

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Смольникова М.В., Смирнова С.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН,
г. Красноярск, Россия

Резюме. Существует генетически обусловленная предрасположенность к развитию псориаза (ПС) и псориатического артрита (ПсА), в которой существенное значение имеют гены цитокинов. Идентификация полиморфных вариантов генов иммунного ответа (генов цитокинов и их рецепторов) — перспективное направление в изучении генетических факторов риска развития воспаления в коже и суставах при ПС и ПсА. В иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита ведущими являются иммунные нарушения, характеризующиеся девиацией цитокинового профиля по Th1-типу (IL-2, IFN γ , TNF α). В обзоре проведен анализ данных литературы, раскрывающих роль полиморфизма генов цитокинов в ассоциации с характером течения ПС и ПсА. Поиск генетических маркеров риска развития ПС и ПсА является важным шагом персонализированного подхода к прогнозу течения заболевания и формированию профилактических мероприятий с целью предупреждения прогрессирования патологического процесса.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, полиморфизм генов, цитокины

Адрес для переписки:

Смольникова Марина Викторовна
к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория
клеточно-молекулярной физиологии и патологии
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера» СО РАМН
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана
Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@ya.ru

Авторы:

Смольникова М.В. — к.б.н., ведущий научный
сотрудник, лаборатория клеточно-молекулярной
физиологии и патологии ФГБУ «Научно-
исследовательский институт медицинских
проблем Севера» СО РАМН, г. Красноярск, Россия
Смирнова С.В. — д.м.н., профессор, заместитель
директора по научной работе, руководитель
отдела клинической иммунологии и клеточных
технологий, ФГБУ «Научно-исследовательский
институт медицинских проблем Севера»
СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Поступила 19.05.2013

Отправлена на доработку 10.09.2013

Принята к печати 10.10.2013

GENETIC FACTORS IN IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Smolnikova M.V., Smirnova S.V.

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

Abstract. There is a genetic predisposition to psoriasis (PS) and psoriatic arthritis (PsA), in which some cytokine genes are involved. Identification of polymorphic variants of immune response genes (i.e., cytokines and their specific receptors) is a promising direction for studies of genetic risk factors responsible for development of skin and joint inflammation in psoriasis and PsA. Immune disorders characterized by the deviation of cytokine profile by Th1-type (IL-2, IFN γ , TNF α) play a leading role in immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. The review deals with analysis of publications regarding the role of cytokine gene polymorphisms associated with clinical course of psoriasis and PsA. Further search for genetic markers determining clinical risks of PS and PsA would be an important step in personalized approach to prediction of occurrence and clinical course of the disease, as well as to arrangement of preventive measures, in order to prevent potential progression of the disease. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 3, pp 211-220)

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, gene polymorphism, cytokines

Address for correspondence:

Smolnikova Marina V.
PhD, Leading Research Associate, Laboratory of cellular molecular physiology and pathology, Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, P. Zheleznyaka str., 3g.
Phone/fax: 7 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@ya.ru

Authors:

Smolnikova M.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of cellular molecular physiology and pathology, Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation
Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, The head of the Division of Clinical Immunology and Cell Technologies, Research Institute for Medical Problems of the North, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Received 19.05.2013
Revision received 10.09.2013
Accepted 10.10.2013

Псориаз (ПС) и ассоциированный с ним псориатический артрит (ПсА) — мультифакториальные заболевания, обусловленные сложным взаимодействием различных наследуемых и средовых факторов. Основанием для признания ключевой роли генетических факторов в развитии ПС и ПсА послужили статистически достоверное учащение случаев заболеваемости ими в семьях больных, а также результаты, полученные близнецовым методом. Высокий уровень конкордантности у монозиготных близнецов (60-70%) по сравнению с дизиготными указывает на важную роль генетических факторов при псориазе [1, 35, 44, 46, 60]. Повышенная частота ПсА среди родственников первой степени родства по сравнению с популяционной частотой также свидетельствует о преимущественной роли генетических компонентов в природе этого заболевания. ПсА является «высоконаследуемым» заболеванием. «Возвратный риск» — риск повторного заболевания в семье (риск развития заболевания у братьев и сестер / риск в общей популяции) псориатическим артритом больше, чем 27, тогда как для псориаза эта цифра колеблется от 4 до 11 [44]. Тем не менее, развитие псориаза и ПсА не является результатом нарушения одного гена, скорее, целый ряд генов участвует в этом процессе. Так, доля генетической компоненты в развитии ПС и ПсА составляет 60-70%, а средовой — 30-40% [1]. Таким образом, мультифакториальная модель наследования заболевания, которая предусматривает аддитивное взаимодействие нескольких генов и факторов внешней среды (геноэкологический комплекс), для ПС и ПсА является общепризнанной.

Подавляющее большинство случаев ПсА не укладывается в законы менделеевской генетики. Вероятно, что развитие заболевания вызвано не каким-либо генетическим дефектом, а неблагоприятным сочетанием нормальных полиморфных аллелей генов — полиморфизмом. В отличие от мутаций, генные полиморфизмы встречаются в популяции исключительно часто и сами по себе не имеют патологической значимости. Нежелательный эффект генных полиморфизмов проявляется лишь при достижении избыточного сочетания «неудачных» аллелей и/или действию провоцирующих внешних факторов [26, 57].

