

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА ОБЫКНОВЕННОГО У ЖИТЕЛЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

РОМАНОВА ЕЛИЗАВЕТА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0009-0001-3043-434X; аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Россия, 650000, Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: Rom11elizaveta@yandex.ru

ШАБАЛДИН АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8785-7896; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Россия, 650000, Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: weit2007@yandex.ru

БЕЛОВ ЕВГЕНИЙ ГЕОРГИЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-7582-6229; главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 650025, Кемерово, ул. Рукавишниковая, 42. E-mail: epid1720@mail.ru

СТРИГА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-00015453-6252; канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 650025, Кемерово, ул. Рукавишниковая, 42. E-mail: epid1720@mail.ru

ЯКОВЛЕВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6987-8247; инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Россия, 650000, Кемерово, ул. Красная, 6. E-mail: asua-keмеровo2012@yandex.ru

ШЕВЧЕНКО ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0009-1702-2912; заведующая микологическим отделением №1 ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, 650002, Кемерово, ул. Лядова, 3А. E-mail: e-shevche@rambler.ru

ШАБАЛДИНА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0450-2767; докт. мед. наук, главный врач ООО «Современные медицинские технологии», Россия, 650000, Кемерово, пр-кт Советский, 11. E-mail: weit2007@yandex.ru

Реферат. Введение. Патогенез псориаза связывают с детерминированием через гены цитокинов и с иммунным дисбалансом врожденного и адаптивного иммунитета, определяющего псориазическое воспаление. **Цель исследования.** Изучить особенности клинического течения псориаза у жителей Кемеровской области с учетом иммуногенетических маркеров – уровней иммуноглобулинов (А, G, E), субпопуляций лимфоцитов (CD4, CD8, CD16/56, CD19), С-реактивного белка и ассоциаций полиморфизмов генов (*IL1b* rs16944, *TNFA* rs361525, *IL10* rs1800896, *IL8* rs2227306, *IL6* rs1554606, *CRP* rs1205). **Материалы и методы.** В исследовании участвовали пациенты с клинически подтвержденным диагнозом: псориаз обыкновенный (170 человек) и условно здоровые лица (155 человек). Применялись молекулярно-генетические, клинико-лабораторные и биохимические методы исследования. Для оценки межгенных и гено-иммунных взаимодействий в детерминировании псориаза использовали регрессионный анализ. **Результаты и их обсуждение.** Тяжесть псориаза обыкновенного (по оценке PASI) ассоциирована с достоверно значимыми предикторами – минорным (мутантным) аллелем Т полиморфного участка гена *IL8* rs2227306, скоростью оседания эритроцитов, концентрацией сывороточного иммуноглобулина Е, относительным содержанием в периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD8+. Значимыми протекторами тяжести псориаза являлись В-лимфоциты (CD19+) и киллерные клетки (CD16/56). Частые обострения псориаза (более 2-х раз в год) достоверно связаны с предикторной ролью концентраций альфа 2 глобулинов и протекторной ролью уровня общих лейкоцитов. Относительные уровни CD19+ лимфоцитов вносят значимый протекторный вклад в формирование псориазических артропатий. **Заключение.** Кожное поражение и выраженность основных симптомов при псориазе обусловлено высокой гуморальной воспалительной активностью и дисбалансом клеточного звена иммунитета и В-лимфоцитов при детерминировании высокого хемотаксиса через полиморфный вариант гена *IL8* rs2227306. Риск частых обострений псориаза (более 2-х раз в год) ассоциирован с повышенной концентрацией фракции альфа 2 глобулинов и пониженным уровнем лейкоцитов в периферической крови. Псориазическая артропатия не детерминирована через исследуемые полиморфные варианты генов и значимо зависит от фенотипических характеристик реактивации адаптивного (В-лимфоциты) иммунитета. **Ключевые слова.** Псориаз, иммуноглобулины, субпопуляции лимфоцитов, С-реактивный белок, полиморфизм генов.

Для ссылки: Романова Е.Л., Шабалдин А.В., Белов Е.Г., [и др.]. Иммуногенетические характеристики клинического течения псориаза обыкновенного у жителей Кемеровской области // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 56–64. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).56-64.

IMMUNOGENETIC CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL COURSE OF PSORIASIS VULGARIS IN THE INHABITANTS OF KEMEROVO REGION

ROMANOVA ELIZAVETA L., ORCID ID: 0009-0001-3043-434X; Postgraduate Student at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, 6 Krasnaya str., 650000 Kemerovo, Russia. E-mail: Rom11elizaveta@yandex.ru

SHABALDIN ANDREY V., ORCID ID: 0000-0002-8785-7896; Dr. sc. med, Associate Professor, Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, 6 Krasnaya str., 650000, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

BELOV YEVGENIY G., ORCID ID: 0009-0003-7582-6229; Chief Physician, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, 42 Rukavishnikova str., 650025 Kemerovo, Russia. E-mail: epid1720@mail.ru

