

ОЦЕНКА РОЛИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ И ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Л.Р. Гусарук^{1*}, И.И. Павлюченко¹, М.И. Глузмин², А.А. Хотко², Я.В. Клименко¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

² ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

THE ROLE OF POLYMORPHIC LOCI OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY INTERLEUKINS IN PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

L.R. Gusaruk^{1*}, I.I. Pavlyuchenko¹, M.I. Gluzmin², A.A. Khotko², Ya.V. Klimenko¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Clinical Dermatovenerological Dispensary, Krasnodar, Russia

*E-mail: gusarukl@mail.ru

Аннотация

Псориаз относится к группе заболеваний мультифакторной природы, обусловленных взаимодействием генетических и средовых факторов. Сегодня псориаз расценивается как аутоиммунное заболевание, однако этиология и патогенетические механизмы его развития и течения до конца не ясны. Поиск псориаз-ассоциированных молекулярно-генетических маркеров представляется крайне актуальным как для диагностики, так и для лечения. **Цель исследования** – сравнительный анализ особенностей полиморфных локусов про- и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – rs1800629 гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и rs1800896 гена ИЛ-10 у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. **Материалы и методы.** В исследование вошли 79 человек в возрасте от 18 до 70 лет, находящихся на стационарном лечении с диагнозом «псориаз»; из них 42 пациента с вульгарным псориазом (ВП) и 37 с псориатическим артритом (ПсА). Контрольную группу составили 47 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Изучали частоты генотипов и полиморфных аллелей генов ИЛ-10 и ФНО-α. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием геномной ДНК, выделенной из лимфоцитов крови. **Результаты.** Ассоциация полиморфизма rs1800896 гена ИЛ-10 с ВП и ПсА статистически не подтвердилась. Встречаемость минорного аллеля ФНО-α в группе пациентов с ПсА была выше по сравнению с контролем ($p < 0.01$, отношение шансов 3.583, 95%-ный доверительный интервал 1.76–10.30). Полученные результаты дают основание полагать, что генотипическая вовлеченность минорного аллеля rs1800629 ФНО-α у лиц с псориазом значительно повышает шансы развития осложненной его формы – псориатического артрита.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, гены цитокинов ИЛ-10, ФНО-α, генетический полиморфизм.

Abstract

Psoriasis belongs to a group of multifactorial nature diseases which are conditioned with interaction of genetic and environmental factors. Currently, the accepted point of view is that psoriasis is an autoimmune disease; however, in general, the etiology and pathogenetic mechanisms of its development and course remain not entirely clear. The search for psoriasis-associated molecular genetic markers seems extremely relevant for both diagnosis and treatment. **Purpose.** To compare characteristics of polymorphic loci of pro- and anti-inflammatory interleukins (IL) – rs1800629 of TNF-α gene and rs1800896 of IL-10 gene in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. **Materials and methods.** 79 hospitalized patients, aged 18–70, with psoriasis were enrolled in the trial. Among them, 42 had psoriasis vulgaris and 37 – psoriatic arthritis (PsA). 47 healthy donors, matched by the gender and age, were taken in the control group. The frequency of genotypes and polymorphic alleles of IL-10 and TNF-α genes was studied. Genotyping was performed with the real-time polymerase chain reaction using genomic DNA isolated from blood lymphocytes. **Results.** The association of rs1800896 polymorphism of IL-10 gene with psoriasis vulgaris and PsA was not statistically confirmed. The frequency of minor allele of TNF-α in patients with PsA was higher, if to compare to the control group ($p < 0.01$, odds ratio 3.583, 95% confidence interval 1.76–10.30). These findings allow to suggest that genotypic involvement of minor allele of rs1800629 TNF-α in patients with psoriasis significantly increases the risk of developing its complicated form – psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, cytokine genes IL-10, TNF-α, genetic polymorphism.

Ссылка для цитирования: Гусарук Л.Р., Павлюченко И.И., Глузмин М.И., Хотко А.А., Клименко Я.В. Оценка роли полиморфных локусов про- и противовоспалительных интерлейкинов при псориазе и псориатическом артрите. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2026; 2: 62–67.

В структуре хронических дерматозов, часто рецидивирующих и ухудшающих качество жизни пациента, псориаз занимает одно из лидирующих мест. Частота встречаемости псориаза в популяциях стран мира составляет 2–3%. [1].