Недавние генетические исследования выявили общие факторы риска для ПС и ПсА [44]. В отношении ПС наибольшая интенсивность исследований связана с изучением полиморфизма генов HLA (хромосома 6p21) [7]. Антигены HLA играют важную роль при целом ряде мультифакториальных заболеваний, при которых обнаруживаются определенные иммунопатологические сдвиги. В то же время есть данные о том, что HLA система, не будучи прямо вовлеченной в патогенез определенной патологии, может служить

своеобразным генетическим маркером, находясь вблизи того или иного локуса довольно обширной области системы HLA и определяет предрасположенность к развитию заболевания [23, 36].

Первоначально ассоциации генов/локусов HLA были показаны для ПС и только затем протестированы в отношении ПсА. Доказаны ассоциации ПС и ПсА с антигенами HLA-B27, B28, DR4, DR7, Cw6 и другими [21, 22, 38]. Причем некоторые гены коррелируют с темпом прогрессирования заболевания. Так, при наличии B39 наблюдается быстрое прогрессирование костнохрящевой деструкции на раннем этапе развития ПсА. Получены данные о локализации так называемых генов восприимчивости к псориазу: 6p21.3 (PSORS-1), 17q (PSORS-2), 4q (PSORS-3), 1c-q21 (PSORS-4), 3q21 (PSORS-5), 16q, 19p, 20p [11, 40]. Особое значение придается позитивным ассоциациям с псориазом и ПсА локуса PSORS-1, располагающегося в области генов главного комплекса гистосовместимости (МНС), ассоциированного с HLA-Cw6. Аллельный вариант HLA-Cw*0602 ассоциирован с ранним возрастом начала ПС и ПсА [3, 22]. Следовательно, ПС относится к группе высокоассоциированных HLA-зависимых болезней человека. Тем не менее, низкая пенетрантность HLA-локуса указывает на необходимость изучения других генетических факторов, имеющих возможные ассоциации с псориазом и ПсА.

Поскольку ведущим звеном патогенеза при ПС и ПсА являются иммунные изменения, характеризующиеся девиацией цитокинового профиля по Th1-типу, для которого характерно повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов, наиболее перспективным направлением является идентификация полиморфных вариантов генов иммунного ответа — генов цитокинов. В обзоре литературы мы провели анализ известных данных по изучению роли полиморфизма генов цитокинов в патогенезе ПС и ПсА, их ассоциативных связей с характером течения заболевания.

В отношении развития и особенностей течения ПС исследовано более 450 генов, в отношении ПсА — более 300 (по данным базы HuGEpedia на сентябрь 2013 года). Наибольшее количество работ посвящено изучению региона 6 хромосомы, где расположены гены HLA системы и другие гены, в том числе ген TNF α — основного цитокина воспаления при псориазе. С функциональной точки зрения для исследований типа «случай — контроль» наиболее интересными являются полиморфизмы в промоторных регионах генов, которые связаны с уровнем экспрессии белкового продукта изучаемого гена, — определенные аллельные варианты генов цитокинов ассоциированы с повышенной или пониженной продукцией цитокинов *in vivo* и *in vitro*. При

изучении полиморфных вариантов генов, в том числе цитокинов, при определенном патологическом состоянии, всегда необходимо учитывать популяционные особенности распределения частот полиморфных вариантов анализируемых генов. Большого интереса заслуживает изучение генетического разнообразия этнических групп смешанного происхождения, как, например, проживающих на территории Российской Федерации, что находит отражение в своеобразии иммуногенетических характеристик данных популяций.

Гены цитокинов

Наибольший интерес представляет изучение полиморфизма гена *TNFA*, поскольку TNF α является основным медиатором воспаления при ПС и ПсА, что подтверждается не только его участием в цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий, но и успехом анти-TNF α терапии [37]. Полиморфизмы промоторного региона гена *TNFA* *G-308A* и *G-238A* ассоциированы с ПС и ПсА, но, скорее, посредством неравновестного сцепления с локусом HLA-Cw*0602 [6]. Частота аллельного варианта *TNFA -308*A* повышена у больных ПсА по сравнению с его частотой у больных ПС европеоидов [5]. Аллель *-308*A* более чем в два раза реже встречается при раннем дебюте ПС, тогда как у этих же больных частота аллельного варианта *-238*A TNFA* была значительно выше по сравнению с контролем [42]. В результате исследования функциональных полиморфизмов показана ассоциация аллельного варианта *A-308* гена *TNFA* и аллеля *TNFB1* полиморфизма *+252* гена *TNFB* с наличием повреждения суставов и прогрессированием поражения суставов при ПсА [8]. Показано, что носители генотипа *-308GG TNFA* лучше отвечают на анти-TNF лечение при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилоидном спондилите [54].

Мета-анализ полиморфизма пяти точечных мутаций в промоторном регионе гена *TNFA* и его роли в развитии псориатического артрита в канадской популяции показал достоверную ассоциацию аллельного варианта *-238*A TNFA* с заболеванием [48]. В бразильской популяции генотип *-238GG* гена *TNFA* ассоциирован с более тяжелым течением псориаза [36]. Среди поляков предрасположенность и фенотип псориаза ассоциирован с аллельным вариантом *-238*A* — генотипы с его присутствием в три раза чаще встречаются у больных с ранним дебютом заболевания. В немецкой популяции аллельный вариант *-238*A* также ассоциирован с ранним началом ПС, особенно среди мужчин [53].

