

# Исследование генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза

А.А. Минеева, О.С. Кожушная, В.А. Волнухин, Н.В. Фриго, Л.Ф. Знаменская, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина

## Study of the genetic factors predisposing to the development of psoriasis

A.A. MINEEVA, O.S. KOZHUSHNAYA, V.A. VOLNUKHIN, N.V. FRIGO, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. KUBANOV, L.E. MELEKHINA

об авторах:

А.А. Минеева — м.н.с. отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

О.С. Кожушная — м.н.с. отделения молекулярных методов диагностики, отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

В.А. Волнухин — д.м.н., проф., в.н.с. отделения по разработке физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Н.В. Фриго — д.м.н., зам. директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Л.Ф. Знаменская — д.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития, Москва

А.А. Кубанов — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития, Москва

Л.Е. Мелехина — ст.н.с. научно-организационного отдела, группа эпидемиологии, ИППП и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлены данные литературы об эпидемиологии, патогенезе и генетике псориаза. Особое внимание уделено генетическим факторам предрасположенности к развитию псориаза. Проанализированы исследования, посвященные полногеномному скринингу ассоциаций полиморфных генетических локусов с развитием псориаза. Полученные результаты позволяют выявить патогенетические механизмы псориаза, прогнозировать характер клинического течения заболевания и эффективность терапии, а также прогнозировать риск появления псориаза у родственников больных.

**Ключевые слова:** **псориаз, гены, маркеры генетической предрасположенности, PSORS, GWAS-исследования.**

Background papers on psoriasis epidemiology, pathogenesis and genetics are presented. Special attention is given to genetic factors of the aptitude to psoriasis development. Were analysed researches, dedicated to the genome-wide screening of associations of polymorphic genetic locus with psoriasis development. Obtained results allow to reveal pathogenic psoriasis mechanisms, to forecast the character of the clinical course of the disease, as well as the efficiency of therapy and forecast the risk of psoriasis origination at patient's relatives.

**Key words:** **psoriasis, genes, genetic disposition markers, PSORS, GWAS-research.**

■ В настоящее время все большую значимость среди разделов современной науки приобретает молекулярная медицина, направленная на расшифровку структуры генома человека, генов и механизмов реализа-

ции генетической информации. Важную роль в этих исследованиях играет изучение изменений в геноме, ведущее к пониманию механизмов развития патологических состояний и воздействия потенциальных триг-

герных факторов. Идентификация генов, ответственных за возникновение мультифакторных заболеваний, таких как псориаз, позволит разработать оптимальные профилактические мероприятия, направленные на предупреждение формирования патологических состояний на фоне генетической предрасположенности [1, 2].

Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний, 125 млн человек во всем мире страдают этим дерматозом [3]. Показатели заболеваемости колеблются в широком диапазоне и составляют в различных странах от 0,1 до 3%. Среди европейцев псориазом страдают 2—3% населения. Случаи этого заболевания являются спорадическими или вовсе отсутствуют среди японцев, индейцев Анд и отдаленных поселений Амазонки, Аляски, Канады [4]. В России популяционная частота псориаза составляет 1%, ежегодно регистрируется около 100 000 новых случаев заболевания. По данным Минздравсоцразвития России (2011 г.), уровень заболеваемости псориазом значительно выше среднего по стране в некоторых регионах Российской Федерации, таких как Орловская, Брянская области, республика и Татарстан, Ингушетия, Коми и др.

Псориаз является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого значительная роль отводится генетической составляющей [24, 25]. На генетическую основу псориаза указывает существенно более высокая частота возникновения заболевания среди родственников больных, которая превышает среднюю в популяции, и более высокая конкордантность монозиготных близнецов, составляющая 35—72%, по сравнению с dizиготными (12—30%) [26—28].

Наследуемость псориаза оценивается в 60—90%, что является одним из самых высоких показателей среди всех мультифакторных заболеваний с генетической природой. Возраст дебюта заболевания показывает бимодальное распределение с первым пиком в 20—30 лет и вторым в 50—60 лет [27, 29].

Таким образом, псориазу присущи мультифакторность, генетическая неоднородность, высокая наследуемость, широкий диапазон возраста дебюта, вариабельность распространенности в различных популяциях и схожесть с другими распространенными аутоиммунными заболеваниями [29].

Риск возникновения мультифакторного заболевания, как правило, обусловлен мутациями/полиморфизмами в нескольких генах, которые реализуются при наличии соответствующих неблагоприятных средовых факторов. Так, известно, что стрептококковая инфекция способна провоцировать развитие и обострение каплевидного псориаза [30, 31]. Риск развития псориаза выше у индивидов с длительным стажем курения и зависит также от количества выкуренных в день сигарет [32]. Псориаз часто связан с сопутствующими метаболическими нарушениями, включая ожирение,

дислипидемию [33—36]. Существуют сообщения о роли вируса иммунодефицита человека в развитии заболевания [37, 38].

Поражение кожи при псориазе может иметь распространенный характер и приводить к значительному снижению качества жизни. В последнее время отмечается тенденция к увеличению у лиц трудоспособного возраста числа тяжелых, рецидивирующих форм заболевания, резистентных к проводимой терапии и зачастую приводящих к инвалидизации больных, что обуславливает особую актуальность изучения генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза [1, 5, 6].

