

Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации

А.А. Кубанов, А.А. Кубанова, А.Э. Карамова, А.А. Минеева

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Цель. Изучить распространенность полиморфизмов генов предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации.

Материал и методы. Обследованы 546 больных псориазом и 206 здоровых лиц. Изучали полиморфизм генов: кодирующих белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-В — NF-κB (*NFKBI*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *TYK2*, *TNIP1*, *IL-28RA*), отвечающих за врожденный иммунитет; генов, участвующих в IL-23-сигнальном пути, отвечающих за адаптивный иммунитет (*IL-23R*, *IL-12B*); генов, участвующих в презентации антигена (*ERAP1*); генов, отвечающих за нарушение барьерной функции кожи (*SERPINB8*, *ZNF313*, *ZNF816A*). Источником ДНК служили лейкоциты периферической крови. Полиморфизмы генов *IL-23R*, *IL-28RA*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TNIP1*, *ZNF816A*, *ERAP1* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени; полиморфизмы генов *NFKBI*, *TYK2* — методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Результаты. У больных псориазом в РФ статистически значимые различия распределения частот аллелей установлены для генотипов *IL-23R-G/G*, *IL-23R-A/A*, *TRAF3IP2-A/A*, *TRAF3IP2-G/G*, *TNFAIP3-A/C*, *TNFAIP3-A/A*, *ZNF313-C/C*, *TYK2-T/T*, *TYK2-T/G*, *TNIP1-G/G*, *TNIP1-A/G*, *REL-A/A*, *ERAP1-G/G*.

Ключевые слова: **псориаз, SNP, гены *IL-23R*, *IL-28RA*, *NFKBI*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TYK2*, *TNIP1*, *ZNF816A*, *ERAP1*.**

Контактная информация: mineeva@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 69—76.

Prevalence of genetic risk factors of psoriasis among the population of the Russian Federation

A.A. Kubanov, A.A. Kubanova, A.E. Karamova, A.A. Mineyeva

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Goal. To assess the prevalence of polymorphisms of genes of the predisposition to psoriasis among the population of the Russian Federation.

Materials and methods. The authors examined 546 psoriasis patients and 206 healthy people. The polymorphism of the following genes was assessed: genes encoding proteins of the signaling pathway of the nuclear transcription factor kappa-B — NF-κB (*NFKBI*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *TYK2*, *TNIP1*, *IL-28RA*) responsible for congenital immunity; genes participating in the IL-23 signaling pathway responsible for adaptive immunity (*IL-23R*, *IL-12B*); genes participating in the presentation of the antigen (*ERAP1*); genes responsible for skin barrier dysfunction (*SERPINB8*, *ZNF313*, *ZNF816A*). Peripheral blood leucocytes served as the DNA source. Polymorphisms of *IL-23R*, *IL-28RA*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TNIP1*, *ZNF816A*, *ERAP1* genes were determined by the real-time PCR method; polymorphisms of *NFKBI*, *TYK2* genes were determined by the RFLP assay (Restriction Fragment Length Polymorphism).

Results. In psoriasis patients in the Russian Federation, statistically significant differences in the distribution of allele frequencies were determined for *IL-23R-G/G*, *IL-23R-A/A*, *TRAF3IP2-A/A*, *TRAF3IP2-G/G*, *TNFAIP3-A/C*, *TNFAIP3-A/A*, *ZNF313-C/C*, *TYK2-T/T*, *TYK2-T/G*, *TNIP1-G/G*, *TNIP1-A/G*, *REL-A/A*, *ERAP1-G/G* genotypes.

Key words: **psoriasis, SNP, *IL-23R*, *IL-28RA*, *NFKBI*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TYK2*, *TNIP1*, *ZNF816A*, *ERAP1* genes.**

Corresponding author: mineeva@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 6: 69—76.

■ Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, около 125 млн человек во всем мире страдают этим дерматозом [1]. Литературные данные свидетельствуют о различиях в частоте встречаемости псориаза у населения различных климатических зон [2—4]. Показатели распространенности псориаза среди населения в разных регионах мира варьируют от 0,6 до 11% и наиболее высоки среди этнических групп Северной Европы. Среди европейцев псориазом страдают в среднем 2—3% населения [1, 5, 6]. По сравнению с европейскими странами псориаз менее распространен в восточной Азии — Китае и Японии [7].

В Российской Федерации распространенность псориаза составляет около 1% [8, 9]. Ежегодно регистрируется около 100 000 новых случаев заболевания [8].

На сегодняшний день доказана роль генетических факторов в патогенезе псориаза. Результаты популяционных исследований с применением подхода полногеномного скрининга ассоциаций (GWAS, Genome-Wide Association Study) позволили определить генетические локусы, связанные с развитием псориаза, представленные в базе данных Национального института здоровья США, доступной для исследователей в сети Интернет [10]. Открыты более 40 регионов генома человека, отвечающих за предрасположенность к псориазу [1, 11—14].

