедрасы, Қазақстан, Алматы; email: muslim.m@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6189-7817>.

**Балабекова Марина Казыбаевна** – медицина ғылымдарының докторы, КеАҚ «С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің» профессор Ә. Нұрмұхамбетұлы атындағы патологиялық физиология кафедрасының меңгерушісі, Қазақстан, Алматы; email: balabekova.m@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-9893>.

**Кайранбаева Гульгуль Кайранбаевна** – PhD, «КеАҚ С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің» профессор Ә. Нұрмұхамбетұлы атындағы патологиялық физиология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қазақстан, Алматы; email: kairanbayeva.g@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-7728>.

**Оспанбекова Дана Манарбековна** – медицина магистрі, «Неврология және қолданбалы нейроғылымдар» ғылыми-білім беру орталығының ғылыми қызметкері, КеАҚ «С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Қазақстан, Алматы; e-mail: ospanbekova.d@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7761-8454>.

**Хайитова Малика Давранбековна** – PhD, КеАҚ «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің» фармакология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қазақстан, Алматы; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6775-4358>.

**Мырзагулова Сырсұлу Ермуканбетовна** – медицина ғылымдарының кандидаты, КеАҚ «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің» профессор Ә. Нұрмұхамбетұлы атындағы патологиялық физиология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Қазақстан, Алматы; email: sirsulu\_68@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5034-5875>.

## ОБ АВТОРАХ

**Мусилим Меруерт Бактурсынқызы** – докторант 1-го года обучения кафедры патологической физиологии имени профессора А. Н. Нурмухамбетова НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; email: muslim.m@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6189-7817>.

**Балабекова Марина Казыбаевна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии имени профессора А. Н. Нурмухамбетова НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; email: balabekova.m@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-9893>.

**Кайранбаева Гульгуль Кайранбаевна** – PhD, ассоциированный профессор кафедры патологической физиологии имени профессора А. Н. Нурмухамбетова НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; e-mail: kairanbayeva.g@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-7728>.

**Оспанбекова Дана Манарбековна** – магистр медицины, научный сотрудник научно-образовательного центра «Неврологии и прикладных нейронаук» НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; e-mail: ospanbekova.d@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7761-8454>.

**Хайитова Малика Давранбековна** – PhD ассоциированный профессор без ученого звания кафедры фармакологии НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6775-4358>.

**Мырзагулова Сырсұлу Ермуканбетовна** – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры патологической физиологии имени профессора А. Н. Нурмухамбетова НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; e-mail: sirsulu\_68@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5034-5875>.

**ABOUT AUTHORS**

**Mussilim Meruert Baktursynkyzy** – first-year PhD student of the Department of Pathological Physiology named after Professor A. N. Nurmukhametov, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: muslim.m@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6189-7817>.

**Balabekova Marina Kazybayevna** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology named after Professor A. N. Nurmukhametov, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: balabekova.m@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-9893>.

**Kairanbayeva Gulgul Kairanbayevna** – PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after Professor A. N. Nurmukhametov, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: kairanbayeva.g@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-7728>.

**Ospanbekova Dana Manarbekovna** – Master of Medicine, Researcher at the Scientific and Educational Center «Neurology and Applied Neurosciences», Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: ospanbekova.d@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7761-8454>.

**Khaitova Malika Davranbekovna** – PhD, Associate Professor without academic degree, Department of Pharmacology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6775-4358>.

**Myrzagulova Syrsulu Ermukanbetovna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after Professor A. N. Nurmukhametov, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: sirsulu\_68@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5034-5875>.

*Авторлардың үлестері: Тұжырымдаманы әзірлеу – Мүсілім Меруерт Бақтурсынқызы, Балабекова Марина Казыбаевна; Әдістеме – Кайранбаева Гульгуль Кайранбаевна, Мырзагулова Сырсұлу Ермуканбетовна; Тексеру - Хайитова Малика Давранбековна; Деректерді жинау және бастапқы нұсқаны дайындау – Оспанбекова Дана Манарбековна; Мәтінді редакциялау және өңдеу – барлық авторлар; ғылыми жетекшілік - Балабекова Марина Казыбаевна.*

*Мүдделер қақтығысы. Барлық авторлар осы мақалада мүдделер қақтығысының болмағанын мәлімдейді.*

*Қаржыландыру. Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылыми комитетінің гранттық қаржыландыруы аясында (ИРН.№АР26102575–«Антисенс технологиялары: псориаздың генетикалық терапиясындағы инновациялық стратегиялар»).*

*Барлық авторлар мақаланың соңғы нұсқасын мақұлдады және оның мазмұнына жауап береді.*

**Мақала түсті: 28.10.2025 ж.**

**Жариялауға қабылданды: 26.11.2025 ж.**