STRIGA LARISA V., ORCID ID: 0009-00015453-6252; Cand. sc. med., Chief Medical Officer, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, 42 Rukavishnikova str., 650025 Kemerovo, Russia. E-mail: epid1720@mail.ru
YAKOVLEVA ANASTASIA A., ORCID ID: 0000-0002-6987-8247; Engineer at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, 6 Krasnaya str., 650000 Kemerovo, Russia. E-mail: asua-kemerovo2012@yandex.ru
SHEVCHENKO ELENA A., ORCID ID: 0009-0009-1702-2912; Head of the Mycology Department No. 1, Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, 3A Lyadova str., 650002 Kemerovo, Russia. E-mail: e-shevche@rambler.ru
SHABALDINA ELENA V., ORCID ID: 0000-0002-0450-2767; Dr. sc. med, Chief Physician of Modern Medical Technologies LLC, 11 Sovetsky Ave., 650000 Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

Abstracts. Introduction. Psoriasis pathogenesis is associated with determination through cytokine genes and with the immune imbalance of innate and adaptive immunity determining psoriatic inflammation. **Aim.** To study the clinical course features of psoriasis in the inhabitants of Kemerovo region, taking into account immunogenetic markers, i. e., levels of immunoglobulins (A, G, and E), lymphocyte subpopulations (CD4, CD8, CD16/56, and CD19), C-reactive protein, and associations of gene polymorphisms (IL1b rs16944, TNFa rs361525, IL10 rs1800896, IL8 rs2227306, IL6 rs1554606, and CRP rs1205). **Materials and Methods.** The study included patients with clinically confirmed diagnosis: Psoriasis vulgaris (170 patients) and conditionally healthy individuals (155 patients). Molecular-genetic, clinical-laboratory and biochemical research methods were used. Regression analysis was used to evaluate intergenic and gene-immune interactions in determining psoriasis. **Results and Discussion.** Psoriasis vulgaris severity (according to PASI score) was associated with statistically significant predictors, i. e., minor (mutant) allele T of the polymorphic region of IL8 gene rs2227306, erythrocyte sedimentation rate, serum immunoglobulin E concentration, and the relative content of CD3+ and CD8+ lymphocytes in peripheral blood. A significant psoriasis severity protector has been identified: Relative content of CD16/56 and CD19+ lymphocytes in peripheral blood. Frequent exacerbations of psoriasis (more than 2 times a year) are largely associated with the predictive role of alpha 2 globulin fraction concentrations and the protective role of total leukocyte levels. Relative levels of CD19+ lymphocytes make a significant protective contribution to the formation of psoriatic arthropathies. **Conclusions.** Skin lesions and the severity of psoriasis main symptoms are due to high humoral inflammatory activity and imbalance of the cellular immunity link and B-lymphocytes in determining high chemotaxis through a polymorphic variant of the IL8 rs2227306 gene. The risk of frequent psoriasis exacerbations (exceeding 2 times a year) is associated with high concentration of alpha 2 globulin fraction and low leukocyte count in peripheral blood. Psoriatic arthropathy is not determined through the polymorphic gene variants studied and considerably depends on the phenotypic response characteristics of adaptive (B-lymphocytes) immunity

Keywords. Psoriasis, immunoglobulins, lymphocyte subpopulations, C-reactive protein, gene polymorphism.

For reference: Romanova EL, Shabalina AV, Belov EG, et al. Immunogenetic characteristics of the clinical course of psoriasis vulgaris in the inhabitants of Kemerovo region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 56-64. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).56-64.

Введение. Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, распространенным во всем мире, с иммунными и генетическими компонентами, поражающими преимущественно кожу, а также ногти и суставы, оно ассоциировано с различными системными сопутствующими заболеваниями, имеющее периоды обострений и ремиссий [1]. Патогенез псориаза определяется сложным взаимодействием между различными типами клеток (дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами, иммунными клетками – В-, Т-, НК-лимфоцитами) и воспалительными цитокинами [2]. Патогенез псориаза, как правило, связывают с иммунным дисбалансом Т-клеток. Как врожденная, так и адаптивная иммунная системы ответственны за псориазическое воспаление.

Триггерные факторы окружающей среды (в частности, травмы) вызывают повреждение кожи, вследствие этого, активацию врожденного иммунитета и выработку кератиноцитами антимикробных пептидов, в частности LL-37, β-дефензинов и белков S100, которые могут запускать и поддерживать воспалительный процесс при псориазе [3]. В частности, LL-37 может образовывать комплексы с ДНК и РНК, инициируя псориазическое воспаление путем стимуляции плазмацитоидных дендритных клеток (пДК) посредством передачи сигналов toll-подобных рецепторов (TLR)7 и TLR9. пДК продуцируют интерфероны I типа (IFNs), привлекающие миелоидные дендритные клетки и Т-лимфоциты. Цитокины,

продуцируемые миелоидными ДК, включают IL-12 и IL-23. Они активируют и индуцируют дифференцировку Т-хелперных (Th) клеток в направлении фенотипа Th1 и Th17 соответственно. На начальной стадии адаптивного иммунитета отмечается активация Th1-клеток, которые секретируют IFN-γ и фактор некроза опухоли α (TNF-α), тогда как на более поздней стадии адаптивного иммунитета Th17-клетки продуцируют IL-17 и IL-22. Эти провоспалительные цитокины индуцируют пролиферацию кератиноцитов и в дальнейшем поддерживают воспаление кожи, приводящее к образованию псориазических бляшек [4].

Псориаз и псориазический артрит имеют общую структуру иммунных путей, фенотипы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), фенотипические профили Т-клеток в эпидермисе, компартменте синовиальной жидкости и энтезисе, вариативность генов β-цепи Т-клеточных рецепторов, спектр цитокинов, все это предполагает наличие общего провоцирующего агента, который регулирует привлечение иммунных клеток и выработку цитокинов-хемокинов через включение общей оси воспалительных путей при кожных и суставных заболеваниях [5].

