

doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-82-87

Оригинальная статья / Original article

Анализ экспрессии гена *PPAR γ* при лечении псориаза

В.В. Соболев^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-4779-156X, vsobolew@gmail.com**А.Г. Соболева**^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9158-1933, annasobo@mail.ru**Н.Н. Потекаев**^{4,5}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru**О.О. Мельниченко**⁴, ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com**И.М. Корсунская**², ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru**С.И. Артемьева**⁴, ORCID: 0000-0002-2793-8862, sofya.chern@gmail.com¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30³ Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3⁴ Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. *PPAR γ* – наиболее исследуемый подтип *PPAR*, который экспрессируется преимущественно в жировой ткани, сердце, толстой кишке, почках, селезенке, кишечнике, скелетных мышцах, печени, макрофагах и коже. В коже *PPAR γ* контролирует генетическую регуляцию экспрессии сети генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и воспалительных реакциях клеток. *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) совсем недавно стал рассматриваться как один из ключевых игроков в развитии и патогенезе псориаза и псориазических воспалительных состояний.

Цель исследования. Изучение экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной коже больных псориазом по отношению к визуально непораженной коже. Изучение изменения уровня экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у больных до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 12 больных псориазом. Биопсии из непораженных участков кожи брали на расстоянии около 3 см от пораженной кожи. Анализ проводили методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Проведено количественное измерение экспрессии гена *PPAR γ* с помощью ПЦР-РВ в пораженной коже больных псориазом по отношению к визуально непораженной коже у тех же пациентов до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм (коротковолновая часть инфракрасного диапазона). В результате исследования было экспериментально показано уменьшение экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной коже больных псориазом в среднем в $1,3 \pm 0,27$ раза. После лечения пациентов лазерным излучением низкой интенсивности наблюдалось достоверное повышение экспрессии сверхэкспрессированного гена *PPAR γ* до $2,13 \pm 0,47$ раза.

Выводы. Экспрессия гена *PPAR γ* может являться индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне, а также стать новой терапевтической мишенью.

Ключевые слова: псориаз, *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), экспрессия гена, ПЦР-РВ, лазерное излучение низкой интенсивности

Для цитирования: Соболев В.В., Соболева А.Г., Потекаев Н.Н., Мельниченко О.О., Корсунская И.М., Артемьева С.И. Анализ экспрессии гена *PPAR γ* при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2021;(8):82–87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-82-87.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

PPAR γ gene expression analysis in psoriasis treatment

Vladimir V. Sobolev^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-4779-156X, vsobolew@gmail.com**Anna G. Soboleva**^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9158-1933, annasobo@mail.ru**Nikolay N. Potekaev**^{4,5}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru**Olga O. Melnichenko**⁴, ORCID: 0000-0002-0522-3225, dr.melnichenko@gmail.com**Irina M. Korsunskaya**², ORCID: 0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru**Sofya I. Artemyeva**⁴, ORCID: 0000-0002-2793-8862, sofya.chern@gmail.com¹ Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia³ Research Institute of Human Morphology; 3, Tsurupa St., Moscow, 117418, Russia⁴ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. *PPAR γ* is the most studied *PPAR* subtype and is expressed predominantly in adipose tissue, heart, colon, kidney, spleen, intestine, skeletal muscle, liver, macrophages, and skin. In the skin, *PPAR γ* controls the genetic regulation of gene network expression involved in cell proliferation, differentiation, and inflammatory responses. *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-

activated receptor gamma) has only recently come to be considered a key player in the development and pathogenesis of psoriasis and psoriatic inflammatory conditions.

Aim of the study. To study *PPAR γ* gene expression in the affected skin of psoriasis patients in comparison with visually unaffected skin. To study changes in *PPAR γ* gene expression level in psoriasis affected skin in comparison with unaffected skin in patients before and after treatment with low-level laser radiation with a wavelength of 1.27 μm .

Materials and methods. Twelve patients with psoriasis participated in the study. Biopsies from unaffected skin areas were taken at a distance of about 3 cm from the affected skin. Analysis was performed by real-time PCR.

Results and Discussion. We quantitatively measured *PPAR γ* gene expression using RT-PCR in the affected skin of patients with psoriasis in comparison with visually unaffected skin in the same patients before and after treatment with low-level laser radiation with a wavelength of 1.27 μm (the short-wave part of the infrared range). The study experimentally showed a 1.3 ± 0.27 -fold decrease in *PPAR γ* gene expression in the affected skin of psoriasis patients on average. Significant increase in over-expression of *PPAR γ* gene up to $2,13 \pm 0,47$ times was observed after treatment of patients with low-level laser radiation.