Так как результаты исследований роли полиморфизма гена *TNFA* в развитии псориаза неоднозначны, был проведен мета-анализ, результат

которого показал, что повышенный риск развития псориаза ассоциирован с GA+AA генотипами полиморфизма *G-238A* промоторного региона гена *TNFA*, тогда как протективную роль в развитии ПС играют GA+AA генотипы полиморфизма *G-308A TNFA*. Эти генетические маркеры применимы для различных популяций [33].

Анализ полиморфизма *T-857C* гена *TNFA* в трех европеоидных популяциях (Англия, Италия, Германия) показал ассоциацию аллельного варианта *-857*T* с предрасположенностью к ПсА [20]. Аллель *TNFA -857*T* является фактором риска развития ПсА независимо от PSORS-1 аллелей [53].

Среди китайцев, больных ПС и ПсА, из 28 полиморфизмов генов *IL1a*, *IL1b*, *IL4*, *IL8*, *IL10*, *IL12B*, *IL13*, *TNFA*, *TNFB*, *IFNG* была показана лишь ассоциация аллельного варианта *+4496*G IL12B* с риском развития ПС [14]. Схожие результаты в других популяциях монголоидной расы — у японцев и корейцев не показано ассоциации полиморфизмов *G-238A* и *G-308A* гена *TNFA* с псориазом [27, 43, 59].

В результате проведенного анализа кластера генов IL-1 семейства, включающего 29 SNPs, показано, что по крайней мере 3 полиморфных локуса генов *IL1A* и *IL1B* имеют ассоциацию с восприимчивостью к ПсА [50] и к ПС [51]. Носители *IL1B -511*C* гомозиготного варианта имели ассоциацию с поздним началом ПС [52]. Показана ассоциация генотипа *CC-889* полиморфного гена *IL-1A* с ПсА [51].

Регион хромосомы 4q27, кодирующий IL-2 и/или IL-21, ассоциирован с РА, СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями. Также показано, что полиморфизм *IL2/IL21* генов ассоциирован с ПС и с восприимчивостью к ПсА [34, 61].

Несмотря на то, что цитокины, продуцируемые Th2-клетками, являются одними из основных, вовлеченных в патогенез ПС, работ по изучению влияния полиморфизма их генов на предрасположенность к ПС и ПсА немного. До настоящего времени неясна роль региона 5q31, кодирующего гены *IL4*, *IL13* и *IL5*, в развитии ПС и ПсА.

Описана ассоциация аллельных вариантов *IL4 -590*C* и *IL2 -330*G* с псориазом в корейской популяции [28]. Аллельный вариант *IL4 -590*C* достоверно чаще встречается среди больных ПсА россиян европеоидной популяции по сравнению с больными псориазом без артропатологии [4]. В одних исследованиях показано, что полиморфизм *150V* гена *IL4R* ассоциирован с эрозивными проявлениями в суставах при ПсА [49], другие, напротив, показывают отсутствие каких-либо ассоциаций полиморфизмов в точках *150V* и *Q551R* гена *IL4R* [31].

Среди египтян гомозиготный вариант *CC-174 IL6* достоверно чаще встречается у больных псо-

риазом по сравнению с контролем [55]. У поляков ассоциации между полиморфизмом в позиции *G-174C* гена *IL6* с псориазом не выявлено [9]. Показана роль данного генетического маркера в ответе больных ПС на анти-TNF терапию – так, у носителей аллельного варианта *-174*С* эффект на терапию слабее, чем у носителей варианта *-174*G* [15].

Результаты мета-анализа трех полиморфизмов промоторного региона гена *IL10* (*-1082 G/A*, *-592 C/A*, *-819 C/T*) показали ассоциацию полиморфизма *G-1082A* с восприимчивостью азиатов, но не европеоидов, к развитию псориаза, что указывает на то, что данный маркер имеет специфический этнический эффект [32]. Отсутствие ассоциации трех указанных полиморфизмов гена *IL10* с псориазом было показано также на других европеоидных популяциях – поляках, эстонцах [9, 29]. Генотипы *IL10 -1082GG* и *TNFA -308GG* достоверно чаще встречались у больных псориазом египтян, причем их частота была выше у больных с более тяжелым течением заболевания [55].

В трех независимых исследованиях на европеоидных популяциях в Канаде, США и Англии были установлены ассоциации трех полиморфных локусов в гене *IL13* с повышенным риском развития ПсА у больных псориазом [10, 16, 17].

При анализе распределения аллельных вариантов 15 полиморфизмов гена *IL15* среди англичан не выявлена ассоциация с ранним дебютом псориаза, которая обнаружена в китайской популяции [56, 64].

Исследования полиморфизмов двух цепей рецепторного комплекса IL-20-RI показали, что гаплотип *CCG* гена одного из цепей этого комплекса, *IL20RA* ассоциирован с псориазом, а гаплотип *TTG* имеет протективный эффект для развития ПС [30]. Пока неясна функциональная значимость указанного гена для псориаза. IL-20 является одним из трех цитокинов IL-19 подсемейства (еще туда входит IL-24), все они имеют важное значение в манифестации псориаза.

