

## Иммуногистохимические особенности в коже больных тяжёлым псориазом

Н.Д. Здзитовецкая, Т.Г. Рукша, Ю.В. Карачева

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

## Immunohistochemical features in the skin of patients with severe psoriasis

N.D. Zdzitovetskaya, T.G. Ruksha, Yu.V. Karachyova

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical university of Russian Federation Ministries of Health, Krasnoyarsk, Russia

### Аннотация

**Введение.** В основе поддержания гомеостаза организма лежит баланс между двумя противоположными процессами жизнедеятельности клеток – пролиферация и гибель. Нарушения клеточного цикла являются одними из основополагающих звеньев патогенеза гиперпролиферативных заболеваний. Одним из наиболее доступных способов оценки выраженности процессов деления и старения клетки является иммуногистохимия.

**Цель исследования.** Определить экспрессию белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в эпидермисе больных с тяжёлым течением псориаза (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)>20) в зависимости от эффективности терапии метотрексатом.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 70 пациентов с тяжёлым течением псориаза на основании PASI>20. Всем исследуемым было проведено иссечение биоптатов из патологического очага с последующим иммуногистохимическим определением белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL. Пациенты были поделены на 3 исследуемые группы: пациенты до лечения метотрексатом; пациенты, получающие метотрексат не менее 3 месяцев и достигшие клинический ответ (динамика PASI<25%); пациенты, получающие метотрексат не менее 3 месяцев, не достигшие клинического ответа (динамика PASI<25%). Сравнение проводилось с контрольной группой, представленной 10 биоптатами здоровой кожи.

**Результаты.** У пациентов со слабым ответом на метотрексат (динамика PASI<25%) был выявлен более высокий процент Ki-67 (+) клеток и низкий процент  $\beta$ -GAL (+) клеток в сравнении с группой пациентов с положительным эффектом (динамика PASI<25%). У пациентов с высоким значением среднего % Ki-67 (+) клеток и низким средним %  $\beta$ -GAL (+) клеток до начала лечения наблюдался более низкий эффект от терапии метотрексатом, а у пациентов с низким уровнем Ki-67 и высокой  $\beta$ -GAL – эффект от терапии был выше.

**Заключение.** Иммуногистохимическое определение экспрессии белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в кератиноцитах может быть использовано в клинической практике для прогнозирования эффективности терапии метотрексатом.

### Summary

**Introduction.** The basis for maintaining homeostasis in the body is the balance between two opposing processes of cell activity – proliferation and death. Cell cycle disorders are one of the fundamental links in the pathogenesis of hyperproliferative diseases. One of the most accessible methods for assessing the severity of cell division and aging processes is immunohistochemistry.

**Objective of the study** was to determine the expression of Ki-67 and  $\beta$ -GAL proteins in the epidermis of patients with severe psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)>20) depending on the effectiveness of methotrexate therapy.

**Materials and methods.** The study involved 70 patients with severe psoriasis based on PASI>20. All subjects underwent excision of biopsy specimens from the pathological lesion with subsequent immunohistochemical determination of Ki-67 and  $\beta$ -GAL proteins. The patients were divided into 3 study groups: patients before methotrexate treatment; patients receiving methotrexate for at least 3 months and achieving a clinical response (PASI variation < 25%); patients receiving methotrexate for at least 3 months and not achieving a clinical response (PASI variation < 25%). The patients' results were compared with the control group, represented by 10 healthy skin biopsies.

**Results.** In patients with a weak response to methotrexate (PASI variation < 25%), a higher percentage of Ki-67 (+) cells and a low percentage of  $\beta$ -GAL (+) cells were detected compared to the group of patients with a positive effect (PASI variation < 25%). Patients with a high average % of Ki-67 (+) cells and a low average % of  $\beta$ -GAL (+) cells before treatment had a reduced effect of methotrexate therapy, while patients with a low level of Ki-67 and high  $\beta$ -GAL levels had an increased effect from therapy.

**Conclusion.** Immunohistochemical determination of the expression of Ki-67 and  $\beta$ -GAL proteins in keratinocytes can be used in clinical practice to predict the efficacy of methotrexate therapy.

