

УДК 616.517.8:616-092(571.17)

DOI: 10.14427/jipai.2023.4.95

Полиморфизм генов цитокинов и С-реактивного белка у пациентов с псориазом в Кемеровской области

Е.Л. Романова¹, А.В. Шабалдин¹, Е.Г. Белов³, Л.В. Стрига³, А.А. Яковлева¹, Е.А. Шевченко³,
Е.В. Шабалдина²

¹ Кемеровский государственный университет, Кемерово

² Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

³ Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер, Кемерово

Polymorphism of cytokine and C-reactive protein genes in patients with psoriasis in the Kemerovo region of Russia

E.L. Romanova¹, A.V. Shabaldin¹, E.G. Belov³, L.V. Striga³, A.A. Yakovleva¹, E.A. Shevchenko³,
E.V. Shabaldina²

¹ Kemerovo State University, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo

³ Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Kemerovo

Аннотация

Цель. Изучить ассоциации полиморфизмов генов интерлейкина (*IL*)-1*b* (rs16944), *IL*-6 (rs1554606), *IL*-8 (rs2227306), *IL*-10 (rs1800896), фактора некроза опухоли (*TNF*) α (rs361525), С-реактивного протеина (*CRP*) (rs1205) и их межгенных взаимодействий с риском развития псориаза у жителей Кемеровской области.

Материалы и методы. Обследовано 170 пациентов (102 мужчин и 68 женщин) с клинически установленным диагнозом: псориаз обыкновенный папулёзно-бляшечный. Средний возраст пациентов – 46,2±3,9 лет. У 165 пациентов (97%) отмечалась прогрессирующая стадия. Контрольная группа (n=155) включала условно-здоровых 98 мужчин и 57 женщин того же возрастного интервала. В качестве материала использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. Для оценки роли межгенных взаимодействий в развитии псориаза использовалась логистическая регрессия.

Заключение. У пациентов в Кемеровской области псориаз обыкновенный папулёзно-бляшечный ассоциирован с минорными гомозиготными генотипами полиморфных вариантов генов *TNF* α (rs361525), *IL*-1*b* (rs16944), *CRP* (rs1205). Минорный гомозиготный генотип *TNF* α (rs361525) имеет высокий показатель отношения шансов и является определяющим в развитии этой формы псориаза из всех исследованных генов. Мажорный аллель и генотип *IL*-10 (rs1800896) является модификатором заболевания и влияет на клиническое течение, в частности на развитие папулёзно-бляшечного воспаления на нижних и верхних конечностях пациентов.

Summary

Aim. To study the associations of polymorphisms of *IL*-1*b* (rs16944), *IL*-6 (rs1554606), *IL*-8 (rs2227306), *IL*-10 (rs1800896), *TNF* α (rs361525), *CRP* (rs1205) genes and their intergenic interactions with the risk of psoriasis development in Kemerovo region residents.

Materials and Methods. We examined 170 patients (102 men and 78 women) a clinically established diagnosis of vulgar psoriasis. The average age of patients was 46.2±3.9 years, 165 people (97%) had progressive stage psoriasis. The control group (n=155) included 98 healthy men and 57 women matched by age. Genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes by phenol-chloroform extraction according to the standard protocol was used as material. Logistic regression analysis was performed to assess the role of intergenic interactions in the development of psoriasis.

Conclusion. In patients of the Kemerovo region, vulgar psoriasis is associated with minor homozygous genotypes of polymorphic variants of *TNF* α (rs361525), *IL*-1*b* (rs16944), *CRP* (rs1205) genes. The minor homozygous *TNF* α (rs361525) genotype has a high odds ratio and is determinant in the development of this form of psoriasis among all genes studied. The major allele and *IL*-10 genotype (rs1800896) is a disease modifier and affects the clinical course, particularly the development of inflammatory plaques and papules on the lower and upper extremities of patients.

Ключевые слова

Псориаз, цитокины, С-реактивный белок, полиморфизм генов, межгенные взаимодействия.

Введение

Псориаз является классическим аутовоспалительным мультигенным заболеванием, широко распространённым во всём мире и поражающим около 2-3% населения планеты. С точки зрения патогенеза псориаз опосредуется Т17-хелперными лимфоцитами и дендритными клетками. Воспалительные миелоидные дендритные клетки выделяют интерлейкины 12 и 23 (IL-12 и IL-23), которые активируют синтез интерлейкина 17 (IL-17) соответствующими Т-хелперными лимфоцитами. Кроме того, IL-12 активирует Th1- и Th22-хелперные лимфоциты, вырабатывающие, в свою очередь, большое количество провоспалительных цитокинов IL-17, интерферон гамма (IFN- γ), фактор некроза опухоли (TNF) и IL-22. Эти цитокины опосредуют воздействие на кератиноциты, и участвуют в манифестации псориазического воспаления [1].