В Российской Федерации показатель распространенности заболевания достиг 242.4 случая на 100 тыс. населения [2]. В возрасте от 18 лет и старше доля псориаза среди кожных заболеваний составляет 6% [3].

Диагностика псориаза осложнена его различными клиническими проявлениями, этот клинический диагноз основывается на морфологических данных и внешних проявлениях [4].

Наряду с генами PSOR, являющимися общепринятыми факторами риска развития псориаза, в последние годы все чаще рассматривают гены, также способные оказывать влияние на характер проявления и течения заболевания. Исследования последних лет направлены на поиск генетических и биологических маркеров псориаза и его клинических форм. Данные о роли полиморфных вариантов ассоциированных генов нередко носят противоречивый характер.

Н. Kumar и соавт. исследовали полиморфизм C677T rs1801133 гена метилентгидрофолатредуктазы в китайской популяции Хан. Анализ ДНК 94 человек, из которых у 44 был диагностирован псориаз, позволил авторам сделать вывод, что данный полиморфизм не имеет связи с псориазом в изучаемой популяции [5]. G.B. Huraib и соавт. оценивали встречаемость этого же полиморфизма у 106 пациентов и обнаружили значительное снижение частот генотипа CC по сравнению с TT и CT, на основании чего был сделан вывод, что полиморфизм C677T гена метилентгидрофолатредуктазы увеличивает риск псориаза у пациентов саудовской популяции [6]. Е.А. Климов и соавт. не выявили значимых ассоциаций полиморфизмов NOS3 (rs2070744) и NOS2 (rs2779249) генов NO-синтаз при псориазе [7].

По данным Н. Wang и соавт., иммунные и воспалительные реакции в кератиноцитах достаточно активны, а высокая экспрессия CXCL9 и SPRR1B а также TGM6 и S100A9 рассматривается как фактор риска при псориазе [8].

Иммунологические и генетические исследования доказали наличие признаков воспалительного и окислительного стресса у пациентов с псориазом: повышенные триглицериды, липопротеины с низкой плотностью, С-реактивный белок и, как следствие, повышение в этой группе распространенности сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с контрольной [9–11]. Обострение псориаза может привести к системному воспалению и появлению сердечно-сосудистой коморбидности [12].

Чрезмерная активация клеток адаптивной иммунной системы занимает центральное место в патогенезе псориаза. От степени иммунологических нарушений, межклеточных взаимодействий зависят тяжесть течения и исход заболевания [13]. Псориаз рассматривается как иммуновоспалительное заболевание, в основе которого лежит активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов и NKT-клеток. На основании динамических наблюдений за состоянием кожи на фоне проводимой терапии авторы пришли к выводу о необходимости совместно с контролем клинических показателей у пациентов с тяжелой формой псориаза проводить оценку иммунного статуса в динамике, в том числе и генетических исследований, на предмет выявления проблемных полиморфных форм компонентов иммунной системы [14].

В ряде исследований показана определенная связь различных факторов защитно-адаптационных систем в развитии некоторых мультифакториальных заболеваний [15]. Исследование уровня матриксных металлопротеиназ (MMP-9) в сыворотке и ассоциаций трех однонуклеотидных полиморфизмов MMP-9 (RS3918242, RS3918254 и RS4810482) с псориазом в китайской популяции Хан показало, что несмотря на более высокий уровень MMP-9 в сыворотке у пациентов с псориазом, три однонуклеотидных полиморфизма (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) не были значимо

связаны с восприимчивостью к данному заболеванию [16]. С риском псориаза не выявлена ассоциация полиморфизмов интерлейкина (ИЛ) 1RN VNTR и ИЛ-10 SNPS1800896, RS3021097 и RS1800872 [17]. Со снижением риска псориаза связана комбинация двух SNP: ИЛ-10 (RS1554286) и ИЛ-20 (RS1518108). Эти результаты показывают, что генетические варианты иммуномодулирующих генов ИЛ-10 и ИЛ-20 могут оказывать защитный эффект у европейцев [18].