В последние десять лет появилось понятие «псориазическая болезнь» (PsD), которое охватывает все клинические аспекты так называемого кожного псориаза, псориазического артрита и сопутствующих заболеваний, таких как кардио-метаболические нарушения [6]. Поскольку PsD является системным заболеванием, у пациентов могут наблюдаться при-

знаки кожного псориаза, псориатического артрита или обоих заболеваний.

За последнее десятилетие наше понимание иммунологических, генетических и аутоиммунных аспектов псориаза значительно улучшилось, однако иммунопатогенез псориаза до конца не изучен. Актуальными остаются вопросы изучения механизмов взаимодействия цитокинов с различными типами клеток во время инициации и развития псориаза, иммунологических механизмов, лежащих в основе каждого субфенотипа PsD, роли полиморфизмов генов и белков врожденного гуморального иммунитета, как факторов риска развития псориаза.

Цель исследований. Изучить особенности клинического течения псориаза у жителей Кемеровской области с учетом иммуногенетических маркеров – уровней иммуноглобулинов (А, G, E), субпопуляций лимфоцитов (CD4, CD8, CD16/56, CD19), С-реактивного белка и ассоциаций полиморфизмов генов (*IL1b* rs16944, *TNFA* rs361525, *IL10* rs1800896, *IL8* rs2227306, *IL6* rs1554606, *CRP* rs1205).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 325 человек в возрасте старше 18 лет, европеоидов (170 человек – основная группа и 155 человек – контрольная группа). Основную группу составили 170 пациентов, находящихся на лечении в отделении Кузбасского клинического кожно-венерологического диспансера с клинически подтвержденным диагнозом: псориаз обыкновенный. Изучение анамнеза проводили с учетом таких факторов как семейная предрасположенность, частота обострений, область поражения псориазом, степень проявления симптомов, наличие когда-либо либо припухлости и/или боли в области суставов.

Средний возраст пациентов составил 46,15±3,85 лет, из них было 102 мужчин и 68 женщин. Классификационные особенности псориаза в основной группе представлены в таблице 1. У 155 пациентов (91,2%) отмечался распространенный характер течения псориаза (наличие распространенных высыпаний с локализацией на коже волосистой части головы, туловище и конечностях). Прогрессирующая стадия характерна для 165 пациентов (97%).

Впервые выявленный псориаз был у 11 пациентов. Часто рецидивирующее течение отмечено у 29 пациентов. Весенне-осенняя форма наблюдалась у 103 пациентов. Наследственная предрасположенность выявлена у 25% пациентов, более половины исследуемой группы имели длительность заболевания более 10 лет. Поражение суставов отмечено у 37 пациентов (табл. 1).

Всем пациентам был проведен подсчет индекса PASI, характеризующий степень тяжести заболевания. $PASI = 0,1 * (\text{Э}_{\text{голова}} + I_{\text{голова}} + Ш_{\text{голова}}) * S_{\text{голова}} + 0,3 * (\text{Э}_{\text{туловище}} + I_{\text{туловище}} + Ш_{\text{туловище}}) * S_{\text{туловище}} + 0,2 * (\text{Э}_{\text{верхние конечности}} + I_{\text{верхние конечности}} + Ш_{\text{верхние конечности}}) * S_{\text{верхние конечности}} + 0,4 * (\text{Э}_{\text{нижние конечности}} + I_{\text{нижние конечности}} + Ш_{\text{нижние конечности}}) * S_{\text{нижние конечности}}$, где 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 – коэффициенты соответствующей анатомической области тела; Э – числовое значение выраженности эритемы, I – инфильтрации, Ш – шелушения (оценивается в баллах по шкале от 0 до 4; где 0 – отсутствие псориаза, 1 – минимальная выраженность, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – максимальная), S – числовой показатель площади поражения. Площадь псориатического поражения кожи – (S) определяют сначала в % из расчета – на голове 1 ладонь пациента соответствует 10%, на туловище – 3,3%, на руках – 5%, на ногах – 2,5%. Затем эти значения выражают в баллах: 0 – нет псориаза, 1 – псориазом поражено меньше 10% площади любой из указанных частей тела, 2 – псориазом поражено от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69%, 5 – от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%. Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Значения PASI в основной группе были в пределах 5-20 баллов. В группе с псориазом обыкновенным, распространенным (155 пациентов) PASI находились в пределах 10-20 баллов, что соответствует средней степени тяжести псориаза [7].

В исследование не включались больные с другими кожными заболеваниями, беременные и кормящие, пациенты с злокачественными новообразованиями, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, с установленным диагнозом – гепатит, гепатоз алкогольный и жировой, пациенты с тяжелы-

Таблица 1

Классификационные особенности псориаза обыкновенного в основной группе

Table 1

Classification features of psoriasis vulgaris in the main group

Классификационные характеристики	Абсолютное количество пациентов	Относительная величина, (в %)
Распространенный характер	155	91,2
Прогрессирующая стадия	165	97,0
Стационарная стадия (фаза стабилизации)	4	2,4
Регрессирующая стадия	1	0,6
Впервые выявленный	11	6,5
Часто рецидивирующее течение (более 2-х раз в год)	29	17
Весенне-осенняя форма	103	60,6
Наследственность по материнской или отцовской линии	43	25,3
Длительность заболевания более 10 лет	98	57,6
Поражение суставов	37	21,8

ми острыми или хроническими инфекционными заболеваниями, включая туберкулез и ВИЧ-инфекцию, лица, применяющие системные стероидные и иммуносупрессивные лекарственные препараты в последние 6 месяцев.