Как говорилось выше, недавно доказана роль IL-23, продуцируемого Th17-клетками, в патогенезе псориаза и ПсА. IL-23 состоит из двух субъединиц: IL-23p19 (кодируемая геном *IL23A*) и IL-12p40 (кодируемая геном *IL12B*), на клетках он распознается двумя типами рецепторов, кодируемых в свою очередь генами *IL23R* и *IL12RB1*. Определена протективная роль аллельного варианта *38IGln* гена *IL23R* в канадской и немецкой популяциях по отношению к ПсА [24, 41, 47]. Также показана ассоциация полиморфизма гена рецептора *IL23R* с восприимчивостью к ПС и ПсА [12, 13, 34, 39].

В результате проведенного мета-анализа по изучению роли полиморфизмов гена *IL12B* (кодирует стимулирующий фактор-2 НК-клеток)

была установлена ассоциация двух локусов с псориазом и ПсА у европеоидов и китайцев [62, 63, 64]. Гомозигота по основному аллелю *C/C* полиморфизма *rs6887595* (*IL12B*) строго ассоциирована с субфенотипами ПсА [25]. Многочисленные исследовательские работы подтверждают ассоциацию генов *IL12B*, *IL23R* с восприимчивостью к ПС и ПсА [18, 19].

Проведение масштабных генетических мета-анализов, объединяющих данные результатов из нескольких исследований, дают наиболее полное описание генов-кандидатов и отдельных полиморфных маркеров подверженности к заболеваниям. Например, в результате трех полногеномных анализов ассоциаций (GWAS) были подтверждены ассоциации псориаза с локусами HLA-C, трех генов, вовлеченных в IL-23 сигнальный путь (*IL23A*, *IL23R*, *IL12B*), двух генов, влияющих на выброс TNF α и регулирующих NF- κ B сигнал (*TNIP1*, *TNFAIP3*) и двух генов, вовлеченных в Th2-иммунный ответ (*IL4* и *IL13*) [39, 58, 62]. Обращают на себя внимание общие ассоциации для ПС и ПсА, включающие компоненты IL-23/Th17 пути, особенно *IL23R*, *IL12B* и, потенциально, *IL23A* и *IL21* (табл. 1).

Таким образом, генетические факторы, приводящие к иммунным изменениям, являются факторами риска развития воспаления в коже и суставах при ПС и ПсА. Данные, полученные в работах по исследованию ассоциаций аллельных вариантов генов иммунной системы, освещают молекулярные пути, вовлеченные в патогенез ПС и ПсА, и предполагают развитие приоритетных направлений изучения ПсА. Поиск генетических маркеров риска развития псориаза и ПсА является важным шагом персонализированного подхода к их прогнозу и формированию профилактических мероприятий с целью предупреждения прогрессирования ПС, развития его тяжелых форм, в частности ПсА. Учитывая всю сложность и многокомпонентность системы регуляции межклеточных взаимодействий в иммунопатогенезе псориаза и ПсА, кроме исследования генетических факторов предрасположенности к формированию патологии, необходимо изучение функциональных взаимосвязей между генетическими маркерами и клеточными, иммунологическими изменениями [2, 3, 45].

В обзоре проанализированной нами литературы показано, что существуют специфические генетические локусы риска развития ПС и ПсА. Можно выделить ключевые биологические пути, которые отличают ПсА от обычного псориаза. Идентификация иммуногенетических маркеров открывает возможность проведения скрининга больных псориазом, с целью выявления факторов риска развития псориазического артрита.

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ НА РАЗВИТИЕ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Клетка-продуцент	Цитокин (Ген)	Полиморфизм	Аллель/Генотип	Эффект	Литература	
Th1	TNF α (TNFA)	rs361525 G/A (G-238A)	-238*A	Частота повышена при раннем дебюте ПС и при ПсА	42, 48, 53	
			-238GG	Тяжелое течение ПС	36	
			-238 GA+AA	Повышенный риск развития ПС	33	
			-238*A / -238*G	Нет ассоциации с ПС	27, 43, 59	
		rs1800629 G/A (G-308A)	-308*A	Частота повышена при ПсА	5	
				Частота понижена при раннем дебюте ПС	42	
				Прогрессирование поражения суставов при ПсА	8	
			-308GG	Улучшение ответа на анти-TNF терапию при ПсА	54	
				Частота выше при тяжелом течении ПС	55	
				-308 GG+AA	Протективная роль в развитии ПС	33
	-308*A / -308*G	Нет ассоциации с ПС	27, 43, 59			
	rs1799724 T/C (T-857C)	-857*T	Предрасположенность к ПсА	20, 54		
	IL-2/IL-21 (IL2/IL21)	rs6822844 G/T, rs13151961 A/G	rs6822844 GT	Ассоциация с ПС и с восприимчивостью к ПсА	34, 61	
IL-2 (IL2)	rs2069762 G/T (G-330T)	-330*G	Ассоциация с ПС	28		
IL-15 (IL15)	15 полиморфизмов		Нет ассоциации с ранним дебютом ПС / Есть ассоциация с ранним дебютом ПС	56 / 64		
Th2	IL-4 (IL4)	rs2243250 C/T (C-590T)	-590*C	Ассоциация с ПС	28	
				Частота выше у больных ПсА по сравнению с ПС	4	
	IL-6 (IL6)	rs1800795 G/C (G-174C)	-174*C	Эффект анти-TNF терапии слабее, чем у носителей -174*G	15	
				-174CC	Частота повышена при ПС	55
				-174*C/-174*G	Нет ассоциации с ПС	9
	IL-10 (IL10)	rs1800896 G/A (G-1082A)	-1082*G/-1082*A	Восприимчивость к ПС азиатов, не европеоидов	32	
				-1082 GG	Частота выше при тяжелом течении ПС	55
	IL-13 (IL13)	rs1800925 C/T, rs20541 G/A, rs848 G/A	rs1800925*T, rs 20541*A, rs 848*A	-1082 GG	Ассоциация с повышенным риском развития ПсА, но не с ПС	10, 16, 17
					rs1295685 G/A	rs1295685*G