Наиболее часто встречающейся клинической формой псориаза является вульгарная, характеризующаяся появлением на коже папул и бляшек, покрытых чешуйками. Согласно данным Международной организации псориаза, у 15–30% больных с диагнозом псориаза регистрируется псориагический артрит – хроническая иммуно-опосредованная артропатия мелких и/или крупных суставов, в том числе позвоночника, илеосакрального сочленения. В дальнейшем наблюдаются узурации, анкилоз суставов, приводящие к инвалидизации и повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. А.А. Барило и соавт. изучали распределение генотипов полиморфных вариантов C-590T (rs2243250) промоторного региона гена ИЛ-4 у больных псориазом и псориагическим артритом. У больных псориазом носителей генотипа CC ИЛ-4 (rs 2243250), значение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) было статистически значимо ниже относительно носителей генотипов CT и TT. Отмечена возможная ассоциация носительства генотипов CT и TT при псориагическом артрите с псориазом ногтей в сравнении с генотипом CC [19].

По мнению ряда авторов, точные механизмы, лежащие в основе патогенеза псориагического артрита, которые включают в себя наследственные факторы, факторы окружающей среды и иммуно-опосредованный комплекс воспаления, изучены плохо. Существует твердая потребность в исследованиях ассоциации по всему геному пациентов с псориазом, выявлении генетических различий между чисто кожным псориазом и псориагическим артритом [20, 21].

Известно, что про- и противовоспалительные цитокины, помимо основных регуляторных функций, играют важную роль в развитии патологических метаболических сдвигов при их неадекватном образовании при различных заболеваниях, прежде всего в развитии воспаления и окислительного стресса, результатом чего является повреждение различных биомолекул организма активными формами кислорода, в т.ч. и повреждение ДНК [22]. Проявления и тяжесть течения псориаза зависят от уровня синтеза различных факторов защитно-адаптационных систем и тесно связаны с окислительными сдвигами в организме, проявляющимися активацией процессов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов при нарушении баланса про-/противовоспалительных цитокинов, про-/антиоксидантных факторов, которые могут иметь и генетическую обусловленность, связанную с полиморфизмом генов [23].

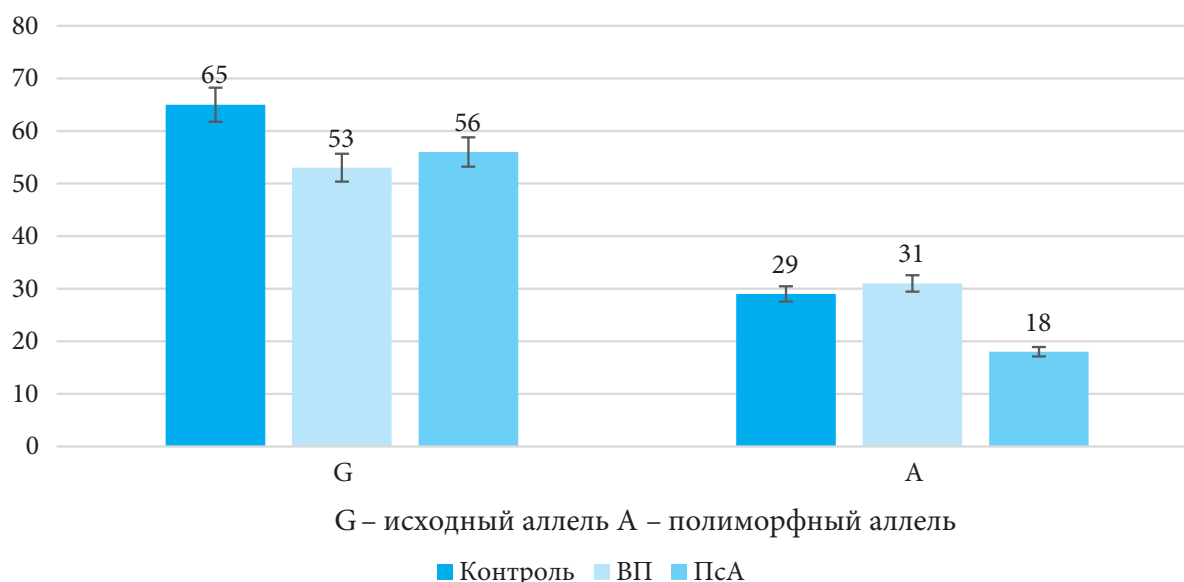
Клиническая гетерогенность субфенотипов псориаза является следствием его генетической неоднородности. Поиск кандидатных генетических маркеров, ассоциированных с заболеванием, будет способствовать не только расширению представлений об этиологии заболевания и молекулярных механизмах его патогенеза, но также разработке оптимальных методов прогнозирования, ранней диагностики и эффективных способов терапии, в том числе персонализированной фармакотерапии, и, как следствие, длительной ремиссии заболевания.