В многочисленных исследованиях, проведенных за последние несколько лет, изучена роль отдельных генов в развитии псориаза в различных популяциях [15—20].

Недавний метаанализ трех исследований позволил выявить 15 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP), имеющих наибольшую значимость в развитии псориаза [21]. В эту группу вошли локусы, связанные с регулированием функции Т-клеток, интерферон-опосредованных реакций, активации макрофагов, а также сигнального пути ядерного фактора Nf-каппа-B (NF-κB) [21].

Среди генетических факторов предрасположенности к псориазу можно выделить несколько основных групп генов, которые подразделяют:

- на группу генов, кодирующих белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-B — NF-κB (*NFKBI*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *TYK2*, *TNIP1*, *IL-28RA*), отвечающих за врожденный иммунитет;
- гены, участвующие в IL-23-сигнальном пути, отвечающие за адаптивный иммунитет (*IL-23R*, *IL-12B*);
- гены, участвующие в презентации антигена, — *ERAP1*;
- гены, отвечающие за нарушение барьерной функции кожи, — *SERPINB8*, *ZNF313*, *ZNF816A* [10, 22—25].

В России начало изучению генетической природы псориаза было положено в работах В.Н. Мордовце-

ва и соавт. [26—28]. В последние годы в Российской Федерации проведены исследования, посвященные значению отдельных генов в развитии псориаза. В исследованиях В.Р. Хайрудтинова и соавт. (2009, 2011 гг.) изучена роль полиморфных вариантов генов программируемой клеточной гибели и установлены ассоциации полиморфных генов *DR4*, *Casp10*, *IL12B*, *TRAF3IP2* с развитием псориаза [28—31]. О.А. Терман и соавт. (2006 г.) установили ассоциацию с псориазом маркера RAGE у лиц российской популяции [32]. Э.С. Галимова и соавт. (2008 г.) сообщают о роли генов *CDSN*, *HLA-C*, *HCR* и *TNF-α* в формировании генетической предрасположенности к псориазу [33, 34].

До настоящего времени в Российской Федерации комплексного изучения полиморфизмов генов предрасположенности к псориазу не проводилось.

Цель настоящего исследования — оценить распространенность полиморфизмов генов предрасположенности к псориазу, кодирующих белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-B, — NF-κB (*NFKBI*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *TYK2*, *TNIP1*, *IL-28RA*), отвечающих за врожденный иммунитет; генов, участвующих в IL-23-сигнальном пути, отвечающих за адаптивный иммунитет (*IL-23R*, *IL-12B*); генов, участвующих в презентации антигена (*ERAP1*); генов, отвечающих за нарушение барьерной функции кожи (*SERPINB8*, *ZNF313*, *ZNF816A*), *IL-23R*, *IL-28RA*, *NFKBI*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TYK2*, *TNIP1*, *ZNF816A*, *ERAP1*, среди населения Российской Федерации.

Материал и методы

Характеристика исследуемой выборки

Настоящее исследование проводилось в период 2012—2014 гг. Всего было обследовано 546 больных вульгарным распространенным псориазом (339 мужчин, 207 женщин) в возрасте от 18 до 77 лет. Контрольную группу составили 206 здоровых лиц.

Критериями включения в исследование явилось наличие у пациента вульгарного псориаза по данным медицинского анамнеза с давностью заболевания не менее 6 месяцев с подтверждением диагноза при физикальном осмотре, проведенным исследователем; возраст пациента не менее 18 лет.

В рамках сотрудничества ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с медицинскими организациями дерматовенерологического профиля в субъектах Российской Федерации — в Новосибирском областном кожно-венерологическом диспансере, Нижегородском филиале ФГБУ «ГНЦДК», Республиканском клиническом кожно-венерологическом диспансере (Республика Татарстан, г. Казань), Мурманском областном центре специализированных видов медицинской помощи было обследовано 546 пациентов вульгарным псориазом.

У 201 (37%) пациента отмечалось поражение суставов, псориаз ногтей — у 188 (34%) пациентов. У большинства больных псориазом отмечался внесезонный тип течения заболевания (51%). Псориаз у ближайших родственников регистрировался у 181 (31%) пациента; у 62% больных псориазом наследственный анамнез был не отягощен. У подавляющего большинства пациентов диагностирована прогрессирующая стадия заболевания (67%). В исследовании участвовали лица, принадлежащие 23 этническим группам, среди них наибольшую часть составили русские — 412 (76%), татары — 62 (11%), лица, относящиеся к другим этническим группам — 72 (13%).

Значительная часть больных вульгарным псориазом были жителями Нижегородской области (144 человека, 26%) и Республики Татарстан (93 человека, 17%), Мурманской области (85 человек, 16%), г. Москвы (44 человека, 8%), Новосибирской (40 человек, 7%) и Московской областей (35 человек, 6%). Остальные пациенты были представителями других субъектов Российской Федерации.