Псориаз характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, выраженной воспалительной реакцией в дерме и изменениями транскриптома [7, 8]. Первоначально псориаз был описан как «Th1» заболевание, поскольку в очагах поражения были выявлены провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и гамма-интерферон, которые вырабатываются в коже Т-хелперами 1-го типа (Th1) [9]. Однако в образцах пораженной кожи обнаруживаются также такие цитокины, как IL-17, IL-20 и IL-22, продуцируемые клетками Th17 [10]. Цитокины, продуцируемые при псориазе Т-хелперными клетками, изменяют экспрессию генов и воздействуют на созревание кератиноцитов и других клеток эпидермиса [11—13]. Кератиноциты базального слоя в очагах псориаза достигают поверхности кожи в течение 6—8 дней, тогда как в здоровой коже процесс созревания занимает примерно 40 дней [14]. При псориазе, как и при травмах, солнечных ожогах, контактных дерматитах, инфекциях кожи, атопическом дерматите, при заживлении ран в коже синтезируются кератины 6, 16 и 17. В эпидермисе наблюдается гиперкератоз и паракератоз, в дерме — рост количества кровеносных сосудов, увеличивается также диаметр просвета сосудов и их извилистость [15, 16].

Некоторые гены, которые в норме экспрессируются только в базальном слое (например, гены, кодирующие интегрины), в пораженной псориазом коже экспрессируются также в утолщенном шиповатом слое [17]. В зернистом слое экспрессируются ассоциированный с псориазом белок, связывающий жирные кислоты (FABP5), филаггрин (FLG), корнеодесмосин (CDSN) и белки, участвующие в формировании рогового слоя (CE), такие как эпидермальная трансглутаминаза (TGM3), инволюкрин (IVL), лорикрин (LOR), которые также могут избыточно экспрессироваться в шиповатом слое [18—20]. В пораженной псориазом коже зернистый слой может быть истончен или вовсе отсутствовать [21]. При полном отсутствии зернистого слоя в роговом слое часто выявляется паракератоз. При псориазе кератиноциты рогового слоя могут сохранять ядра, в то время как в нормальной коже ядра

в этих клетках отсутствуют. У больных псориазом кератиноциты продуцируют множество белков — S100-белки (A7, A8, A9, A12), которые кодируются генами EDC, бета-дефенсин, ICAM-1, CD40, IL-8 и IP-10 и HLA-DR [22]. Эти клетки также синтезируют митогены эндотелиальных клеток, такие как VEGF и PDGF, что приводит к индукции ангиогенеза. Таким образом, воспаление в коже инициируется продуктами, синтезируемыми кератиноцитами [22].

Существует взаимосвязь молекулярных путей, участвующих в реализации псориаза, и путей, приводящих к другим воспалительным или аутоиммунным заболеваниям, таким как болезнь Крона, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и болезнь Бехчета [23].

На сегодняшний день идентификация аллелей генов, связанных с риском развития псориаза, является важной целью генетических исследований. Определение аллелей риска в генетических локусах до их фенотипического проявления может позволить выявлять лиц с высоким риском развития псориаза [39].

Последние достижения в развитии технологий и методов молекулярной биологии позволяют проводить молекулярно-генетические исследования, направленные на полногеномный скрининг ассоциаций полиморфных генетических локусов (Genome-wide Association Study—GWAS), связанных с различными заболеваниями, в том числе и псориазом. Этот подход может привести к более глубокому пониманию патофизиологических путей, вызывающих мультифакторные заболевания, а также может определить будущие терапевтические цели [40—42]. Подобные исследования дают возможность идентифицировать новые гены-кандидаты и механизмы, связанные с заболеванием [48].

Аллели генов предрасположенности к развитию заболевания и могут определять индивидуальный ответ организма человека на применение биологической терапии и других видов терапевтического воздействия. Геномный подход может быть использован в качестве наиболее эффективного метода поиска генетических предикторов ответа на лечение. Основная цель фармакогенетических исследований состоит в использовании знаний о последовательности ДНК для того, чтобы определить, какой препарат будет вызывать лучший ответ с минимальным риском побочных эффектов для каждого отдельного пациента [24, 40].

В настоящее время накоплены сведения о нескольких сотнях генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза. Однако дальнейшее изучение генетических основ псориаза остается одной из актуальных задач дерматовенерологии. Генетические факторы представляют собой определенные аллельные варианты генов, продукты которых прямо или опосредованно участвуют в развитии псориаза. Опубликованы данные об ассоциации и сцеплении

по меньшей мере 20 геномных локусов с различными формами псориаза. Внутри каждого из этих локусов выявлен ряд генов и хромосом, связанных с предрасположенностью к псориазу и кодирующих участников сигнальных путей, задействованных в реакциях адаптивного и врожденного иммунитета, барьерной целостности кожи [40, 41].

Несмотря на то что GWAS-исследования еще не позволяют определять тактику лечения больных псориазом на основе скрининговых программ, они помогают изучать патогенетические механизмы заболевания, которые, в свою очередь, могут стать основой для разработки новых методов лечения [23].