Цель исследования – сравнительный анализ особенностей полиморфных локусов про- и противовоспалительных ИЛ – rs1800629 гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)

Таблица 1

Показатели соотношения генотипов гена ИЛ-10 в контроле, при вульгарном псориазе и псориатическом артрите

Генотип ИЛ-10	Контроль		ВП		Показатели попарного сравнения К-ВП	ПсА		Показатели попарного сравнения К-ПсА
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	
GG	23	49	18	42.8	$\chi^2_{\text{набл}} 0.776$ $\chi^2_{\text{крит}} 5.991$ $p > 0.05$ $p = 0.679$	22	59.5	$\chi^2_{\text{набл}} 0.926$ $\chi^2_{\text{крит}} 5.991$ $p > 0.05$ $p = 0.630$
GA	19	40	17	40.5		12	32.4	
AA	5	11	7	16.7		3	8.1	
χ^2_{HWE}	$\chi^2 = 0.1296$ $p > 0.7$		$\chi^2 = 0.7192$ $p > 0.4$			$\chi^2 = 0.5244$ $p > 0.4$		



Примечание. Показатели попарного сравнения: К-ВП: $\chi^2_{\text{наблюдаемое}} 0.728$, $\chi^2_{\text{критическое}} 3.841$; $p > 0.05$, $p = 0.394$; ОШ = 1.311 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0.703–2.444); К-ПсА: $\chi^2_{\text{наблюдаемое}} 0.875$, $\chi^2_{\text{критическое}} 3.841$; $p > 0.05$, $p = 0.350$; ОШ 0.720 (ДИ 95% 0.362–1.434).

Рис. 1. Частота встречаемости аллелей гена ИЛ-10 в контроле, при вульгарном псориазе и псориатическом артрите, абс.

и rs1800896 гена ИЛ-10 у пациентов с псориазом и псориатическим артритом.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 79 человек, находящихся на стационарном лечении с диагнозом «псориаз» в Кожно-венерологическом диспансере Минздрава Краснодарского края в возрасте от 18 до 70 лет. Из них 42 пациента – с псориазом и 37 – с псориазом, осложненным псориатическим артритом. Диагноз устанавливали на основе оценок общего дерматологического статуса, кожного патологического процесса с учетом данных клинического, лабораторного и инструментального обследований. Для оценки тяжести заболевания использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Оценку проявления суставного синдрома основывали на клинических и лабораторных критериях. Контрольную группу составили 47 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Критерии включения в исследование: подтверждение диагноза, отсутствие хромосомной патологии, подписанное информированное согласие на проведение исследования. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность, психические заболевания, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации. От всех участников исследования было получено добровольное письменное информированное согласие, подписанное после разъяснения характера проводимого исследования.

Молекулярно-генетический анализ проводился на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований Ку-

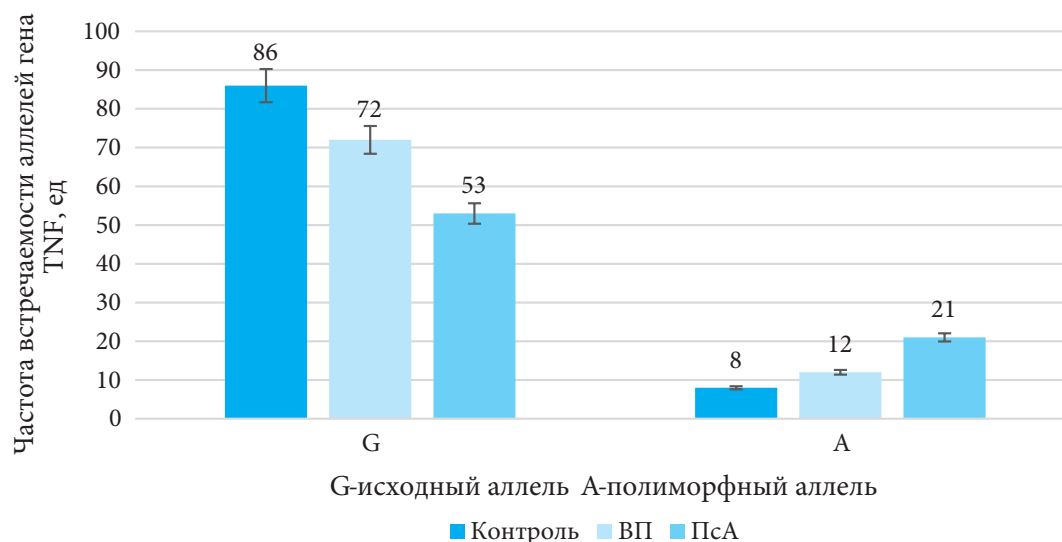
банского государственного медицинского университета. Объектом изучения служила геномная ДНК, выделенная из периферической венозной крови больных и здоровых лиц; процедуру выделения геномной ДНК проводили адсорбционным методом, генотипирование полиморфных вариантов изучаемых генов – методом ПЦР в режиме реального времени с использованием TagMan-зондов и праймеров (компания «Синтол», Россия) на приборе Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Германия).

