

**ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России  
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО**

Заведующий кафедрой: д.м.н.,  
Шестерня Павел Анатольевич

Проверил: к.м.н.,  
Пелипецкая Елена Юрьевна

**Реферат на тему: Генетические факторы в иммунопатогенезе  
псориаза и псориатического артрита**

Выполнила: врач-ординатор  
1 года обучения, специальности общей  
врачебной практики (семейной медицины),  
Лысова Арина Дмитриевна

Красноярск, 2022

## Содержание

1. Введение
2. Псориаз, определение
3. Псориаз, классификация
4. Псориатический артрит, определение
5. Этиология псориаза
6. Клиническая симптоматика псориаза
7. Патогенез псориаза
8. Ключевая роль генетических факторов в развитии псориаза и псориатического артрита
9. Гены цитокинов
10. Заключение
11. Литература

## 1. Введение

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 $\gamma$ , TNF $\alpha$ ). 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.

## 2. Псориаз, определение

Псориаз — хроническое неинфекционное аутоиммунное заболевание, дерматоз, поражающий в основном кожу. Обычно псориаз проявляется образованием красных, чрезмерно сухих, приподнятых над поверхностью кожи пятен — так называемых папул, которые сливаются между собой, образуя бляшки. Эти папулы являются по своей природе участками хронического воспаления и избыточной пролиферации лимфоцитов, макрофагов и кератиноцитов кожи, а также избыточного ангиогенеза (образования новых мелких капилляров).

## 3. Псориаз, классификация

Псориаз может проявляться в многообразных формах. Варианты псориаза включают вульгарный (простой, обыкновенный) или, иначе, бляшковидный псориаз (*psoriasis vulgaris*, *plaque psoriasis*), пустулезный псориаз (*pustular psoriasis*), каплеобразный или точечный псориаз (*guttate psoriasis*), псориаз сгибательных поверхностей (*flexural psoriasis*). В этом разделе приводится краткое описание каждой разновидности псориаза вместе с её кодом по МКБ-10.

Бляшковидный псориаз, или обыкновенный псориаз, вульгарный псориаз, простой псориаз (*psoriasis vulgaris*) (L40.0) является наиболее часто встречающейся формой псориаза. Он наблюдается у 80—90 % всех больных псориазом. Бляшковидный вульгарный псориаз наиболее часто проявляется в виде типичных приподнятых над поверхностью здоровой кожи участков воспалённой, красной, горячей кожи, покрытых серой или серебристо-белой, легко отслаивающейся, чешуйчатой, сухой и утолщённой кожей. Красная кожа под легко снимаемым серым или серебристым слоем легко травмируется и кровоточит, так как содержит большое количество мелких сосудов. Эти участки типичного псориатического поражения называются псориатическими бляшками. Псориатические бляшки имеют тенденцию увеличиваться в размерах, сливаться с соседними бляшками, формируя целые пластины бляшек («парафиновые озёра»).

Псориаз сгибательных поверхностей (*flexural psoriasis*), или «обратный псориаз» (*inverse psoriasis*) (L40.83-4) обычно выглядит как гладкие, не шелушащиеся или с минимальным шелушением, не особенно выступающие над поверхностью кожи красные воспалённые пятна, располагающиеся исключительно в складках кожи, при отсутствии или минимальном поражении других участков кожи. Наиболее часто эта форма псориаза поражает складки в области наружных половых органов, в паху, на внутренней поверхности бёдр, подмышечные впадины, складки под увеличенным при ожирении животом (псориатический паннус), и на складках кожи под молочными железами у

женщин. Эта форма псориаза особенно подвержена ухудшению под влиянием трения, травмирования кожи и выделения пота, и часто сопровождается или осложняется вторичной грибковой инфекцией или стрептококковой пиодермией.

Каплевидный псориаз (*guttate psoriasis*) (L40.4) характеризуется наличием большого количества маленьких, приподнятых над поверхностью здоровой кожи, сухих, красных или лиловых (вплоть до фиолетового цвета), похожих по форме на капли, слезинки или небольшие точки, кружочки элементов поражения. Эти псориазические элементы обычно усыпают собой большие поверхности кожи, наиболее часто бёдра, но могут также наблюдаться на голенях, предплечьях, плечах, волосистой части головы, спине, шее. Каплевидный псориаз часто впервые развивается или обостряется после стрептококковой инфекции, в типичных случаях — после стрептококковой ангины или стрептококкового фарингита.