Молекулярно-генетические методы обследования

Исследования проводились на образцах цельной крови, полученных от больных псориазом ($n = 546$) и здоровых добровольцев ($n = 206$). В качестве источника ДНК использовались лейкоциты периферической крови.

Из биообразцов крови с помощью набора реагентов Diatom™ DNA Prep 100 (Биоком, Россия) выделяли

геномную ДНК. Раствор ДНК объемом 100 мкл хранили в микропробирках типа Eppendorf при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для выполнения настоящего исследования в каталоге полногеномного скрининга ассоциаций были отобраны группы генов, отвечающих за врожденный и адаптивный иммунитет, презентацию антигена и нарушение барьерной функции кожи (табл. 1). Важным критерием выбора были относительно высокие показатели значений отношения шансов, подтвержденные в независимых популяционных исследованиях. Эти гены включают одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP), описанные в литературе как маркеры заболевания, — *IL-23R* (rs11209026), *IL-28RA* (rs4649203), *NFKBI* (rs8016947), *SERPINB8* (rs514315), *TRAF3IP2* (rs13190932), *TNFAIP3* (rs610604), *REL* (rs702873), *ZNF313* (rs2235617), *IL-12B* (rs3213094), *TYK2* (rs1272035), *TNIP1* (rs17728338), *ZNF816A* (rs9304742), *ERAP1* (rs27524) [38].

Для изучения генов *IL-23R*, *IL-28RA*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TNIP1*, *ZNF816A* и *ERAP1* был выбран метод ПЦР в реальном времени, для генов *TYK2* и *NFKBI* — метод ПДРФ-анализа.

Изучение генов *IL-23R*, *IL-28RA*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TNIP1*, *ZNF816A* и *ERAP1* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR)

Для постановки Real-Time PCR был выполнен подбор праймеров, включающих выбранные полиморфизмы, при помощи программного обеспечения

Таблица 1

Гены, ассоциированные с псориазом, представленные в каталоге полногеномного скрининга ассоциаций (GWAS) [10]

| Ген | Хромосомный регион | Генетический маркер | Функция кодируемого геном белка |
|-----------------|--------------------|---------------------|---|
| <i>IL-23R</i> | 1p31 | rs11209026 | Субъединица рецептора цитокина IL-23 |
| <i>IL-28RA</i> | 1p36 | rs4649203 | Субъединица рецептора цитокина IL-28A |
| <i>NFKBI</i> | 14q13 | rs8016947 | Белок NF-κB, ядерный фактор транскрипции |
| <i>SERPINB8</i> | 18q22 | rs514315 | Относится к кластеру серпинов, ингибитор сериновых и цистеиновых протеаз |
| <i>TRAF3IP2</i> | 6q21 | rs13190932 | Протеинкиназа, активатор-1-АКТ1, регулятор сигнального пути ядерного фактора NF-κB |
| <i>TNFAIP3</i> | 6q23 | rs610604 | Белок A20, регулятор сигнального пути ядерного фактора NF-κB |
| <i>REL</i> | 2p16 | rs702873 | Белок c-Rel, регулятор сигнального пути ядерного фактора NF-κB |
| <i>ZNF313</i> | 20q13 | rs2235617 | Белок «цинковых пальцев» 313-ZNF313 |
| <i>IL-12B</i> | 5q31-33 | rs3213094 | Субъединица цитокина IL-12B |
| <i>TYK2</i> | 19p13 | rs12720356 | Тирозинкиназа-2, регулятор сигнального пути ядерного фактора NF-κB |
| <i>TNIP1</i> | 5q32-33 | rs17728338 | Белок ABIN-1, регулятор сигнального пути ядерного фактора NF-κB |
| <i>ZNF816A</i> | 19q13 | rs9304742 | Белок «цинковых пальцев» 816A-ZNF816A |
| <i>ERAP1</i> | 5q15 | rs27524 | Фермент аминопептидаза-1 эндоплазматического ретикулума-ERAP1 — регулирует связывание антигенов с HLA-C |

Oligоб для амплификации фрагментов генов *IL-23R*, *IL-28RA*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TNIP1*, *ZNF816A* и *ERAP1*, а также специфических зондов, позволяющих идентифицировать соответствующие аллели генов.

Амплификация каждого из фрагментов генов проводилась с использованием набора с HS Taq ДНК-полимеразой (Евроген, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Идентификация полиморфизмов генов проводилась путем аллель-специфической гибридизации амплифицированных фрагментов генов с соответствующими зондами. Считывание сигнала флуоресценции с каналов детекции FAM и Cy5 производили на стадии отжига праймеров (54—62 °С); при этом программное обеспечение прибора представляло первичные данные в виде диаграммы распределения аллелей [35].

Изучение полиморфизмов генов *TYK2* и *NFKB1* методом анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ-анализа)

Протокол ПДРФ-анализа включал проведение методом Real-Time PCR амплификации фрагментов генов с использованием подобранных праймеров и условий проведения реакции.

