

ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПСОРИАЗУ И ПСОРИАТИЧЕСКОМУ АРТРИТУ

Смольникова М.В., Барило А.А., Малинчик М.А., Смирнова С.В.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Резюме. Псориаз (ПС) и псориатический артрит (ПсА) – взаимосвязанные заболевания, сочетающиеся приблизительно у 30% больных и характеризующиеся наличием системной воспалительной реакции, возникающей вследствие нарушения функционального состояния иммунной системы. С появлением новых технологий охарактеризовано несколько новых провоспалительных цитокинов, таких как IL-23, IL-31 и IL-33, играющих важную роль в патогенезе псориатического процесса. Определено, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в промоторных областях генов *IL23*, *IL31* и *IL33* играют важную роль в контроле экспрессии соответствующих цитокинов, задействованных в иммунопатогенезе псориатической болезни. Цель исследования – проанализировать частоту генотипов и аллельных вариантов полиморфизмов *IL23A* (rs2066808), *IL23R* (rs2201841), *IL31* (rs7977932) и *IL33* (rs7044343), с целью поиска генетических маркеров предрасположенности к псориазу и псориатическому артриту. Проведено генотипирование больных псориазом (ПС, n = 77), медиана возраста 31,0 год (27,0-43,0), псориатическим артритом (ПсА, n = 99), медиана возраста 49,0 лет (39,0-56,0) и практически здоровых жителей г. Красноярска (n = 103), медиана возраста 32,0 года (24,0-38,0). Выделение ДНК из цельной венозной крови проводилось при помощи стандартного набора с сорбентом. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов *IL23A* (rs2066808), *IL23R* (rs2201841), *IL31* (rs7977932), *IL33* (rs7044343) осуществлено при помощи метода ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов. Полученные в ходе исследования частоты аллельных вариантов изученных генов цитокинов в контрольной группе соответствуют их распределению в европеоидных популяциях – преобладают аллели *IL23A*Т*, *IL23R*Т*, *IL31*С*, *IL33*С*. При сравнении частоты распределения аллельных вариантов генов *IL23A*, *IL23R*, *IL31*, *IL33* нами не получено статистически значимых различий между больными и группой контроля. Несмотря на то, что при сравнении частоты распределения аллельных вариантов генов *IL23A*, *IL23R*, *IL31*, *IL33* нами не получено статистически значимых различий между больными и группой контроля, есть результаты, достойные внимания. Так, у больных ПС частота аллельного варианта *С* IL23A* (rs2066808) ниже, чем в популяционной выборке, что может говорить о его определенной роли в отношении развития заболевания. Все это диктует необходимость продолжения исследований с оценкой других ОНП и увеличение выборки больных в поиске потенциальных генетических маркеров псориатической болезни.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, цитокины, *IL23*, *IL31*, *IL33*, полиморфизм генов

Адрес для переписки:

Смольникова Марина Викторовна
Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Address for correspondence:

Smolnikova Marina V.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zheleznyak str., 3g.
Phone/fax: 7 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Образец цитирования:

М.В. Смольникова, А.А. Барило, М.А. Малинчик,
С.В. Смирнова «Поиск генетических маркеров
предрасположенности к псориазу и псориатическому
артриту» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22,
№ 5. С. 925-932. doi: 10.15789/1563-0625-SFG-2050

© Смольникова М.В. и соавт., 2020

For citation:

M.V. Smolnikova, A.A. Barilo, M.A. Malinchik,
S.V. Smirnova "Search for genetic markers of predisposition
to psoriasis and psoriatic arthritis", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 5,
pp. 925-932. doi: 10.15789/1563-0625-SFG-2050

DOI: 10.15789/1563-0625-SFG-2050

SEARCH FOR GENETIC MARKERS OF PREDISPOSITION TO PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Smolnikova M.V., Barilo A.A., Malinchik M.A., Smirnova S.V.