Контрольная группа сформирована из условно-здоровых доноров, не имеющих кожных заболеваний, включающая 98 мужчин и 57 женщин; средний возраст составил 41,4±2,9 лет.

У всех участников эксперимента было получено информированное согласие на проведение иммуногенетических исследований. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного высшего образования Кемеровским государственный университетом.

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 (основная и контрольная группы) проводился забор крови из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Veston Dickinson Vacutainer, США). Далее кровь аликвотировали по 700 мкл в пробирки 1,5 мл типа «Эппендорф» (Ахуген, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80 °С 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 распространенность минорных аллелей в популяциях европеоидов по данным The Genome Aggregation Database (gnomAD), представлена в *таблице 2*.

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

Иммунологические исследования проведены в ООО «Современные медицинские технологии» и включали в себя определение показателей клеточного иммунитета на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 с программным обеспечением CXP, Beckman Coulter, USA (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, HLA-DR); изучение концентраций иммуноглобулинов А, G, Е и белков острой фазы (С-реактивный белок) проводили на лабораторном автоматическом анализаторе Architect C8000 (Abbott, USA). Кроме того, всем обследованным был выполнен общий анализ крови и электрофорез белков сыворотки крови с применением коммерческих наборов для электрофоретического разделения белковой фракции сыворотки крови на мембранах ацетилцеллюлозы (КлиниТест-ЭФ, Россия). Снятие результатов электрофореза проводили на отечественном аппарате для электрофореза белков сыворотки крови УЭФ-01-«Астра» (Россия).

Статистическая обработка. Для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга и поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов с псориазом использовали программу SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Достоверность генетических данных оценивалась посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%. Для изучения ассоциативных связей использовали пакет программ Statistica for WINDOWS», версия 10.0 и MedCalc 17.5.2. с применением правил вариационной статистики. Для оценки межгенных взаимодействий в детерминировании псориаза использовалась множественная регрессия с логит-преобразованием. 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). Для подтверждения эффективности, специфичности и чувствительности полученного логистического уравнения применяли ROC-анализ, являющийся стандартом для оценки качества бинарной классификации. Для оценки взаимосвязи иммунных и

Таблица 2

Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Table 2

Characteristics of polymorphic variants of the genes studied

Ген	Название кодируемого белка	Полиморфный вариант	Хромосомная Позиция	Частота минорного аллеля (MAF)*
<i>IL1B</i>	Interleukin-1 beta	rs16944	2:112837290	G=0.490615
<i>TNFA</i>	Tumor necrosis factor	rs361525	chr6:31575324	A=0.060903
<i>IL10</i>	Interleukin-10	rs1800896	chr1:206773552	C=0.272165
<i>IL8</i>	Interleukin-8	rs2227306	chr4:73741338	T=0.259385
<i>IL6</i>	Interleukin-6	rs1554606	chr7:22729088	T=0.249401
<i>CRP</i>	C-reactive protein	rs 1205	chr1:159712443	T=0,338259

Примечание: *SNPedia [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs> (дата обращения: 20.10.2021); dbSNP [Электронный ресурс] // National Library of Medicine. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs> (дата обращения: 20.10.2021).

генетических факторов с частыми (более двух раз за год) обострениями псориаза использована логистическая регрессия с зависимым бинарным показателем (1 балл – частые обострения, 0 баллов – отсутствие частых обострений). Для оценки взаимосвязи иммуногенетических факторов со степенью тяжести псориаза (по PASI) и наличием псориатических артропатий применена множественная линейная регрессия. Показатель PASI имел количественное выражение. Артропатии суставов (плечевых, локтевых, запястных, кистей рук, тазобедренных, коленных, пальцев стоп) с правой и левой стороны оценивались по интервальной шкале: наличие поражения – 1 балл, отсутствие – 0 баллов. Знак (- или +) перед независимой переменной указывает на положительную или отрицательную связь. Положительная связь показывала, что генотип или той или иной иммунный показатель является предиктором зависимой переменной; а отрицательная – что он является протектором. Вероятность ошибки первого рода была установлена на уровне 0,05.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что формирование псориаза обыкновенного (сравнение основной и контрольной группы) связано только с единственным генетическим маркером из всех анализируемых полиморфизмов, это аллель А полиморфного варианта гена *TNFA* *rs361525*. Фактор некроза опухоли-альфа

(*TNFA*), провоспалительный цитокин, вырабатываемый макрофагами, играет важную роль в патогенезе вульгарного псориаза и псориатического артрита. В литературе достаточно широко обсуждается вопрос о связи полиморфизмов генов *TNFA* с предрасположенностью к псориазу, а также особенностями течения заболевания. Ряд исследований посвящено полиморфному варианту гена *TNFA* (*rs361525*), как фактору риска развития псориаза [8, 9, 10, 11]. Предикторная значимость минорного аллеля А полиморфного варианта гена *TNFA* (*rs361525*) представлена в *таблице 3*.