Полиморфизм rs1800896 1082 G > A в гене ИЛ-10 является однонуклеотидным, при котором происходит замена нуклеотида гуанина (G-дикий, исходный тип) на аденин (A-полиморфный, минорный аллель) [24]. Полиморфизм rs1800629 гена ФНО- α представляет собой SNP, при котором происходит замена гуанина (G-дикий тип) на аденин (A-полиморфный, минорный аллель) в позиции 308G > A [25]. Оба гена не являются синонимическими, так как локализованы в промоторной области. Соответствие выборки распределению Харди – Вайнберга определяли на online-калькуляторе [26]. При сравнении распределения частот генотипов и аллелей в исследуемых выборках использовали критерий χ^2 . Оценку ассоциации генетических маркеров с развитием изучаемых заболеваний устанавливали с помощью определения отношения шансов (ОШ) и силы факторной связи. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием программы StatPro.

Таблица 2

Показатели соотношения генотипов гена ФНО-α в контроле, при вульгарном псориазе и псориатическом артрите

Генотип гена ФНО-α	Контроль		ВП		Показатели попарного сравнения К-ВП	ПсА		Показатели попарного сравнения К-ПсА
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	
GG	40	85	31	74	$\chi^2_{\text{набл}} 1.866$ $\chi^2_{\text{крит}} 5.991$ $p > 0.05$ $p = 0.394$	22	73	$\chi^2_{\text{набл}} 7.411$ $\chi^2_{\text{крит}} 5.99$ $p < 0.05$ $p = 0.025$
GA	6	13	10	23.8		11	17	
AA	1	2	1	2		4	10	
χ^2_{HWE}	1.5267	$p = 0.22$	0.0324	$p > 0.80$		1.8080	$p = 0.18$	



Примечание. Показатели попарного сравнения: К-ВП: $\chi^2_{\text{наблюдаемое}} 1.483$, $\chi^2_{\text{критическое}} 3.841$; $p > 0.05$, $p = 0.224$; ОШ 1.792 (95% ДИ 0.694–4.623); К-ПсА: $\chi^2_{\text{наблюдаемое}} 8.844$, $\chi^2_{\text{критическое}} 6.635$; $p > 0.01$, $p = 0.003$; ОШ 3.583 (95% ДИ 1.76–10.30).

Рис. 2. Частота встречаемости аллелей гена ФНО-α в контроле, при вульгарном псориазе и псориатическом артрите

Проведенное исследование одобрено независимым этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России, протокол № 111 от 14 сентября 2022 г.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования встречаемости генотипов гена ИЛ-10 представлены в табл. 1. Распределение частот аллелей и генотипов во всех группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Гомозиготы по дикому аллелю GG гена ИЛ-10 выявлены у 49% лиц контрольной группы, у 42.8% лиц с ВП и у 59.5% при ПсА. Гетерозиготы GA встречались у 40% в контрольной группе и при ВП и у 32.4% при ПсА. Гомозиготность по минорному аллелю AA имели 11% здоровых респондентов, 16.7% пациентов с ВП и 8.1% с ПсА. Значения частот генотипов в контрольной выборке и среди пациентов с ВП и ПсА статистически не отличались ($p > 0.05$).

Частота аллеля дикого типа G в контроле составила 0.69, при ВП – 0.63, при ПсА – 0.76; минорного аллеля A в контроле – 0.31, при ВП – 0.37 и при ПсА – 0.24. На рисунке 1 представлены абсолютные значения встречаемости аллелей в соответствующих группах. Попарные сравнения аллелей в группах К-ВП и К-ПсА показали отсутствие статистически значимых отличий. Отношения шансов свидетельствуют, что связь между факторным и результативным признаками не значима.