Далее осуществляли электрофоретическое разделение продуктов ПЦР-реакции. Результаты прохождения реакций амплификации оценивали с помощью трансиллюминатора с фотокамерой для фотографирования гелей в ультрафиолетовом свете с длиной волны 310 нм (Biograd, Германия).

Рестрикция продуктов амплификации ДНК проводилась с использованием рестриктазы EcoRV (Сиб-энзим, Россия) в амплификаторе Dyad (Biorad, Германия).

Результаты ПДРФ определялись визуально при анализе агарозного геля путем определения количества полученных фрагментов ДНК [35].

Статистическая обработка данных

Результаты проведенных исследований оценивались путем статистической обработки: частота встречаемости аллелей генов *IL-23R*, *IL-28RA*, *NFKB1*, *SERPINB8*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *IL-12B*, *TYK2*, *TNIP1*, *ZNF816A*, *ERAP1* определялась путем прямого расчета. Попарное сравнение частот генотипов в группах больных и здоровых лиц осуществляли с использованием двустороннего критерия Пирсона χ^2 (коэффициент достоверности) для таблиц сопряженности 2×2 . Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ и критическом значении t -критерия Стьюдента = 1,972 при уровне $p = 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов Odds Ratio (OR) и 95%-го доверительного интервала Confidence Band (95% CB), рассчитываемых при помощи калькулятора, нахо-

дящегося в открытом доступе на сайте библиотеки Meta Numerics (<http://www.meta-numerics.net/Samples/ContingencyCalculator.aspx>).

Результаты и обсуждение

Результаты изучения полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию псориаза, представлены в табл. 2.

Изучение полиморфизма гена *IL-23R* в позиции rs11209026

Гомозиготный генотип *IL-23R-A/A* не встречался у больных псориазом, у здоровых лиц составил 3,4%. Различия в частоте выявления данного генотипа между группами больных псориазом и здоровыми статистически значимы, что указывает на меньший риск развития псориаза у носителей генотипа *A/A* и протективную роль данного генотипа.

Статистически значимыми оказались различия в частоте выявления гомозиготного генотипа *IL-23R-G/G*: у больных псориазом частота встречаемости была выше и составила 94,8% в сравнении с группой здоровых лиц — 89,8%. Вероятность развития псориаза у лиц, гомозиготных по генотипу *IL-23R-G/G*, выше, чем у носителей гомозиготного генотипа *A/A*, что позволяет рассматривать генотип *G/G* как предиктор развития псориаза в российской популяции.

Гетерозиготный генотип *IL-23R-A/G* встречался с близкой частотой как у больных псориазом (5,2%), так и у здоровых лиц (6,8%). Достоверных различий в частоте данного генотипа между группами обследуемых установлено не было ($p > 0,05$).

Изучение полиморфизма гена *TRAF3IP2* в позиции rs13190932

Установлена сходная частота встречаемости гетерозиготного генотипа *A/G* как у больных псориазом (18,8%), так и у здоровых лиц (14,1%). Статистически значимых различий в частоте встречаемости данного генотипа между группами обследуемых установлено не было ($p > 0,05$).

Частота выявления гомозиготного генотипа *TRAF3IP2-A/A* составила 21,9% среди больных псориазом. В группе здоровых лиц данный генотип не встречался. Различия в частоте выявления данного генотипа между группой больных псориазом и группой здоровых добровольцев оказались статистически значимыми ($p < 0,05$; $t = 3,19$; OR = ∞ ; 95% CB = N/A; $\chi^2 = 3,8$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с повышенной предрасположенностью к развитию псориаза, а сам генотип *TRAF3IP2-A/A* — как предиктор развития псориаза в российской популяции.

Гомозиготный генотип *TRAF3IP2-G/G* регистрировался у больных псориазом с частотой 79,4%, а у здоровых лиц — 85,9%.

Таблица 2

 Частота выявления полиморфизмов генов *IL-23R*, *TRAF3IP2*, *TNFAIP3*, *REL*, *ZNF313*, *TYK2*, *TNIP1*, *ERAP1* у больных псориазом и здоровых лиц