Оценку качества модели (логистического уравнения) провели с применением ROC-анализа (*рис. 1*), который показал значимое отклонение площади под кривой (AUC) от равновероятного распределения ($p < 0,01$); специфичность данного уравнения составила 73%, чувствительность – 81%. Это указывает на возможность его использования для прогнозирования риска формирования псориаза.

Далее нами проведен поиск предикторов и протекторов (генетических и иммунных показателей), ассоциированных со степенью тяжести псориаза, частыми обострениями и псориатическими артропатиями.

Индекс PASI является важной характеристикой распространенности и тяжести псориаза с учетом интенсивности проявлений клинических признаков,

Таблица 3

Логистическая модель вероятности формирования псориаза обыкновенного, ассоциированного с полиморфизмом *TNFA*

Table 3

A logistic model of the probability of the formation of *TNFA* polymorphism-associated psoriasis vulgaris

Регрессоры	B	Std.Err. β	B	Std. Err. B	p-level
Свободный член			0,375766	0,030532	< 0,000001*
<i>TNFA</i> (<i>rs361525</i>)*A	0,427841	0,051925	0,328384	0,039854	< 0,000001*

Логит преобразование: $y = (\exp(z) / (1 + \exp(z))) * 100\%$,
где y – вероятность риска формирования псориаза; $z = 0,376 + 0,328 * X$, где X – баллы за аллель А *TNFA* (*rs361525*): 0 баллов – его отсутствие, 1 балл – наличие в гетерозиготе, 2 балла – наличие в гомозиготе

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

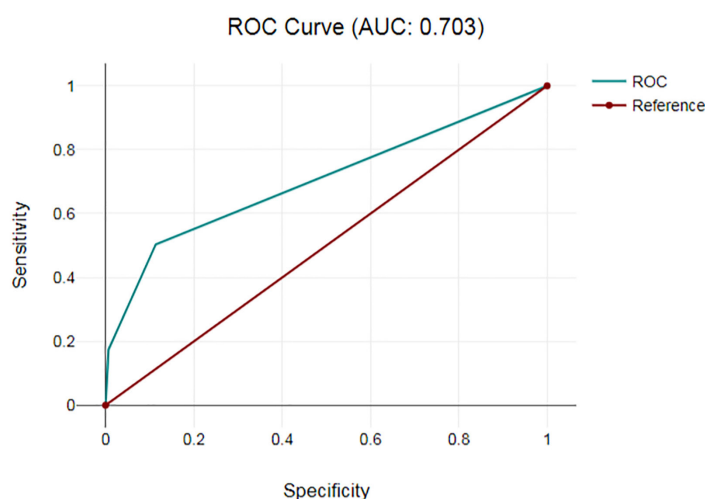


Рисунок 1. ROC-анализ для логистического регрессионного уравнения для аллеля А *TNFA* (*rs361525*).
Figure 1. ROC analysis for the logistic regression equation for the A allele of *TNFA* (*rs361525*).

таких как эритема, интенсивность шелушения и инфильтрации. Степень и направленность взаимосвязи иммуногенетических факторов с показателем PASI представлены в *таблице 4*.

Как видно из таблицы 4, достоверно значимыми предикторами, которые самостоятельно, без связи с другими факторами ассоциированы с этой формой псориаза были минорный (мутантный) аллель Т полиморфного варианта гена *IL8 rs2227306*, скорость оседания эритроцитов, как интеграционный показатель гуморальной воспалительной активности, уровень сывороточного иммуноглобулина Е, а также лимфоциты клеточного звена иммунитета с фенотипами CD3+, CD8+. Значимыми протекторами были киллерные клетки с фенотипами, CD16/56 и В-лимфоциты (фенотип CD19+).

Это свидетельствует о том, что выраженность кожного поражения при псориазе обусловлена высокой гуморальной воспалительной активностью и вместе с тем дисбалансом клеточного звена иммунитета и В-лимфоцитов, при детерминировании высокого хемотаксиса через полиморфный вариант гена *IL8 rs2227306*.

В литературных источниках нами были найдены немногочисленные исследования уровней субпопуляций лимфоцитов у больных псориазом и псориатическим артритом. Наши данные согласуются с результатами М.В. Смольниковой, выявившей гиперактивацию адаптивного клеточного иммунитета у больных псориазом (увеличение содержания субпопуляций CD3+, CD8+) [12]; с исследованиями Zecsevics-Pasic L, который с коллегами по результатам ROC-анализа определил возможность использования содержания CD3, CD8, NK, CD3HLA в качестве биомаркеров, способных различать псориаз в зависимости от тяжести [13]. Y. Deng с соавторами установили, что при псориатическом иммунном

ответе хелперные CD4+ и цитотоксические CD8+ лимфоциты являются основными популяциями эффекторных клеток. Активированные CD4+ лимфоциты перемещаются из кровотока в кожу и накапливаются в дерме, в то время как CD8+ в основном инфильтрируют эпидермис. Объекты действия Т-лимфоцитов-эффекторов воздействуют на клетки-мишени либо путем секреции цитотоксинов (перфорин и гранзим), либо посредством молекул, прикрепленных к мембране цитотоксических клеток. Однако роль клеточных механизмов цитотоксичности в патогенезе псориаза еще недостаточно изучена [14].