**Ключевые слова**

Псориаз, иммуногистохимия, кератиноциты, Ki-67,  $\beta$ -галактозидаза.

**Введение**

Способность клеток к размножению представляет собой ключевой показатель гиперпролиферативных заболеваний. Нарушения клеточного цикла являются фундаментальным механизмом развития, прежде всего, онкологических заболеваний. Однако подобные нарушения могут встречаться и при патологиях, не связанных с опухолевым ростом. Классическим примером такого заболевания является псориаз – хроническое воспалительное заболевание аутоиммунной природы, поражающее кожные покровы и органы опорно-двигательного аппарата, в основе развития которого лежит дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, что влечёт за собой гиперпродукцию и нарушение дифференцировки клеток эпидермиса – кератиноцитов [1,2].

Помимо деления и роста клеток, необходимо также обратить внимание на противоположные биологические события – старения и гибели. На сегодняшний день существует множество способов оценки выраженности этих процессов. Наиболее доступным являются иммуногистохимические методы исследования.

Иммуногистохимический анализ – это высокоспецифический метод микроскопического исследования тканей, позволяющий визуализировать конкретные антигены. Принцип метода заключается в использовании меченых антител, которые специфически связываются с искомыми антигенами в гистологических срезах [3].

Белок Ki-67 является одним из наиболее информативных и широко используемых маркеров клеточной пролиферации. Его открытие в 1983 г. под руководством Gerdes et al. произошло при исследовании клеток лимфомы Ходжкина, и с тех пор он стал незаменимым инструментом в оценке клеточного роста.

Уникальность белка Ki-67 как маркера пролиферации обусловлена его специфической экспрессией в различных фазах клеточного цикла. Являясь компонентом ядерного матрикса, этот белок демонстрирует характерное изменение своей локализации на разных этапах деления клетки [4]. В фазе G1 Ki-67 находится в ядрышках, затем в фазы S и G2 он обнаруживается в ядрышках и кариоплазме. В фазе митоза после разрушения ядерной оболочки Ki-67 распределяется диффуз-

**Keywords**

Psoriasis, immunohistochemistry, keratinocytes, Ki-67,  $\beta$ -galactosidase.

но, в метафазе (M) белок формирует гранулированные структуры и находится на поверхности отдельных хромосом. В фазах G0 и начале G1 белок полностью отсутствует [5].

Концентрация белка Ki-67 в течение клеточного цикла также претерпевает значительные изменения. Уровень белка достигает максимума при переходе из фазы G2 в фазу M. Затем его концентрация постепенно снижается и минимизируется при переходе из фазы G1 в фазу S. В фазе G0 белок полностью деградирует и не визуализируется в ядрах [6,7]. Благодаря такой зависимости от фазы клеточного цикла и характерной динамики экспрессии белок Ki-67 признан универсальным маркером пролиферации, особенно важным при оценке степени злокачественного роста и определении активности опухолевого процесса.

Клеточное старение – это состояние необратимой остановки клеточного цикла, которое может быть вызвано различными факторами. Хотя стареющие клетки не делятся, они остаются метаболически активными. Клетки с признаками фенотипического старения характеризуются множеством маркеров, включая повышенное содержание и активность лизосом, которые можно обнаружить по активности лизосомального фермента  $\beta$ -галактозидазы ( $\beta$ -GAL) [8,9].

Стареющие клетки в культуре идентифицируются по их неспособности подвергаться синтезу ДНК – свойству, характерному для покоящихся клеток. Наличие биомаркера  $\beta$ -GAL не зависит от синтеза ДНК и, как правило, отличает стареющие клетки от покоящихся клеток. Метод обнаружения  $\beta$ -GAL представляет собой удобный анализ на основе одной клетки, который может идентифицировать стареющие клетки даже в гетерогенных популяциях клеток и стареющих тканях [10,11].

Клеточное старение участвует в различных физиологических и патологических процессах в различных тканях, оказывая влияние на такие процессы, как эмбриогенез, восстановление и ремоделирование тканей, онкогенез, старение и фиброз тканей [12], [13].