Сопоставление характера распределения генотипов гена ФНО-α показало, что все три группы находят-

ся в равновесии Харди – Вайнберга (табл. 2). Частота встречаемости гомозигот дикого типа GG по трем группам (контролю, ВП и ПсА) составила 85, 74 и 73% соответственно. Соотношение гетерозигот GA составило: в контроле – 13%, при ВП – 23.8%, при ПсА – 17%. Хотя частота гетерозигот при ВП в 1.85 раз больше, чем в контроле, эти отличия статистически не подтвердились ($p > 0.05$). Гомозиготный по минорному аллелю генотип AA статистически чаще встречается при ПсА. В этой группе количество индивидуумов с данным генотипом составляет 10%, а в контрольной группе и при ВП – по 2% соответственно ($p < 0.05$).

Относительные значения частот дикого и минорного аллелей гена ФНО-α были следующими: G – 0.92, A – 0.08 – в контроле; G – 0.86, A – 0.14 – при ВП; G – 0.72, A – 0.28 – при ПсА. Показатели абсолютных значений встречаемости аллелей в соответствующих группах представлены на рис. 2.

Сопоставление пациентов контрольной группы и пациентов с ВП показало, что тенденция к увеличению встречаемости минорного аллеля A при ВП прослеживается, но нуждается в дальнейшем уточнении (ОШ 1.79, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0.70–4.62, $p > 0.05$). При ПсА встречаемость полиморфного аллеля ФНО-α значимо выше по сравнению с контролем ($p < 0.01$), о чем свидетельствует сильная положительная (ОШ 3.583) и статистически значимая (95% ДИ 1.76–10.30) связь между признаками.

Обсуждение

Проведенное исследование показало наличие ассоциации полиморфизма rs1800629 ФНО-α с ПсА. Это означает, что у лиц – носителей генотипа с полиморфным аллелем rs1800629 ФНО-α шансы развития ПсА увеличиваются в среднем в 3.5 раза. Как было отмечено выше, данный полиморфный вариант, локализуясь в промоторной области, является регуляторным, влияя на уровень экспрессии гена. В классической работе A.G. Wilson и соавт, выполненной на В-моноцитарных клеточных линиях, продемонстрировано, что промотор с аллелем -308A дает двукратное увеличение активности репортер-гена по сравнению с -308G. Данная регуляция осуществляется путем слияния сайтов связывания транскрипционных факторов [27]. Полученные в исследовании результаты можно объяснить тем, что на фоне повышения транскрипционной активности ФНО-α увеличивается и выработка цитокина ФНО, стимулируются иммунные ответы на триггерные факторы заболевания, усиливая воспалительный процесс не только в кожных покровах, но и в суставах, что также способствует разрушению хрящевой ткани, характерному для ПсА. Кроме того, эти результаты подтверждают тот факт, что в патогенезе псориаза и псориатического артрита участвуют не только генетические, но и эпигенетические факторы, которые модулируют экспрессию и активность цитокиновых генов.

Для изучаемой выборки ассоциация полиморфизма rs1800896 гена ИЛ-10 пациентов с ВП и ПсА не установлена. Возможно, роль этого полиморфного варианта нивелировалась другими факторами и путями воспалительного ответа. ИЛ-10 относят к противовоспалительным цитокинам, которые имеют тенденцию снижать чрезмерную иммунную реакцию [28]. Повышение генетически обусловленной транскрипционной активности rs1800629 ФНО-α может стать причиной дисбаланса в системе цитокиновой регуляции.

Различная степень вовлеченности полиморфизма rs1800629 ФНО-α в развитии ВП и ПсА может играть не только дифференцирующую роль при этих связанных, но отличающихся по механизму заболеваний, но и служить прогностическим маркером характера течения псориаза. Тем не менее ПсА с различными клиническими проявлениями нередко бывает трудно отличить от других артропатий. В решении этой проблемы может помочь анализ дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе исследование уровней ФНО-α, ИЛ-10 и полиморфизма их кодирующих генов.

Биологические модуляторы, блокирующие передачу сигналов, часто используются в направленной терапии псориаза [4]. ФНО-α признан одним из ключевых медиаторов воспаления и его блокаторы используются в терапии аутоиммунных заболеваний, поэтому нельзя не учитывать возможную роль данного полиморфизма как мишени для лекарственной терапии. Так, у пациентов с генотипической вовлеченностью такого полиморфизма может отличаться ответная реакция на терапию ингибиторами ФНО-α, такими как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и др., с различной дозозависимой реакцией.