Общепризнано, что IgE является типичным медиатором аллергической реакции, который является низким у здоровых людей и повышенным при атопических состояниях. В нашем исследовании концентрации IgE в сыворотке периферической крови положительно ассоциированы со степенью тяжести псориаза. В ряде исследований обнаружено достоверное повышение уровня общего IgE в сыворотке крови у пациентов с псориазом [15, 16, 17], что согласуется с нашими данными. L. Luo с соавторами, сравнивая количества общих мутаций в линиях с несколькими изотипами, содержащих IgE, показали, что переключение изотипа с IgG-экспрессирующих В-клеток может быть основным источником IgE при атопическом дерматите и псориазе [18]. Ряд исследователей указывают, что антитела, относящиеся к IgE, распознают экзогенные антигены и подают сигналы через рецепторы Fcε (FcεRs), включая FcεR I и FcεR II, запуская иммунологический ответ. Комплекс антиген-IgE дополнительно активирует плазмацитоидные дендритные клетки, что приводит к выработке интерферона-α, который является ключевым цитокином, инициирующим воспаление при псориазе [19]. Таким образом, предполагается

Таблица 4

Результаты множественной линейной регрессии по иммунному и генетическому детерминированию степени тяжести псориаза обыкновенного (по индексу PASI)

Table 4

The results of multiple linear regression on the immune and genetic determination of the severity of psoriasis vulgaris (according to the PASI index)

Регрессоры	β	Std.Err. β	B	Std.Err. B	p-level
Свободный член			15,846	3,394	менее 0,0001*
Относительное содержание бета белковой фракции сыворотки крови (в %)	0,111	0,095	0,007	0,006	0,245
Относительное содержание CD3+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	4,611	0,949	0,165	0,034	менее 0,0001*
Концентрация IgA в периферической крови (г/л)	0,075	0,106	0,007	0,008	0,433
Концентрация IgE в периферической крови (нг/мл)	0,211	0,073	0,018	0,002	0,014*
Относительное содержание CD8+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	0,272	0,088	0,007	0,002	0,003*
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	0,423	0,174	0,014	0,006	0,016*
Относительное содержание CD16/56+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	-3,801	0,855	-0,153	0,034	менее 0,0001*
Относительное содержание CD19+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	-3,476	0,829	-0,149	0,036	менее 0,0001*
IL8 rs2227306*Т	0,157	0,064	0,028	0,011	0,015*

возможная патогенетическая роль IgE при псориазе, посредством которой IgE-опосредованный иммунный процесс может усиливать псориазические воспалительные пути.

Данные литературы показывают, что у пациентов с псориазом, особенно с тяжелым течением заболевания, в сыворотке крови повышены концентрации IgA, IgG и даже уровни антинуклеарных антител [20]. К. Kahler с соавторами установили повышение сывороточных концентраций IgA в крови у больных псориазом. Авторы указывают, что воспаленное микроокружение в псориазической коже, в некоторых отношениях (например, нарушение эпидермального барьера), возможно напоминающее слизистую оболочку кишечника, может влиять и способствовать активации IgA-продуцирующих клеток при псориазе. Хотя Т-клетки могут быть доминирующими в патогенезе, изменения подмножества В-клеток и, в частности, повышение уровня trB, короткоживущих плазмобластов (ПБ) и IgA может быть частью компенсаторного механизма, вызванного воспалением. Этот механизм направлен на: подавление вредных и патогенных эффектов Th1- и Th17-клеток (например, секреции TNF- α и IL-17), усиление защитных, регуляторных эффектов Т-клеток (например, секреция IL-10), и противодействуют еще не идентифицированным антигенам. Однако требуются дальнейшие исследования о роли В-клеток, преимущественно путем изучения потенциальных специфических антигенов и патогенных аутоантител, а также углубленный анализ кожи, чтобы обосновать концепцию псориаза как аутоиммунного (кожного) заболевания [21]. В нашем исследовании выявлены не значимо ассоциированные концентрации сывороточного IgA с тяжестью псориаза и проявлениями поражения кожи волосистой части головы, однако они вносят общий вклад в формирование псориазического поражения, что также указывает высокую воспалительную активность у этих пациентов. Нами установлена значимая предикторная связь минорного (мутантного) аллеля Т полиморфного участка гена *IL8 rs2227306* с тяжестью псориаза обыкновенного. Известно, что интерлейкин 8 является ключевой молекулой хемотаксиса, привлекающей в очаг воспаления иммунные клетки. В литературных источниках нами не найдены ис-

следования о связи полиморфизма *IL8 rs2227306* с псориазом, однако Y.X. Cui с соавторами указывают на ассоциацию полиморфизма IL-8 с аутоиммунными заболеваниями [22].

В *таблице 5* представлены результаты взаимосвязи генетических и иммунологических факторов с развитием частых обострений псориаза.

Данные таблицы показывают, что значимыми предиктором и протектором частых обострений псориаза обыкновенного были только иммунологические показатели, гены, детерминирующие иммунную регуляцию, не влияли на этот процесс. Предиктором выступила концентрация фракции альфа 2 глобулинов в периферической крови, а протектором – уровень общих лейкоцитов. Соответственно, чем выше концентрация фракции альфа 2 глобулинов в периферической крови и ниже уровень лейкоцитов в ней, тем вероятность частых обострений псориаза будет выше. Это вполне логично, так как в патогенезе псориаза значимую роль оказывают гуморальные факторы врожденного иммунитета.