Данные, полученные в мета-анализах [2,3], и геномные исследования ассоциаций (GWAS) [4,5] показывают связь между генетическими полиморфизмами и распространённостью заболевания. Насчитывается более 30 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), вносящих свой вклад в риск развития псориаза. В частности установлены ассоциации псориаза с полиморфизмами: (SNP) rs2275913 в гене *IL-17A*, SNP rs3212227 в гене *IL-12B*, SNP rs1800872 в гене *IL-10* [6,7,8,9]; SNP rs763780 в *IL-17F* и rs4819554 в гене *IL-17RA* [10]; SNP в *IL36G* (rs28947206, rs28947207 и rs28947211) [11]; SNP в *IL-23* (rs11209026G> A) [1], *IL-12B* (rs3212227) и *IL-23R* (rs2201841); а также SNP -308G>A (rs1800629) и -238G>A (rs361525) гена *TNF* [12].

Однако, несмотря на важность оси IL-23/IL-17, в иммунопатогенезе псориаза наблюдается дисбаланс и других про- и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, и др. При хроническом воспалении увеличивается содержание С-реактивного белка. Дальнейшие исследования о влиянии полиморфизмов генов цитокинов и других маркеров воспаления, например CRP, позволят полностью понять их функциональные последствия и их точный вклад в развитие и течение заболевания.

Цель работы: изучить ассоциации полиморфизмов генов *IL-1b* (rs16944), *IL-6* (rs1554606), *IL-8* (rs2227306), *IL-10* (rs1800896), *TNF α* (rs361525), *CRP* (rs1205) и их межгенных взаимодействий с риском развития псориаза у жителей Кемеровской области.

Keywords

Psoriasis, cytokines, C-reactive protein, gene polymorphism, intergenic interactions.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 170 пациентов, находящихся на лечении в отделении Кузбасского клинического кожно-венерологического диспансера с клинически подтвержденным диагнозом: псориаз обыкновенный папулезно-бляшечный. Средний возраст пациентов составил 46,15+3,85 лет, из них – 102 мужчин и 68 женщин. У 165 пациентов наблюдалась прогрессирующая стадия; распространённый характер течения (с поражением кожи волосистой части головы, туловища и конечностей) отмечен у 155 пациентов; часто рецидивирующее течение выявлено у 29 пациентов; впервые выявленный псориаз – у 11 пациентов. Весенне-осенняя форма наблюдалась у 103 пациентов. У 37 пациентов выявлено поражение суставов.

Контрольная группа (n=155) была сформирована из условно-здоровых доноров того же возрастного интервала (средний возраст был равен 41,4+2,9 лет), с соответствующим соотношением мужчин и женщин (98 мужчин и 57 женщин). У всех участников эксперимента (основная группа – 170 человек и контрольная группа – 155 человек) было получено информированное согласие на проведение иммуногенетических исследований.

В качестве материала использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Выделение геномной ДНК производили методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. У всех участников исследования (опытная и контрольная группы) проводился забор крови из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Becton Dickinson Vacutainer, США). Далее кровь аликвотировали по 700 мкл в пробирки 1,5 мл типа «Эппендорф» (Axugen, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80°C до даты проведения исследования. Концентрацию выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop ND-2000C (Thermo, USA). Для анализа были отобраны полиморфные локусы генов, имеющие функциональную значимость и связанные с продукцией цитокинов и С-реактивного белка. Всего отобрано шесть полиморфных вариантов генов. Характеристика вариантов и распространённость минорных аллелей в популяциях ев-

ропеоидов, по данным The Genome Aggregation Database (gnomAD) [13], представлена в табл. 1.

Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) на детектирующем амплификаторе ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Life Technologies, США).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью программы SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>), по которой проводили проверку соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга и поиск ассоциаций однонуклеотидных вариантов с псориазом.