Изучение количественного состава и соотношения маркеров пролиферации и старения клеток может стать дополнительным критерием определения тяжести течения псориаза, а также фактором прогнозирования развития резистентности к базисной противовоспалительной терапии.

### Цель исследования

Определить экспрессию Ki-67 и  $\beta$ -GAL в эпидермисе больных с тяжёлым течением псориаза (Psoriasis Area and Severity Index (PASI) > 20) в зависимости от эффективности терапии метотрексатом.

### Материалы и методы

Набор и обследование пациентов проводилось в период с 2021 по 2023 год на базе КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1» в условиях амбулаторно-поликлинического отделения, стационаров дневного и круглосуточного пребывания. У пациентов было взято добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для проведения иммуногистохимического исследования кожи из патологического очага для определения белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL было отобрано 70 пациентов:

- группа 1 (До лечения, n=30) – пациенты до лечения метотрексатом;
- группа 2 (Эффект «+», n=20) – пациенты после лечения с положительным клиническим эффектом (динамика PASI < 25%);
- группа 3 (Эффект «-», n=20) – пациенты после лечения, не достигнувшие клинического ответа (динамика PASI < 25%);
- группа 4 (Контроль, n=10) – биоптаты кожи здоровых людей.

Иммуногистохимический анализ проводился на базе кафедры патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Для проведения исследования использовался готовый набор для обнаружения HRP/АЕС ИНС – (ab236467, Abscam, США), в который входят: пероксидазный блок, протеиновый блок, конъюгированное кроличье антитело против мыши, вторичное микрополимерное антитело, меченое пероксидазой хрена и хромаген 3-амино-9-этилкарбазол (АЕС). Для специфического связывания с человеческим Ki-67 используются первичные моноклональные антитела кролика (кат. № MA5-14520, Invitrogen, США), разведённые в фосфатно-буферном растворе в соотношении 1:100, а также первичные антитела к  $\beta$ -галактозидазе (анти-GLB1, кат. № ab203749, Abscam, США), в разведении 1:250.

Средний процент Ki-67 положительных клеток был посчитан как отношение количества окрашенных клеток к общему числу кератиноцитов в исследуемых образцах. Аналогичным образом

рассчитывался и средний процент  $\beta$ -GAL положительных кератиноцитов. Для определения среднего иммуногистохимического коэффициента  $\beta$ -GAL учитывалась интенсивность окраски цитоплазмы, которая выражалась в числовом значении от 0 до 3, где 0 – цитоплазма не окрашена, 1 – слабая окраска, 2 – умеренная, 3 – сильная. Расчет среднего иммуногистохимического коэффициента  $\beta$ -GAL проводился по формуле:  $H\text{-score} = (1 \times \% \text{ слабоокрашенных}) + (2 \times \% \text{ умеренноокрашенных}) + (3 \times \% \text{ сильноокрашенных клеток})$  [14].

Статистический анализ проводился с использованием пакета программы SPSS (IBM SPSS Statistics Base 20, США). Для оценки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Для групп с асимметричным распределением использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, а с симметричным – t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения изменения параметров в динамике использовался критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Номинальные параметры сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$ .

Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения –  $M(\delta)$  (для групп с нормальным распределением) или медианы и межквартильным интервалом –  $Me(Q1, Q3)$  (для групп с асимметричным распределением).

### Результаты

Средние показатели белков в кератиноцитах в 4 группах распределились следующим образом. Наиболее выраженная экспрессия Ki-67 наблюдалась в группе 3 (пациенты после лечения, не достигшие клинического ответа), а наименьшее – в группе 2 (положительный клинический ответ). В отношении экспрессии  $\beta$ -GAL наблюдалась противоположная тенденция: в группе 2% положительно окрашенных клеток был выше и приближён к группе контроля, а в группе 3 – его меньше всего.

Средние показатели белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в кератиноцитах представлены в таблице 1. Различия между экспрессией белков в группах 2 и 3 было определено как статистически значимое (таблица 2).

Проанализировав корреляционную связь уровнем белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в кератиноцитах согласно критерию Спирмана, была определена обратная корреляция средней силы, уровень достоверности – статистически значимый (таблица 3).