В исследуемой группе у 22 % пациентов псориаз сопровождается поражением суставов. Данные о взаимодействии иммунных и генетических факторов с псориазическими артропатиями (ПсА) представлены в *таблице 6*. Как видно из таблицы, значимый протекторный вклад в формирование ПсА вносят относительные (в %) уровни CD19+ лимфоцитов (В-лимфоциты). Относительный уровень моноцитов периферической крови, а также концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови по отдельности не имели значимого вклада в развитие псориазических артропатий. Однако, концентрации С-реактивного белка (предиктор) и относительные уровни моноцитов (протектор) в периферической крови вносят вклад в общее взаимодействие иммунных факторов, определяющих развитие ПсА. Кроме того, необходимо отметить, что манифестация ПсА не детерминирована через исследуемые полиморфные варианты генов и большей степени зависит от фенотипических характеристик реагирования врожденного (С-реактивный белок, моноциты) и адаптивного (В-лимфоциты) иммунитета.

В нашем исследовании обнаружено, что относительная концентрация С-реактивного белка

Таблица 5

Результаты логистической регрессии по иммунному и генетическому детерминированию частых обострений псориаза обыкновенного (более двух в год)

Table 5

Results of logistic regression on immune and genetic determination of frequent psoriasis vulgaris exacerbations (more than two per year)

Регрессоры	β	Std.Err. β	Критерий Вальда	OR	Lower CI	Upper CI	p-level
Свободный член	3,551	1,195	8,836				0,003
Уровень лейкоцитов в ПК, 10 ⁹ /л	-0,335	0,116	8,306	0,716	0,570	0,898	0,004*
Концентрация фракции альфа 2 глобулина в ПК, г/л	0,256	0,132	3,739	1,291	0,997	1,673	0,043*

Примечание: ПК – периферическая кровь, OR – отношение шансов, Lower CI – нижнее значение доверительного интервала, Upper CI – верхнее значение доверительного интервала, * – значимые различия с указанием p-level.

Результаты множественной линейной регрессии по иммунному и генетическому детерминированию псориатических артропатий

Table 6

The results of multiple linear regression on the immune and genetic determination of psoriatic arthropathies

Регрессоры	β	Std.Err. β	B	Std.Err. B	p-level
Свободный член			1,472	0,364	менее 0,0001*
Относительный уровень CD19+ лимфоцитов в периферической крови (в %)	-0,261	0,093	-0,052	0,019	0,006*
Концентрация С-реактивного белка в периферической крови (в мг/л)	0,154	0,100	0,043	0,028	0,125
Относительный уровень моноцитов периферической крови (в %)	-0,088	0,081	-0,022	0,020	0,280

вносит не значимо выраженный вклад в общее взаимодействие иммунных факторов, определяющих развитие псориатических артропатий. Хотя доказано, что С-реактивный белок (СРБ) является хорошо известным показателем воспаления и может использоваться для оценки тяжести псориатического воспаления и активности заболевания у пациентов с псориазом [23]. В своем исследовании Ş. Çelik с коллегами обнаружили повышение уровня С-реактивного белка, но не выявили корреляции с тяжестью псориаза [24]. S. Wang с коллегами установили возможность применения содержания прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови для дифференцировки бактериальной инфекции у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом. С-реактивный белок обладал лучшей диагностической чувствительностью, чем прокальцитонин; однако специфичность прокальцитонина была выше, чем у С-реактивного белка [25]. Нами найдено всего лишь одно исследование, изучающее ассоциацию SNP rs1205 с предрасположенностью к псориазу. Авторы данного исследования не выявили связи SNP rs1205 с предрасположенностью к псориазу, тем не менее, уровень циркулирующего hs-CRP был тесно связан с тяжестью заболевания по индексу PASI [26].

Таким образом, представленные собственные и литературные данные указывают на значимую роль взаимодействующих иммунных факторов и особенностей генетического детерминирования в формировании псориаза в целом и различных клинических проявлений.

Заключение. Проведенное исследование показало, что формирование псориаза обыкновенного ассоциировано с минорным (мутантным) аллелем А полиморфного варианта гена *TNFA* (rs361525).

Тяжесть псориаза обыкновенного (по оценке PASI) ассоциирована с достоверно значимыми предикторами – минорным (мутантным) аллелем Т полиморфного участка гена *IL8 rs2227306*, скоростью оседания эритроцитов, концентрацией сывороточного иммуноглобулина Е, относительным содержанием в периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD8+. Значимыми протекторами тяжести псориаза являлись В-лимфоциты (CD19+) и киллерные клетки (CD16/56). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кожное поражение и выраженность основных

симптомов при псориазе обусловлено высокой гуморальной воспалительной активностью и дисбалансом клеточного звена иммунитета и В-лимфоцитов при детерминировании высокого хемотаксиса через полиморфный вариант гена *IL8 rs2227306*. Риск частых обострений псориаза (более 2-х раз в год) ассоциирован с повышенной концентрацией фракции альфа 2 глобулинов и пониженным уровнем лейкоцитов в периферической крови. Псориатическая артропатия не детерминирована через исследуемые полиморфные варианты генов и значимо зависит от фенотипических характеристик реагирования адаптивного (В-лимфоциты) иммунитета.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Проведено в рамках диссертационной темы: «Иммуногенетические аспекты псориаза с позиции концепции экспозома (на примере жителей Кемеровской области-Кузбасса)», утвержденной ученым советом института биологии, экологии и природных ресурсов Кемеровского государственного университета (протокол №1 от 13.09.2021 г). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chhabra S, Dogra S, Sharma K, et al. Recent Update on Immunopathogenesis of Psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2022; 67 (4): 360-373. DOI: 10.4103/ijd.ijd_569_22
- Afonina IS, Van Nuffel E, Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78: 2709–2727. DOI: 10.1007/s00018-020-03726-1
- Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4983. DOI: 10.3390/ijms22094983
- Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2019; 11: 1759720X19886505. DOI: 10.1177/1759720X19886505
- Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. SCID mouse model of psoriasis: A unique tool for drug development of