Для оценки межгенных взаимодействий в детерминировании псориаза использовалась логистическая регрессия. Зависимой переменной был факт наличия (1) или отсутствия (0) псориаза, независимыми переменными были аллели исследуемых генов. Для каждого аллеля был выставлен свой балл (0 – отсутствие аллеля, 1 – аллель присутствовал в гетерозиготе, 2 – аллель был в гомозиготе). Знак (– или +) перед переменной указывает на положительную или отрицательную связь. Положительная связь показывала, что генотип является предиктором псориаза, а отрицательная – что он является протектором. В то же время полученная при этом анализе логистическая функция с весовыми коэффициентами для каждого предиктора и протектора отражает взаимодействие и интегральное влияние сочетанных генотипов в реализации эффекта.

Эффективность логистической функции оценивалась по показателю площади под кривой (AUC) из ROC-анализа. Поиск логистических функций выполнен как для псориаза в целом, так и для его отдельных клинических проявлений (поражение конечностей, наличие псориатического артрита). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Достоверность полученных данных оценивалась посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%.

Результаты

На первом этапе исследования был проведен анализ соответствия распределений частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в изученных выборках. Данный анализ показал отсутствие значимых отклонений частот наблюдаемых генотипов от ожидаемых, рассчитанных по формуле:

$$a^2 + 2ab + b^2 = 1,$$

где: a^2 – доля гомозигот по одному из аллелей; a – частота этого аллеля; b^2 – доля гомозигот

по альтернативному аллелю; b – частота соответствующего аллеля; $2ab$ – доля гетерозигот.

Соответственно дальнейшее сравнение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов основной и контрольной групп было правомочно. При сравнении частот генотипов *IL1b* (rs16944) при различных вариантах наследования был выявлен ряд значимых ассоциаций, представленных в таблице 2. Как видно из таблицы, частота минорного генотипа А/А была значимо выше в основной группе по отношению к контрольной, для кодоминантного и рецессивного типов наследования. Кроме того, по минорному аллелю А значимо различались основная и контрольная группы.

Тем самым на этом этапе исследования было показано, что минорные аллель А и генотип А/А являются предикторами псориаза обыкновенного папулезно-бляшечного с величиной отношения шансов (OR) равной 3,51.

На следующем этапе при сравнении частот генотипов *TNFA* (rs361525) при различных вариантах наследования был выявлен ряд значимых ассоциаций, представленных в таблице 3. Как видно из таблицы, частоты минорного гомозиготного генотипа А/А и гетерозиготного генотипа G/A были значимо выше в основной группе по отношению к контрольной, для кодоминантного типа наследования.

За счёт этого были выявлены значимые различия для соотношений генотипов в основной и контрольной группах для всех остальных типов наследования. Это же касалось и соотношения аллелей в основной и контрольной группах. Соответственно минорный аллель с высокой частотой встречается в основной группе и связан с развитием псориаза обыкновенного папулезно-бляшечного с высоким отношением шансов. Так, для минорного гомозиготного генотипа OR достигал 46,64, а для гетерозиготного генотипа OR понижался до 5,51.

Для полиморфного варианта гена С-реактивного белка (*CRP*, rs1205) были выявлены положительные ассоциации гомозиготного минорного генотипа при кодоминантном типе наследования с псориазом обыкновенным папулезно-бляшечным (табл. 4). Этот генотип проявлял свои ассоциативные связи с псориазом и при рецессивном типе наследования. Показатель отношения шансов (OR) для этого минорного гомозиготного генотипа находился в пределах 2,17-2,53. Соответственно этот генотип также является предиктором данной фор-

Таблица 1. Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Ген	Название кодируемого белка	Полиморфный вариант	Хромосомная позиция	Частота минорного аллеля (MAF)
<i>IL1b</i>	интерлейкин-1β	rs16944	chr2:112837290	G=0,6577
<i>TNFa</i>	фактор некроза опухоли α	rs361525	chr6:31575324	A=0,04588
<i>IL10</i>	интерлейкин-10	rs1800896	chr1:206773552	C=0,4737
<i>IL8</i>	интерлейкин-8	rs2227306	chr4:73741338	T=0,4247
<i>IL6</i>	интерлейкин-6	rs1554606	chr7:22729088	T=0,5375
<i>CRP</i>	C-реактивный протеин	rs1205	chr1:159712443	T=0,3446

Таблица 2. Распределение частот генотипов *IL-1b* (rs16944) при различных вариантах наследования в основной и контрольной группах