Первые генетические исследования ассоциаций генетических локусов с псориазом были проведены в 70-х годах XX века. Регион размером в 80—200 kb, содержащий ген HLA-C, был первым выявленным локусом, ассоциированным с псориазом, и получил название PSORS1. В 1999 г. были выявлены еще два кандидатных гена в геномном локусе PSORS: гены CDSN и CCHCR1 [24, 26, 30, 43]. CDSN кодирует белок корнеодесмосин и экспрессируется в кератиноцитах зернистого слоя эпидермиса. Полиморфный вариант C1243T ассоциируется с развитием псориазического фенотипа за счет изменения экспрессии и стабильности мРНК гена CDSN [26,44]. Аллель С гена CDSN ассоциирован с вульгарным псориазом в европейской популяции, однако в японской популяции такой ассоциации не выявлено. Ген CCHCR1 кодирует оболочечный белок, который в повышенном количестве обнаруживается в эпидермисе больных псориазом. Последние данные свидетельствуют о том, что скорее всего HLA-Cw6-аллель локуса PSORS1 является основной генетической детерминантой предрасположенности к псориазу [30, 45—47].

Развитие генетики и постгеномных технологий позволило изучить в геноме человека сотни тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism (SNP)) и способствовало развитию популяционных исследований с применением методологии полногеномного скрининга ассоциаций.

Другой прикладной точкой генетических исследований, использующих аналитические технологии полногеномного скрининга, является определение числа копий генов — копияности генов (copy-number variation (CNV)). Количество копий генов представляет собой важный элемент полиморфизма генома человека и может определять предрасположенность к различным генетическим заболеваниям. Механизмы, приводящие к SNP и изменению CNV, в настоящее время рассматриваются в качестве фундаментальных процессов, лежащих в основе возникновения геномной дупликации, делеций, вставок, инверсий и сложных комбинационных перестановок. Дублированные гены, являющиеся результатом «успешного» копирования, закрепляются и поддерживаются в популяции. С дру-

гой стороны, многие неудачные дубликаты остаются в геноме в качестве псевдогенов. Существует еще одна форма генетических вариаций при репликации ДНК, именуемая потерей гетерозиготности. Информации о возможном влиянии этой формы мутаций на развитие мультифакторных заболеваний недостаточно [43, 49]. В современной науке многие генетические технологии, такие как ПЦР, ПЦР в реальном времени, технология микрочипирования и рестрикционного анализа фрагментов, позволяют проводить изучение генетических полиморфизмов, картирование генов и оценку экспрессии генов. Эти инструменты используются учеными для выявления генетических маркеров заболевания, определения паттерна экспрессии генов, характера воздействия ряда препаратов на экспрессию генов и др.

GWAS-исследования проводятся на небольших выборках и обладают недостаточной статистической мощностью. Эта особенность GWAS характерна для исследований многих мультифакториальных заболеваний, в том числе для псориаза. Также следует отметить некоторую ограниченность метода при определении редких SNP, которые могут играть определенную роль в патогенезе псориаза [48, 50].

Опубликованные результаты проведенных в последние годы исследований генетических основ псориаза с использованием методологии полногеномного скрининга подтвердили ассоциацию псориаза с локусом PSORS1. В последние десятилетия выявлены новые генетические локусы, содержащие гены-кандидаты, связанные с псориазом.

Некоторые аминокислотные замены в полиморфных участках молекул HLA-C могут влиять на структурные изменения, значимые для образования «карманов», в которых связываются определенные презентруемые пептиды. Эти изменения могут полностью нарушать правильное связывание конкретного пептида, препятствуя его успешной презентации, а также влиять на корректное физиологическое распознавание комплекса «пептид-молекула HLA» Т-клетками [50, 54]. Кроме того, идентифицирован фермент аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикула, (Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 — ERAP1), который регулирует связывание антигенов с HLA-C. Аминопептидазы являются интерферон- $\gamma$ -индуцированными молекулами, участвующими в регуляции иммунных и воспалительных реакций и обладающими несколькими биологическими функциями. ERAP1 локализуется в основном в эндоплазматическом ретикулуме и выполняет функцию N-концевого протеолиза пептидов, поступающих из иммунопротеасомы для связывания с молекулами класса I MHC [102,103]. ERAP1 осуществляет протеолиз ряда рецепторов провоспалительных цитокинов, таких как TNFR1, IL-6R и IL-1RII. В недавно проведенных GWAS-исследованиях

у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе псориазом (преимущественно I типа), были найдены полиморфизмы в гене ERAP1 [50, 52, 53, 55, 56].

В последние годы активно изучается ассоциация псориаза с мутациями в генах адаптивного иммунитета, вовлеченными в реализацию сигнальных путей с участием Th-лимфоцитов: генах интерлейкинов (IL) -12B, -13, -23A, рецепторов IL-23R, IL-28RA [45, 57]. В исследованиях европейской и азиатской популяций установлена связь полиморфизма гена IL-12B (IL-12B), кодирующего субъединицу p40, и гена IL-23 (IL-23A), кодирующего субъединицу p19, с предрасположенностью к псориазу. IL-12B и IL-23A гетеродимеризуются с формированием IL-23, который связывается с рецептором IL-23 (гетеродимер IL-23R и IL-12RB1) нативных CD4+ Т-клеток, что вызывает созревание клеток Th17 [45, 58, 59]. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена IL-13 с риском развития псориаза и псориатического артрита, недостаточная экспрессия продукта которого ведет к повышению активности макрофагов, продукции провоспалительных цитокинов. Состояние генов, кодирующих интерлейкины, имеет важное значение для активации иммунокомпетентных клеток и, следовательно, развития патологических изменений в эпидермисе [52, 53, 60, 64].