| Ген (позиция) | Больные псориазом, $n = 546$, абс. (%) | Контрольная группа, $n = 206$, абс. (%) | Уровень значимости p | t-критерий Стьюдента | Показатель отношения шансов OR | 95%-й доверительный интервал, 95% СВ | Критерий Пирсона χ^2 |
|------------------------------|---|--|------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| <i>IL-23R</i> (rs11209026) | | | | | | | |
| AA | 0 (0) | 7 (3,4) | $p < 0,05$ | 2,69 | 0 | неприменимо | 18,6 |
| GG | 515 (94,8) | 185 (89,8) | $p < 0,05$ | 1,97 | $2,1 \pm 0,6$ | $0,9 < r < 3,3$ | 6,2 |
| <i>TRAF3IP2</i> (rs13190932) | | | | | | | |
| AA | 10 (1,8) | 0 (0) | $p < 0,05$ | 3,19 | ∞ | неприменимо | 3,8 |
| GG | 431 (79,4) | 176 (85,9) | $p < 0,05$ | 2,17 | $0,6 \pm 0,14$ | $0,4 < r < 0,9$ | 4,1 |
| <i>TNFAIP3</i> (rs610604) | | | | | | | |
| AA | 235 (43,3) | 114 (55,6) | $p < 0,05$ | 3,03 | $0,6 \pm 0,1$ | $0,4 < r < 0,8$ | 9,1 |
| AC | 255 (47,0) | 75 (36,6) | $p < 0,05$ | 2,6 | $1,5 \pm 0,26$ | $1,0 < r < 2,0$ | 6,5 |
| <i>REL</i> (rs702873) | | | | | | | |
| AA | 65 (12,0) | 39 (18,9) | $p < 0,05$ | 2,27 | $0,6 \pm 0,13$ | $0,3 < r < 0,8$ | 6,1 |
| <i>ZNF313</i> (rs2235617) | | | | | | | |
| CC | 174 (32,0) | 47 (22,8) | $p < 0,05$ | 2,6 | $1,6 \pm 0,3$ | $1,0 < r < 2,2$ | 6,1 |
| <i>ERAP1</i> (rs27524) | | | | | | | |
| GG | 209 (38,5) | 96 (46,6) | $p < 0,05$ | 2,0 | $0,7 \pm 0,12$ | $0,5 < r < 0,9$ | 4,1 |
| <i>TYK2</i> (rs1272035) | | | | | | | |
| TT | 500 (92,1) | 178 (86,4) | $p < 0,05$ | 2,0 | $1,8 \pm 0,47$ | $0,9 < r < 2,8$ | 5,6 |
| TG | 41 (7,5) | 26 (12,6) | $p < 0,05$ | 1,98 | $0,56 \pm 0,15$ | $0,3 < r < 0,9$ | 4,7 |
| <i>TNIP1</i> (rs17728338) | | | | | | | |
| GG | 422 (77,7) | 183 (88,8) | $p < 0,05$ | 3,93 | $0,44 \pm 0,1$ | $0,2 < r < 0,6$ | 11,9 |
| AG | 115 (21,2) | 22 (10,7) | $p < 0,05$ | 3,78 | $2,2 \pm 0,56$ | $1,2 < r < 3,3$ | 11,0 |

Статистически значимые различия между группами в частоте регистрации генотипов *TRAF3IP2-G/G*, *TRAF3IP2-A/A* ($p < 0,05$; $t = 2,17$; OR = $0,6 \pm 0,14$; 95% СВ = $0,4 < r < 0,9$; $\chi^2 = 4,1$) позволяют рассматривать генотип *TRAF3IP2-G/G* как протектор в отношении развития псориаза в российской популяции.

Изучение полиморфизма гена *TNFAIP3* в позиции rs610604

Частота встречаемости гомозиготного генотипа *TNFAIP3-A/A* у больных псориазом составила 43,3% и была ниже в сравнении со здоровыми (55,6%). Различия в частоте выявления данного генотипа между группами больных псориазом и здоровыми статистически значимы ($p < 0,05$; $t = 3,03$; OR = $0,6 \pm 0,1$; 95% СВ = $0,4 < r < 0,8$; $\chi^2 = 9,1$), что указывает на меньший риск развития псориаза у носителей генотипа *A/A* и протективную роль данного генотипа.

Выявлены статистически значимые ($p < 0,05$; $t = 2,6$; OR = $1,5 \pm 0,26$; 95% СВ = $1,0 < r < 2,0$; $\chi^2 = 6,5$) различия в частоте выявления гетерозиготного генотипа *TNFAIP3-A/C*: у больных псориазом частота встречаемости была выше и составила 47,0% в сравнении с группой здоровых лиц — 36,6%. Вероятность развития псориаза у лиц, гетерозиготных по *TNFAIP3-A/C* генотипу, выше, чем у носителей гомозиготных генотипов, что позволяет рассматривать генотип *A/C* как предиктор развития псориаза в российской популяции.

Гомозиготный генотип *TNFAIP3-C/C* был наиболее редким в обследованной выборке пациентов и встречался с близкой частотой как у больных псориазом (9,7%), так и у здоровых лиц (7,8%). Достоверных различий в частоте данного генотипа между группами обследуемых установлено не было ($p > 0,05$).

Изучение полиморфизма гена REL в позиции rs702873

Выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей полиморфизма rs702873. Частота встречаемости генотипов *REL-A/G* и *REL-G/G* была близка у больных псориазом (45,8 и 42,2% соответственно) и здоровых лиц (45,2 и 35,9% соответственно). Статистически достоверных различий в частоте данных генотипов между группами обследуемых установлено не было ($p > 0,05$).