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Основная группа	Отношение шансов OR (95% CI)	Уровень значимости (P)
Кодоминантная	G/G	57 (38%)	46 (29,7%)	1,00	0,0004*
	A/G	75 (50%)	58 (37,4%)	0,96 (0,57-1,61)	
	A/A	18 (12%)	51 (32,9%)	3,51 (1,81-6,81)*	
Доминантная	G/G	57 (38%)	46 (29,7%)	1,00	0,12
	A/G-A/A	93 (62%)	109 (70,3%)	1,45 (0,90-2,34)	
Рецессивная	G/G-A/G	132 (88%)	104 (67,1%)	1,00	<0,0001*
	A/A	18 (12%)	51 (32,9%)	3,60 (1,98-6,52)*	
Овердоминантная	G/G-A/A	75 (50%)	97 (62,6%)	1,00	0,027*
	A/G	75 (50%)	58 (37,4%)	0,60 (0,38-0,94)*	
Лог-аддитивная	–	–	–	1,72 (1,26-2,36)*	0,0005*

Примечание: * – значимые различия с указанием p

мы псориаза. Для обнаружения межаллельных взаимодействий, влияющих на формирование псориаза обыкновенного папулёзно-бляшечного, была проведена логистическая регрессия по всем аллелям исследуемых полиморфных вариантов генов. В результате логистической регрессии выявлен единственный статистически значимый аллель А *TNFa* (rs361525) из всех анализируемых полиморфизмов основной и контрольной групп.

Проведённое исследование показало предикторную значимость минорного аллеля А полиморфного варианта гена *TNFa* (rs361525), представленного в таблице 5.

Причём эти данные, в том числе свободный член логистической регрессии, могут быть использованы в логистическом уравнении расчёта риска формирования псориаза:

$$y = (\exp(z) / (1 + \exp(z))) * 100\%$$

где: y – вероятность риска формирования псориаза, а $z = 0,376 + 0,328 * X$, где X – баллы за аллель А *TNFa* (rs361525): 0 баллов – его отсутствие, 1 балл – наличие в гетерозиготе, 2 балла – наличие в гомозиготе.

Для данного уравнения был проведён ROC-анализ (рис. 1), который показал значимое отклонение площади под кривой (AUC) от равномерного распределения ($p < 0,01$), что указывает на возможность его использования для прогнозирования риска формирования псориаза. Специфичность данного уравнения составила 73% и чувствительность – 81%.

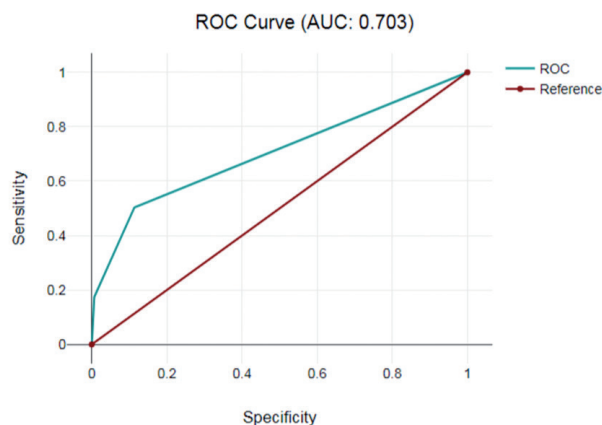


Рис. 1. ROC-анализ для логистического регрессионного уравнения с баллами для аллеля А *TNFa* (rs361525) основной и контрольной групп

Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

Таблица 3. Распределение частот генотипов *TNFA* (rs361525) при различных вариантах наследования в основной и контрольной группах

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Основная группа	Отношение шансов OR (95% CI)	Уровень значимости (p)
Кодоминантная	G/G	133 (88,7%)	77 (49,7%)	1,00	<0,0001*
	G/A	16 (10,7%)	51 (32,9%)	5,51 (2,94-10,32)*	
	A/A	1 (0,7%)	27 (17,4%)	46,64 (6,22- 349,65)*	
Доминантная	G/G	133 (88,7%)	77 (49,7%)	1,00	<0,0001*
	G/A-A/A	17 (11,3%)	78 (50,3%)	7,93 (4,37-14,37)*	
Рецессивная	G/G-G/A	149 (99,3%)	128 (82,6%)	1,00	<0,0001*
	A/A	1 (0,7%)	27 (17,4%)	31,43 (4,22-234,30)*	
Овердоминантная	G/G-A/A	134 (89,3%)	104 (67,1%)	1,00	<0,0001*
	G/A	16 (10,7%)	51 (32,9%)	4,11 (2,22-7,61)*	
Лог-аддитивная	–	–	–	5,87 (3,45-9,99)*	<0,0001*

Примечание: * – значимые различия с указанием p.

Таблица 4. Распределение частот генотипов *CRP* (rs1205) при различных вариантах наследования в основной и контрольной группах

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Основная группа	Отношение шансов OR (95% CI)	Уровень значимости (p)
Кодоминантная	C/C	58 (38,7%)	60 (38,7%)	1,00	0,0068*
	C/T	76 (50,7%)	59 (38,1%)	0,75 (0,46-1,23)	
	T/T	16 (10,7%)	36 (23,2%)	2,17 (1,09-4,34)*	
Доминантная	C/C	58 (38,7%)	60 (38,7%)	1,00	0,99
	C/T-T/T	92 (61,3%)	95 (61,3%)	1,00 (0,63-1,58)	
Рецессивная	C/C-C/T	134 (89,3%)	119 (76,8%)	1,00	0,0032*
	T/T	16 (10,7%)	36 (23,2%)	2,53 (1,34-4,80)*	
Овердоминантная	C/C-T/T	74 (49,3%)	96 (61,9%)	1,00	0,027*
	C/T	76 (50,7%)	59 (38,1%)	0,60 (0,38-0,94)*	
Лог-аддитивная	–	–	–	1,28 (0,93-1,76)	0,13

Примечание: * – значимые различия с указанием p.

Таблица 5. Результаты логистической регрессии по выявленным полиморфным вариантам генов цитокинов и С-реактивного белка у пациентов с псориазом

Предикторы	β	Std.Err. β	B	Std.Err. B	p
в основной и контрольной группах					
Свободный член			0,375766	0,030532	менее 0,000001*
<i>TNFA</i> (rs361525)*A	0,427841	0,051925	0,328384	0,039854	менее 0,000001*
Аллель A					
для эритемы нижних конечностей и её отсутствия при псориазе					
Свободный член			0,882576	0,027400	менее 0,000001*
<i>IL10</i> rs1800896*T	0,245104	0,073709	0,069129	0,020789	0,001079
для эритемы верхних конечностей и её отсутствия при псориазе					
Свободный член			1,005952	0,025132	менее 0,000001*
<i>IL10</i> rs1800896*C	-0,195308	0,074564	-0,058712	0,022415	0,009593

Примечание: β – коэффициент, отражающий относительное влияние фактора на зависимую переменную, B – коэффициент, показывающий его прогностическую значимость, Std.Err. – стандартная ошибка, p – уровень значимости. * – значимые различия с указанием p.

Далее, применяя данный подход, провели поиск взаимодействующих между собой предикторов и протекторов поражения кожи и суставов при псориазе. Применяя логистическую регрессию выявлен единственный статистически значимый предиктор эритемы нижних конечностей, им оказался мажорный аллель Т полиморфного варианта гена *IL10* (rs1800896). В то же время с эритемой верхних конечностей отрицательно ассоциирован минорный аллель С этого же полиморфного участка гена *IL10* (табл. 5). Отрицательная ассоциация также косвенно указывает на предикторные свойства мажорного аллеля Т для эритемы верхних конечностей.

Тем самым, можно сделать заключение, что с папулезно-бляшечным поражением конечностей ассоциирован мажорный аллель Т полиморфного варианта гена *IL10* (rs1800896). Причём эта ассоциация единственная и не связана с межаллельными (межгенными) взаимодействиями.

Взаимосвязей с развитием псориатического артрита как с помощью программы SNPstat, так и с помощью логистической регрессии в настоящем исследовании не выявлено.

Обсуждение

В литературе широко обсуждается вопрос о роли полиморфных вариантов генов цитокинов и белков врождённого гуморального иммунитета, изученных в данном исследовании, как факторов риска развития псориаза.

В настоящем исследовании была получена положительная ассоциация псориаза обыкновенного папулезно-бляшечного с минорным аллелем и гомозиготным генотипом *TNFA* (rs361525).

Представим анализ литературных данных, посвящённых этому полиморфному варианту гена при псориазе. TNF- α является важным медиатором в патогенезе псориаза, а полиморфные варианты его гена влияют на его транскрипцию и могут быть связаны как с риском развития псориаза, так и с изменением некоторых аспектов заболевания, таких как время начала болезни и тяжесть заболевания.

Большинство мета-анализов, представленных в публикациях, указывают на связь полиморфизма 238 G/A rs361525 с риском развития псориаза.

Y. Jia с соавторами провели анализ 17 исследований с 2847 случаями и 2222 контрольными группами для -238G/A (rs361525). Объединённые результаты показали общее повышение риска развития псориаза при полиморфизме -238G/A (OR=2,06, 95% CI=1,45-2,94, P<0,001 для AA/GA против GG) [14].

D. Rajesh с соавторами провели исследование по изучению ассоциаций TNF α -238G/A (rs361525) с псориазом в индийской популяции. Ими установлено, что аллель TNF α -238A в 5 раз чаще встречается у больных с вульгарным псориазом (ПсВ), чем в контрольной группе (P=4,1 \times 10⁻⁷; отношение шансов [OR]=6,5 [0,95 CI: 2,9-14,6]). Распределение генотипов в двух группах показало статистически значимое различие в доминантной генетической модели (P=2,3 \times 10⁻⁷) и отсутствие такового в рецессивной (P=2,5 \times 10⁻¹). Отношение шансов для появления генотипа -238A у пациентов с ПсВ составило 8,8 (0,95 ДИ: 3,5-20,2). Анализ подгрупп по тяжести заболевания показал более высокую ассоциацию с умеренно тяжёлой подгруппой (P=2,4 \times 10⁻⁹, OR 15,4 [0,95 CI: 5,8-41,0]), чем с лёгкой подгруппой (P=1,3 \times 10⁻², OR 3,8 [0,95 CI: 1,3-10,9]). Полученные ими результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм гена TNF α -238G/A (rs361525) повышает риск развития вульгарного псориаза у индийцев. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что не тип, а тяжесть заболевания влияет на риск развития псориаза [15].

S. Sadafi с соавторами в своём мета-анализе показали, что аллель А и генотипы GA и GG полиморфизм -238 G/A связаны с повышенным риском развития псориаза. Авторы указывают, что полиморфизмы -238 G/A, -308 G/A и -857 C/T играют роль в риске развития псориаза в зависимости от этнической принадлежности, типа псориаза и размера выборки [16].

В настоящем исследовании отношение шансов для риска формирования псориаза обыкновенного папулезно-бляшечного у носителей гомозиготного минорного генотипа A/A полиморфного участка гена *TNFA* (rs361525) достигает 46,64. Это очень значимый результат. А логистическое регрессионное уравнение, в котором носительство этого аллеля является доминирующим, даёт высокую чувствительность и специфичность по результатам ROC-анализа.

В настоящем исследовании получена положительная ассоциация минорного гомозиготного генотипа A/A *IL1b* (rs16944) и минорного гомозиготного генотипа T/T *CRP* (rs1205) с псориазом обыкновенным папулезно-бляшечным.

В литературных источниках имеется весьма ограниченное количество публикаций о связи полиморфизма гена *IL1b* (rs16944) с развитием псориаза. Несколькими исследователями выявлены ассоциации различных SNP гена *IL1b* (rs3811047, rs1562304, rs3811058, rs16944) с развитием псориаза и с риском развития псориатического артрита среди европейского населения [17,18].

С-реактивный белок является хорошим маркером воспаления. Полиморфизм *CRP* rs1205 связан с уровнем циркулирующего плазменного CRP. Гомозиготный минорный генотип этого полиморфного варианта гена был ассоциирован с высоким уровнем С-реактивного белка. Кроме того, по данным литературы, *CRP* rs1205 ассоциирован с предрасположенностью к псориазу. А. Sudhesan с соавторами изучили ассоциацию генетического варианта rs1205 в гене *CRP* с предрасположенностью к заболеванию и уровнем белка у южноиндийских тамиллов больных псориазом (группа участников 600 чел. – 300 больных псориазом и 300 здоровых людей). Авторами установлено, что генетическая вариация *CRP* (rs1205) не была связана с риском развития псориаза в исследуемой южноиндийской тамильской популяции. Однако уровень циркулирующего высокоактивного плазменного CRP был значительно выше у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$), и уровень белка был значительно связан с тяжестью заболевания, оценённой по индексу PASI [19]. Тем самым гомозиготный минорный генотип *CRP* (rs1205) может влиять на развитие псориаза за счёт детерминирования синтеза высокоактивного плазменного CRP.

И наконец, в настоящем исследовании с помощью логистической регрессии была выявлена положительная ассоциация мажорного аллеля и генотипа *IL10* rs1800896 с папулёзно-бляшечным поражением нижних и верхних конечностей.