Одним из посредников в сигнальных путях, индуцированных различными цитокинами, в том числе IFNs I типа, IL-12 и IL-23, является тирозинкиназа-2 (TYK2), относящаяся к семейству Jak-киназ. IL-12 и IL-23 имеют общие структурные особенности; их рецепторы посредством субъединицы p40 обеспечивают связь субъединицы IL-12Rb1 с TYK 2. Таким образом, TYK 2 является необходимым звеном для IFN  $\gamma$ / Th1-сигнальных путей, а также участвует в иммунном ответе посредством IL-17-обусловленной продукции Th17-клеток [50, 53]. Ввиду того что Th1 и Th17 в основном вовлечены в провоспалительные иммунные реакции, контролируемые TYK2, мутации гена TYK2, расположенного в области PSORS6, приводящие к потере функции TYK-2, могут привести к нарушениям иммунологического фенотипа [65, 66].

К важнейшим молекулам воспалительного иммунного ответа, участвующим в запуске патологических сигнальных путей, относится фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). У больных псориазом выявляется повышенный уровень TNF- $\alpha$  в псориатических бляшках, сыворотке крови, синовиальной оболочке суставов. Некоторые аллельные варианты гена TNF- $\alpha$  ассоциированы с продукцией цитокина TNF- $\alpha$  [51, 67—71, 100].

Сигнальный путь ядерного фактора каппа-B (NF $\kappa$ B) играет центральную роль во многих клеточных процессах, в том числе в процессе пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [55]. При псориазе установлена ассоциация генов, кодирующих белки этого пути,

такие как TNF- $\alpha$ -индуцированный белок 3 (TNFAIP3) и взаимодействующий с ним белок 1 (TNIP1) [72,73]. Экспрессию белка «цинковых пальцев» 313 (ZNF313) также считают ассоциированной с псориазом. ZNF313 является аналогом TRAF1, регулирующего активацию Т-клеток, в связи с чем предполагается аналогичная роль ZNF313 [74—78].

TRAF3IP2 (Act1) является сигнальным фактором, участвующим в регуляции адаптивного иммунитета. Исследования показали, что полиморфизм TRAF3IP2 является негативным регулятором гуморального иммунитета посредством его тормозящего действия на CD40 и BAFFR-опосредованные сигнальные пути [79, 80]. Белок Act1 одновременно является положительным адаптером IL-17-опосредованного клеточного иммунного ответа. Связывание IL-17-зависимого рецептора с белком Act1 активирует включение рецепторов ФНО-ассоциированных факторов (TRAF) TRAF3 и TRAF6 в сигнальном комплексе и обеспечивает последующую активацию MAPK- и NF $\kappa$ B- путей. Соответственно, белок Act1 не только участвует в регуляции баланса гуморального и клеточного иммунитета, но и представляет собой основное звено между IL-17-опосредованным иммунным ответом и NF $\kappa$ B как главный регулятор врожденного иммунитета, управляющий активацией транскрипции различных провоспалительных цитокинов [53, 75, 81, 82].

Ген REL 5 является ключевым модулятором NF $\kappa$ B-пути. К семейству NF $\kappa$ B/REL относятся факторы c-Rel, p65/Rel-A, Rel-B, p50/NF $\kappa$ B-1 и p52/NF $\kappa$ B-2, играющие центральную роль в координации экспрессии генов, контролирующей иммунный ответ. В качестве нового локуса риска генетической предрасположенности к развитию псориаза представляется перспективной идентификация REL, кодирующего фактор c-Rel [52, 83—85].

Получены доказательства влияния генетической компоненты на барьерную функцию кожи. По крайней мере, 45 генов хромосомного региона 1q21, расположенного в области локуса PSORS4, кодируют эпидермальный комплекс дифференцировки (EDC), который играет существенную роль в функционировании эпидермальных клеток. Многие гены EDC участвуют в формировании псориазных высыпаний. Гены, расположенные в пределах EDC, кодируют белки лорикрин LOR, инволюкрин IVL, концевой белок рогового слоя LCEs и др. [86—89]. Отсутствие экспрессии LCE может способствовать нарушению барьерной функции нормального эпидермиса [90—94].

Фактор ингибирования миграции макрофагов (Macrophage migration inhibitory factor — MIF) — важный провоспалительный цитокин, повышенный уровень которого определяется в сыворотке крови и в очагах поражения у больных псориазом. В промоторной области гена MIF обнаружен полиморфизм, связанный с увеличением экспрессии MIF. Установлена положи-

тельная корреляция между полиморфизмом гена MIF и развитием псориаза [45, 95—98].

Мутации в гене IFIH1 являются одним из ключевых факторов в развитии иммуноопосредованных заболеваний. Возможная роль изменений гена IFIH1 в этиологии псориаза подкрепляется ранее установленными связями между наличием этого гена и предрасположенностью к другим аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, а также обнаружением дублированных генетических факторов при этих заболеваниях [50, 52]. Известные биологические функции IFIH1 подтверждают его роль при псориазе. IFIH1 является интерферон-индуцированной геликазой РНК, которая влияет на рост, дифференцировку и апоптоз клеток и вовлечена в процесс распознавания РНК-содержащих вирусов. Как известно, вирусная инфекция может быть одним из факторов, который вызывает или/и отягчает течение псориаза. В отдельных исследованиях показано наличие ретровирусов человека в псориазных бляшках. Установлено также, что экспрессия IFIH1 значительно увеличена в эпидермальных клетках псориазных бляшек по сравнению со здоровой кожей [99, 100].