Генотип *REL-A/A* был наиболее редким в популяции и встречался у 12,0% больных псориазом и 18,9% здоровых добровольцев. Различия в частоте встречаемости данного генотипа оказались достоверными ($p < 0,05$; $t = 2,27$; $OR = 0,6 \pm 0,13$; 95% $CB = 0,3 < r < 0,8$; $\chi^2 = 6,1$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с отсутствием предрасположенности к развитию псориаза.

Изучение полиморфизма гена ZNF313 в позиции rs2235617

Выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей полиморфизма rs702873. Частота встречаемости генотипов *ZNF313-C/G* и *ZNF313-G/G* была близка у больных псориазом (48,4 и 19,6% соответственно) и здоровых лиц (55,3 и 21,8% соответственно). Статистически значимых различий в частоте данных генотипов между группами обследуемых установлено не было ($p > 0,05$).

Генотип *ZNF313-C/C* встречался у 32,0% больных псориазом и 22,8% здоровых добровольцев. Различия в частоте встречаемости данного генотипа оказались достоверными ($p < 0,05$; $t = 2,6$; $OR = 1,6 \pm 0,3$; 95% $CB = 1,0 < r < 2,2$; $\chi^2 = 6,1$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с наличием предрасположенности к развитию псориаза.

Изучение полиморфизма гена TYK2 в позиции rs8016947

Гомозиготный генотип *T/T* значительно чаще встречался у больных псориазом (92,1%) в сравнении со здоровыми лицами (86,4%) ($p < 0,05$; $t = 2,00$; $OR = 1,8 \pm 0,47$; 95% $CB = 0,9 < r < 2,8$; $\chi^2 = 5,6$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с повышенной предрасположенностью к развитию псориаза, а генотип *TYK2-T/T* — как фактор риска в отношении развития псориаза.

Напротив, гетерозиготный генотип *TYK2-T/G* значительно чаще встречался у здоровых (12,6%) в сравнении с больными псориазом (7,5%) ($p < 0,05$; $t = 1,98$; $OR = 0,56 \pm 0,15$; 95% $CB = 0,3 < r < 0,9$; $\chi^2 = 4,7$), что позволяет рассматривать данный генотип в качестве протекторного относительно развития псориаза.

Статистически значимых различий в частоте регистрации гомозиготного генотипа *G/G* выявлено не было ($p > 0,05$).

Изучение полиморфизма гена TNIP1 в позиции rs17728338

Гомозиготный генотип *TNIP1-G/G* наиболее часто встречался в исследуемой выборке и регистрировался у больных псориазом с частотой 77,7% и у здоровых лиц с частотой 88,8%. При сопоставлении частоты регистрации генотипа *TNIP1-G/G* у больных псориазом и здоровых добровольцев были показаны статистически достоверные различия ($p < 0,05$; $t = 3,93$; $OR = 0,44 \pm 0,1$; 95% $CB = 0,2 < r < 0,6$; $\chi^2 = 11,9$), что позволяет рассматривать носителей этого генотипа как лиц с отсутствием предрасположенности к развитию псориаза, а генотип *TNIP1-G/G* — как протектор относительно развития псориаза в российской популяции.

Показана более высокая встречаемость гетерозиготного генотипа *TNIP1-A/G* среди больных псориазом (21,2%), чем в группе здоровых лиц (10,7%). Различия в частоте выявления данного генотипа между группой больных псориазом и группой здоровых добровольцев оказались статистически значимыми ($p < 0,05$; $t = 3,78$; $OR = 2,2 \pm 0,56$; 95% $CB = 1,2 < r < 3,3$; $\chi^2 = 11,0$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с повышенной предрасположенностью к развитию псориаза, а сам генотип *TNIP1-A/G* — как предиктор развития псориаза в российской популяции.

Установлена низкая частота встречаемости гомозиготного генотипа *A/A* как у больных псориазом (1,1%), так и у здоровых лиц (0,5%). Статистически значимых различий между группами обследуемых установлено не было ($p > 0,05$).

Изучение полиморфизма гена ERAP1 в позиции rs27524

Выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей полиморфизма rs27524. Частота встречаемости генотипов *ERAP1-A/A* и *ERAP1-A/G* была сопоставима у больных псориазом и здоровых лиц — 11,6% против 8,2% и 49,9% против 45,2% соответственно ($p > 0,05$).

Гомозиготный генотип *ERAP1-G/G* встречался у 38,5% больных псориазом и 46,6% здоровых добровольцев. Различия в частоте встречаемости данного генотипа оказались статистически значимы ($p < 0,05$; $t = 2,00$; $OR = 0,7 \pm 0,12$; 95% $CB = 0,5 < r < 0,9$; $\chi^2 = 4,1$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с отсутствием предрасположенности к развитию псориаза.

Таким образом, установлена частота встречаемости генотипов в группе больных псориазом и в группе сравнения в соответствующих позициях изучаемых генов.

Анализ распределения частот аллелей генов *IL-23R* (rs11209026), *TRAF3IP2* (rs13190932), *TNFAIP3* (rs610604), *REL* (rs702873), *ZNF313* (rs2235617),

TYK2 (rs1272035), *TNIP1* (rs17728338), *ERAP1* (rs27524) показал статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой больных псориазом и группой сравнения.