IL-10 является цитокином, продуцируемым преимущественно моноцитами и лимфоцитами. Ген, кодирующий *IL-10*, расположен на длинном плече хромосомы 1. Его промоторная область является высокополиморфной, в ней встречаются 3-точечные мутации, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) в позициях: -1082 (G/A), -819 (C/T) и -592 (C/A).

Ассоциация между полиморфизмом rs1800896 гена интерлейкина-10 и предрасположенностью к псориазу изучалась в нескольких исследованиях. Hajj Motalebi E. с соавторами изучали связь между полиморфизмом -1082(G/A) гена, кодирующего *IL-10*, и псориазом у жителей севера Ирана. Ими установлено, что частота генотипов AA, AG и GG в группе пациентов составила 56%, 32% и 12%, что достоверно выше, чем в контрольной группе. Частота встречаемости аллелей А и G в контрольной группе составила 91% и 9% соответственно, а в группе пациентов – 72% и 28% соответственно. Таким образом, это различие значимо на уровне 0,05 ($p = 0,002$). Полученные результаты показали, что существует значительная разница в частоте аллелей

между двумя группами. Так, аллель G выявляется чаще у больных псориазом, чем у здоровых, генотипов GG в группе больных псориазом больше, чем в контрольной группе. В результате Hajj Motalebi E. с соавторами пришли к выводу, что полиморфизм гена *IL10* (rs 180096), вероятно, увеличивает риск предрасположенности к псориазу в западном Мазандаране и восточном Гилане Ирана [20].

Многие исследователи считают, что полиморфизмы *IL10* являются модификаторами заболевания, но не факторами риска, однако они могут влиять на клиническое течение болезни, что подтверждается и настоящим исследованием. Y.H. Lee с соавторами выявили значимую ассоциацию между rs1800896 и риском развития псориаза у лиц азиатской расы [21].

В настоящем исследовании не выявлены положительные и отрицательные ассоциации полиморфных вариантов генов *IL6* (rs1554606) и *IL8* (rs2227306) с псориазом, хотя их роль в развитии аутовоспаления доказана. Интерлейкин 8 (*IL-8*) – один из наиболее распространённых хемокинов, уровень которого повышен при псориазическом поражении. Более того, как мРНК, так и пептид *IL-8* были обнаружены *in situ* у больных псориазом. Повышенный уровень *IL-8* в крови рассматривается как маркер системных воспалительных заболеваний [22]. Интерлейкин 6 (*IL-6*) является основным индуктором регулируемой экспрессии многих цитокинов [23]. *IL-6* является одним из компонентов нормальной кожи, и иммунологически он был обнаружен в эндотелиальных клетках, кератиноцитах и фибробластах. Было высказано предположение, что *IL-6* функционирует как аутокринный митоген в псориазическом эпидермисе [23]. С этих позиций для этих двух полиморфных вариантов генов *IL6* и *IL8* необходимо продолжить исследования.

Заключение

У пациентов в Кемеровской области псориаз обыкновенный папулёзно-бляшечный ассоциирован с минорными гомозиготными генотипами полиморфных вариантов генов *TNFA* (rs361525), *IL1b* (rs16944), *CRP* (rs1205).

Минорный гомозиготный генотип *TNFA* (rs361525) имеет высокий показатель отношения шансов и является определяющим в развитии этой формы псориаза из всех исследованных генов.

Мажорный аллель и генотип *IL10* (rs1800896) является модификатором заболевания и влияет на клиническое течение, в частности на развитие папулёзно-бляшечного воспаления на нижних и верхних конечностях пациентов.