Пустулёзный псориаз (L40.1-3, L40.82) или экссудативный псориаз является наиболее тяжёлой из кожных форм псориаза и выглядит как приподнятые над поверхностью здоровой кожи пузырьки или волдыри, наполненные неинфицированным, прозрачным воспалительным экссудатом (пустулы). Кожа под и над поверхностью пустул и вокруг них красная, горячая, отёчная, воспалённая и утолщённая, легко отслаивается. Может наблюдаться вторичное инфицирование пустул, в этом случае экссудат приобретает гнойный характер. Пустулёзный псориаз может быть ограниченным, локализованным, при этом наиболее частой его локализацией являются дистальные концы конечностей (рук и ног), то есть голени и предплечья, это называется пальмоплантарный пустулёз (*palmoplantar pustulosis*). В других, более тяжёлых случаях пустулёзный псориаз может быть генерализованным, с широким распространением пустул по всей поверхности тела и тенденцией к их слиянию в более крупные пустулы.

Псориаз ногтей, или псориазическая ониходистрофия (L40.86) приводит к разнообразным изменениям внешнего вида ногтей на пальцах рук или ног. Эти изменения могут включать в себя любую комбинацию изменения цвета ногтей и ногтевого ложа (пожелтение, побеление или посерение), появления на ногтях и под ногтями точек, пятен, поперечной исчерченности ногтей линиями, утолщения кожи под ногтями и вокруг ногтевого ложа, расслоения и утолщения ногтя, полной утраты ногтей (онихолизис) или развития повышенной ломкости ногтей.

Псориазический артрит (L40.5), или псориазическая артропатия, артропатический псориаз сопровождается воспалением суставов и соединительной ткани. Псориазический артрит может поражать любые суставы, но наиболее часто — мелкие суставы дистальных фаланг пальцев рук и/или ног. Это в типичных случаях вызывает сосискообразное разбухание пальцев рук и ног, известное как псориазический дактилит. Псориазический артрит может также поражать тазобедренные, коленные суставы, плечелопаточный сустав, суставы позвонков (псориазический спондилит). Иногда псориазический артрит коленных или тазобедренных суставов и особенно псориазический спондилит бывает настолько выраженным, что приводит к тяжёлой инвалидности больного, неспособности передвигаться без специальных приспособлений и даже к прикованности к постели. Летальность при этих наиболее тяжёлых формах псориазического артрита повышается, так как иммобилизация больного в постели способствует возникновению пролежней и пневмонии. Приблизительно 10-15 процентов больных псориазом страдают также псориазическим артритом.

Псориазическая эритродермия (L40.85), или эритродермический псориаз проявляется распространённым, нередко генерализованным воспалением и шелушением, отсложкой кожи на всей или на большей части поверхности кожи. Псориазическая эритродермия может сопровождаться интенсивным кожным зудом, отёком кожи и подкожной клетчатки, болезненностью кожи. Псориазическая эритродермия нередко бывает результатом обострения вульгарного псориаза при его нестабильном течении, особенно при внезапной резкой отмене системного лечения или местных

глюкокортикоидов. Может также наблюдаться как результат провокации алкоголем, нервно-психическим стрессом, интеркуррентными инфекциями (в частности простудными заболеваниями). Эта форма псориаза может быть летальной, поскольку чрезвычайно сильное воспаление и шелушение или отслойка кожи нарушают способность организма к регуляции температуры тела и барьерную функцию кожи, что может осложниться генерализованной пиодермией или сепсисом. Несмотря на это, ограниченная, локализованная псориазная эритродермия может даже быть первым симптомом псориаза, впоследствии трансформируясь в вульгарный бляшковидный псориаз.

#### 4. Псориазная артрит, определение

Псориазная артрит — это системный тип артрита, который развивается у некоторых людей с псориазом — аутоиммунным заболеванием, характеризующимся образованием бляшек на коже. Псориазная артрит является причиной воспаления суставов и поражает около 30% людей, страдающих псориазом. При псориазном артрите часто повышены такие цитокины, как фактор некроза опухоли и интерлейкины, вызывающие воспаление.

#### 5. Этиология псориаза

Псориаз является мультифакторным заболеванием с высокой долей генетической компоненты и разнообразными нарушениями на многих уровнях гомеостаза.