Кроме того, в группе пациентов 1 (до лечения) была выявлена обратная корреляционная связь

между эффективностью терапии метотрексатом и уровнем белка Ki-67, и прямая корреляция с  $\beta$ -GAL. То есть у пациентов с высоким значением среднего % Ki-67 (+) клеток и низким средним %  $\beta$ -GAL (+) клеток до начала лечения наблюдался более низкий эффект от терапии метотрексатом, а у пациентов с низким уровнем Ki-67 и высокой  $\beta$ -GAL – наоборот, эффект от терапии был выше. На основании проведённых исследований выявлено, что у пациентов со слабым ответом на метотрексат наблюдается высокий процент Ki-67 (+) клеток и низкий процент  $\beta$ -GAL (+) клеток в сравнении с группой пациентов с положительным эффектом. Кроме того, у пациентов с высоким значением среднего % Ki-67 (+) клеток и низким средним %  $\beta$ -GAL (+) клеток до начала лечения наблюдался более низкий эффект от терапии метотрексатом, а у пациентов с низким

уровнем Ki-67 и высокой  $\beta$ -GAL до лечения – наоборот эффект от терапии был выше (таблица 4). Следовательно, на основании соотношения уровня белков в кератиноцитах можно спрогнозировать развитие низкой эффективности терапии метотрексатом ещё до начала лечения.

### Обсуждение

Диагностическая значимость маркеров пролиферации при гиперпролиферативных заболеваниях не подвергается сомнению. Однако, помимо активности воспалительного процесса в прогрессирующую стадию псориаза, белок Ki-67 также определяется в кератиноцитах мальпигиевого слоя здоровой кожи, и является показателем естественного обновления эпидермиса и регенерации повреждённого кожного барьера [15]. Кроме того, высокий уровень экспрессии Ki-67

**Таблица 1. Средние показатели белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в кератиноцитах**

Показатель	Группы							
	1		2		3		4	
	До лечения N=30		Эффект «+» N=20		Эффект «-» N=20		Контроль N=10	
	<i>Me(Q1,Q3)</i>	<i>P</i> (в сравнении с контрольной группой)	<i>Me(Q1,Q3)</i>	<i>P</i> (в сравнении с контрольной группой)	<i>Me(Q1,Q3)</i>	<i>P</i> (в сравнении с контрольной группой)	<i>Me(Q1,Q3)</i>	<i>M</i> ( $\delta$ )
Средний % Ki-67(+) клеток	9,97 (3,85;18,22)	0,842**	4,2 (2,77;5,73)	0**	36,55 (6,98;39,98)	0,028**	8,2 (6,52;10,01)	
Средний % $\beta$ -GAL(+) клеток	76,23 (61,75;85,05)	0,018**	84,5 (79,27;86,64)	0,267**	50,24 (44,17;64,53)	0**	85,18 (84,19;88,2)	
Средний иммуногистохимический коэффициент $\beta$ -GAL	135,9 (59,8)	0,05**	135,6 (89,4;186,1)	0,061**	85,9 (35,9)	0**	189,1 (12,8)	

Примечания: *Me(Q1,Q3)* – медиана и межквартильный интервал; *M*( $\delta$ ) – среднее арифметическое и стандартное отклонение; \*\* – критерий Манна-Уитни;  $p < 0,05$  – значимые различия (выделены жирным).

**Таблица 2. Уровень белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в кератиноцитах у пациентов после лечения в зависимости от эффективности проводимой базисной противовоспалительной терапии метотрексатом**

Показатели	2 группа (Эффект «+»)		3 группа (Эффект «-») <i>P</i>		
	N=20		N=20		
% Ki-67 (+) клеток <i>Me(Q1,Q3)</i>	4,2 (2,77;5,73)		36,55 (6,98;39,98)		0**
% $\beta$ -GAL (+) клеток <i>Me(Q1,Q3)</i>	84,5 (79,27;86,64)		50,24 (44,17;64,53)		0**
Иммуногистохимический коэффициент $\beta$ -GAL <i>Me(Q1,Q3)</i>	135,6 (89,4;186,1)		85,9 (35,9)		0**

Примечания: *Me(Q1,Q3)* – медиана и межквартильный интервал; \*\* – критерий Манна-Уитни;  $p < 0,05$  – значимые различия (выделены жирным).

**Таблица 3. Анализ корреляционной связи уровня белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в кератиноцитах\*\*\*\***

Показатель		Средний % $\beta$ -GAL (+) клеток	Средний иммуногистохимический коэффициент $\beta$ -GAL
Средний % Ki-67 (+) клеток	Коэффициент корреляции	-0,409**	-0,342**
	P (2-х сторонняя)	0	0,004

Примечания: \*\*\*\* – критерий Спирмана; \* – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя); \*\* – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); p<0,05 – значимые различия (выделены жирным).

**Таблица 4. Анализ корреляционной связи эффективности базисной противовоспалительной терапии уровня белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL в кератиноцитах до лечения\*\*\*\***

Показатель		Средний % Ki-67 (+) клеток	Средний % $\beta$ -GAL (+) клеток	Средний иммуногистохимический коэффициент $\beta$ -GAL
Эффективность базисной противовоспалительной терапии	Коэффициент корреляции	-0,510	0,533	0,544
	P (2-х сторонняя)	0,004	0,002	0,002

Примечания: \*\*\*\* – критерий Спирмана; p<0,05 – значимые различия (выделены жирным).

нередко сопровождается активной миграцией провоспалительных цитокинов в патологическом очаге, что также свидетельствует о прогрессирующей стадии заболевания [16,17]. Учитывая оба вышеуказанных фактора и их динамику в процессе лечения, возможно оценить эффективность проводимой терапии [18].

Другой исследуемый белок –  $\beta$ -галактозидаза – имеет противоположное значение. Старение, как необратимая финальная стадия клеточного цикла, также необходимо для поддержания гомеостаза всего организма. Наибольший интерес  $\beta$ -галактозидаза представляет в области изучения общего старения организма и, в частности, возрастных изменений в коже [19,20]. Однако при

гиперпролиферативных заболеваниях  $\beta$ -GAL является маркером позитивного ответа на терапию и низкой активности патологического пролиферативного процесса в тканях. Соответственно, при псориазе  $\beta$ -GAL определяется преимущественно в стадию регресса в верхних слоях эпидермиса – зернистом и роговом.

### Заключение

Таким образом, определение экспрессии белков Ki-67 и  $\beta$ -GAL на основе иммуногистохимического анализа может быть использовано в клинической практике врачей-дерматовенерологов для прогнозирования эффективности терапии.

### Литература

1. Perry M. Psoriasis: an overview. Br J Nurs. 2024 Aug 13;33(15):686-692. doi: 10.12968/bjon.2024.0112. PMID: 39141331.
2. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis. Lancet. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489.
3. Loughran PA, Ross MA, St Croix CM. Immunohistochemistry. Curr Protoc. 2022 Sep;2(9):e549. doi: 10.1002/cpz1.549. PMID: 36102926.
4. Remnant L, Kochanova NY, Reid C, et al. The intrinsically disorderly story of Ki-67. Open Biol. 2021 Aug;11(8):210120. doi: 10.1098/rsob.210120. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34375547; PMCID: PMC8354752.
5. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. Chromosoma. 2018 June;127(2):175-186. doi:10.1007/s00412-018-0659-8.
6. Uxa S, Castillo-Binder P, Kohler R, et al. Ki-67 gene expression. Cell Death Differ. 2021 Dec;28(12):3357-3370. doi: 10.1038/s41418-021-00823-x. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34183782; PMCID: PMC8629999.
7. Stamatiou K, Vagnarelli P. Chromosome clustering in mitosis by the nuclear protein Ki-67. Biochem Soc Trans. 2021 Dec 17;49(6):2767-2776. doi: 10.1042/BST20210717. PMID: 34783345; PMCID: PMC8786303.
8. Klapp V, Bloy N, Petroni G, et al. Quantification of beta-galactosidase activity as a marker of radiation-driven cellular senescence. Methods Cell Biol. 2023;174:113-126. doi: 10.1016/bs.mcb.2022.10.001. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36710045.
9. Martyshkina YS, Tereshchenko VP, Bogdanova DA, et al. Reliable Hallmarks and Biomarkers of Senescent Lymphocytes. Int J Mol Sci. 2023 Oct 27;24(21):15653. doi: 10.3390/ijms242115653. PMID: 37958640; PMCID: PMC10647376.
10. Itahana K, Campisi J, Dimri GP. Methods to detect biomarkers of cellular senescence: the senescence-associated