Conclusions. *PPAR γ* gene expression may be an indicator of the efficacy of psoriasis treatment at the molecular level, as well as become a new therapeutic target.

Keywords: psoriasis, *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), gene expression, RT-PCR, low-level laser radiation

For citation: Sobolev V.V., Soboleva A.G., Potekaev N.N., Melnichenko O.O., Korsunskaya I.M., Artemyeva S.I. *PPAR γ* gene expression analysis in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(8):82–87. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-82-87.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors, *PPARs*), представляют собой группу рецепторов клеточного ядра, которые играют важную роль в физиологической системе млекопитающих и функционирующие как транскрипционный фактор [1]. Известны три изоформы *PPAR* – *PPAR α* , *PPAR β/δ* и *PPAR γ* , которые обладают значительной гомологией последовательностей и структур, но демонстрируют разное тканевое распределение, селективность и чувствительность к лигандам, что приводит к регуляции разных наборов генов разными рецепторами [2, 3].

После связывания с лигандом *PPAR* образуют гетеродимер с X-рецептором печени, затем гетеродимеризуются с ретиноидным X-рецептором (retinoid X receptor (*RXR*)) и связываются с элементом ответа *PPAR* (peroxisome proliferator response elements (*PPRE*)) в промоторах генов-мишеней [4, 5].

PPAR γ , наиболее исследуемый подтип *PPAR*, который экспрессируется преимущественно в жировой ткани, сердце, толстой кишке, почках, селезенке, кишечнике, скелетных мышцах, печени, макрофагах и коже. В коже *PPAR γ* контролирует генетическую регуляцию экспрессии сети генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и воспалительных реакциях клеток [6].

Отмечается повышенная экспрессия *PPAR γ* в адипоцитах кожи, где он играет критическую роль в их дифференцировке [7, 8]. *PPAR γ* также играет важную функциональную роль в регуляции проницаемости кожного барьера как ингибитор пролиферации клеток кератиноцитов и промотор терминальной дифференцировки эпидермиса. Кроме того, будучи важным регулятором липидного обмена, он стимулирует выработку холестерина и церамидов в кератиноцитах [1, 9].

PPAR γ может действовать напрямую, отрицательно регулируя экспрессию провоспалительных генов лиганд-зависимым образом, противодействуя активности транс-

крипционных факторов. Было показано, что специфические лиганды *PPAR γ* ингибируют продукцию многих медиаторов воспаления и цитокинов в различных типах клеток, включая моноциты, лимфоциты и эпителиальные клетки [10, 11].

Исследования на мышинной модели гиперпролиферативного кожного заболевания показали, что местное введение лигандов *PPAR γ* снижает эпидермальную гиперплазию [12]. Зная, что псориаз представляет собой воспалительное заболевание кожи, характеризующееся гиперпролиферацией эпидермиса и аномальной дифференцировкой кератиноцитов, *PPAR γ* может рассматриваться как потенциальная мишень для лечения.

Ранее мы провели сетевой функциональный анализ, чтобы реконструировать модель передачи сигналов с подавлением *PPAR γ* при псориазе [13, 14]. Поскольку изучение дифференциальной экспрессии генов в коже больных может существенно расширить знание о патогенезе заболевания [15, 16], то в данной работе мы решили проверить гипотезу о том, что низкие уровни экспрессии *PPAR γ* способствуют развитию псориазического поражения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Забор биопсий осуществлялся у пациентов, проходивших лечение в клинике им. В.Г. Короленко Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с установленным диагнозом «псориаз бляшечного типа (*Psoriasis vulgaris*)». Возраст пациентов варьировал от 25 до 56 лет (*табл.*). Диагноз *Psoriasis vulgaris* в каждом случае устанавливался клинически и был подтвержден путем патоморфологического изучения биоптатов кожи.

Забор пораженного и непораженного участков кожи больных псориазом проводили под местной анестезией с помощью дерматологического пробойника (4 мм). Биопсии из непораженных участков кожи брали на расстоянии около 3 см от пораженной кожи. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармаколо-

● **Таблица.** Клинические показатели больных псориазом (Psoriasis vulgaris)

● **Table.** Clinical parameters of patients with psoriasis (Psoriasis vulgaris)

Характеристики	Пациенты с основным диагнозом «псориаз» (n = 23)
Возраст	43,5 ± 8,8
Пол, n (%)	
• мужчины	10 (43,5%)
• женщины	13 (56,5%)
PASI	22,1 ± 6,25

гии РАН и соответствует принципам, изложенным в декларации Хельсинкского соглашения.