Таблица 1 (окончание)

Клетка-продуцент	Цитокин (Ген)	Полиморфизм	Аллель/Генотип	Эффект	Литература
Th17	IL-12 (IL12B)	rs2569253 G/A (G+4496A)	+4496*G	Риск развития ПС	41
		rs2082412 G/A	rs2082412*G	Предрасположенность к ПС и ПсА	39, 63
		rs3212227 A/C, rs6887695 C/G	rs3212227 AA, rs6887695 GG	Ассоциация с ПС и ПсА	18, 65
		rs6887695 C/G	rs6887695 CC	Ассоциация с субфенотипами ПсА	25
		rs12188300 A/T, rs2546890 A/G	rs12188300*T, rs2546890*A	Риск развития ПС	62
	IL-23 (IL23R)	rs11209026 A/G	rs11209026*G	Протективная роль по отношению к ПсА	24, 39, 41
		rs9988642 C/T	rs9988642*T	Риск развития ПС	39
rs2201841 A/G		rs2201841*G	Риск развития ПС	58	
Макрофаги	IL-1 (IL1A)	rs1800587 C/T (C-889T)	-889 CC	Ассоциация с ПсА	50, 51
	IL-1 (IL1B)	rs16944 C/T (C-511T)	-511*C	Позднее начало ПС	52

Список литературы

1. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 1. — С. 14-19.
2. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 1-2. — С. 11-28.
3. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза // Иммунология. — 2012. — № 4. — С. 213-219.
4. Смольникова М.В., Смирнова С.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов IL4 (C-590T) и IL10 (C-597A) с псориатическим артритом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2012. — Т. 85, № 3, Часть 2. — С. 190-193.
5. Смольникова М.В., Смирнова С.В. Особенности распределения полиморфизма генов TNFA G-308A и IL2 T-330G у больных псориатическим артритом // Российский иммунологический журнал. — 2013. — Т. 7 (16), № 2-3. — С. 239.

Ссылки 6-64 см. в References (сmp. 218-220). See References for numbers 6-64 at pp. 218-220.

References

1. Dovzhanskiy S.I., Pinson I.Ya. Geneticheskie i immunnnye faktory v patogeneze psoriaza [Genetic and immune factors in the pathogenesis of psoriasis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney — Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2006, no. 1, pp. 14-19.
2. Konenkov V.I., Smolnikova M.V. Strukturnye osnovy i funktsional'naya znachimost' allel'nogo polimorfizma genov tsitokinov cheloveka i ikh retseptorov [The structure bases and functional value of the allelic polymorphism of the cytokine's genes and genes of their receptors]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology*, 2003, vol. 5, no. 1-2, pp. 11-28.
3. Pinegin B.V., Ivanov O.L., Pinegin V.B. Rol' kletok immunnnoy sistemy i tsitokinov v razvitii psoriaza [Role of cells of immune system and cytokines in psoriasis development]. *Immunologiya — Immunology*, 2012, no. 4, pp. 213-219.
4. Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Assotsiatsiya polimorfnykh markerov genov IL4 (S-590T) i IL10 (S-597A) s psoriaticheskim artritom [Association of polymorphic markers of the IL4 (C-590T) and IL10 (C-597A) genes with psoriatic arthritis]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN — Bulletin of East Siberian Academy of Medical Sciences*, 2012, vol. 85, no. 3, part 2, pp. 190-193.
5. Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Osobennosti raspredeleniya polimorfizma genov TNFA G-308A i IL2 T-330G u bol'nykh psoriaticheskim artritom. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal (Russian Journal of*

Immunology): Materialy Ob'edinennogo immunologicheskogo foruma, 30 iyunya – 5 iyulya 2013.[Features of polymorphism distribution of genes TNFA G-308A and IL2 T-330G in patients with psoriatic arthritis]. Russian Journal of Immunology – Russian Journal of Immunology, 2013, vol. 7 (16), no. 2-3, p. 239

6. Al-Heresh A.M., Proctor J., Jones S.M., Dixey J., Cox B., Welsh K., McHugh N. Tumour necrosis factor-alpha polymorphism and the HLA-Cw*0602 allele in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, vol. 41, no. 5, pp. 525-530.

7. Baker B.S., Fry L. The immunology of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1992, vol. 126, pp. 1-9.

8. Balding J., Kane D., Livingstone W., Mynett-Johnson L., Bresnihan B., Smith O., FitzGerald O. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum.*, 2003, vol. 48, no. 5, pp. 1408-1413.