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Psoriasis (PS) and psoriatic arthritis (PsA) are interrelated diseases that occur in approximately 30% of patients and are characterized by the presence of a systemic inflammatory reaction that occurs as a result of a violation of the functional state of the immune system. With the advent of new technologies, several new pro-inflammatory cytokines, such as IL-23, IL-31, and IL-33, which play an important role in the pathogenesis of the psoriatic process, have been discovered and characterized. It was determined that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter regions of the *IL23*, *IL31* and *IL33* genes play an important role in controlling the expression of relevant cytokines involved in the immunopathogenesis of psoriatic disease. The purpose of the study: to analyze the distribution of genotypes and allelic variants of polymorphisms of the *IL23A* (rs2066808), *IL23R* (rs2201841), *IL31* (rs7977932) and *IL33* (rs7044343), in order to search for genetic markers of predisposition to psoriasis and psoriatic arthritis. Materials and methods. The genotyping of the patients was conducted: psoriasis (PS, n = 77), median age 31.0 years (27.0–43.0), psoriatic arthritis (PsA, n = 99), median age 49.0 years (39.0–56.0) and practically healthy residents of Krasnoyarsk (n = 103), a median age of 32.0 years (24.0–38.0). DNA was isolated from whole venous blood using a standard sorbent kit. Genotyping of single nucleotide polymorphisms *IL23A* (rs2066808), *IL23R* (rs2201841), *IL31* (rs7977932), *IL33* (rs7044343) was carried out using real-time PCR using specific oligonucleotide primers and fluorescently-labeled probes. Results and discussion. The frequencies of allelic variants of the studied cytokine genes in the control group obtained during the study correspond to their distribution in Caucasoid populations – the alleles *IL23A* * T, *IL23R* * T, *IL31* * C, *IL33* * C prevail. When comparing the distribution frequency of allelic variants of the *IL23A*, *IL23R*, *IL31*, *IL33* genes, we did not obtain statistically significant differences between patients and the control group. Conclusions. Despite the fact that when comparing the distribution frequency of allelic variants of the *IL23A*, *IL23R*, *IL31*, *IL33* genes, we did not obtain statistically significant differences between the patients and the control group, there are results worthy of attention. So, in patients with PS, the frequency of the C * *IL23A* allelic variant (rs2066808) is lower than in the population sample, which may indicate its specific role in relation to the development of the disease. All this dictates the need to continue research with the assessment of other SNPs and increase the sample of patients in search of potential genetic markers of psoriatic disease.

Keywords: psoriatic arthritis, cytokines, *IL23*, *IL31*, *IL33*, gene polymorphism

Введение

Псориаз (ПС) является хроническим, пролиферативным и воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся наличием типичных бляшек с серебристыми чешуйками на поверхности [1]. Псориатический артрит (ПсА) – разновидность хронического воспалительного артрита с поражением как периферических суставов, так и осевого скелета [15]. Псориаз и псориатический артрит – взаимосвязанные заболевания, сочетающиеся приблизительно у 30% больных [1] и характеризующиеся наличием системной воспалительной реакции, возникающей вследствие нарушения функционального состояния иммунной системы [15]. В развитии системного воспаления важную роль играет дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [2, 13]. С появлением высоких технологий охарактери-

зовано несколько новых провоспалительных цитокинов, таких как IL-23, IL-31 и IL-33, играющих важную роль в патогенезе псориатического процесса. Есть данные о повышении концентрации данных провоспалительных цитокинов как в очагах псориатического поражения кожи, так и в суставной жидкости больных псориатическим артритом [12, 15].

В патогенезе ПС и ПсА ведущая роль отводится Th17 подтипу Т-хелперных клеток. IL-23 синтезируется главным образом макрофагами и дендритными клетками и играет ключевую роль в дифференцировке Th1- и Th17-лимфоцитов [4]. Активированные Th1-лимфоциты секретируют интерферон- γ (IFN γ) и фактор некроза опухоли- α (TNF α), тогда как Th17-лимфоциты продуцируют IL-17, IL-22 и IL-23. Эти провоспалительные цитокины индуцируют пролиферацию ке-

