

ГЕН РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА 28 АЛЬФА *IL28RA* И ПСОРИАЗ: АССОЦИАЦИЯ С ТЯЖЕСТЬЮ БОЛЕЗНИ И ВОЗРАСТОМ МАНИФЕСТАЦИИ

Галимова Э.С., Хуснутдинова Э.К.

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Россия

Резюме. Молекулярные основы патогенеза псориаза, хронического воспалительного дерматоза, остаются неясными, но основные патоморфологические изменения кожи — нарушение дифференцировки и гиперпролиферация кератиноцитов, рост и расширение кровеносных сосудов и инфильтрация лейкоцитов дермы и эпидермиса — обусловлены действием различных цитокинов и хемокинов, продуцируемых иммунными клетками. Таким образом, целью данной работы является репликативный анализ ассоциаций полиморфного варианта rs4649203 гена *IL28RA* с риском развития псориаза. В работе использованы образцы ДНК 341 больных псориазом и 407 здоровых доноров. Генотипирование полиморфного локуса rs4649203 гена *IL28RA* было проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием CFX 96™ Real-Time Cycler (BioRad). Настоящим исследованием установлено, что полиморфный вариант гена *IL28RA* играет важную роль как в патогенезе псориаза, так в клиническом течении и манифестации заболевания. Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированного подхода в тактике лечения пациентов.

Ключевые слова: ассоциация, псориаз, генетика, гены интерферонов лямбда, *IFNλR1*, *IL28RA*

INTERLEUKIN 28 RECEPTOR GENE ALPHA *IL28RA* AND PSORIASIS: ASSOCIATION WITH DISEASE SEVERITY AND AGE AT ONSET

Galimova E.S., Khusnutdinova E.K.

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Abstract. Molecular basis still remains unclear for psoriasis, a chronic inflammatory skin disease. Its biological features are presented by abnormal differentiation of epidermal keratinocytes, overgrowth and dilation of blood vessels, and leukocyte infiltration of dermal and epidermal skin layers. These events appear to be driven, mainly, by various cytokines and chemokines released by activated T cell populations. The aim of this replication study was to determine, whether the rs4649203 SNP of *IL28RA* gene is associated with susceptibility to psoriasis. A total of 341 patients with psoriasis and 407 matched healthy controls were enrolled to carry out a case-

Адрес для переписки:

Галимова Эльвира Сафуановна
Институт биохимии и генетики Уфимского научного
центра Российской академии наук
450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, 71.
Тел./факс: 8 (3472) 235-60-88.
E-mail: elya-4@yandex.ru

Address for correspondence:

Galimova Elvira S.
Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center,
Russian Academy of Sciences
450054, Russian Federation, Ufa, Oktyabrya av., 71.
Phone/Fax: 7 (3472) 235-60-88.
E-mail: elya-4@yandex.ru

Образец цитирования:

Э.С. Галимова, Э.К. Хуснутдинова, «Ген рецептора
интерлейкина 28 альфа *IL28RA* и псориаз: ассоциация
с тяжестью болезни и возрастом манифестации»
// Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 6. С. 567-572.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-567-572

© Галимова Э.С., Хуснутдинова Э.К., 2015

For citation:

E.S. Galimova, E.K. Khusnutdinova, "Interleukin 28 receptor
gene alpha *IL28RA* and psoriasis: association with disease
severity and age at onset", *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 567-572.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-567-572

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-567-572>

control study. Genotyping was performed using a Real-Time PCR assay. Our preliminary data suggest that the polymorphism located in *IL28RA* gene, known to be related to inflammatory and immunity processes, showed an association with patients' age at onset and the disease severity. The results of this study are promising, with respect to development of a personalized approach to psoriasis treatment.