- autoreactive T-cell and Th-17 cell-mediated autoimmune diseases. *Indian J Dermatol.* 2010; 55 (2): 157–160. DOI: 0.4103/0019-5154.62752
6. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic arthritis, psoriatic disease, or psoriatic syndrome? *J Rheumatol.* 2019; 46: 1428–1430. DOI:10.3899/jrheum.190054
 7. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978; 157 (4): 238–244. DOI: 10.1159/000250839
 8. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021; 397: 1301–1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
 9. Shen C, Wang H, Song Q, et al. Tumor Necrosis Factor- α 308 G/A polymorphism and psoriasis risk: a pooled analysis in different populations. *Medicine.* 2020; 99 (47): e22339. DOI: 10.1097/MD.00000000000022339
 10. Akcilar R, Dizen Namdar N, Yükcü F, Arslan Utku S. TNF- α gene -238G>A polymorphism is associated with psoriasis patients. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21 (6): 2662–2667. DOI: 10.1111/jocd.14940
 11. Sadafi S, Ebrahimi A, Sadeghi M, Emami Aleagha O. Association between *tumor* necrosis factor-alpha polymorphisms (rs361525, rs1800629, rs1799724, rs180630, and rs1799964) and risk of psoriasis in studies following Hardy-Weinberg equilibrium: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023; 9 (7): e17552. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17552
 12. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Барило А.А. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита // *Фундаментальные исследования.* – 2015. – № 1(7). – С.1443–1447. [Smol'nikova MV, Smirnova SV, Barilo AA. Osobennosti immunopatogeneza psoriaza i psoriaticheskogo artrita [Features of immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2015; 1(7): 1443–1447. (In Russ.)].
 13. Zecevic-Pasic L, Dzananovic N, Gojak R, et al. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Objectivisation by Flow Cytometry Analysis of Major Lymphocytes Subsets. *Acta Inform Med.* 2023; 31 (3): 206–210. DOI: 10.5455/aim.2023.31.206-210
 14. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2016; 50: 377–389. DOI: 10.1007/s12016-016-8535-x
 15. Nassar AA, Bakr NM, Elyousefi EH, et al. Serum immunoglobulin E and Interleukin-17 levels in patients with chronic plaque psoriasis: A case–control study. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2022; 21 (11): 6377–6384. DOI: 10.1111/jocd.15299
 16. Shi L, Liu C, Xiong H, Sh, D. Elevation of IgE in patients with psoriasis: Is it a paradoxical phenomenon? *Frontiers in Medicine.* 2022; 9: 1007892. DOI: 10.3389/fmed.2022.1007892
 17. Roh WS, Oh J, Lee MG, Kim TG. Elevated serum IgE levels are not associated with poor treatment outcome in psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2023; 50 (8): 1081–1083. DOI: 10.1111/1346-8138.16795
 18. Luo L, Luo Y, Xu J, et al. Heterogeneous origin of IgE in atopic dermatitis and psoriasis revealed by B cell receptor repertoire analysis. *Allergy.* 2022; 77 (2): 559–568. DOI: 10.1111/all.15173
 19. Heeringa JJ, van Zelm MC. Is there a pathogenic role for IgE in psoriasis? *Br J Dermatol.* 2016; 175: 16–8. DOI: 10.1111/bjd.14607
 20. Di Caprio R, Sacchelli L, Di Spigna G, et al. The potential role of serum polyclonal free light chains as markers of immune activation in psoriatic patients. *Eur J Dermatol.* 2023; 33 (1): 12–18. DOI: 10.1684/ejd.2023.4403
 21. Kahlert K, Grän F, Muhammad K, et al. Aberrant B-cell subsets and immunoglobulin levels in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Acta dermato-venereologica.* 2019; 99 (2): 226–227. DOI: 10.2340/00015555-3069
 22. Cui YX, Zhao H, Guo HQ. 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): 1–7. DOI: 10.4238/gmr15048511
 23. Al-Saba AH, Shemran K A, Al-Hattab MK. Study of serum chitinase-3-like-1 protein (CHI3L1) and C-reactive protein (CRP) in patients suffering from chronic plaque psoriasis. *Medical Journal of Babylon.* 2022; 19(4): 729–735.
 24. Çelik Ş, Nahide Onsun N, Çakıter AU, et al. The Relationship Between C-Reactive Protein Level, Disease Severity and Psoriatic Arthritis in Psoriasis Patients. *Phnx Med J.* 2020; 2 (2): 79–84. DOI: 10.38175/phnx.658728
 25. Wang S, Xie Z, Shen Z. Serum procalcitonin and C-reactive protein in the evaluation of bacterial infection in generalized pustular psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2019; 94 (5): 542–548. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.022.
 26. 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; 10 (10): GC01 – GC04. DOI:10.7860/JCDR/2016/23391.8624