В настоящее время установлено, что генетический компонент в развитии псориаза составляет 60—70%, а на средовые факторы приходится около 40%. Псориаз относится к полигенным заболеваниям, при котором один и тот же фенотип может определяться различными генами. На настоящий момент идентифицировано более 100 генов, расположенных на 8 различных хромосомах, ассоциированных с развитием псориаза. Эти генные локусы получили название «гены предрасположенности к псориазу» — PSORS (psoriasis susceptibility genes).

#### 6. Клиническая симптоматика псориаза

Одним из наиболее тяжелых клинических проявлений является псориазная артрит (ПсА). Частота артрита у больных псориазом, по данным разных авторов, составляет от 13,5 до 47%. ПсА представляет собой хронический прогрессирующий системный воспалительный процесс, ассоциированный с псориазом, который характеризуется преимущественной локализацией в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита.

Выделяют пять клинических подтипов ПсА:

- 1) асимметричный олигоартрит (70%);
- 2) мутилирующий артрит (5%);
- 3) артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (5%);
- 4) ревматоидоподобный полиартрит (15%);
- 5) псориазная спондилит (5%).

В основном ПсА развивается постепенно, гораздо реже остро. У большинства больных высыпания на коже возникают раньше поражения суставов, позвоночника или энтезисов. Характерные признаки — артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца), дактилит (воспаление пальца с одновременным поражением сухожилий и суставов), «сосискообразная» и «редискообразная» деформация пальцев. Острый дактилит считают прогностически неблагоприятным фактором в плане развития эрозий и остеолита. Часто выявляют энтезиты, сакроилиит, спондилит. По клинической картине и прогнозу течения

ПсА зачастую сопоставим с ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева, что диктует необходимость проведения активной и дорогостоящей терапии, направленной на достижение ремиссии или снижение темпов прогрессирования болезни. Диагноз ПсА базируется на наличии ряда признаков — псориазического поражения кожи или ногтей у пациента или кровных родственников. Определенные трудности возникают при отсутствии кожного процесса: в этих случаях следует тщательно обследовать пациента с целью поиска даже минимальных проявлений псориаза.

Псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов. Физические и моральные страдания больных псориазом сопоставимы с таковыми при онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, ревматических и психических заболеваниях.

## 7. Патогенез псориаза

Патогенез псориаза чрезвычайно сложен и до конца не изучен. За время изучения болезни сменилась не одна теория патогенеза.

В настоящее время установлена ведущая роль иммуноопосредованного воспаления, которое реализуется через сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного (миелоидные и плазмоцитарные клетки, дендритные клетки, макрофаги, NK- и NK-T-клетки) и адаптивного иммунитета (Т-лимфоциты). От степени иммунологических нарушений, дисбаланса цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий зависят тяжесть течения и исход заболевания.

Основу иммунологических нарушений при псориазе составляет активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты в зависимости от секретируемых факторов делятся на клетки Th1-типа, продуцирующие такие цитокины, как IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , вызывающие клеточно-опосредованный иммунный ответ; Th2-типа, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, приводящие к развитию гуморального иммунного ответа; Th17 — патогенетическую линию CD4+ Т-клеток, описанную в 2005 г. Th17-лимфоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь IL-17A, IL-17 F, IL-6, IL-21 и IL-22, TNF- $\alpha$ . Эти клетки играют огромную роль в противоинфекционной защите, прежде всего от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться Т-хелперами 1-го и 2-го типов, а также в развитии аутоиммунных заболеваний и в регуляции противоопухолевого иммунного ответа.

В последние годы большое значение в развитии псориаза отводится Т-регуляторным клеткам, основная задача которых — обеспечить иммунологическую толерантность и ограничить иммунный ответ. При псориазе отмечается дефицит или дисфункции Т-регуляторных клеток, что в итоге приводит к формированию неадекватного иммунного ответа и сопровождается активацией Th1— и Th17-опосредованного иммунного ответа.

В настоящее время псориаз рассматривают как аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит активация Th1-лимфоцитов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 и IL-22 и с относительным уменьшением экспрессии цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами. Значительная роль при псориазе отводится и Th17-лимфоцитам, количество которых резко увеличивается в очаге поражения, что сопровождается формированием характерных морфологических изменений в эпидермисе и дерме. В коже Th17-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины — TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22, IL-23 и др., играющие ключевую роль в патогенезе псориаза, а также стимулирующие ангиогенез и миграцию нейтрофилов.