При анализе распределения частот аллелей генов *IL-28RA* (rs4649203), *NFKBI* (rs8016947), *SERPINB8* (rs514315), *IL-12B* (rs3213094), *ZNF816A* (rs9304742) статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали различную встречаемость полиморфизмов генов предрасположенности к псориазу в изучаемой выборке.

Статистически значимые различия между группой больных псориазом и здоровыми лицами выявлены для полиморфизмов генов:

- кодирующих белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-В — NF-κB *TRAF3IP2-A/A*, *TRAF3IP2-G/G*, *TNFAIP3-A/C*, *TNFAIP3-A/A*, *ZNF313-C/C*, *TYK2-T/T*, *TYK2-T/G*, *TNIP1-G/G*, *TNIP1-A/G*, *REL-A/A*, отвечающих за врожденный иммунитет;

- участвующих в IL-23-сигнальном пути, отвечающих за адаптивный иммунитет *IL-23R-G/G*, *IL-23R-A/A*;
- участвующих в презентации антигена *ERAP1-G/G*.

Наиболее распространенными полиморфизмами генов у больных псориазом были *IL-23R-G/G* (94,8%), *TYK2-T/T* (92,1%), *TRAF3IP2-G/G* (79%) и *TNIP1-A/G* (77%).

Для генотипов *IL-23R-A/G*, *TRAF3IP2-A/G*, *TNFAIP3-C/C*, *REL-A/G* и *REL-G/G*, *ZNF313-C/G* и *ZNF313-G/G*, *TYK2-G/G*, *TNIP1-A/A*, *ERAP1-A/A* и *ERAP1-A/G*, а также генов *IL-28R*, *NFKBI*, *SERPINB8*, *IL-12B*, *ZNF816A* статистически значимых различий выявлено не было.

Заключение

Полученные результаты позволяют рассматривать выявленные генотипы *IL-23R-G/G*, *TRAF3IP2-A/A*, *TNFAIP3-A/C*, *ZNF313-C/C*, *TYK2-T/T*, *TNIP1-A/G* как возможные факторы предрасположенности к развитию псориаза, а генотипы *IL-23R-A/A*, *TRAF3IP2-G/G*, *TNFAIP3-A/A*, *REL-A/A*, *TYK2-T/G*, *TNIP1-G/G*, *ERAP1-G/G* расценивать как протективные. ■

Литература

1. Stuart P.E., Nair R.P., Ellinghaus E. et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1000—1004.
2. Lebowitz M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197—1204.
3. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar; 26 Suppl 2: 3—11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.
4. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*. 2010 May; 34(3): J314-21. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.001. Epub 2009 Dec 24.
5. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 Jul 21; 370 (9583): 263—71.
6. Gudjonsson J.E., Elder J.T. Psoriasis: 2007 epidemiology. *Clin Dermatol*; 25: 535—46.
7. Farber E.M., Nall L. Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk Jr HH, Maibach HI, editors. *Psoriasis*. New York: Dekker; 1998. p. 107—57.
8. Znamenskaya L.F., Melekina L.Ye., Bogdanova Ye.V. et al. Psoriasis incidence and prevalence in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2012; 5: 20—29. [Знаменская Л.Ф., Мелекина Л.Е., Богданова Е.В. и др. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. *Вестник дерматол. и венерол.* 2012; 5: 20—29.]
9. Resursy i dejatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilja. Zaboljevaemost' infekcijami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnym boleznjami i boleznjami kozhi. *Statisticheskie materialy*. Moskva, 2012. S. 206—209. [Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи. *Статистические материалы*. Москва, 2012. С. 206—209.]
10. Catalog of Published Genome-Wide Association Studies — <http://www.genome.gov/gwastudies>
11. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199—204.
12. Riveira-Munoz E., He S.M., Escaram_1s 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—9.
13. Elder J.T., Bruce A.T., Gudjonsson J.E. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1213—26.
14. Strange A., Capon F., Spencer C.C. et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010; 42: 985—90.
15. Huffmeier U., Uebe S., Ekici A.B. et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet*. 2010 Nov; 42 (11): 996—9.
16. 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.
17. Hayashi M., Hirota T., Saeki H. et al. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 2014 Mar; 73 (3): 264—5.
18. Dębniak T1, Soczawa E., Boer M. et al. Common variants of ZNF750, RPTOR and TRAF3IP2 genes and psoriasis risk. *J Dermatol Sci*. 2014 Mar; 73 (3): 264—5.
19. Yin X.Y., Zhang R., Cheng H. et al. Gene-gene interactions between HLA-C, ERAP1, TNFAIP3 and TRAF3IP2 and the risk of psoriasis in the Chinese Han population. *Br J Dermatol*. 2013 Oct; 169 (4): 941—3.
20. Popadic S., Ramic Z., Medenica Lj. et al. IL-23R gene polymorphism rs2201841 is associated with psoriatic arthritis. *Int J Immunogenet*. Aug 2014; 41 (4): 335—7.
21. Tsoi L.C., Spain S.L., Knight J. et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012; 44: 1341—8.
22. Chandran V. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Indian Journal of Dermatology* 2010 Apr-Jun; 55 (2): 151—156.