- beta-galactosidase assay. *Methods Mol Biol.* 2007;371:21-31. doi: 10.1007/978-1-59745-361-5\_3. PMID: 17634571.
11. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, et al. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020 Aug;99(6):151108. doi: 10.1016/j.ejcb.2020.151108. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32800277.
12. García-Fleitas J, García-Fernández A, Martí-Centelles V, et al. Chemical Strategies for the Detection and Elimination of Senescent Cells. *Acc Chem Res.* 2024 May 7;57(9):1238-1253. doi: 10.1021/acs.accounts.3c00794. Epub 2024 Apr 11. PMID: 38604701; PMCID: PMC11079973.
13. Cai Y, Zhou H, Zhu Y, et al. Elimination of senescent cells by  $\beta$ -galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res.* 2020 Jul;30(7):574-589. doi: 10.1038/s41422-020-0314-9. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32341413; PMCID: PMC7184167.
14. Wen Z, Luo D, Wang S, Rong R, Evers BM, Jia L, Fang Y, Daoud EV, Yang S, Gu Z, Arner EN, Lewis CM, Solis Soto LM, Fujimoto J, Behrens C, Wistuba II, Yang DM, Brekken RA, O'Donnell KA, Xie Y, Xiao G. Deep Learning-Based H-Score Quantification of Immunohistochemistry-Stained Images. *Mod Pathol.* 2024 Feb;37(2):100398. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100398. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38043788; PMCID: PMC11141889.
15. Lee KS, Lee S, Wang H, et al. Analysis of Skin Regeneration and Barrier-Improvement Efficacy of Polydeoxyribonucleotide Isolated from Panax Ginseng (C.A. Mey.) Adventitious Root. *Molecules.* 2023 Oct 24;28(21):7240. doi: 10.3390/molecules28217240. PMID: 37959659; PMCID: PMC10649580.
16. Luo Y, Hara T, Kawashima A, et al. Pathological role of excessive DNA as a trigger of keratinocyte proliferation in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2020 Oct;202(1):1-10. doi: 10.1111/cei.13455. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32415989; PMCID: PMC7586253.
17. Luo Y, Hara T, Kawashima A, et al. Pathological role of excessive DNA as a trigger of keratinocyte proliferation in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2020 Oct;202(1):1-10. doi: 10.1111/cei.13455. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32415989; PMCID: PMC7586253.
18. Lian N, Chen Y, Chen S, et al. Gasdermin D-mediated keratinocyte pyroptosis as a key step in psoriasis pathogenesis. *Cell Death Dis.* 2023 Sep 7;14(9):595. doi: 10.1038/s41419-023-06094-3. PMID: 37673869; PMCID: PMC10482869.
19. Takaya K, Asou T, Kishi K. Cistanche deserticola Polysaccharide Reduces Inflammation and Aging Phenotypes in the Dermal Fibroblasts through the Activation of the NRF2/HO-1 Pathway. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 28;24(21):15704. doi: 10.3390/ijms242115704. PMID: 37958685; PMCID: PMC10647235.
20. Zhang J, Yu H, Man MQ, et al. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. *Aging Cell.* 2024 Feb;23(2):e14054. doi: 10.1111/ace1.14054. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38040661; PMCID: PMC10861215.

### Сведения об авторах

Здзитовецкая Наталья Дмитриевна – аспирант кафедры дерматовенерологии им. проф. В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. 660099, г. Красноярск, ул. Брянская, д. 79. E-mail: nzdzit100195@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2976-8748; eLibrary SPIN: 7685-4887.

Рукша Татьяна Геннадьевна – д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. E-mail: tatyana\_ruksha@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8142-4283; eLibrary SPIN: 5412-2148.

Карачева Юлия Викторовна – д.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. E-mail: julkar19@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9786; eLibrary SPIN: 4789-9178.

Поступила 27.05.2025.