Вышеперечисленное обуславливает необходимость разработки персонализированных подходов к лечению пациентов с ВП и ПсА с учетом их генетических особенностей.

Выводы

По результатам проведенного исследования сформулированы следующие заключения:

1. В группах пациентов с ВП и ПсА частота встречаемости полиморфного аллеля rs1800896 гена ИЛ-10 не отличается от таковой у лиц контрольной группы.
2. Среди больных ВП встречаемость полиморфного варианта аллеля rs1800629 ФНО-α сопоставима с контрольными значениями.
3. Генотипическая вовлеченность минорного аллеля rs1800629 ФНО-α повышает шансы развития ПсА в 3.5 раза.
4. Носительство минорного аллеля rs1800629 ФНО-α дает основание для возможного использования его в качестве прогностического молекулярно-генетического маркера, увеличивающего шансы развития псориатического артрита.

Литература

1. Тухбатуллина Р.Г. и др. Некоторые аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза // Тенденции развития науки и образования. – 2019. – № 49-10. – С. 59–63. [Tahbatullina R.G. et al. Some aspects of the use of genetically engineered biological drugs for the treatment of psoriasis // Trends in the development of science and education. – 2019. – No. 49-10. – P. 59–63. In Russian]. DOI: 10.18411/lj-04-2019-211.
2. Кубанов А.А. и др. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – № 5. – С. 7–18. [Kubanov A.A. et al. Epidemiology of psoriasis among the population over working age and the volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019 // Bulletin of Dermatology I Venereology. – 2020. – V. 96. – No. 5. – P. 7–18. In Russian]. DOI: 10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18.
3. Кубанова А.А. и др. Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 г. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в 2017 г. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 5. – С. 9–25. [Kubanova A.A. et al. Main tasks of development of dermatovenerological care to the population of the Russian Federation for the period until 2024. Results of the activities of medical organizations in providing dermatovenerological care to the population of the Russian Federation in 2017 // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2018. – V. 94. – No. 5. – P. 9–25. In Russian]. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-9-25.
4. Мельниченко О.О. и др. Основные генетические и биологические маркеры псориаза // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 8. – С. 672–675. [Melnichenko O.O. et al. Main genetic and biological markers of psoriasis // Consilium Medicum. – 2021. – V. 23. – No. 8. – P. 672–675. In Russian]. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201188.
5. Kumar H. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in psoriasis in chinese han population // European Journal of Pharmaceutical and