23. Mineeva A.A., Kozhushnaya O.S., Znamenskaya L.F. et al. Results of a study of genetic factors predisposing to the development of psoriasis among the population of the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2013; 5: 78—90. [Минеева А.А., Кожушная О.С., Знаменская Л.Ф. и др. Результаты изучения генетических факторов предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации. *Вестн дерматол и венерол* 2013; (5): 78—90.]
24. Capon F., Bijlmakers M.J., Wolf N. et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet.* 2008 Jul 1; 17 (13): 1938—45.
25. Feng Y.Y., Sun L.D., Zhang C. et al. Genetic variants of the genes encoding zinc finger protein 313 and interleukin-13 confer a risk for psoriasis in a Chinese Uygur population. *Clin Exp Dermatol.* 2013 Oct; 38 (7): 768—74.
26. Mordovcev V.N., Sergeev A.S. Geneticheskie issledovaniya pri psoriaze. I. Proverka vozmozhnosti monogenogo nasledovaniya psoriaza. *Vestn dermatol venerol* 1977; 5: 12—17. [Мордовцев В.Н., Сергеев А.С. Генетические исследования при псориазе. I. Проверка возможности моногенного наследования псориаза. *Вестн дерматол венерол* 1977; (5): 12—17.]
27. Mordovcev V.N., Sergeev A.S. Geneticheskie issledovaniya pri psoriaze III. Ocenka nasleduemosti psoriaza. *Vestn dermatol venerol.* 1977; 12: 17—21. [Мордовцев В.Н., Сергеев А.С. Генетические исследования при псориазе III. Оценка наследуемости псориаза. *Вестн дерматол венерол.* 1977; (12): 17—21.]
28. Mordovtsev V.N., Sergeev A.S., Alieva P.M. Genetic factors in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1981; 20 (2): 99—101.
29. Hairutdinov V.R., Gucov A.S., Ponomarev I.A. et al. Imyanitov. The role of apoptotic gene variations in psoriasis development. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2009; 4: 4—8. [Хайрутдинов В.Р., Жуков А.С., Пономарев И.А. и др. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии* 2009; (4): 4—8.]
30. Khairutdinov V.R., Mikhailichenko A.F., Piskunova A.A., et al. Association of polymorphism of IL12B gene and predisposition to psoriasis among the population of the Northwestern region of Russia. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2011; 6: 25—28. [Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Пискунова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена IL12B с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011; (6): 25—28.]
31. Khairutdinov V.R. A new genetic determinant of psoriasis — TRAF3IP2 gene Arg74Trp polymorphism Kirov Medical Academy. *Cytokines and inflammation* 2011; 10 (4): 71—73. [Хайрутдинов В.Р. Новая генетическая детерминанта псориаза — Arg74Trp полиморфизм гена TRAF3IP2. Цитокины и воспаление. 2011; 10 (4): 71—73.]
32. Terman O.A., Shul'man A.Ia., Kukhareva E.N. RAGE-gene polymorphism in psoriatic patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2006; 5: 62—65. [Полиморфизм RAGE-гена у больных псориазом. Терман О.А., Шульман А.Я., Кухарева Е.Н. *Вестн дерматол венерол* 2006; (5): 62—65.]
33. Galimova Je.S., Ahmetova V.L., Husnutdinova Je.K. i dr. Molekuljarno-geneticheskie osnovy predispozitsionnosti k psoriazu. *Genetika* 2008; 44. 35: 594—605. [Галимова Э.С., Ахметова В.Л., Хуснутдинова Э.К. и др. Молекулярно-генетические основы предрасположенности к псориазу. *Генетика* 2008; 44. 35: 594—605.]
34. Galimova Je.S., Ahmetova V.L., Junusbaev B.B. i dr. Gplotipicheskij analiz lokusa PSORS1 u bol'nyh psoriazom v Rossii. *Medicinskaja genetika* 2008; 2: 26—31. [Галимова Э.С., Ахметова В.Л., Юнусбаев Б.Б. и др. Гаплотипический анализ локуса PSORS1 у больных псориазом в России. *Медицинская генетика* 2008; (2): 26—31.]
35. Mineeva A.A., Kozhushnaya O.S., Volnukhin V.A. et al. Study of the genetic factors predisposing to the development of psoriasis. 2012; 3: 30—38. [Минеева А.А., Кожушная О.С., Волнухин В.А. и др. Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза. *Вестн дерматол и венерол* 2012; (3): 30—38.]

 об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.А. Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.Э. Карамова — к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.А. Минеева — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье