


Частота распределения генотипов полиморфизма *IL4* (rs 2243250) при псориазе и псориатическом артрите

А.А. Барило , М.В. Смольникова, С.В. Смирнова

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»
обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия
 e-mail: anntomsk@yandex.ru


Псориаз (ПС) и псориатический артрит (ПсА) – многофакторные заболевания, развитие которых определяется результатом сложного комбинированного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. Изучение генетического полиморфизма в зависимости от клинического течения ПС и ПсА позволит выявить единые диагностические критерии прогрессирования патологии. Целью работы было – проанализировать частоту распределения генотипов полиморфизма промоторного региона *C-590T* (rs2243250) гена *IL4* у больных псориазом и псориатическим артритом. В исследовании были включены больные псориазом ($n = 49$) и псориатическим артритом ($n = 48$), которые с учетом носительства определенных генотипов разделены на группы: 1 – ПС, носители генотипа *C/C IL4* (rs 2243250) ($n = 31$), 2 – ПС, носители генотипов *C/T* и *T/T* ($n = 18$), 3 – ПсА, носители генотипа *C/C* ($n = 30$), 4 – ПсА, носители генотипов *C/T* и *T/T* ($n = 18$). Выделение ДНК из цельной венозной крови проводилось при помощи стандартного набора с сорбентом. Генотипирование аллельных вариантов осуществлялось методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов) специфических участков генома. У больных ПС, носителей генотипа *C/C IL4* (rs 2243250), значение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) статистически значимо ниже относительно носителей генотипов *C/T* и *T/T*. Отмечена возможная ассоциация носительства генотипов *C/T* и *T/T* при ПсА с псориазом ногтей в сравнении с генотипом *C/C*. При изучении межгрупповых различий определено, что носительство генотипа *C/C* при ПсА может оказывать влияние на клиническое течение псориатического процесса с частыми обострениями и вовлечением в патологический процесс волосистой части головы с площадью поражения более 30 %. Носительство генотипов *C/T* и *T/T* при ПсА может иметь ассоциацию с феноменом Кебнера и метаболическими нарушениями в сравнении с таковыми при ПС. Определены различия в носительстве генотипов *C/C* относительно *C/T* и *T/T IL4* (rs 2243250) у больных псориазом и псориатическим артритом. С учетом крайне низкой численности групп пациентов результаты необходимо рассматривать как предварительные и требующие дальнейшей проверки, но на выборках значительно большего объема.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; полиморфизм генов; цитокины; *IL4*.

Для цитирования: Барило А.А., Смольникова М.В., Смирнова С.В. Частота распределения генотипов полиморфизма *IL4* (rs 2243250) при псориазе и псориатическом артрите. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(1):75-80. DOI 10.18699/VJ19.464

The frequency of distribution of the genotypes of the *IL4* polymorphism (rs 2243250) in psoriasis and psoriatic arthritis

A.A. Barilo , M.V. Smolnikova, S.V. Smirnova

Scientific Research Institute for Medical Problems in the North – Division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS”, Krasnoyarsk, Russia
 e-mail: anntomsk@yandex.ru

Psoriasis (PS) and psoriatic arthritis (PsA) are multifactorial diseases determined by the result of complex combined interaction of genetic and environmental factors. The study of genetic polymorphism of PS and PsA will allow identification of common diagnostic criteria for the progression of pathology. The aim was to analyze the frequency of distribution of genotypes of the promoter region of the *C-590T* (rs2243250) gene *IL4* in patients with psoriasis and psoriatic. The study included patients with psoriasis ($n = 49$) and psoriatic arthritis ($n = 48$), which, taking into account the carriage of certain genotypes, are divided into groups: 1, PS, carriers of the *C/C* genotype ($n = 31$); 2, PS, carriers of the *C/T* and *T/T* genotype ($n = 18$); 3, PsA, carriers of the *C/C* genotype ($n = 30$); and 4, PsA, carriers of the *C/T* and *T/T* genotype ($n = 18$). DNA extraction from whole venous blood was performed using a standard kit with a sorbent. Genotyping allelic variants was carried out by the method of restriction analysis of amplification products (RFLP-analysis) of specific regions of the genome. In PS carriers of the *C/C*