Key words: genetic association, psoriasis, interferon lambda genes, IFN λ R1, IL28RA gene

Введение

Псориаз — распространенный хронический воспалительный дерматоз, который характеризуется гиперпролиферацией эпидермиса и нарушением кератинизации [1]. Проблема псориаза является одной из актуальных в медицине, поскольку заболевание широко распространено, а методы лечения недостаточно совершенны. Значимым фактором, затрудняющим разработку оптимальных и эффективных методов лечения терапии псориаза, является неясность этиологии и патогенеза заболевания, несмотря на длительную историю изучения дерматоза. Псориаз имеет многофакторную природу, в риск развития и прогрессию которой существенный вклад вносят многие генетические и средовые факторы, а также их взаимодействие [1].

Кожа является основным барьерным органом человека, а также высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы, обладающим большим количеством разнообразных иммунокомпетентных клеток. Это позволяет коже осуществлять ряд важных физиологических функций, поддерживающих гомеостаз организма: распознавание антигенного материала, его элиминацию, дифференцировку наивных иммунных клеток в различные эффекторные популяции, иммунологический контроль над опухолевыми клетками. Многие процессы, необходимые для поддержания целостности кожи, в том числе антимикробная/противовирусная защита, заживление ран и противоопухолевый эффект, регулируются цитокинами [2]. В здоровой коже и слизистых оболочках наблюдается сбалансированное содержание про- и противовоспалительных цитокинов, что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенную стимуляцию. Многочисленные исследования демонстрируют, что IFN λ s (интерфероны лямбда) члены IL-10-IFN семейства цитокинов являются важными регуляторами некоторых из этих процессов [2, 3].

Изменения в генах, кодирующих интерлейкины, имеют большое значение для активации иммунокомпетентных клеток и, следовательно, развития патологических изменений в эпидермисе. Исследованиями установлена роль генетических полиморфизмов и мутаций цитокинов и цитокиновых рецепторов, а также компонентов их сигнальных путей в патогенезе псориаза

[4–8]. К настоящему времени, благодаря использованию подходов анализа сцепления в семьях и полногеномных исследований ассоциаций (GWAS — genome-wide association study) в выборках здоровых и больных, достигнуты определенные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития псориаза. Одно из последних GWAS выявило, что аллель А полиморфного локуса rs4649203 гена *IL28RA* маркирует повышенный риск развития псориаза в европейских популяциях (OR = 1,13, $p = 7 \times 10^{-8}$) [9].

Репликативные исследования на независимых выборках позволят существенно сократить число как ложно-положительных, так и ложно-отрицательных результатов, и тем самым подтвердить роль изученных генов в патогенезе многофакторного заболевания. Таким образом, **целью данной работы** является репликативный анализ ассоциаций полиморфного варианта rs4649203 гена *IL28RA* с риском развития псориаза у русских Волго-Уральского региона на независимой выборке.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК 341 больных псориазом, состоящих на учете и находящихся на стационарном лечении в Республиканском кожно-венерологическом диспансере г. Уфа Республики Башкортостан. Выборку больных составили неродственные между собой пациенты в возрасте от 3 до 80 лет русской этнической принадлежности.

Клиническое обследование больных для постановки диагноза проводилось на основе специально разработанной формализованной карты истории болезни, куда включались данные о возрасте, поле, национальности больного, анамнезе заболевания, особенностях течения, наследственности, провоцирующих факторах, ранее проводимом лечении, перенесенных и сопутствующих заболеваниях. Клиническое обследование проведено врачами отделений, которое включало в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

В диагностике псориазического артрита использовались критерии CASPAR (Классификация критериев псориазического артрита — ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis), рентгенографическое исследование

суставов и позвоночника, а также анализ крови для определения ревматоидного фактора в крови пациента и исключения ревматоидного артрита.

Контрольная группа была сформирована из 407 здоровых неродственных индивидов, соответствующих выборке больных по возрасту, полу и этнической принадлежности (табл. 1). Забор крови производился на станциях переливания крови у здоровых доноров, отрицающих наличие псориаза и других аутоиммунных заболеваний у себя и родственников.

ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [10]. Генотипирование выборки больных псориазом и здоровых доноров по полиморфному локусу rs4649203 гена *IL28RA* было проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РТ-ПЦР) с использованием CFX 96™ Real-Time Cycloer (BioRad).

Соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди–Вайнберга оценивали с помощью точного критерия Фишера [11] в программе FINNETI. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ PLINK, FINNETI и MS Excel 2013 (Microsoft). При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и здоровых лиц применялся критерий χ^2 , точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2. Силу ассоциаций генотипических характеристик с риском развития псориаза

оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR).

Результаты и обсуждение

В данной работе был проведен репликативный анализ ассоциации полиморфного варианта rs4649203 гена *IL28RA* с риском развития псориаза у русских Волго-Уральского региона на независимой выборке.

Сравнение распределения частот аллелей и генотипов SNP rs4649203 гена *IL28RA* между группой больных псориазом и контрольной выборкой, с учетом степени тяжести псориаза (легкая и тяжелая) и манифестации болезни (I тип – до 40 лет и II тип – после 40 лет), показало статистически значимые различия ($p < 0,05$) (табл. 1-3).

В общей выборке больных псориазом обнаружена ассоциация аллеля А ($p = 0,00027$, OR = 1,56, 95% CI = 1,23-1,99) и гомозиготного генотипа А/А ($p = 0,0034$, OR = 2,55, 95% CI = 1,34-4,89) rs4649203 гена *IL28RA* с риском развития псориаза (табл. 1). Также нами было установлено, что аллель А rs4649203 гена *IL28RA* ($p = 0,0004$, OR = 1,64, 95% CI = 1,24-2,16), а также гомозиготный генотип А/А и маркируют повышенный риск развития заболевания у больных с легкой степенью тяжести псориаза ($p = 0,0033$, OR = 3,13; 95% CI = 1,41-6,94) (табл. 2). Аллель А и гомозиготный генотип А/А rs4649203 гена *IL28RA* повышают риск развития заболевания как у больных с псориазом I типа (OR = 1,48, 95% CI = 1,13-1,92; OR = 2,15, 95% CI = 1,08-4,28 соответственно), так и II типа (OR = 2,2, 95% CI = 1,30-4,05; OR = 6,1, 95% CI = 0,82-4,51 соответственно), но при этом повышенный риск

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА rs4649203 ГЕНА *IL28RA* У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ В ЦЕЛОМ

rs полиморфный вариант, ген rs4649203, <i>IL28RA</i>	Частота у больных р (%)	Частота у здоровых доноров р (%)	χ^2 (P-value)	^a OR (95%CI)
В целом	N = 341	N = 407		
GG	4,1 (14)	8,59 (35)		1
AG	31,37 (107)	38,57 (157)	2,49 (0,11)	1,70 (0,87-3,32)
AA	64,51 (220)	52,82 (215)	8,54 (0,003)	2,55 (1,34-4,89)
Доминантная форма наследования AA+AG versus GG	95,88 (327) 4,1 (14)	91,39 (372) 8,59 (35)	6,12 (0,01)	2,19 (1,16-4,15)
Рецессивная форма наследования AA versus GG+AG	64,51 (220) 36,47 (121)	52,82 (215) 47,16 (192)	10,42 (0,001)	0,61 (0,45-0,82)
Рисковый аллель А	80,2 (273)	72,1 (293)	13,25 (0,00027)	1,56 (1,23-1,99)

Примечание. N – численности групп, р – частота генотипа (аллеля, модели наследования), χ^2 (р) – оценка достоверности различий по распределению частот генотипов между двумя группами, OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА rs4649203 ГЕНА IL28RA У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

rs полиморфный вариант, ген rs4649203, IL28RA	Частота у больных р (%)	Частота у здоровых доноров р (%)	χ^2 (P-value)	^a OR (95%CI)
Легкая степень	N = 236	N = 407		
GG	3,38 (8)	8,59 (35)		1
AG	31,35 (74)	38,57 (157)	3,12 (0,07)	2,06 (0,91-4,66)
AA	65,25 (154)	52,82 (215)	8,64 (0,003)	3,13 (1,41-6,94)
Доминантная форма наследования AA+AG versus GG	96,61 (228) 3,38 (8)	91,39 (372) 8,59 (35)	6,50 (0,01)	2,68 (1,22-5,88)
Рецессивная форма наследования AA versus GG+AG	65,25 (154) 34,75 (82)	52,82 (215) 47,16 (192)	9,44 (0,002)	0,59 (0,42-0,83)
Рисковый аллель А	80,9 (191)	72,1 (293)	12,51 (0,0004)	1,64 (1,24-2,16)
Тяжелая степень	N = 101	N = 407		
GG	5,94 (6)	8,59 (35)		1
AG	31,68 (32)	38,57 (157)	0,13 (0,72)	1,18 (0,46-3,06)
AA	62,37 (63)	52,82 (215)	1,36 (0,24)	1,70 (0,68-4,25)
Доминантная форма наследования AA+AG versus GG	94,06 (95) 5,94 (6)	91,39 (372) 8,59 (35)	0,77 (0,37)	1,49 (0,61-3,64)
Рецессивная форма наследования AA versus GG+AG	62,37 (63) 37,62 (38)	52,82 (215) 47,16 (192)	2,98 (0,08)	0,67 (0,43-1,05)
Рисковый аллель А	43,56 (44)	72,1 (293)	3,08 (0,08)	1,38 (0,96-2,00)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

развития псориаза во втором случае был в разы выше (табл. 3).

При доминантной модели наследования (AA+AG versus GG) носительство рискового аллеля А повышает риск развития болезни у больных псориазом в группе в целом (OR = 2,19, 95%CI = 1,16-4,15) и с легкой степенью заболевания (OR = 2,68, 95%CI = 1,22-5,88), тогда как при рецессивной (AA versus GG +AG) модели наследования носительство рискового аллеля А понижает риск развития болезни у больных псориазом в группе в целом (OR = 0,61, 95%CI = 0,45-0,82) и с легкой степенью тяжести заболевания (OR = 0,59, 95%CI = 0,42-0,83) (табл. 1-3). Таким образом, результаты настоящего репликативного исследования подтверждают данные, полученные в ходе GWAS, которое идентифицировало полиморфный локус rs4649203 гена IL28RA как маркер повышенного риска развития псориаза в европейских популяциях [9].

По результатам зарубежных исследований показана роль полиморфных вариантов гена IL28RA в патогенезе различных заболеваний, таких как псориаз [9], гепатит С и В [12, 13], системная красная волчанка [14] и аллергический ринит [15]. Ген IL28RA кодирует трансмембранный белок, который гетеродимеризуется с другой

субъединицей IL-10RB, связывая интерфероны лямбда IL-28A, IL-28B и IL-29. Ген IL28RA локализуется на хромосоме 1p36.11 и имеет семь экзонов. IFN λ s были впервые описаны относительно недавно — в 2003 г. Данное семейство интерферонов включает три белка — IFN λ 1 (IL-29), IFN λ 2 (IL-28A) и IFN λ 3 (IL-28B) [2, 3]. Белки этого семейства имеют структурное сходство с IL-10-подобными цитокинами и интерферонами I типа.

Внутриклеточная передача сигнала IFN λ максимально близка к сигнальной трансдукции IFN α и вызывает экспрессию тех же белков, приводя к аналогичным биологическим эффектам, к которым относятся противовирусное, противовоспалительное и противоопухолевое действия. IFN λ s через рецепторы IFN λ R активируют сигнальные пути JAK-STATs (Янус-киназа, сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции) и MAPKs (Митоген-активируемая протеинкиназа), индуцируя противовирусные, противоопухолевые, антипролиферативные и иммунные реакции [2, 3].

IFN α уже нашли применение в клинической практике в качестве иммуномодуляторов при заболеваниях вирусной этиологии. Фармацевтические препараты на их основе используются для лечения ряда инфекционных

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА rs4649203 ГЕНА *IL28RA* У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ С УЧЕТОМ МАНИФЕСТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

rs полиморфный вариант, ген rs4649203, <i>IL28RA</i>	Частота у больных р (%)	Частота у здоровых доноров р (%)	χ^2 (P-value)	aOR (95%CI)
Тип I < 40	N = 251	N = 407		
GG	4,78 (12)	8,59 (35)		1
AG	31,87 (80)	38,57 (157)	1,21 (0,27)	1,48 (0,73-3,02)
AA	63,34 (159)	52,82 (215)	4,99 (0,02)	2,15 (1,08-2,28)
Доминантная форма наследования AA+AG versus GG	95,22 (239) 4,78 (12)	91,39 (372) 8,59 (35)	3,41 (0,06)	1,87 (0,95-3,68)
Рецессивная форма наследования AA versus GG+AG	63,35 (159) 36,65 (92)	52,82 (215) 47,16 (192)	7,01 (0,008)	0,64 (0,46-0,89)
Рисковый аллель А	79,2 (198)	72,1 (293)	8,48 (0,0036)	1,48 (1,14-1,92)
Тип II > 40	N = 52	N = 407		
GG	1,92 (1)	8,59 (35)		1
AG	25 (13)	38,57 (157)	1,11 (0,29)	2,89 (0,36-22,89)
AA	73,07 (38)	52,82 (215)	4,05 (0,04)	6,18 (0,82-46,51)
Доминантная форма наследования AA+AG versus GG	98,08 (51) 1,92 (1)	91,39 (372) 8,59 (35)	2,84 (0,091)	4,79 (0,64-35,78)
Рецессивная форма наследования AA versus GG+AG	73,07 (38) 26,92 (14)	52,82 (215) 47,16 (192)	7,64 (0,005)	0,41 (0,21-0,78)
Рисковый аллель А	85,6 (44)	72,1 (293)	8,61 (0,0034)	2,29 (1,30-4,05)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

заболеваний, а также в некоторых протоколах противораковой терапии. Однако широкая распространенность рецепторов к IFN α приводит к многочисленным побочным эффектам, что в определенной степени ограничивает широкое применение интерферонов этого семейства. По-видимому, одним из новых подходов в терапии аутоиммунных, вирусных и онкозаболеваний можно считать создание рекомбинантных препаратов на основе IFN λ , поскольку внутриклеточная передача сигнала в данном случае практически совпадает с путем сигнальной трансдукции IFN α , что приводит к аналогичным биологическим эффектам. Однако глав-

ным преимуществом интерферонов III типа является их таргетное воздействие на клетки иммунной и нервной систем, что может привести к снижению уровня осложнений при их использовании в клинической практике.

Таким образом, *IL28RA* представляет несомненный интерес как ген-кандидат для изучения предрасположенности к псориазу. Понимание генетических механизмов развития заболевания имеет существенное значение для определения подходов к профилактике псориаза в отягощенных семьях, для разработки оптимальных и эффективных методов терапии и персонализированного подхода к лечению.

Список литературы / References

1. Campalani E., Barker J. The clinical genetics of psoriasis. *Current Genomics*, 2005, Vol. 6, pp. 51-60.
2. Chae S.C., Park Y.R., Li C.S., Yang Y.S., Zhang Q., Kim K.S., Chung H.T. Analysis of the variations in IL-28RA gene and their association with allergic rhinitis. *Exp. Mol. Med.*, 2006, Vol. 38, pp. 302-309.
3. Fortunato G., Calcagno G., Bresciamorra V., Salvatore E., Filla A., Capone S., Liguori R., Borelli S., Gentile I., Borrelli F., Borgia G., Sacchetti L. Multiple sclerosis and hepatitis C virus infection are associated with single nucleotide polymorphisms in interferon pathway genes. *Journal of Interferon and Cytokine Research.*, 2008, Vol. 28, no. 3, pp. 141-152.
4. Galimova E., Akhmetova V., Latipov B., Kingo K., Rätsep R., Traks T., Köks S., Khusnutdinova E. Analysis of genetic variants of class II cytokine and their receptor genes in psoriasis patients of two ethnic groups from the Volga-Ural region of Russia. *J. Dermatol. S.*, 2012, Vol. 68, no. 9, pp. 9-18.