В одном из недавних GWAS-исследований азиатской популяции были выявлены шесть новых локусов, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу; к ним относятся гены ERAP1, PTTG1, CSMD1, GJB2, SERPINB8 и ZNF816A. Ассоциация с псориазом локусов ZNF816A и GJB2 обнаружена в европейской популяции в исследовании, проведенном в Германии. Однако другими авторами не выявлено каких-либо ассоциаций псориаза ни с одним из указанных локусов [58, 75].

В работе, проведенной совместно немецкими и канадскими исследователями, показана ассоциация псориаза с генами NOS2 и FXBL19. NOS2 кодирует индуцированную нитрооксидсинтазу (iNOS), которая экспрессируется под воздействием CD11c-позитивных, CD11c-негативных, продуцирующих TNF- $\alpha$  дендритных клеток, количество которых значительно увеличено в коже больных псориазом [4]. В исследовании была обнаружена гиперэкспрессия мРНК NOS2 в пораженной коже. FBXL19 структурно связан с FBXL11 (членом семейства белков F-box), который, как недавно было показано, ингибирует активность NF $\kappa$ B посредством деметилирования лизина [4]. Из 68 членов F-box-белкового семейства только три (FBXL10, FBXL11 и FBXL19) характеризуются повторами последовательностей, обогащенных лейцином, а также имеют и другие сходные структурные и функциональные характеристики. Таким образом, FBXL19 может выступать в качестве доминирующего ингибитора NF $\kappa$ B [4].

Таким образом, новые генетические локусы, содержащие гены-кандидаты, связанные с псориазом, можно условно разделить на группы генов, вовлеченных в патогенетические механизмы псориаза:

## ТАБЛИЦА

## Генетические маркеры предрасположенности к развитию псориаза

Ген	Локализация	SNP(rs)	Ссылка
IL-23R	1p31	rs11209026 rs2201841 rs7530511 rs11209026 p.Arg381Gln	[55, 57, 59, 62, 63, 105]
IL28RA	1p36	rs4649203	[55]
LCE3B/3C/3D	1q21	rs4112788 rs6701216 rs4085613 rs4845454 rs1886734 LCE3B/C del	[55, 63, 75, 80, 88, 91, 93, 94]
REL	2p16	rs702873	[83]
IFIH1	2q24	rs17716942	[55, 63, 85]
ERAP1	5q15	rs27524 rs151823	[53, 55, 58]
IL12B	5q33	rs3213094 rs6887695 rs3212227 rs10045431 rs7709212 rs2082412 rs2546890 rs953861	[55, 59, 62, 63, 80, 86, 105]
TNIP1	5q33	rs17728338 rs1024995	[55, 62]
PTTG1	5q33	rs2431697	[58, 75]
HLA-C	6p21	rs10484554 rs 2395029 rs10484555 rs2395030 rs12191877 rs1265181 rs3134792	[47, 54, 55, 62, 63, 68, 74, 75, 80, 103]
TRAF3IP2	6p21	rs33980500 rs13190932 rs240993 rs458017 rs13210247	[67, 55, 79, 80]
TNFAIP3	6q23	rs 610604	[55, 62, 72, 73]
CSMD1	8p23	rs7007032 rs10088247	[58, 75]
IL23A	12q13	rs2066808	[62]
GJB2	13q1	rs3751385	[58, 75]
NFKBIA	14q13	rs8016947	[4, 55, 76, 83]
FBXL19	16P11	rs10782001	[4]
NOS2	17q11	rs4795067	[4]
SERPINB8	18q21	rs514315	[58, 75]
TYK2	19p13	rs12720356 rs280519	[55]
ZNF816A	19q13	rs9304742	[58, 75]
ZNF313	20q13	rs2235617 rs495337	[4, 55, 74]
MIF	22q11.23	rs755622	[56, 96]

- отвечающие за нарушение барьерной функции кожи (LCE3E, LCE3C, LCE3D);
- участвующие в IL-23-сигнальном пути, отвечающем за адаптивный иммунитет (IL-23A, IL-23R, IL-13 и IL-12B);
- участвующие в сигнальном пути ядерного фактора NF-κB и интерферона (NFκB1A, REL, TYK2, IFIH1, IL-28RA, TNIP1 и TNFAIP3), синтезе клетками IL-17 (TRAF3IP2, TYK2 и IL-23R), отвечающие за врожденный иммунитет;
- участвующие в презентации антигена — гены региона HLA-C, ERAP1.

Выявленные к настоящему времени гены, участвующие в патогенезе псориаза, представлены в таблице 1 с указанием их локализации на хромосомах и примерами полиморфизмов (SNP).