9. Baran W., Szepietowski J.C., Mazur G., Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.*, 2008, vol. 88, no. 2, pp. 113-116.

10. Bowes J., Eyre S., Flynn E., Ho P., Salah S., Warren R.B., Marzo-Ortega H., Coates L., McManus R., Ryan A.W., Kane D., Korendowych E., McHugh N., FitzGerald O., Packham J., Morgan A.W., Griffiths C.E., Bruce I.N., Worthington J., Barton A. Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, vol. 70, no. 6, pp. 1016-1019.

11. Burden A.D., Javed S., Bailey M., Hodgins M., Connor M., Tillman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, vol. 110, no. 6, pp. 958-960.

12. Capon F., Di Meglio P., Szaub J., Prescott N.J., Dunster C., Baumber L., Timms K., Gutin A., Abkevic V., Burden A.D., Lanchbury J., Barker J.N., Trembath R.C., Nestle F.O. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.*, 2007, vol. 122, no. 2, pp. 201-206.

13. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M., Garcia V.E., Brandon R., Callis K.P., Matsunami N., Ardlie K.G., Civello D., Catanese J.J., Leong D.U., Panko J.M., McAllister L.B., Hansen C.B., Papenfuss J., Prescott S.M., White T.J., Leppert M.F., Krueger G.G., Begovich A.B. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 80, no. 2, pp. 273-290.

14. Chang Y.T., Chou C.T., Yu C.W., Lin M.W., Shiao Y.M., Chen C.C., Huang C.H., Lee D.D., Liu H.N., Wang W.J., Tsai S.F. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2007, vol. 156, no. 5, pp. 899-905.

15. Di Renzo L., Bianchi A., Saraceno R., Calabrese V., Cornelius C., Iacopino L., Chimenti S., De Lorenzo A. -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- α blockers. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, vol. 22, no. 2, pp. 134-142.

16. Duffin K.C., Freeny I.C., Schrodi S.J., Wong B., Feng B.J., Soltani-Arabshahi R., Rakkhit T., Goldgar D.E., Krueger G.G. Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, vol. 129, no. 12, pp. 2777-2783.

17. Eder L., Chandran V., Pellett F., Pollock R., Shanmugarajah S., Rosen C.F., Rahman P., Gladman D.D. IL13 gene polymorphism is a marker for psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, vol. 70, no. 9, pp. 1594-1598.

18. Filer C., Ho P., Smith R.L., Griffiths C., Young H.S., Worthington J., Bruce I.N., Barton A. Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, vol. 58, no. 12, pp. 3705-3709.

19. Garcia V.E., Chang M., Brandon R., Li Y., Matsunami N., Callis-Duffin K.P., Civello D., Rowland C.M., Bui N., Catanese J.J., Krueger G.G., Leppert M.F., Begovich A.B., Schrodi S.J. Detailed genetic characterization of the interleukin-23 receptor in psoriasis. *Genes Immun.*, 2008, vol. 9, no. 6, pp. 546-555.

20. Giardina E., Hüffmeier U., Ravindran J., Behrens F., Lepre T., McHugh N.J., Korendowych E., Burkhardt H., Novelli G., Reis A. Tumor necrosis factor promoter polymorphism TNF*-857 is a risk allele for psoriatic arthritis independent of the PSORS1 locus. *Arthritis Rheum.*, 2011, vol. 63, no. 12, pp. 3801-3806.

21. Gladman D.D., Anhorn K.A., Schachter R.K., Mervat H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 1986, vol. 13, pp. 586-592.

22. Gladman D.D., Cheung C., Ng C.M., Wade J.A. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Hum. Immunol.*, 1999, vol. 60, pp. 259-261.

23. Gottlieb A.B., Krueger J.G. HLA region genes and immune activation in the pathogenesis of psoriasis [comment]. *Arch. Dermatol.*, 1990, vol. 126, pp. 1083-1086.

24. Hüffmeier U., Lascorz J., Böhm B., Lohmann J., Wendler J., Mössner R., Reich K., Traupe H., Kurrat W., Burkhardt H., Reis A. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, vol. 129, no. 2, pp. 355-358.

25. Jadon D., Tillett W., Wallis D., Cavill C., Bowes J., Waldron N., Dixon A., Sengupta R., Barton A., Korendowych E., McHugh N.J. Exploring ankylosing spondylitis-associated ERAP1, IL23R and IL12B gene polymorphisms in subphenotypes of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, vol. 52, no. 2, pp. 261-266.

26. Kane D.J., Gracie J.A., Karanam S. IL-12, IL-15 and IL-18 expression in psoriatic arthritis synovium. *Arthritis Rheum.*, 2003, vol. 48, pp. S55.