рагиноцитов и дополнительно поддерживают воспаление кожи, приводящее к образованию псориатических бляшек. Псориатические бляшки содержат как дендритные клетки, так и Th17-лимфоциты, продуцирующие IL-23 и экспрессирующие рецептор IL-23 [14]. IL-23 играет ключевую роль в развитии воспаления в периферических тканях, являясь мощным стимулом, ведущим к продукции IL-17 [4]. Важная роль IL-23 в патогенезе псориаза была дополнительно подтверждена результатами исследований о положительном эффекте цитокинотерапии в лечении псориаза [14]. IL-23 принадлежит к небольшой группе гетеродимерных цитокинов, имеющих общую субъединицу p40 [7]. Терапия моноклональными антителами, содержащими субъединицы p40 и p19, продемонстрировала высокую клиническую эффективность у больных псориазом [14]. Данные о концентрации IL-23 в сыворотке крови больных ПС противоречивы. Есть сведения, что концентрация IL-23 статистически значимо выше в сыворотке и очагах поражения кожи больных ПС в сравнении с контролем [4]. В других исследованиях было продемонстрировано, что концентрация IL-23 в сыворотке крови больных ПС была значительно ниже в сравнении с контрольной группой [7].

В геномных исследованиях выявлено несколько генов, кодирующих обе субъединицы цитокина IL-23 (IL12Bp40 и IL23Ap19), а также рецептор IL-23 (IL23R), ассоциированных с псориазом [5]. Ген *IL23A* расположен на хромосоме 12q13.2 и состоит из четырех экзонов и трех интронов. Доказана роль однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *IL23A* в промоторном регионе гена, в развитии ПсА. Так, отмечена ассоциация полиморфизма rs2066808 гена *IL23A* с ПсА. В исследованиях популяции европеоидов определено, что среди больных ПсА статистически значимо чаще встречались носители А-аллеля гена *IL23A* rs2066808 [5]. Однако существуют исследования, в которых показано, что носители гаплотипа АС полиморфизма rs2066808 имели сниженный риск развития ПсА [12].

Рецептор IL-23 (IL-23R) представляет собой гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-12RB1 и IL-23R. Рецептор IL-23 экспрессируется на Т-клетках (преимущественно Th17-лимфоцитах), натуральных киллерах (НК-клетках), моноцитах и дендритных клетках [5]. Ген *IL23R* локализован в хромосоме 1p31.3, состоит из 11 экзонов и 10 интронов и имеет длину 2912 п.н. Полиморфизм rs2201841 находится в 7-м интроне. Существует много исследований, оценивающих ассоциацию ПС и полиморфизма rs2201841 гена *IL23R*, однако данные противоречивы. В метаанализе определено, что G-аллель

rs2201841 (A>G) и генотип GG ассоциированы с ПС [15]. Данные с обратной комплементарной цепи ДНК (-) показывают, что альтернативные генотипы CT и CC в локусе rs2201841 (T>C) статистически значимо встречаются чаще в группе больных ПС в сравнении с контролем, однако генотип CC был ассоциирован с высокой концентрацией IL-23 в сыворотке крови [8]. Определено, что генотип AA локуса rs2201841 (A>G) у мужчин и генотип GA у женщин встречались статистически значимо чаще у больных ПС [7]. В других исследованиях, напротив, не было обнаружено существенных различий в носительстве генотипов AA, GA и GG в локусе rs2201841 у больных ПС и в контрольной группе [5, 7].

Интерлейкин 31 (IL-31) был впервые описан в 2004 году как член семейства гликопротеина 130/IL-6. IL-31 синтезируется активированными Th2-лимфоцитами, тучными клетками, макрофагами, ганглиями дорсальных корешков, кератиноцитами, эозинофилами. В исследованиях на животных определена повышенная концентрация IL-31 при тяжелом кожном зуде, алопеции, различных поражениях кожи [10]. Следовательно, в патогенезе псориаза IL-31 представляет особый интерес в качестве триггера кожного зуда и воспаления, а также нарушения барьерной функции кожи, возникающей в результате ремоделирования ткани [10]. Первоначально считалось, что IL-31 не играет ключевой роли при псориазе, основываясь на сравнении уровня экспрессии данного цитокина у больных в сравнении с контролем. Однако появились данные о повышенной концентрации IL-31 в сыворотке крови больных ПС, причем предполагается, что хронический зуд, связанный с очагами псориатического поражения кожи, сопровождается повышенной экспрессией IL-31 [10]. В проведенных исследованиях выявлено, что тучные клетки кожи в псориатических очагах экспрессируют повышенный уровень IL-31 в сравнении с контролем [11]. В других исследованиях, напротив, не наблюдалось какой-либо корреляции между тяжестью кожного зуда при псориазе и концентрацией IL-31 [4]. Таким образом, несмотря на то, что IL-31 может принимать участие в патогенезе зудящих форм патологии, данные о его роли при псориазе остаются противоречивыми.