Таким образом, изучение генетических основ псориаза имеет большое значение. Важным является выявление редких генетических мутаций, обуславливающих различные варианты течения заболевания, в том числе и развитие тяжелых, инвалидизирующих форм. По мере изучения генетической архитектуры дерматоза и механизмов взаимодействия генов с факторами окружающей среды появится возможность разработки мер, способных изменить клиническое течение или предотвратить развитие псориаза [26, 101, 104].

Важнейшим следствием более глубокого изучения генетической основы псориаза будет являться разработка новых лекарственных препаратов и персонализированного подхода к лечению. ■

## Литература

1. Collins F.S., Green E.D., Guttmacher A.E. et al. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003 Apr 24; 422(6934):835—47.
2. Свердлов Е.Д. Проблемы и перспективы молекулярной генетики. DJVU. Т. 1. М: Наука 2003; 427.
3. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 Jul 21; 370(9583):263—71.
4. Stuart P.E., Nair R.P., Elinghaus E. et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1000—1004.
5. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 Jul 21; 370(9583):263—71.
6. Piruzian E., Bruskin S., Ishkin A. et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst Biol* 2010 Apr 8; 4:41.
7. Zhou X., Krueger J.G., Kao M.C. et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003 Mar 18; 13(1):69—78.
8. Gudjonsson J.E., Ding J., Johnston A. et al. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. *J Invest Dermatol* 2010 Jul; 130(7):1829—40.
9. Oka A., Mabuchi T., Ozawa A. et al. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 2012 Mar; 39(3):231—41.
10. Mee J.B., Johnson C.M., Morar N. et al. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes: dominance of innate immune responses in psoriasis. *Am J Pathol* 2007 Jul; 171(1):32—42.
11. Sebastiani P., Timofeev N., Dworkis D.A. et al. Genome-wide association studies and the genetic dissection of complex traits. *Am J Hematol* 2009 August; 84(8): 504—515.
12. Song Q.H., Shen Z., Xing X.J. et al. An association study of single nucleotide polymorphisms of the FOXP3 intron-1 and the risk of Psoriasis vulgaris. *Indian J Biochem Biophys* 2012 Feb; 49(1):25—35.
13. Nograles K.E., Davidovici B., Krueger J.G. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010 Mar; 29(1):3-9.
14. Halprin K.M. Epidermal "turnover time"-a re-examination. *Br J Dermatol* 1972 Jan; 86(1):14—9.
15. De Jongh G.J., Zeeuwen P.L., Kucharekova M. et al. High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005 Dec; 125(6):1163—73.
16. Mansbridge J.N., Knapp A.M., Strefling A.M. Evidence for an alternative pathway of keratinocyte maturation in psoriasis from an antigen found in psoriatic but not normal epidermis. *J Invest Dermatol* 1984 Oct; 83(4):296—301.
17. Pellegrini G., De Luca M., Orecchia G. et al. Expression, topography, and function of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin. *J Clin Invest* 1992 Jun; 89(6):1783—95.
18. Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M., Chiricozzi A. et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Dec; 124(6):1235—1244.
19. Van Ruissen F., de Jongh G.J., Zeeuwen P.L. et al. Induction of normal and psoriatic phenotypes in submerged keratinocyte cultures. *J Cell Physiol* 1996 Aug; 168(2):442—52.
20. Hu Z., Xiong Z., Xu X. et al. Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population. *Hum Genet.* 2012 Jul;131(7):1269-74
21. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007 Feb 22; 445(7130):866—73.
22. Lowes M.A., Lew W., Krueger J.G. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004 Oct; 22(4):349—69, vii.
23. National Human Genome Research Institute . A Catalog of Genome-wide Association Studies. Accessed September 7, 2011.
24. Hébert H.L., Ali F.R., Bowes J. et al. Genetic Susceptibility to Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Implications for Therapy. *Br J Dermatol* 2012 Mar; 166(3):474—82.
25. Серов А.Н., Соболев В.В., Потехаев Н.Н. и др. Изменение экспрессии генов, участвующих в патогенезе псориазического процесса, под воздействием интерференционного тока. *Клин дерматол и венерол* 2010; 4: 4—9.
26. Chandran V. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Indian Journal of Dermatology* 2010 Apr—Jun; 55(2): 151—156.
27. Gervin K., Vigeland M.D., Mattingsdal M. et al. DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS Genetics* 2012 Jan; 8(1):e1002454.
28. Bataille V., Lens M., Spector T.D. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jan 14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04444.x. [Epub ahead of print].
29. National Human Genome Research Institute / A Catalog of Genome-wide Association Studies. Accessed September 7, 2011.
30. Mallbris L., Wolk K., Sánchez F. et al. HLA-Cw\*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol* 2009 May 29; 9:5.