27. Kim T.G., Pyo C.W., Hur S.S., Kim Y.K., Hwang H.Y., Youn J.I., Kim T.Y. Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF) alpha and beta genes in Korean patients with psoriasis. *Arch. Dermatol Res.*, 2003, vol. 295, no. 1, pp. 8-13.
28. Kim Y.K., Pyo C.W., Choi H.B., Kim S.Y., Kim T.Y., Kim T.G. Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with psoriasis in the Korean population. *J. Dermatol Sci.*, 2007, vol. 48, no. 2, pp. 133-139.
29. Kingo K., Kõks 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.
30. Kingo K., Mössner R., Rätsep R., Raud K., Krüger U., Silm H., Vasar E., Reich K., Kõks S. Association analysis of IL20RA and IL20RB genes in psoriasis. *Genes Immun.*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 445-451.
31. Lascorz J., Hüffmeier U., Schulze-Koops H., Skapenko A., Reis A., Lohmann J., Wendler J., Traupe H., Küster W., Burkhardt H. Lack of genetic association of the interleukin-4 receptor single-nucleotide polymorphisms I50V and Q551R with erosive disease in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006, vol. 54, no. 12, pp. 4023-4024.
32. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to psoriasis: a meta-analysis. *Inflamm. Res.*, 2012, vol. 61, no. 7, pp. 657-663.
33. Li C., Wang G., Gao Y., Liu L., Gao T. TNF α gene promoter -238G>A and -308G>A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: a meta-analysis. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, vol. 127, no. 8, pp. 1886-1892.
34. Liu Y., Helms C., Liao W., Zaba L.C., Duan S., Gardner J., Wise C., Miner A., Malloy M.J., Pullinger C.R., Kane J.P., Saccone S., Worthington J., Bruce I., Kwok P.Y., Menter A., Krueger J., Barton A., Saccone N.L., Bowcock A.M. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.*, 2008, vol. 28, no. 4 (3), p. e1000041.
35. Liu Y., Krueger J.G., Bowcock A.M. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes and Immunity*, 2007, no. 8, pp. 1-12.
36. Magalhães R.F., Biral A.C., Pancoto J.A., Donadi E.A., Mendes C.T. Jr., Magna L.A., Kraemer M.H. Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor TNF α -238 and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long-term follow-up Brazilian study. *Int. J. Dermatol.*, 2010, vol. 49, no. 10, pp. 1133-1140.
37. Mease P. TNF α therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, no. 7, pp. 755-758.
38. Murray C., Mann D.L., Gerber L.N., Barth W., Perlmann S., Decker J.L., Nigra T.P. Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis. Evidence for the influence of multiple genes in the major histocompatibility complex. *J. Clin. Invest.*, 1980, vol. 66, pp. 670-675.
39. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., Ding J., Stuart P.E., Goldgar D., Gudjonsson J.E., Li Y., Tejasvi T., Feng B.J., Ruether A., Schreiber S., Weichenthal M., Gladman D., Rahman P., Schrodri S.J., Prahald S., Guthery S.L., Fischer J., Liao W., Kwok P.Y., Menter A., Lathrop G.M., Wise C.A., Begovich A.B., Voorhees J.J., Elder J.T., Krueger G.G., Bowcock A.M., Abecasis G.R.; Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, no. 2, pp. 199-204.
40. Nair R.P., Guo S.W., Jenisch S., Henseler T., Lange E.M., Terhune M., Westphal E., Christophers E., Voorhees J.J., Elder J.T. Scanning chromosome 17 for psoriasis susceptibility: lack of evidence for a distal 17q locus. *Hum. Hered.*, 1995, vol. 45, no. 4, pp. 219-230.
41. Nair R.P., Ruether A., Stuart P.E., Jenisch S., Tejasvi T., Hiremagalore R., Schreiber S., Kabelitz D., Lim H.W., Voorhees J.J., Christophers E., Elder J.T., Weichenthal M. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2008, vol. 128, no. 7, pp. 1653-1661.
42. Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Zabłotna M., Gleń J., Rebała K., Roszkiewicz J. Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br. J. Dermatol.*, 2007, vol. 157, no. 1, pp. 165-167.
43. Nishibu A., Oyama N., Nakamura K., Kaneko F. Lack of association of TNF-238A and -308A in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J. Dermatol. Sci.*, 2002, vol. 29, no. 3, pp. 181-184.
44. Nograles K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2009, vol. 5, no. 2, pp. 83-91.
45. O'Rielly D.D., Rahman P. Where do we stand with the genetics of psoriatic arthritis? *Curr Rheumatol Rep.*, 2010, vol. 12, no. 4, pp. 300-308.
46. Rahman P., Elder J.T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 2005, vol. 64, suppl 2, pp. 37-39, disc. pp. 40-41.
47. Rahman P., Inman R.D., Maksymowych W.P., Reeve J.P., Peddle L., Gladman D.D. Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2009, vol. 36, no. 1, pp. 137-140.
48. Rahman P., Siannis F., Butt C., Farewell V., Peddle L., Pellett F., Gladman D. TNF α polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, vol. 65, no. 7, pp. 919-923.