Литература

1. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32:227-55. DOI:10.1146/annurev-immunol-032713-120225
2. Zavattaro E., Ramezani M., Sadeghi M. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) polymorphisms and psoriasis susceptibility: a systematic review and meta-analysis, *Gene* 736. 2020; 144416. DOI:10.1016/j.gene.2020.144416
3. Berna-Rico E., Perez-Bootello J., Abbad-Jaime de Aragon C. et al. Genetic Influence on Treatment Response in Psoriasis: New Insights into Personalized Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 9850. DOI:10.3390/ijms24129850
4. Tsoi L.C., Stuart P.E., Tian C., et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants, *Nat. Commun.* 2017; 8(1):1–8. DOI:10.1038/ncomms15382
5. Nanda H., Ponnusamy N., Odumpatta R., et al. Exploring genetic targets of psoriasis using genome wide association studies (GWAS) for drug repurposing, 2020; 3 *Biotech* 10 (2): 1–12. DOI:10.1007/s13205-019-2038-4
6. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., et al. Psoriasis. *Lancet.* 2021; 397: 1301–1315. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32549-6
7. Prieto-Pérez R., Cabaleiro T., Daudén E. et al. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis.* 2013; 613086. DOI:10.1155/2013/613086
8. Ran D., Cai M., Zhang X. Genetics of psoriasis: A basis for precision medicine. *Precis. Clin. Med.* 2019; 2:120–130. DOI:10.1093/pcomedi/pbz011
9. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 2526. DOI:10.3390/ijms18122526
10. Puşcaş AD, Morar II, Vesa ŞC, et al. Association between IL-17F, IL-17RA Gene Polymorphisms and Response to Biological Drugs in Psoriasis and Beyond. *Genes.* 2023; 14(5):1123. DOI:10.3390/genes14051123
11. Traks T., Keermann M., Prans E., et al. Polymorphisms in IL36G gene are associated with plaque psoriasis. *BMC Med Genet.* 2019; 20:10. DOI:10.1186/s12881-018-0742-2
12. Osmola-Mañkowska A, Teresiak-Mikołajczak E, Skrzypczak-Zielińska M, et al. Genetic polymorphism in psoriasis and its meaning for the treatment efficacy in the future. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018; Aug;35(4):331-337. DOI:10.5114/ada.2018.77661
13. GnomAD [Электронный ресурс]. URL: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/1-159682233-C-T?dataset=gnomad_r2_1 (дата обращения: 17.10.2023).
14. Jia Y., Qin H., Zhang J., et al. Association of the tumour necrosis factor-α polymorphisms rs361525 and rs1800629 with susceptibility to psoriasis: a meta-analysis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013; 38(8): 836–844. DOI:10.1111/ced.12136
15. Rajesh D, Gurumurthy R, Kuttu AV, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter -238G/A polymorphism increases the risk of soriasis vulgaris in Indian patients. *Int J Dermatol.* 2017; 56:307-311. DOI:10.1111/ijd.13482
16. Sadafi S, Ebrahimi A, Sadeghi M, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha polymorphisms (rs361525, rs1800629, rs1799724, 1800630, and rs1799964) and risk of psoriasis in studies following Hardy-Weinberg equilibrium: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023; Jun 22;9(7):e17552. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e17552
17. Смольникова М.В., Смирнова С.В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита. *Медицинская иммунология.* 2014; 3:211-220.
18. Rahman P, Sun S, Peddle L, et al. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; Jul;54(7):2321-5. DOI:10.1002/art.21928
19. Sudhesan A, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association of C-Reactive Protein (rs1205) Gene Polymorphism with Susceptibility to Psoriasis in South Indian Tamils. *J Clin Diagn Res.* 2016; Oct;10(10):GC01-GC04. DOI:10.7860/JCDR/2016/23391.8624
20. Haji Motalebi E. et al. Association of (-1082 A/G)(rs1800896) Promoter Region of Human IL-10 Gene Polymorphisms with Psoriasis Vulgaris in The West of Mazandaran and East of Guilan Provinces Using ARMS-PCR Technique. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2022; 29 (6):73-88.
21. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., et al. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to psoriasis: A meta-analysis. *Inflammation.* 2012; 61(7): 657–663. DOI:10.1007/s00011-012-0458-2
22. Elnam AIA, Al-Dhubaibi MS, Alrheam AIAA. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) D Allele as a Risk Factor for Increase Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 in Psoriasis Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018; May19; 6(5):772-776. DOI:10.3889/oamjms.2018.188
23. Cui Y.X., Zhao H., Guo H.Q. Role of IL-8 rs4073 and rs2227306 polymorphisms in the development of primary gouty arthritis in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(4): gmr15048511. DOI:10.4238/gmr15048511

Сведения об авторах

Романова Елизавета Леонидовна – аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины Кемеровского государственного университета. ORCID: 0009-0001-3043-434X.

Шабалдин Андрей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины Кемеровского государственного университета, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6. ORCID: 0000-0002-8785-7896.

Белов Евгений Георгиевич – главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово.

Стрига Лариса Владимировна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово. Яковлева Анастасия Александровна – инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины Кемеровского государственного университета. ORCID: 0000-0002-6987-8247.

Шевченко Елена Александровна – заведующий микологическим отделением №1 ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово.

Шабалдина Елена Викторовна – д.м.н., заведующий кафедрой оториноларингологии Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0450-2767.

Поступила 25.10.2023.