31. Diluvio L., Vollmer S., Besgen P. et al. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 2006 Jun 1; 176(11):7104—11.
32. Li W., Han J., Choi H.K. et al. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol* 2012 Mar 1;175(5):402—13.
33. Wilson P.B., Bohjanen K.A., Ingraham S.J. et al. Psoriasis and physical activity: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Mar 5. doi: 10.1111/j.
34. Di Renzo L., Bianchi A., Saraceno R. et al. -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- $\alpha$  blockers. *Pharmacogenet Genomics* 2012 Feb; 22(2):134—42.
35. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D. et al. Rare and Common Variants in CARD14, Encoding an Epidermal Regulator of NF- $\kappa$ B, in Psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012 May 4; 90(5):796—808.
36. Armesto S., Santos-Juanes J., Galache-Osuna C. et al. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. *Australas J Dermatol* 2012 May; 53(2):128—30.
37. Potthoff A., Rasokat H., Brockmeyer N.H. HIV infection. *Der Hautarzt* 2012 Jan; 63(1):10—5.
38. Fernandes S., Pinto G.M., Cardoso J. Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *International Journal of STD & AIDS* 2011 Nov; 22(11):653—4.
39. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П. и др. Детекция генетических полиморфизмов с использованием системы генетического анализа на основе пиросеквенирования PyroMark Q24. Справочник заведующего КДЛ 2011;4.
40. Capon F., Burden D., Trembath R. et al. Psoriasis and Other Complex Trait Dermatoses: From Loci to Functional Pathways. *J Invest Dermatol* 2012 132, 915—922.
41. Chen H., Poon A., Yeung C. et al. A Genetic Risk Score Combining Ten Psoriasis Risk Loci Improves Disease Prediction. [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 2011 April; 6: 4: e19454.
42. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. *Росс. журн. кож. и вен. бол.* 2006; 1: 14—19.
43. Al Robaee A.A. Molecular genetics of Psoriasis. *Int J Health Sciences* 2010 Nov 4; 2: Dhu Al-Hijja 1431 H.
44. Ameen M., Allen M. H., Fisher S. A. Corneodesmosin (CDSN) gene association with psoriasis vulgaris in Caucasian but not in Japanese populations. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 414—418.
45. Roberson E.D., Bowcock A.M. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet* 2010 September; 26(9): 415—423.
46. Gandhi G., Buttar B.S., Albert L. et al. Psoriasis-associated genetic polymorphism in North Indian population in the CCHCR1 gene and in a genomic segment flanking the HLA-C region. *Dis Markers* 2011 Jan 1; 31(6):361—70.
47. Hundhausen C., Berton A., Mak R.K. et al. Allele-specific cytokine responses at the HLA-C locus: implications for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012 Mar; 132(3 Pt 1):635—41.
48. Maher B. Personal genomes: the case of the missing heritability. *Nature* 2008;456:18—21.
49. Nuytten H., Wlodarska I., Nackaerts K. et al. Accurate determination of copy number variations (CNVs): Application to the  $\alpha$ - and  $\beta$ -defensin CNVs. *J Immunol Methods* 2009; 344: 35—44.
50. Bowes J., Ho P., Flynn E. et al. Comprehensive assessment of rheumatoid arthritis susceptibility loci in a large psoriatic arthritis cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012 Feb. [Epub ahead of print]
51. Galindo M.P., Bartlett B.L., Gewirtzman A. et al. Etanercept: an overview of its role in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008 Mar; 4(3): 305—10.
52. Rahman P., Elder J.T. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J rheumat* 2012 Feb; 39(2):431—3.
53. Kochan G., Krojer T., Harvey D. et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming. *Proc nat Acad Sci USA* 2011 May 10; 108(19):7745—50.
54. Chiu H.Y., Huang P.Y., Jee S.H. et al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br J Dermatol* 2012 Feb; 166(2):288—97.
55. Strange A, Capon F, Spencer CC et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature Genetics* 2010 Nov; 42(11):985—90.
56. Wu J., Chen F., Zhang X. et al. Association of MIF promoter polymorphisms with psoriasis in a Han population in northeastern China. *J Dermatol Sci* 2009 Mar; 53(3):212—5.
57. Pidasheva S., Trifari S., Phillips A. et al. Functional studies on the IL23R susceptibility gene IL23R implicate reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25038.
58. Sun L.D., Cheng H., Wang Z.X. et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nature Genetics*. 2010 Nov; 42(11): 1005—1009.
59. Capon F., Di Meglio P., Szaub J. et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007 Sep; 122(2):201—6.
60. Duffin K.C., Chandran V., Gladman D.D. et al. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Update and Future Direction. *J Rheumatol* 2008 July; 35(7): 1449—1453.
61. Bowes J., Eyre S., Flynn E. et al. Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1016—1019.
62. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199—204.
63. Liu Y., Helms C., Liao W. et al. A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *Issue of PLoS Genetics* March 2008;4: 3.
64. Zhu S., Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)* 2012 Jun; 122(11):487—511.
65. Chandran V. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]
66. Maeda S., Hayami Y., Naniwa T. The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012:539683.
67. Bunce M., O'Neill C.M., Barnardo M.C. et al. Phototyping: comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens* 1995; 46: 355—367.
68. Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A.B. et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010 November; 42(11): 996—999.
69. Donn R.P., Plant D., Jury F. et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Gene Polymorphism is Associated with Psoriasis. *J invest dermatol* 2004 Sep;123(3):484—7.
70. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 4:14—19.
71. Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Генетические аспекты псориаза. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 4: 20—26.
72. Tejasvi T., Stuart P.E., Chandran V. et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012 Mar; 132(3 Pt 1):593—600.
73. Vereecke L., Beyaert R., van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans* 2011 Aug; 39(4):1086—91.
74. Capon F., Bijlmaekers M.J., Wolf N. et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Human Molecular Genetics* 2008; 17: 13: 1938—1945.
75. Zhang X.J., Huang W., Yang S. et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 2009; 41: 205—210.
76. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D. et al. PSORS2 Is Due to Mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012 May 4; 90(5):784—95.
77. Till A., Rosenstiel P., Krippner-Heidenreich A. et al. The Met-196 3 Arg Variation of Human Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2) Affects TNF- $\alpha$ -induced Apoptosis by Impaired NF- $\kappa$ B Signaling and Target Gene Expression. *The Journal of Biological chemistry* 2005; February 18: 280: 7: 5994—6004.