Ген, кодирующий IL-31, расположен на хромосоме 12q24.31. Отмечена ассоциация некоторых полиморфизмов гена *IL31* с развитием аутоиммунных и аллергических заболеваний [9]. Так, в тайваньской популяции выявлена ассоциация G-аллеля полиморфизма rs7977932 гена *IL31* с развитием атопической экземы (OR = 18,25, 95% CI = 3,27-101,94; p = 0,0009) [9].

Интерлейкин 33 (IL-33) является цитокином семейства IL-1, которое включает в себя IL-1 и IL-18. IL-33 принимает активное участие в иммунных реакциях, физиологических и патологических процессах, таких как поддержание гомеостаза тканей и развитие аутоиммунных заболеваний. IL-33 является веществом, с одной стороны, выполняющим функцию алармина, а с другой – классическим цитокином Th2 профиля. IL-33 секретируется макрофагами, дендритными клетками, фибробластами, остеобластами и рядом других клеток [6]. IL-33 может активировать Th2-клетки и базофилы, способствуя выработке ими провоспалительных цитокинов. Отмечено, что нарушения в структуре эпидермального барьера и постоянная механическая микротравма могут привести к некрозу клеток, что, по видимому, способствует высвобождению IL-33 и возникновению псориазического воспаления. Кроме того, IL-33 играет определенную роль в развитии воспаления суставов в результате активации Th1/Th17-лимфоцитов. IL-33 был идентифицирован в синовиальных клетках пораженных суставов у больных ревматоидным артритом, что связывают с продукцией аутоантител и эрозивным изменением костной ткани [13]. Провоспалительный IL-33 усиливает выработку предшественников остеокластов при воспалительных заболеваниях суставов [6].

Ген *IL33* расположен на хромосоме 9 (9p24.1) [6]. Была выявлена ассоциация полиморфизмов гена *IL33* и аутоиммунными заболеваниями [6]. В литературе есть указания на то, что полиморфизмы гена *IL33*, возможно, ассоциированы с воспалением кожи и, как следствие, с развитием псориазической болезни [6].

Таким образом, определено, что однонуклеотидные полиморфизмы в промоторных областях генов *IL23*, *IL31* и *IL33* играют важную роль в контроле экспрессии цитокинов IL-23, IL-31, IL-33, задействованных в иммунопатогенезе псориазической болезни. Необходимы дополнительные исследования, чтобы найти генетически детерминированную основу псориазической болезни.

Цель настоящего исследования – изучить распределение частоты генотипов полиморфизмов *IL23A* (rs2066808), *IL23R* (rs2201841), *IL31* (rs7977932) и *IL33* (rs7044343), определить возможные генетические маркеры предрасположенности к псориазу и псориазическому артриту.

Материалы и методы

Для проведения молекулярно-генетического анализа обследованы больные псориазической болезнью (n = 176): псориазом (ПС, n = 77, мужчины – 54, женщины – 23), медиана возраста

31,0 год (27,0–43,0) и псориазическим артритом (ПсА, n = 99, мужчины – 39, женщины – 60), медиана возраста 49,0 лет (39,0–56,0). В качестве группы контроля исследованы практически здоровые жители г. Красноярска (n = 103, мужчины – 56, женщины – 47), медиана возраста 32,0 года (24,0–38,0). Все больные обследованы в прогрессирующую стадию кожного процесса до начала проведения терапии. Тяжесть клинических проявлений псориаза оценивалась по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Критерии включения больных в исследование: наличие клинически подтвержденного диагноза псориаза/псориазического артрита в прогрессирующей стадии, европеоидное происхождение (3 поколения), возраст от 18 до 70 лет. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие системных и хронических заболеваний, европеоидное происхождение (3 поколения), возраст 20–40 лет.

Протокол обследования больных и практически здоровых людей отвечал этическим нормам и был разрешен комитетом биомедицинской этики ФИЦ КИЦ СО РАН. Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от всех участников. Тип исследования – «случай-контроль».

Материалом исследования послужила ДНК, выделенная из периферической крови с использованием набора DIALom DNAPrep100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов *IL23A* (rs2066808), *IL23R* (rs2201841), *IL31* (rs7977932), *IL33* (rs7044343) осуществлено при помощи метода ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченных зондов (TagMan) (ООО «ДНК-синтез», Россия) по протоколу производителя.

Частота встречаемости качественных признаков выражена в абсолютных и относительных значениях. Статистически значимыми считались различия на уровне значимости $p < 0,05$. Распределение генотипов по полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (ХВ) с помощью критерия χ^2 и точного теста Фишера. Расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) проводилось для ассоциации генетических маркеров с фенотипами патологии.

Результаты и обсуждение

Изученные в работе полиморфизмы *IL23A* (rs2066808), *IL23R* (rs2201841), *IL31* (rs7977932), *IL33* (rs7044343) представляют огромный интерес для поисковых исследований маркеров патологии, поскольку продукты этих генов играют важную роль в иммунопатогенезе воспаления при аутоиммунных заболеваниях, в частности

при псориатической болезни (Popadic et al., 2014; Sehat et al., 2018).

Сравнения частот аллелей и генотипов проводилось как между общей группой больных псориатической болезнью и контролем, так и между

больными, выделенными с учетом тяжести заболевания (ПС и ПсА) и контрольной выборкой (табл. 1).

Полученные в ходе исследования частоты аллельных вариантов изученных генов цитоки-

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ИЗУЧЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, % (n)

TABLE 1. FREQUENCIES OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE STUDIED GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS, % (n)

Генотип Genotype	Группы Groups				OR (95% ДИ) OR (95% CI)	p
	ПС + ПсА PS+PsA (1) n = 176	ПС PS (2) n = 77	ПсА PsA (3) n = 99	Контроль Control (4) n = 103		
<i>IL23A</i> (rs2066808)						
ТТ	90,9 (160)	92,2 (71)	89,9 (89)	86,4 (89)	1,4 = 0,74 (0,36-1,52) 2,4 = 0,56 (0,21-1,48) 3,4 = 0,89 (0,39-1,96)	p _{1,4} = 0,41 p _{2,4} = 0,24 p _{3,4} = 0,76
ТС	8,0 (14)	7,8 (6)	8,1 (8)	13,6 (14)		
СС	1,1 (2)	0 (0)	2,0 (2)	0 (0)		
С*	5,1	3,9	6,1	6,8		
<i>IL23R</i> (rs2201841)						
ТТ	47,7 (84)	45,4 (35)	49,5 (49)	53,4 (55)	1,4 = 1,11 (0,76-1,61) 2,4 = 1,14 (0,73-1,79) 3,4 = 1,1 (0,71-1,66)	p _{1,4} = 0,59 p _{2,4} = 0,56 p _{3,4} = 0,71
ТС	40,9 (72)	44,2 (34)	38,4 (38)	34,0 (35)		
СС	11,4 (20)	10,4 (8)	12,1 (12)	12,6 (13)		
С*	31,9	32,5	31,3	29,6		
<i>IL31</i> (rs7977932)						
СС	60,2 (106)	59,7 (46)	60,6 (60)	64,1 (66)	1,4 = 0,94 (0,62-1,42) 2,4 = 0,98 (0,60-1,61) 3,4 = 0,91 (0,60-1,46)	p _{1,4} = 0,77 p _{2,4} = 0,93 p _{3,4} = 0,69
СG	35,8 (63)	35,1 (27)	36,4 (36)	26,2 (27)		
GG	4,0 (7)	5,2 (4)	3,0 (3)	9,7 (10)		
G*	21,9	22,75	21,2	22,8		
<i>IL33</i> (rs7044343)						
ТТ	32,9 (58)	39 (30)	28,3 (28)	31,1 (32)	1,4 = 1,02 (0,72-1,44) 2,4 = 1,26 (0,82-1,95) 3,4 = 0,86 (0,60-1,28)	p _{1,4} = 0,94 p _{2,4} = 0,29 p _{3,4} = 0,46
ТС	52,3 (92)	50,6 (39)	53,5 (53)	55,3 (57)		
СС	14,8 (26)	10,4 (8)	18,2 (18)	13,6 (14)		
Т*	40,9	35,7	44,9	41,2		

нов в популяционной выборке соответствуют их распределению в европеоидных популяциях — преобладают аллели *IL23A*Т*, *IL23R*Т*, *IL31*С*, *IL33*С* (согласно ресурсу www.ensembl.org).

При сравнении частоты распределения аллельных вариантов генов *IL23A*, *IL23R*, *IL31*, *IL33* нами не получено статистически значимых различий между общей группой больных псориазической болезнью, псориазом, псориазическим артритом и группой контроля.

Интерлейкин 23 (IL-23) является цитокином, координирующим активность иммунных клеток и играющим ключевую роль в патогенезе иммунных воспалительных заболеваний [14]. Отмечено, что полиморфизмы в гене рецептора (*IL23R*) могут влиять на уровень экспрессии IL-23. Данные по распределению генотипов некоторых ОНП *IL23* имеют разную картину в популяциях мира. Например, функциональный ОНП rs11209026 в гене рецептора ассоциирован с защитой от развития ревматоидного артрита и псориаза, поэтому предполагается, что пертурбация в пути передачи сигналов IL-23 имеет отношение к их патофизиологии [3]. Кроме этого, известно, что генотипы *СТ* и *СС* в локусе *IL23R* rs2201841 статистически значимо чаще встречаются в группе больных псориазом в сравнении с контролем, а генотип *СС* был ассоциирован с высокой концентрацией IL-23 в сыворотке крови больных [8]. В нашем исследовании у больных ПС частота аллельного варианта *С** *IL23A* (rs2066808) ниже, чем в популяционной выборке. Возможно, изучение других функциональных полиморфизмов генов *IL23*, например, rs11209026, даст результаты о потенциальных генетических маркерах псориазической болезни и тяжести ее течения. IL-31 и IL-33 воздействуют на широкий спектр клеток,

обладая потенциальными плеiotропными физиологическими функциями, включающими регуляцию кроветворения и иммунного ответа, вызывая развитие системного воспаления. Показано, что IL-33 играет важную роль в развитии воспаления суставов в результате активации Th1/Th17-лимфоцитов, с последующей продукцией аутоантител и эрозивными изменениями костной ткани [13]. Однако данные об ассоциации полиморфизмов генов *IL31* и *IL33* с риском развития псориаза и псориазического артрита крайне немногочисленны.

Заключение

Несмотря на то, что при сравнении частоты распределения аллельных вариантов генов *IL23A*, *IL23R*, *IL31*, *IL33* нами не получено статистически значимых различий между больными ПС, ПсА и группой контроля, есть результаты, достойные внимания. В нашем исследовании у больных ПС частота аллельного варианта *С** *IL23A* (rs2066808) ниже, чем в популяционной выборке, что может говорить об его определенной роли в отношении развития заболевания. Кроме того, гены, кодирующие IL-31 и IL-33, могут быть важными генами-кандидатами для изучения предрасположенности к псориазической болезни, как классической аутоиммунной патологии. Все это диктует необходимость продолжения исследований. Оценка функциональной роли других ОНП имеет большое значение для понимания их роли в иммунопатогенезе псориазического воспаления. Увеличение выборки больных псориазом и псориазическим артритом позволит получить более значимые результаты в поиске потенциальных генетических маркеров заболевания.

Список литературы / References

1. Барило А.А., Смольникова М.В., Смирнова С.В. Частота распределения генотипов полиморфизма IL4 (rs 2243250) при псориазе и псориазическом артрите // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2019. Т. 23, № 1. С. 75-80. [Barilo A.A., Smolnikova M.V., Smirnova S.V. The frequency of distribution of the genotypes of the IL4 polymorphism (rs 2243250) in psoriasis and psoriatic arthritis. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2019, Vol. 23, no. 1, pp. 75-80. (In Russ.)]
2. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Показатели иммунитета у больных псориазическим артритом в зависимости от возраста // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 69-76. [Barilo A.A., Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Age-dependent indexes of immunity in the patients with psoriatic arthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 69-76. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-69-76.
3. Abdollahi E., Tavasolian F., Momtazi-Borojeni A.A., Samadi M., Rafatpanah H. Protective role of R381Q (rs11209026) polymorphism in IL-23R gene in immune-mediated diseases: A comprehensive review. *J. Immunotoxicol.*, 2016, Vol. 13, no. 3, pp. 286-300.
4. Czarnecka-Operacz M., Polanska A., Klimanska M., Teresiak-Mikołajczak E., Molinska-Glura M., Adamski Z., Jenerowicz D. Itching sensation in psoriatic patients and its relation to body mass index and IL-17 and IL-31 concentrations. *Postepy Dermatol. Alergol.*, Vol. 2015, no. 32, pp. 426-430.