IL4 (rs2243250), the value of the PASI index is statistically significantly lower relative to the carriers of the *C/T* and *T/T* genotypes. A possible association of the carriage of the *C/T* and *T/T* genotypes in PsA with nail psoriasis was noted in comparison with the *C/C* genotype. When studying intergroup differences, it was determined that the carriage of the *C/C* genotype in PsA can influence the clinical course of the psoriatic process with frequent exacerbations and involvement of more than 30 % of the hairy part in the pathological process. The carriage of the *C/T* and *T/T* genotypes in PsA may be associated with the Koebner phenomenon and the metabolic disorders in comparison with PS. Differences in the carriage of the *C/C* genotypes relative to *C/T* and *T/T/IL4* (rs2243250) in psoriasis and psoriatic arthritis were determined. Given the extremely low number of patient groups, the results should be considered as preliminary and require further testing on much larger samples.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; genes polymorphism; cytokines; *IL4*.

For citation: Barilo A.A., Smolnikova M.V., Smirnova S.V. The frequency of distribution of the genotypes of the *IL4* polymorphism (rs 2243250) in psoriasis and psoriatic arthritis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(1):75-80. DOI 10.18699/VJ19.464 (in Russian)

Введение

Псориаз (ПС) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кожи, популяционная частота которого в мире составляет от 0.6 до 4.8 % (Naldi, 2004). Системность воспалительного процесса, неуклонный рост заболеваемости, ассоциация с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, инсульта, тромбоэмболии, онкологических заболеваний обуславливают актуальность изучения псориаза (Gelfand et al., 2006; Kurd et al., 2010; Wan et al., 2013; Chiesa Fuxench et al., 2016). Псориатический артрит (ПсА) является одной из тяжелых форм псориатической болезни, которая характеризуется эрозивной деструкцией опорно-двигательного аппарата и развивается у 8–30 % больных псориазом (O’Rielly, Rahman, 2010). В подавляющем большинстве случаев воспалительный процесс в суставах при ПсА неуклонно приводит к инвалидизации больных.

Псориаз и псориатический артрит – многофакторные заболевания, развитие которых определяется результатом сложного комбинированного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды (Смольникова, Смирнова, 2014). Наиболее перспективным методом исследования предрасположенности и характера течения ПС и ПсА является поиск генов-кандидатов, основанный на анализе конкретных генов, продукты экспрессии которых играют роль в развитии заболевания (Хайрутдинов, 2011). Ген интерлейкина 4 (*IL4*) – один из ключевых генов-кандидатов в результате кодирования иммунорегуляторного цитокина – медиатора воспаления, апоптоза и развития Т-лимфоцитов при ПС и ПсА (Indhumathi et al., 2017). Ген, кодирующий продукцию *IL-4*, расположен на 5q31.1 хромосоме (Bidwell et al., 1999). Известны следующие точечные полиморфизмы в промоторной области гена *IL4*: *C-1098T*, *C-590T*, *C-285T*, *A-81G*, *C-33T* (Kim et al., 2007). Полиморфизм *C-590T* (rs2243250) промоторного региона гена *IL4* имеет важное значение в патогенезе псориаза и псориатического артрита (Indhumathi et al., 2017). Наличие замены в последовательности нуклеотидов (однонуклеотидные полиморфизмы или single-nucleotide polymorphisms, SNPs) влияет на уровень экспрессии и продукции белка (определенного цитокина), что приводит к иммунологическим сдвигам, способствующим формированию патологии с определенными фенотипическими особенностями и клиническим течением (Konenkov et al., 2001). Изучение генетического полиморфизма в зависимости от клинического течения

ПС и ПсА позволит выявить единые диагностические критерии прогрессирования патологии.

Цель работы – проанализировать частоту распределения генотипов полиморфизма *IL4* (rs 2243250) у больных псориазом и псориатическим артритом европеоидов г. Красноярска.

Материалы и методы

Объектом изучения были больные вульгарным псориазом ($n = 49$) и псориатическим артритом ($n = 48$), жители г. Красноярска. Больные ПС и ПсА были разделены на группы: 1 – больные ПС, носители генотипа *C/C IL4* (rs 2243250) ($n = 31$), 2 – больные ПС, носители генотипов *C/T* и *T/T* ($n = 18$), 3 – больные ПсА, носители генотипа *C/C* ($n = 30$), 4 – больные ПсА, носители генотипов *C/T* и *T/T* ($n = 18$).

Протокол обследования больных и практически здоровых людей (контрольная группа) соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по био-медицинской этике Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (протокол № 12 от 10.12.2013 г.). Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента.

Все больные соответствовали критериям включения/исключения. Критерии включения больных в исследование: наличие клинически подтвержденного вульгарного псориаза и псориатического артрита, европеоидное происхождение (три поколения), возраст от 18 до 66 лет. Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний, обострение сопутствующих хронических заболеваний, указание в анамнезе на терапию цитостатиками и системными глюкокортикостероидами, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей, сахарного диабета, системных и психических заболеваний, беременность и лактация.

У больных ПС и ПсА изучались следующие клинические признаки: возраст дебюта псориатических высыпаний на коже, стаж заболевания, частота обострений кожного процесса, жалобы на диспепсию и боль в области правого подреберья, наличие кожного зуда и феномена Кебнера (появление свежих высыпаний на месте повреждения кожного покрова при псориазе), псориаз ногтей, площадь поражения волосистой части головы, степень тяжести кожного процесса по индексу PASI (psoriasis area and severity index), значение индекса массы тела (ИМТ).

При подсчете индекса PASI комбинируются количественные оценки степени выраженности основных клинических проявлений (инфильтрация, зуд, утолщение кожи, отек, гиперемия, шелушение) с оценкой площади поражения по простой линейной шкале. В зависимости от значения индекса PASI выделяют: легкую степень тяжести псориаза – до 9.9 баллов включительно; от 10.0–30.0 баллов – средняя тяжесть процесса; от 30 до 72 баллов (максимально выраженные кожные проявления) – тяжелое течение псориаза. Известно, что поражение волосистой части головы у больных ПС до 30 % определяется как легкая степень тяжести, более 30 % – умеренная и тяжелая степени. В исследование были включены больные с поражением волосистой части головы более 30 %.

Исследована однонуклеотидная замена в промоторном регионе *IL4* (rs 2243250). Выделение ДНК проводилось при помощи стандартного набора для выделения ДНК из цельной венозной крови (ООО «Лаборатория МЕДИ-ГЕН», г. Новосибирск). Генотипирование аллельных вариантов осуществлялось методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) специфических участков генома. Детекция продуктов выполнялась в 2 % агарозном геле.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью статистических пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Для количественной характеристики вариации вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей (25 %; 75 %). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Оценку ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом проводили по отношению шансов (ОШ) события в одной группе к шансам этого же события в другой группе с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ). Для сравнения качественных признаков в группах использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетсена на непрерывность. С учетом низкой численности сравниваемых групп, а также множества выполненных тестов сравнения показателей между группами при статистическом анализе внесены поправки на множественность сравнений (поправка Бонферрони). Уровень значимости принимался при $p < 0.0125$.

Результаты

В ходе проведенных нами исследований полиморфизма промоторного региона *IL4* (rs 2243250) во всех группах обследованных выявлено преобладание генотипа *C/C*, что соответствует мировым данным в других европеоидных популяциях.

Особое внимание в изучении генетических основ патологии уделяется различиям в клиническом течении заболевания и его прогрессировании. Нами проведен анализ распределения частоты генотипов *IL4* (rs 2243250) в группе больных ПС и ПсА с учетом особенностей клинического течения заболеваний.

При исследовании частоты обострений кожного синдрома на основании данных анамнеза установлено, что у больных ПС, носителей генотипа *C/C*, статистически значимо чаще отмечено обострение один-два раза в год

в сравнении с группой больных ПсА, носителей генотипа *C/C*, где чаще выявлено непрерывно-рецидивирующее течение заболевания (табл. 1).

При изучении межгрупповых различий определено, что у больных ПсА с генотипом *C/C IL4* (rs 2243250) чаще отмечены жалобы на кожный зуд в сравнении с группой больных ПС, носителей того же генотипа: 86.7 % (26) и 62.6 % (20) соответственно, $p = 0.02$. В группе больных ПсА, носителей генотипа *C/C*, чаще определялись диспепсические жалобы в сравнении с группой больных ПС, носителей того же генотипа: 46.7 % (14) и 19.3 % (6) соответственно, $p = 0.02$. Однако эти показатели, как и жалобы на боль в правом подреберье, не достигли уровня статистической достоверности. Тем не менее, согласно данным литературы, отмечена положительная корреляция между интенсивностью зуда и площадью поражения кожи у больных ПС (Szepietowski, Reich, 2016).

Частота встречаемости феномена Кебнера статистически значимо выше в группе больных ПсА, носителей генотипов *C/T* и *T/T IL4* (rs 2243250), в сравнении с группой больных ПС, носителей того же генотипа, $p = 0.01$. В группе больных ПсА, носителей генотипа *C/C*, феномен Кебнера встречался чаще в сравнении больными, носителями генотипов *C/T* и *T/T*, однако статистической достоверности значения не достигли, $p = 0.05$.

При изучении особенностей локализации псориатического процесса установлено, что в группе больных ПсА, носителей генотипа *C/C*, статистически значимо чаще встречается поражение волосистой части головы с площадью более 30 % в сравнении с группой больных ПС, носителей того же генотипа: 63.3 % (19) и 19.3 % (6), $p = 0.0004$.

Известно, что в патологический псориатический процесс вовлекается не только кожа, но и ее придатки – ногти. Распространенность псориатической ониходистрофии у больных ПС колеблется от 10.0 до 80.0 % (Zargari et al., 2018). При изучении особенностей клинических проявлений у больных псориатической болезнью в этой работе установлено, что псориаз ногтей статистически значимо чаще отмечен в группе больных ПсА, носителей генотипа *C/C IL4* (rs 2243250), в сравнении с группой больных ПсА, носителей генотипов *C/T* и *T/T*, $p = 0.007$.

В проведенном исследовании выявлены статистически значимые различия относительно степени тяжести кожного процесса и наличия метаболических нарушений у больных псориазом и псориатическим артритом с различными генотипами полиморфизма *IL4* (rs 2243250). Так, определено, что у больных ПсА носительство генотипов *C/T* и *T/T* ассоциировано с дебютом кожного процесса в зрелом возрасте, а при ПС – в молодом, однако значения статистической достоверности не достигли (табл. 2).

Установлено, что индекс охвата и тяжести псориаза PASI статистически значимо выше в группе больных ПсА, носителей генотипа *C/C IL4* (rs 2243250), и больных ПС, носителей генотипов *C/T* и *T/T*, в сравнении группой больных ПС, носителей генотипа *C/C*.

При изучении клинических показателей у больных, носителей генотипов *C/T* и *T/T*, установлено, что ИМТ статистически значимо выше в группе больных ПсА в сравнении с группой больных ПС. Следовательно, носи-

Table 1. Frequencies of genotypes and alleles of the *IL4* polymorphism (rs 2243250) and clinical data in psoriasis and psoriatic arthritis patients, % (*n*)

Clinical data	Groups				OR (95 % CI)	<i>p</i>
	Psoriasis		Psoriatic arthritis			
	Genotype <i>C/C IL4</i> <i>C-590T</i> (1), (<i>n</i> = 31)	Genotype <i>C/T</i> и <i>T/T IL4</i> <i>C-590T</i> (2), (<i>n</i> = 18)	Genotype <i>C/C IL4</i> <i>C-590T</i> (3), (<i>n</i> = 30)	Genotype <i>C/T</i> и <i>T/T IL4</i> <i>C-590T</i> (4), (<i>n</i> = 18)		
Course of the disease						
Psoriasis exacerbation 1–2 times a year	54.8 (17)	50.0 (9)	23.3 (7)	22.2 (4)	OR _{1,2} = 1.21 (0.32–4.56) $\chi^2 = 0.1$ OR _{1,3} = 3.99 (1.17–14.07) $\chi^2 = 5.09$ OR _{3,4} = 1.07 (0.22–5.37) $\chi^2 = 0.07$ OR _{2,4} = 3.50 (0.68–19.35) $\chi^2 = 1.93$	<i>p</i> _{1,2} = 0.7 <i>p</i> _{1,3} = 0.011 <i>p</i> _{3,4} = 0.9 <i>p</i> _{2,4} = 0.08
Nonremitting psoriasis	22.6 (7)	44.8 (8)	70.0 (21)	55.6 (10)	OR _{1,2} = 0.36 (0.09–1.51) $\chi^2 = 1.64$ OR _{1,3} = 0.13 (0.03–0.45) $\chi^2 = 11.96$ OR _{3,4} = 1.87 (0.47–7.51) $\chi^2 = 0.49$ OR _{2,4} = 0.64 (0.14–2.90) $\chi^2 = 0.11$	<i>p</i> _{1,2} = 0.1 <i>p</i> _{1,3} = 0.001 <i>p</i> _{3,4} = 0.3 <i>p</i> _{2,4} = 0.5
Clinical manifestations						
Pruritus	62.6 (20)	66.7 (12)	86.7 (26)	83.3 (15)	OR _{1,2} = 0.91 (0.22–3.64) $\chi^2 = 0.03$ OR _{1,3} = 0.28 (0.06–1.16) $\chi^2 = 2.93$ OR _{3,4} = 1.3 (0.19–8.34) $\chi^2 = 0.01$ OR _{2,4} = 0.40 (0.06–2.40) $\chi^2 = 0.59$	<i>p</i> _{1,2} = 0.9 <i>p</i> _{1,3} = 0.02 <i>p</i> _{3,4} = 0.8 <i>p</i> _{2,4} = 0.2
Koebner phenomenon	41.9 (13)	33.3 (6)	43.3 (13)	72.2 (13)	OR _{1,2} = 1.44 (0.37–5.79) $\chi^2 = 0.09$ OR _{1,3} = 0.94 (0.30–2.95) $\chi^2 = 0.02$ OR _{3,4} = 0.29 (0.07–1.21) $\chi^2 = 2.71$ OR _{2,4} = 5.20 (1.03–28.52) $\chi^2 = 4.01$	<i>p</i> _{1,2} = 0.6 <i>p</i> _{1,3} = 0.9 <i>p</i> _{3,4} = 0.05 <i>p</i> _{2,4} = 0.01
Scalp psoriasis >30 %	19.3 (6)	27.7 (5)	63.3 (19)	50.0 (9)	OR _{1,2} = 0.62 (0.13–2.97) $\chi^2 = 0.11$ OR _{1,3} = 0.14 (0.04–0.50) $\chi^2 = 10.44$ OR _{3,4} = 1.73 (0.45–6.70) $\chi^2 = 0.37$ OR _{2,4} = 0.38 (0.08–1.87) $\chi^2 = 1.05$	<i>p</i> _{1,2} = 0.5 <i>p</i> _{1,3} = 0.0004 <i>p</i> _{3,4} = 0.4 <i>p</i> _{2,4} = 0.2
Nail psoriasis	64.5 (20)	66.7 (12)	83.3 (25)	100.0 (18)	OR _{1,2} = 0.91 (0.22–3.64) $\chi^2 = 0.03$ OR _{1,3} = 0.36 (0.09–1.40) $\chi^2 = 1.90$ OR _{3,4} = 0.83 (0.71–0.98) $\chi^2 = 1.80$ OR _{2,4} = 0.67 (0.48–0.92) $\chi^2 = 5.00$	<i>p</i> _{1,2} = 0.9 <i>p</i> _{1,3} = 0.09 <i>p</i> _{3,4} = 0.07 <i>p</i> _{2,4} = 0.007
Dyspeptic complaints	19.3 (6)	33.3 (6)	46.7 (14)	38.9 (7)	OR _{1,2} = 0.48 (0.10–2.17) $\chi^2 = 0.57$ OR _{1,3} = 0.27 (0.07–0.98) $\chi^2 = 4.00$ OR _{3,4} = 1.38 (0.36–5.34) $\chi^2 = 0.05$ OR _{2,4} = 0.79 (0.16–3.77) $\chi^2 = 0.12$	<i>p</i> _{1,2} = 0.3 <i>p</i> _{1,3} = 0.02 <i>p</i> _{3,4} = 0.6 <i>p</i> _{2,4} = 0.7
Pain in the right hypochondrium	12.9 (4)	16.7 (3)	33.3 (10)	38.9 (7)	OR _{1,2} = 0.74 (0.12–4.93) $\chi^2 = 0.13$ OR _{1,3} = 0.30 (0.07–1.25) $\chi^2 = 2.54$ OR _{3,4} = 0.79 (0.20–3.13) $\chi^2 = 0.01$ OR _{2,4} = 0.31 (0.05–1.84) $\chi^2 = 1.25$	<i>p</i> _{1,2} = 0.7 <i>p</i> _{1,3} = 0.05 <i>p</i> _{3,4} = 0.7 <i>p</i> _{2,4} = 0.1

Note: Positive values of signs are shown throughout the table.

тельство генотипов *C/T* и *T/T IL4* (rs 2243250) при ПсА может быть ассоциировано с развитием метаболических нарушений.

Таким образом, при изучении межгрупповых различий установлено, что носительство генотипа *C/C IL4* (rs 2243250) при ПсА может быть ассоциировано с длительным непрерывно-рецидивирующим течением псориаза, высоким индексом PASI, наличием кожного зуда и

вовлечением в патологический процесс волосистой части головы с площадью поражения более 30 % в сравнении с псориазом. У больных ПсА, носителей генотипов *C/T* и *T/T*, статистически значимо чаще определяется изоморфная реакция Кебнера, псориаз ногтей, дебют заболевания в зрелом возрасте в сочетании с метаболическими нарушениями в сравнении с больными ПС, носителями того же генотипа.

Table 2. Clinical data in psoriasis and psoriatic arthritis patients with different genotypes for the *IL4* (rs 2243250), Me polymorphism [25; 75]

Clinical data	Groups				p
	Psoriasis		Psoriatic arthritis		
	Genotype C/C (1), (n = 31)	Genotype C/T и T/T (2), (n = 18)	Genotype C/C (3), (n = 30)	Genotype C/T и T/T (4), (n = 18)	
Age of psoriasis onset, years	27.0 (18.0; 40.0)	18.0 (16.0; 25.0)	28.0 (22.0; 43.0)	30.0 (21.0; 42.0)	$p_{1,2} = 0.07$ $p_{1,3} = 0.7$ $p_{3,4} = 0.8$ $p_{2,4} = 0.02$
Psoriasis duration, years	6.0 (1.0; 11.0)	7.5 (4.0; 15.0)	12.0 (4.0; 22.0)	16.0 (13.0; 20.0)	$p_{1,2} = 0.08$ $p_{1,3} = 0.0169$ $p_{3,4} = 0.5$ $p_{2,4} = 0.07$
PASI Score (Psoriasis area severity index)	12.1 (8.0; 16.2)	17.4 (14.4; 18.4)	17.5 (11.9; 22.4)	18.7 (16.7; 21.9)	$p_{1,2} = 0.0123$ $p_{1,3} = 0.007$ $p_{3,4} = 0.4$ $p_{2,4} = 0.1$
Body index mass, kg/cm ²	24.8 (21.7; 29.7)	23.6 (22.2; 25.5)	27.1 (24.3; 30.8)	27.9 (25.5; 34.9)	$p_{1,2} = 0.6$ $p_{1,3} = 0.07$ $p_{3,4} = 0.7$ $p_{2,4} = 0.005$

Note. p, significance of differences according to the Mann-Whitney test.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые показаны различия в клиническом течении псориатической болезни у больных ПС и ПсА, носителей генотипов C/C относительно C/T и T/T полиморфизма *IL4* (rs 2243250). Так, у больных ПС, носителей генотипа C/C, значение индекса PASI статистически значимо ниже относительно носителей генотипов C/T и T/T. В литературе имеются данные о повышении концентрации IL-4 в сыворотке крови больных ПС, носителей генотипа C/T *IL4* (rs 2243250), поэтому полученная ассоциация генотипа C/C и легкой степени тяжести ПС может быть следствием нормального уровня экспрессии гена *IL4* у носителей этого генотипа, что, вероятно, не способствует активации аутоиммунных воспалительных реакций у этой категории больных (Indhumathi et al., 2017). Данные литературы об ассоциации полиморфизма *IL4* (rs 2243250) с ПС и ПсА немногочисленны и противоречивы (O’Rielly, Rahman, 2010; Munir et al., 2015; Indhumathi et al., 2017). В азиатской популяции отмечена ассоциация аллельного варианта C* *IL4* (rs 2243250) с развитием ПС, в то время как в индийской популяции установлена протективная роль полиморфизма C-590T (rs2243250) в отношении развития псориатических высыпаний на коже (Munir et al., 2015; Indhumathi et al., 2017). Следовательно, полученные нами результаты могут указывать на то, что имеются возможные различия полиморфизма *IL4* (rs 2243250) при определенных клинических формах ПС.

В литературе отсутствуют сведения о различиях в клиническом течении ПсА в зависимости от наличия того или иного генотипа *IL4* (rs 2243250). В проведенном нами исследовании выявлена возможная ассоциация носительства генотипов C/T и T/T *IL4* (rs 2243250) при ПсА с псориазом ногтей в сравнении с генотипом C/C. Поскольку в литературе описана прямая корреляция между наличием псориатической ониходистрофии и увеличением степени

тяжести кожного процесса, полученные нами результаты могут указывать на тенденцию к ассоциации носительства генотипов C/T и T/T с тяжелым клиническим течением псориатической болезни (Zargari et al., 2018).

При изучении межгрупповых различий определена тенденция к ассоциации носительства генотипа C/C *IL4* (rs 2243250) при ПсА с клиническим течением псориатического процесса с частыми обострениями и вовлечением в патологический процесс волосистой части головы с площадью поражения более 30 %. Следовательно, полученные нами в ходе исследования результаты могут быть связаны с тем, что ПсА, являясь тяжелой клинической формой псориатической болезни, обуславливает развитие псориатического процесса с определенными фенотипическими особенностями.

Установлено, что носительство генотипов C/T и T/T *IL4* (rs 2243250) при ПсА может иметь ассоциацию с наличием феномена Кебнера и метаболических нарушений в сравнении с ПС. Появление псориазiformных высыпаний на коже и повреждение опорно-двигательного аппарата в ответ на травму при псориазе объясняется феноменом Кебнера (изоморфная реакция), согласно которому формирование патологического псориатического очага происходит в месте повреждения кожного покрова (de Vlam et al., 2014). Повышение частоты встречаемости феномена Кебнера у больных ПсА, носителей генотипов C/T и T/T, может указывать на возможную ассоциацию хронического воспаления с носительством аллеля T* *IL4* (rs 2243250) при артропатической форме заболевания. В литературе описана ассоциативная связь аллеля T* полиморфизма C-590T (rs2243250) гена *IL4* с гиперпродукцией IL-4, одного из ключевых цитокинов Th2-профиля, играющего важную роль в формировании воспаления при ПС и ПсА (Cantagrel et al., 1999). Следовательно, аллель T* *IL4* (rs 2243250) ассоциирован с повышенной продукцией IL-4

и, как следствие, с возможным развитием хронического воспаления в суставах и коже при ПсА.

В структуре коморбидных состояний ПсА важная роль отводится наличию избыточной массы тела, свидетельствующей о метаболических нарушениях, формирующихся при прогрессировании псориатической болезни. Согласно данным литературы, наличие высокого уровня ИМТ у больных Пс ассоциировано с развитием ПсА, поскольку жировая ткань играет важную роль в развитии иммунологических нарушений (Truong et al., 2015; Thrum, 2017; Feld et al., 2018). Следовательно, полученные нами результаты могут свидетельствовать о вероятной ассоциации генотипов *C/T* и *T/T IL4* (rs 2243250) с поздним дебютом ПсА в сочетании с избыточной массой тела, которая является маркером атропатической формы псориаза.

Заключение

Определены различия в носительстве генотипов *C/C* относительно *C/T* и *T/T IL4* (rs 2243250) при псориазе и псориатическом артрите с особенностями клинических проявлений.

С учетом низкой численности групп пациентов результаты необходимо рассматривать как предварительные и требующие дальнейшей проверки с увеличением объема выборок больных.

Изучение полиморфных участков генов цитокинов, обуславливающих изменение уровня конечного продукта, в перспективе позволит усовершенствовать профилактические мероприятия по снижению риска развития тяжелых клинических форм Пс и ПсА в популяции.

Список литературы / References

Смольникова М.В., Смирнова С.В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита. Мед. иммунология. 2014;16(3):211-220.
[Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Genetic factors in the immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology. 2014;16(3):211-220. (in Russian)]

Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом. Вестн. дерматол. и венерол. 2011;4:14-19.
[Khairutdinov V.R. Genetic profile of psoriasis patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii = Journal of Dermatology and Venereology. 2011;4:14-19. (in Russian)]

Bidwell J.L., Wood N.A., Morse H.R., Olomolaiye O.O., Keen L.J., Laundry G.J. Human cytokine gene nucleotide sequence alignments: supplement 1. Eur. J. Immunogenet. 1999;26(2-3):135-223.

Cantagrel A., Navaux F., Loubet-Lescoulié P., Nourhashemi F., Enault G., Abbal M., Constantin A., Laroche M., Mazières B. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999;42(6):1093-1100. DOI 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1093::AID-ANR5>3.0.CO;2-P.

Chiesa Fuxench Z.C., Shin D.B., Ogdie Beatty A., Gelfand J.M. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in the health improvement network. JAMA Dermatol. 2016;152:282-290. DOI 10.1001/jamadermatol.2015.4847.

de Vlam K., Gottlieb A.B., Mease P.J. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. Acta Derm. Venereol. 2014;94(6):627-634. DOI 10.2340/00015555-1833.

Feld J., Nissan S., Eder L., Rahat M.A., Elias M., Rimar D., Laor A., Bitterman H., Zisman D. Increased prevalence of metabolic syndrome and adipocytokine levels in a psoriatic arthritis cohort. J. Clin. Rheumatol. 2018;24(6):302-307. DOI 10.1097/RHU.0000000000000721.

Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296:1735-1741. DOI 10.1001/jama.296.14.1735.

Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M., Negi V.S. T helper-2 cytokine/regulatory T-cell gene polymorphisms and their relation with risk of psoriasis in a South Indian Tamil cohort. Hum. Immunol. 2017;78(2):209-215. DOI 10.1016/j.humimm.2016.12.006.

Kim Y.K., Pyo C.W., Choi H.B., Kim S.Y., Kim T.Y., Kim T.G. Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with psoriasis in the Korean population. J. Dermatol. Sci. 2007;48(2):133-139. DOI 10.1016/j.jdermsci.2007.06.014.

Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Smolnikova M.V. Polymorphism of immune response genes as a factor of predisposition to disease development. Russ. J. Immunol. 2001;6(2):123-130.

Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P., Gelfand J.M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch. Dermatol. 2010;146(8):891-895. DOI 10.1001/archdermatol.2010.186.

Munir S., ber Rahman S., Rehman S., Saba N., Ahmad W., Nilsson S., Mazhar K., Nalwai A.T. Association analysis of GWAS and candidate gene loci in a Pakistani population with psoriasis. Mol. Immunol. 2015;64(1):190-194. DOI 10.1016/j.molimm.2014.11.015.

Naldi L. Epidemiology of psoriasis. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2004;3:121-128.

O'Rielly D.D., Rahman P. Where do we stand with the genetics of psoriatic arthritis? Curr. Rheumatol. Rep. 2010;12(4):300-308. DOI 10.1007/s11926-010-0111-4.

Szepietowski J.C., Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. Eur. J. Pain. 2016;20(1):41-46. DOI 10.1002/ejp.768.

Thrum S. Obesity and autoimmunity: Adipose tissue as an immune organ? Z. Rheumatol. 2017;76(4):348-350. DOI 10.1007/s00393-017-0298-0.

Truong B., Rich-Garg N., Ehst B.D., Deodhar A.A., Ku J.H., Vakil-Gilani K., Danve A., Blauvelt A. Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2015;8:563-569. DOI 10.2147/CCID.S90270.

Wan J., Wang S., Haynes K., Denburg M.R., Shin D.B., Gelfand J.M. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. BMJ. 2013;347:f5961. DOI 10.1136/bmj.f5961.

Zargari O., Leyli E.K., Azimi S.Z. Nail involvement in patients with psoriatic arthritis in Northern Iran. Autoimmune Dis. 2018;4608490. DOI 10.1155/2018/4608490.

ORCID ID

A.A. Barilo orcid.org/0000-0001-5349-9122
M.V. Smolnikova orcid.org/0000-0001-9984-2029
S.V. Smirnova orcid.org/0000-0002-1197-1481

Acknowledgements. The authors are grateful to Prof. A.A. Savchenko, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk, Russia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received September 21, 2018. Revised November 29, 2018. Accepted December 11, 2018.