78. Birnbaum R.Y., Hayashi G., Cohen I. et al. Association analysis identifies ZNF750 regulatory variants in psoriasis. *BMC Med Genet* 2011 Dec 20; 12:167.
79. Böhm B., Burkhardt H., Uebe S. et al. Identification of low-frequency TRAF3IP2 coding variants in psoriatic arthritis patients and functional characterization. *Arthritis Res Ther* 2012 Apr 18; 14(2):R84.
80. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P.E. et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet* 2010 Nov; 42(11):991—5.
81. Ongaro A., De Mattei M., Pellati A. et al. Can tumor necrosis factor receptor II gene 676T>G polymorphism predict the response grading to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis?. *Rheumatol Int* 2008; 28: 901—908.
82. Swindell W.R., Xing X., Stuart P.E. et al. Heterogeneity of inflammatory and cytokine networks in chronic plaque psoriasis. *PLoS One* 2012; 7(3):e34594.
83. Gregersen P.K., Amos C.I., Lee A.T. et al. REL, encoding a member of the NF-kappaB family of transcription factors, is a newly defined risk locus for rheumatoid arthritis. *Nature Genetics* 2009 Jul; 41(7):820—3.
84. Westergaard M., Henningsen J., Johansen C. et al. Expression and localization of peroxisome proliferator-activated receptors and nuclear factor kappaB in normal and lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2003 Nov; 121(5):1104—17.
85. Chen G., Zhou D., Zhang Z. et al. Genetic variants in IFIH1 play opposite roles in the pathogenesis of psoriasis and chronic periodontitis. *Int J Immunogen* 2012 Apr; 39(2):137—143.
86. Zhang X.J., Huang W., Yang S. et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nature Genetics* 2009; 41, 205—210.
87. Chen H., Toh T.K., Szevenyi I. et al. Association of Skin Barrier Genes within the PSORS4 Locus Is Enriched in Singaporean Chinese with Early-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009) 129, 606—614.
88. Coto E., Santos-Juanes J., Coto-Segura P. et al. Mutation analysis of the LCE3B/LCE3C genes in Psoriasis. *BMC Medical Genetics* 2010, 11:45.
89. Nograles K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic Arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009 February; 5(2): 83—91.
90. Hewett D., Samuelsson L., Polding J. et al. Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics* 2002; 79: 305—314.
91. De Cid R., Riveira-Munoz E., Zeeuwen P.L. et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis population. *Nat Genet* 2009; 41: 211—215.
92. Riveira-Munoz E., He S.M., Escaramis G. et al. Meta-analysis confirms the LCE3C\_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1105—1109.
93. Wiwanitkit V. LCE3C\_LCE3B-del genotype and psoriasis: a summative meta-analysis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010 Jul; 18(2):130.
94. Hüffmeier U., Bergboer J.G., Becker T. et al. Replication of LCE3C-LCE3B CNV as a risk factor for psoriasis and analysis of interaction with other genetic risk factors. *J Invest Dermatol* 2010 Apr; 130(4):979—84.
95. Eder L., Chandran V., Ueng J. et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul; 49(7):1367—73.
96. Gesser B., Rasmussen M.K., Raaby L. et al. Dimethylfumarate inhibits MIF-induced proliferation of keratinocytes by inhibiting MSK1 and RSK1 activation and by inducing nuclear p-c-Jun (S63) and p-p53 (S15) expression. *Inflammation Research* 2011 Jul; 60(7):643—53.
97. Alam A., Pal C., Goyal M. et al. Synthesis and bio-evaluation of human macrophage migration inhibitory factor inhibitor to develop anti-inflammatory agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011 Dec 15; 19(24):7365—73.
98. Ishizaki M., Akimoto T., Muromoto R. et al. Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo. *J Immunol* 2011 Jul 1; 187(1):181—9.
99. Li Y., Liao W., Cargill M. et al. Carriers of rare missense variants in IFIH1 are protected from psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010 Dec; 130(12):2768—72.
100. Oka A., Mabuchi T., Ozawa A. et al. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 2012 Mar; 39(3):231—41.
101. Barker J.N. Psoriasis: pathophysiology, genetics and recent research. *J EADV* 2000; 14: 95.
102. Veal C.D., Capon F., Allen M.H. et al. Family-Based Analysis Using a Dense Single-Nucleotide Polymorphism-Based Map Defines Genetic Variation at PSORS1, the Major Psoriasis-Susceptibility Locus. *Am J Human Genetics* 2002 Sept; 71: 3: 554—564.
103. Magalhães R.F., Biral A.C., Pancoto J.A. et al. Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)-alpha -238 and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long-term follow-up Brazilian study. *Int J Dermatol* 2010 Oct; 49(10):1133—40.
104. Raychaudhuri S.P., Farber E.M. / The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Jan; 15(1):20—3.
105. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 2007 Feb;80(2):273—90.