- Medical Research. – 2019. – V. 6-5. – P. 104–109. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:212442826>.
6. Huraib G.B. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism as risk factor for psoriasis in Saudis // *Biomarker Insights*. – 2019. – V. 14. – 1177271919830973. DOI: 10.1177/1177271919830973.
 7. Климов Е.А. и др. Оценка роли полиморфных вариантов генов NO-синтаз в патогенезе псориаза // *Молекулярная медицина*. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 62–64. [Klimov E.A. et al. Assessment of the role of polymorphic variants of NO-synthase genes in the pathogenesis of psoriasis // *Molecular Medicine*. – 2018. – V. 16. – No. 4. – P. 62–64. In Russian]. DOI: 10.29296/24999490-2018-04-11.
 8. Wang H. et al. Network analysis of potential risk genes for psoriasis // *Hereditas*. – 2021. – V. 158. – No. 1. – P. 21–29. DOI: 10.1186/s41065-021-00186-w.
 9. Griffiths C.E.M. et al. Barker JNWN. Psoriasis // *Lancet*. – 2021. – V. 397. – P. 1301–1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
 10. Kamiya K. et al. Risk factors for the development of psoriasis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V. 20. – No. 18. – P. 43–47. DOI: 10.3390/ijms20184347.
 11. Blauvelt A. et al. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis // *Clinical Reviews Allergy and Immunology*. – 2018. – V. 55. – No. 3. – P. 379–390. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3.
 12. Kaur S. et al. Psoriasis and cardiovascular risk-do promising new biomarkers have clinical impact? // *Mediators of Inflammation*. – 2017. – No. 5. – P. 1–8. DOI: 10.1155/2017/7279818.
 13. Armstrong A.W. et al. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review // *JAMA*. – 2020. – V. 323. – No. 19. – P. 1945–1960. DOI: 10.1001/jama.2020.4006.
 14. Аликбаев Т.З. и др. Современные представления о патогенезе, клинике и течении тяжелого псориаза // *Проблемы медицинской микологии*. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 9–16. [Alikbaev T.Z. et al. Modern ideas about the pathogenesis, clinical picture and course of severe psoriasis // *Problems of Medical Mycology*. – 2021. – V. 23. – No. 4. – P. 9–16. In Russian]. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-4-9-16.
 15. Павлюченко И.И. и др. Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях: обсервационное исследование «случай – контроль» // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2024. – Т. 31. – № 6. – С. 28–39. [Pavlyuchenko I.I. et al. Polymorphism of genes for factors of antioxidant defense systems, biotransformation of xenobiotics and immune regulation in allergic diseases: observational case-control study // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. – 2024. – V. 31. – No. 6. – P. 28–39. In Russian]. DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-6-28-39.
 16. Liang J. et al. MMP-9 gene polymorphisms (rs3918242, rs3918254 and rs4810482) and the risk of psoriasis vulgaris: No evidence for associations in a Chinese Han population // *Immunology Letters*. – 2015. – V. 168. – No. 2. – P. 343–348. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.11.003.
 17. Qiao J. et al. Lack of association of the IL-1RN and IL-10 polymorphisms with risk of psoriasis: a meta-analysis // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2019. – V. 7. – No. 1. – P. e00512. DOI: 10.1002/mgg3.512 PMC6382441.
 18. Galimova E. et al. Interleukin-10 family cytokines pathway: genetic variants and psoriasis // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – V. 176. – No. 6. – P. 1577–1587. DOI: 10.1111/bjd.15363.
 19. Барило А.А. и др. Частота распределения генотипов полиморфизма IL 4 (rs 2243250) при псориазе и псориатическом артрите // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. – 2019. – Т. 23. – № 1. – С. 75–80. [Barilo A.A. et al. Frequency distribution of IL 4 polymorphism genotypes (rs 2243250) in psoriasis and psoriatic arthritis // *Vavilov Journal of Genetics and Selection*. – 2019. – V. 23. – No. 1. – P. 75–80. In Russian]. DOI: 10.18699/VJ19.464.
 20. Veale D.J. et al. The pathogenesis of psoriatic arthritis // *Lancet*. – 2018. – V. 391. – No. 10136. – P. 2273–2284. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4.
 21. O'Rielly D.D. et al. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis // *Journal of Rheumatology*. – 2019. – V. 46. – No. 95. – P. 46–50. DOI: 10.3899/jrheum.190119.
 22. Текуцкая Е.Е. и др. Структурные повреждения ДНК лимфоцитов при воздействии неионизирующего микроволнового излучения в среде с модифицированным изотопным составом // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2025. – Т. 59. – № 4. – С. 74–82. [Tekutskaya E.E. et al. Structural damage to the DNA of lymphocytes when exposed to non-ionizing microwave radiation in an environment with a modified isotopic composition // *Aerospace and Environmental Medicine*. – 2025. – V. 59. – No. 4. – P. 74–82. In Russian]. DOI: 10.21687/0233-528X-2025-59-4-74-82.
 23. Мельникова В.Ю. и др. Современные представления о патогенезе псориаза // *Innova*. – 2025. – Т. 11. – № 2. – С. 24–29. [Melnikova V.Yu. et al. Modern ideas about the pathogenesis of psoriasis // *Innova*. – 2025. – Т. 11. – No. 2. – P. 24–29. In Russian].
 24. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. dbSNP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800896>.
 25. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. dbSNP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800629>.
 26. Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator. <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.
 27. Wilson A.G. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 1997. – V. 94. – No. 7. – P. 3195–3199. DOI: 10.1073/pnas.94.7.3195. PMC20345.
 28. Соловьева А.С. др. Цитокиновый баланс как диагностический маркер воспаления искусственных гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в эксперименте // *Медицинская иммунология*. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 91–100. [Solovyova A.S. et al. Cytokine balance as a diagnostic marker of inflammation of artificial purulent-inflammatory diseases of soft tissues in an experiment // *Medical Immunology*. – 2023. – V. 25. – No. 1. – P. 91–100. In Russian]. DOI: 10.15789/1563-0625-CBA-2304.