5. Eiris N., González-Lara L., Santos-Juanes J., Queiro R., Coto E., Coto-Segura P. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J. Dermatol. Sci.*, 2014, Vol. 75, no. 3, pp.167-172.
6. Fan D., Ding N., Yang T., Wu S., Liu S., Liu L., Hu Y., Duan Z., Xia G., Xu S., Xu J., Ding C., Pan F. Single nucleotide polymorphisms of the interleukin-33 (IL-33) gene are associated with ankylosing spondylitis in Chinese individuals: a case-control pilot study. *Scand. J. Rheumatol.*, 2014, Vol. 43, no. 5, pp. 374-379.
7. Filiz B., Yildirim M., Öztürk K.H., Şirin F.B., Çelik S., Erturan İ., Korkmaz S., Orhan H. Evaluation of interleukin-23 receptor (IL-23R) gene polymorphisms and serum IL-23 levels in patients with psoriasis. *Turk. J. Med. Sci.*, 2019, Vol. 49, no. 5, pp. 1386-1394.
8. Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M., Negi V.S. al. Investigation of association of the IL12B and IL-23R genetic variations with psoriatic risk in a South Indian Tamil cohort. *Hum. Immunol.*, 2016, Vol. 77, pp. 54-62.
9. Lan C.C., Tu H.P., Wu C.S., Ko Y.C., Yu H.S., Lu Y.W., Li W.C., Chen Y.C., Chen G.S. Distinct Spink5 and Il-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp. Dermatol.*, 2011, Vol. 20, no. 12, pp. 975-979.
10. Nattkemper L.A., Tey H.L., Valdes-Rodriguez R., Lee H., Mollanazar N.K., Albornoz C., Sanders K.M., Yosipovitch G. The genetics of chronic itch: gene expression in the skin of patients with atopic dermatitis and psoriasis with severe itch. *J. Invest. Dermatol.*, 2018, Vol. 138, pp. 1311-1317.
11. Niyonsaba F., Ushio H., Hara M., Yokoi H., Tominaga M., Takamori K., Kajiwarana N., Saito H., Nagaoka I., Ogawa H., Okumura K. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, pp. 3526-3534.
12. Popa O.M., Kriegova E., Popa L., Schneiderova P., Dutescu M.I., Bojinca M., Bara C., Petrek M. Association study in Romanians confirms IL23A gene haplotype block rs2066808/rs11171806 as conferring risk to psoriatic arthritis. *Cytokine*, 2013, Vol. 63, no. 1, pp. 67-73.
13. Sehat M., Talaei R., Dadgostar E., Nikoueinejad H., Akbari H. Iran evaluating serum levels of IL-33, IL-36, IL-37 and gene expression of il-37 in patients with psoriasis vulgaris. *J. Allergy Asthma Immunol.*, 2018, Vol. 17, no. 2, pp. 179-187.
14. Sofen H., Smith S., Matheson R.T., Leonardi C.L., Calderon C., Brodmerkel C., Li K., Campbell K., Marciniak S.J., Wasfi Y., Wang Y., Szapary P., Krueger J.G. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 133, no. 4, pp. 1032-1040.
15. Zhu K.J., Zhu C.Y., Shi G., Fan Y.M. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a metaanalysis. *Inflamm. Res.*, 2012, Vol. 61, pp. 1149-1154.

Авторы:

Смольникова М.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Барило А.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Authors:

Smolnikova M.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Barilo A.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Малинчик М.А. — аспирант, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Смирнова С.В. — д.м.н., профессор, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Malinchik M.A., Postgraduate Student, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Scientific Direction, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 06.05.2020
Отправлена на доработку 07.05.2020
Принята к печати 08.05.2020

Received 06.05.2020
Revision received 07.05.2020
Accepted 08.05.2020