5. Gong Q.M., Kong X.F., Yang Z.T., Xu J., Wang L., Li X.H., Jin G.D., Gao J., Zhang D.H., Jiang J.H., Lu Z.M., Zhang X.X. Association study of IFNAR2 and IL10RB genes with the susceptibility and interferon response in HBV infection. *J. Viral Hepat.*, 2009, Vol. 16, pp. 674-680.
6. Guo S.W., Thompson E.A. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportions for multiple alleles. *Biometrics*, 1992, Vol. 48, pp. 361-372.
7. Kingo K., Köks S., Silm H., Vasar E. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun.*, 2003, Vol. 4, no. 6, pp. 455-457.
8. Kingo K., Köks S., Nikopensius T., Silm H., Vasar E. Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis. *Genes and Immunity*, 2004, Vol. 5, no. 2, pp. 117-121.
9. Köks S., Kingo K., Rätsep R., Karelson M., Silm H., Vasar E. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis. *Genes Immun.*, 2004, Vol. 5, p. 662.
10. Köks S., Kingo K., Vabrit K., Rätsep R., Karelson M., Silm H., Vasar E. Possible relations between the polymorphisms of the cytokines IL-19, IL-20 and IL-24 and plaque-type psoriasis. *Genes Immun.*, 2005, Vol. 6, p. 407.
11. Kotenko S. V. IFN λ s. *Current Opinion in Immunology*, 2011, Vol. 23, no. 5, pp. 583-590.
12. Li Y., Cheng H., Zuo X. B., Sheng Y.J., Zhou F.S., Tang X.F., Tang H.Y., Gao J.P., Zhang Z., He S.M., Lv Y.M., Zhu K.J., Hu D.Y., Liang B., Zhu J., Zheng X.D., Sun L.D., Yang S., Cui Y., Liu J.J., Zhang X.J. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. *Journal of Medical Genetics*, 2013, Vol. 50, no. 12, pp. 812-818.
13. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods in Molecular Biology. Human Press.*, 1984, no. 2, pp. 31-34.
14. Strange A., Capon F., Spencer C.C., Knight J., Weale M.E., Allen M.H., Barton A., Band G., Bellenguez C., Bergboer J.G., Blackwell J.M., Bramon E., Bumpstead S.J., Casas J.P., Cork M.J., Corvin A., Deloukas P., Diltthey A., Duncanson A., Edkins S., Estivill X., Fitzgerald O., Freeman C., Giardina E., Gray E., Hofer A., Hüffmeier U., Hunt S.E., Irvine A.D., Jankowski J., Kirby B., Langford C., Lascorz J., Leman J., Leslie S., Mallbris L., Markus H.S., Mathew C.G., McLean W.H., McManus R., Mössner R., Moutsianas L., Naluai A.T., Nestle F.O., Novelli G., Onoufriadis A., Palmer C.N., Perricone C., Pirinen M., Plomin R., Potter S.C., Pujol R.M., Rautanen A., Riveira-Munoz E., Ryan A.W., Salmhofer W., Samuelsson L., Sawcer S.J., Schalkwijk J., Smith C.H., Stähle M., Su Z., Tazi-Ahnini R., Traupe H., Viswanathan A.C., Warren R.B., Weger W., Wolk K., Wood N., Worthington J., Young H.S., Zeeuwen P.L., Hayday A., Burden A.D., Griffiths C.E., Kere J., Reis A., McVean G., Evans D.M., Brown M.A., Barker J.N., Peltonen L., Donnelly P., Trembath R.C. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat. Genet.*, 2010, Vol. 42, pp. 985-990.
15. Wolk K., Witte K., Sabat R. Interleukin-28 and interleukin-29: novel regulators of skin biology. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 2010, Vol. 30, no. 8, pp. 617-628.

Авторы:

Галимова Э.С. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Россия
Хуснутдинова Э.К. — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики человека, Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Россия

Authors:

Galimova E.S., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation
Khusnutdinova E.K., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Поступила 23.07.2015
Отправлена на доработку 21.09.2015
Принята к печати 22.09.2015

Received 23.07.2015
Revision received 21.09.2015
Accepted 22.09.2015