Кроме Th-клеток, большую роль в патогенезе ПС и ПсА играют миелоидные дендритные клетки, продуцирующие в дерме, пораженной псориазом, повышенное количество IL-12 и IL-23, которые в свою очередь приводят к активации Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы субпопуляций 1 и 17 (Th1 и Th17) с характерным для них набором цитокинов, в том числе IL-17, индуцирующего IL-6, IL-8 и другие воспалительные белки в кератиноцитах.

Кроме того, доказано, что IL-23 усиливает пролиферацию и нарушает дифференцировку кератиноцитов, что приводит к формированию акантоза в эпидермисе и характерных псориазных высыпаний на коже, играет важную роль в развитии псориазного артрита.

Важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. При этом заболевании обнаружена повышенная экспрессия IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-2, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ . Одним из ключевых цитокинов, запускающих иммунопатологические реакции при псориазе, является TNF- $\alpha$ . Он отличается крайне широким спектром биологических эффектов:

- повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, участвующих в миграции лимфоцитов в зону воспаления;
- активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов;
- стимулирует синтез лейкотриенов, простагландинов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, в частности коллагеназы, стромелизина и желатиназы, индуцирующих хрящевую и костную деструкцию.

Путем активации факторов транскрипции TNF- $\alpha$  регулирует активность генов, кодирующих синтез таких цитокинов, как IL-1, IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-6, провоспалительного хемокина IL-8, а также других медиаторов воспаления. В процессе формирования воспаления TNF- $\alpha$ , воздействуя на гепатоциты, регулирует острофазовый ответ, повышая содержание С-реактивного и других острофазовых белков. TNF- $\alpha$  индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. Кроме того, TNF- $\alpha$  принимает активное участие в костном ремоделировании, усиливая остеокластогенез, и, возможно, ответственен за развитие внутрисуставного остеолита — характерной стигмы ПсА.

IL-17 также играет важную роль в развитии иммунологического воспаления при псориазе. Семейство IL-17 включает IL-17A, B, C, D, E, F, основной функцией которых является активация синтеза провоспалительных цитокинов. Физиологическая роль IL-17 заключается в участии в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. При псориазе результатом взаимодействия IL-17 с его рецепторами является индукция экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста, что обеспечивает прогрессирование иммуновоспалительного процесса. Роль IL-21 заключается в поддержании баланса Th17-клеток. Этот цитокин увеличивает экспрессию рецепторов для IL-23 (IL-23R) на T-лимфоцитах, прибывших в воспалительный очаг, способствуя тем самым вовлечению в патологический процесс новых Th17-клеток.

IL-22, который продуцируется Th17— и Th22-лимфоцитами, при псориазе нарушает терминальную дифференцировку кератиноцитов, вызывая характерные нарушения в эпидермисе у больных псориазом. Более того, уровень IL-22 коррелирует с тяжестью процесса у больных псориазом. Определенная роль в иммуногенезе псориазной болезни (ПсБ) отводится IL-6 — плеiotропному провоспалительному цитокину, который, синергически взаимодействуя с IL-1 и TNF- $\alpha$ , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса. Хемокин IL-8 способствует хемотаксису и инфильтрации дермы нейтрофилами. Нейтрофилы синтезируют IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 и TNF- $\alpha$ . В свою очередь IL-17A, IL-17 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , синтезируемые нейтрофилами и другими клетками иммунной системы, индуцируют в кератиноцитах синтез IL-8, вызывающий приток нейтрофилов в эпидермис. В эпидермисе нейтрофилы находятся в тесном контакте с кератиноцитами, миелоидными дендритными клетками и NK-клетками. Эти контакты существенно повышают устойчивость нейтрофилов к апоптозу. Важная роль в развитии воспаления при ПсБ отводится IFN- $\gamma$ , приводящему к инфильтрации лимфоцитами псориазных бляшек.

## 8. Ключевая роль генетических факторов в развитии псориаза и псориатического артрита

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. 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. 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%. 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.

Недавние генетические исследования выявили общие факторы риска для ПС и ПсА. В отношении ПС наибольшая интенсивность исследований связана с изучением полиморфизма генов HLA (хромосома 6p21). 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.

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. 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. 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. 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 NuGene 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 $\alpha$  – 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.

## 9. Гены цитокинов

Наибольший интерес представляет изучение полиморфизма гена TNFA, поскольку TNF $\alpha$  является основным медиатором воспаления при ПС и ПсА, что подтверждается не только его участием в цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий, но и успехом анти-TNF $\alpha$  терапии. 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. Частота аллельного варианта TNFA -308\*A повышена у больных ПсА по сравнению с его частотой у больных ПС европеоидов. 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. Показано, что носители генотипа -308GG TNFA лучше отвечают на антиTNF лечение при ревматоидном артрите, псориазическом артрите и анкилоидном спондилите.