49. Rahman P., Snelgrove T., Peddle L., Siannis F., Farewell V., Schentag C., Gladman D. A variant of the IL4 150V single-nucleotide polymorphism is associated with erosive joint disease in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, vol. 58, no. 7, pp. 2207-2208.
50. Rahman P., Sun S., Peddle L., Snelgrove T., Melay W., Greenwood C., Gladman D. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006, vol. 54, no. 7, pp. 2321-2325.
51. Ravindran J.S., Owen P., Lagan A., Lewis J., Korendowych E., Welsh K., McHugh N. Interleukin 1alpha, interleukin 1beta and interleukin 1 receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, vol. 43, no. 1, pp. 22-26.
52. Reich K., Hüffmeier U., König I.R., Lascorz J., Lohmann J., Wendler J., Traupe H., Mössner R., Reis A., Burkhardt H. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.*, 2007, vol. 56, no. 6, pp. 2056-2064.
53. Reich K., Mössner R., König I.R., Westphal G., Ziegler A., Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J. Invest Dermatol.*, 2002, vol. 118, no. 1, pp. 155-163.
54. Seitz M., Wirthmüller U., Möller B., Villiger P.M. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, vol. 46, no. 1, pp. 93-96.
55. Settin A.A., Hassan H.A., El-Baz R.A., Hassan T.A. Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile delta of Egypt. *Indian J. Dermatol.*, 2011, vol. 56, no. 3, pp. 272-277.
56. Smith R.L., Eyre S., Warren R.B., Young H.S., Griffiths C.E., Worthington J. No association between polymorphisms in the interleukin-15 gene and early-onset psoriasis in a UK cohort suggests heterogeneity for this susceptibility locus identified in Chinese psoriasis patients. *J. Invest Dermatol.*, 2008, vol. 128, no. 12, pp. 2904-2905.
57. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Freidin M.B., Tyutina O.S. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in children from the Krasnoyarsk region, West Siberia. *Int. J. of Circumpolar Health*, 2013, vol. 72, suppl.1, pp. 554-560.
58. Tsoi L.C., Spain S.L., Knight J., Ellinghaus E., Stuart P.E., Capon F., Ding J., Li Y., Tejasvi T., Gudjonsson J.E., Kang H.M., Allen M.H., McManus R., Novelli G., Samuelsson L., Schalkwijk J., Ståhle M., Burden A.D., Smith C.H., Cork M.J., Estivill X., Bowcock A.M., Krueger G.G., Weger W., Worthington J., Tazi-Ahnini R., Nestle F.O., Hayday A., Hoffmann P., Winkelmann J., Wijmenga C., Langford C., Edkins S., Andrews R., Blackburn H., Strange A., Band G., Pearson R.D., Vukcevic D., Spencer C.C., Deloukas P., Mrowietz U., Schreiber S., Weidinger S., Koks S., Kingo K., Esko T., Metspalu A., Lim H.W., Voorhees J.J., Weichenthal M., Wichmann H.E., Chandran V., Rosen C.F., Rahman P., Gladman D.D., Griffiths C.E., Reis A., Kere J.; Collaborative Association Study of Psoriasis (CASP); Genetic Analysis of Psoriasis Consortium; Psoriasis Association Genetics Extension; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Nair R.P., Franke A., Barker J.N., Abecasis G.R., Elder J.T., Trembath R.C. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat. Genet.*, 2012, vol. 44, no. 12, pp. 1341-1348.
59. Tsunemi Y., Nishibu A., Saeki H., Oyama N., Nakamura K., Kishimoto M., Mitsui H., Tada Y., Torii H., Komine M., Asahina A., Kaneko F., Tamaki K. Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -308 and -238 of the tumor necrosis factor alpha gene and psoriasis vulgaris in Japanese patients. *Dermatology*, 2003, vol. 207, no. 4, pp. 371-374.
60. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.*, 2007. Vol. 25, no. 6, pp. 563-567.
61. Warren R.B., Smith R.L., Flynn E., Bowes J. UKRAG Consortium, Eyre S., Worthington J., Barton A., Griffiths C.E. A systematic investigation of confirmed autoimmune loci in early-onset psoriasis reveals an association with IL2/IL21. *Br. J. Dermatol.*, 2011, vol. 164, no. 3, pp. 660-664.
62. Weidinger S., Willis-Owen S.A., Kamatani Y., Baurecht H., Morar N., Liang L., Edser P., Street T., Rodriguez E., O'regan G.M., Beattie P., Fölster-Holst R., Franke A., Novak N., Fahy C.M., Winge M.C., Kabesch M., Illig T., Heath S., Söderhäll C., Melén E., Pershagen G., Kere J., Bradley M., Lieden A., Nordenskjöld M., Harper J.I., Irwin McLean W.H., Brown S.J., Cookson W.O., Mark Lathrop G., Irvine A.D., Moffatt M.F. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet.*, 2013. [Epub ahead of print]
63. Yang Q., Liu H., Qu L., Fu X., Yu Y., Yu G., Tian H., Yu Y., Sun D., Peng J., Bao F., Yuan C., Lu N., Li J., Zhang Y., Zhang F. Investigation of 20 non-HLA (human leucocyte antigen) psoriasis susceptibility loci in Chinese patients with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.*, 2013, vol. 168, no. 5, pp. 1060-1065.
64. Zhang X.J., Yan K.L., Wang Z.M., Yang S., Zhang G.L., Fan X., Xiao F.L., Gao M., Cui Y., Wang P.G., Sun L.D., Zhang K.Y., Wang B., Wang D.Z., Xu S.J., Huang W., Liu J.J. Polymorphisms in interleukin-15 gene on chromosome 4q31.2 are associated with psoriasis vulgaris in Chinese population. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, vol. 127, no. 11, pp. 2544-2551.
65. Zhu K.J., Zhu C.Y., Shi G., Fan Y.M. Meta-analysis of IL-12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2013, vol. 33, no. 7, pp. 1785-1790.