Мета-анализ полиморфизма пяти точечных мутаций в промоторном регионе гена TNFA и его роли в развитии псориазического артрита в канадской популяции показал достоверную ассоциацию аллельного варианта -238\*A TNFA с заболеванием. В бразильской популяции генотип -238GG гена TNFA ассоциирован с более тяжелым течением псориаза. 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.

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.

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.

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. Схожие результаты в других популяциях монголоидной расы – у японцев и корейцев не показано ассоциации полиморфизмов G-238A и G-308A гена TNFA с псориазом.

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 и к ПС. Носители IL1B -511\*C гомозиготного варианта имели ассоциацию с поздним началом ПС. Показана ассоциация генотипа CC-889 полиморфного гена IL-1A с ПсА.

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.

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. Аллельный вариант IL4 -590\*C достоверно чаще встречается среди больных ПсА россиян европеоидной популяции по сравнению с больными псориазом без артропатологии. В одних исследованиях показано, что полиморфизм I50V гена IL4R ассоциирован с эрозивными проявлениями в суставах при ПсА, другие, напротив, показывают отсутствие каких-либо ассоциаций полиморфизмов в точках I50V и Q551R гена IL4R.

Среди египтян гомозиготный вариант CC-174 IL6 достоверно чаще встречается у больных псориазом по сравнению с контролем. У поляков ассоциации между полиморфизмом в позиции G-174C гена IL6 с псориазом не выявлено. Показана роль данного генетического маркера в ответе больных ПС на анти-TNF терапию – так, у носителей аллельного варианта -174\*C эффект на терапию слабее, чем у носителей варианта -174\*G.

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. Отсутствие ассоциации трех указанных полиморфизмов гена IL10 с псориазом было показано также на других европеоидных популяциях – поляках, эстонцах. 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.

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.

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

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. 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 381Gln гена IL23R в канадской и немецкой популяциях по отношению к ПсА. 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. Гомозигота по основному аллелю C/C полиморфизма rs6887595 (IL12B) строго ассоциирована с субфенотипами ПсА. Многочисленные исследовательские работы подтверждают ассоциацию генов IL12B, IL23R с восприимчивостью к ПС и ПсА.

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 $\alpha$  и регулирующих NF- $\kappa$ B сигнал (TNIP1, TNFAIP3) и двух генов, вовлеченных в Th2-иммунный ответ (IL4 и IL13). Обращают на себя внимание общие ассоциации для ПС и ПсА, включающие компоненты IL-23/Th17 пути, особенно IL23R, IL12B и, потенциально, IL23A и IL21.

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 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.

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 псориатического артрита.

## 10. Заключение

Роль цитокинов, продуцируемых Th 17-лимфоцитами, в патогенезе псориатической болезни не вызывает сомнений. Цитокины IL-17A и IL-17F являются основными посредниками воспаления в коже и суставах при ПС и ПсА. Так, IL-17 является ключевым цитокином, участвующим в формировании очагов псориатического поражения кожи посредством активации кератиноцитов к высвобождению основных провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-22 и др.). Повышенные концентрации IL-17 в синовиальной жидкости и сыворотке крови больных ПС могут вызывать воспаление и стимуляцию остеокластогенеза путем повышения регуляции фактора дифференцировки остеокластов (остеопротегерин).

Показано, что у больных ПС частота аллельного варианта A\* IL17A (rs2275913) значимо выше, чем у больных ПсА, что может говорить об его определенной роли в отношении развития суставной патологии. Кроме этого, показано, что генотипы AG и GG IL17F (rs763780) чаще встречаются у больных ПсА, являясь потенциальными генетическими маркерами риска развития заболевания в процессе прогрессирования псориатической болезни. Th 17-лимфоциты и полиморфизм генов IL17A/F играют важную роль в патогенезе псориатической болезни.

## 11. Литература

1. Dovzhanskiy S.I., Pinson I.Ya. Geneticheskie i immunnye 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]. *Meditinskaya immunologiya - Medical Immunology*, 2003, vol. 5, no. 1-2, pp. 11-28.
3. Pinegin B.V., Ivanov O.L., Pinegin V.B. Rol' kletok immunnoy sistemy i tsitokinov v razvitiy 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 psoriaticeskim 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 psoriaticeskim 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.