Выделение РНК из биопсий проводили на колонках Qiagen по стандартному протоколу RNeasy Mini Kit® для кожи. Для освобождения препаратов РНК от примесей ДНК проводили обработку ДНКазой Qiagen. Концентрацию РНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США), после чего образцы выравнивали по концентрации в ddH₂O.

Обратную транскрипцию проводили следующим образом. В пробирки для ПЦР объемом 200 мкл вносили: буфер, dNTP, 100 ед. обратной транскриптазы M₋MLV (Promega), 20 ед. ингибитора РНКаз RNasin (Promega), 500 нг oligo(dT) праймеров (ДНК_Синтез) и РНК до конечной концентрации не более 100 нг/мкл. Смесь термостатировали 1 ч при 37 °С.

ПЦР в реальном времени проводили в 96-луночных оптических плашках с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green («Евроген», Россия). Праймеры и пробы были синтезированы фирмой «ДНК-Синтез».

● **Рисунок 1.** Уровень экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной коже пациентов по отношению к уровню содержания в визуально непораженной псориазом коже, принятому за 1

● **Figure 1.** Expression level of the *PPAR γ* gene in patients' affected skin in comparison with the level in the visually unaffected skin taken as 1

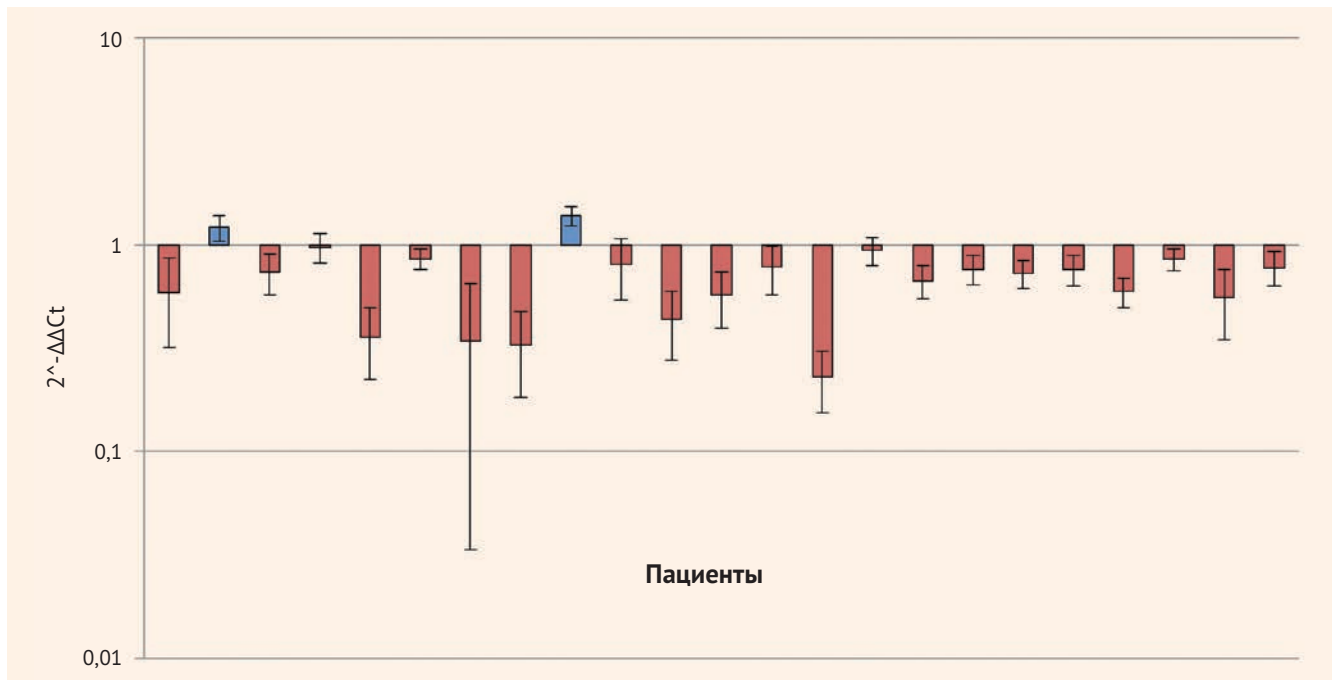
Аmplification проводили в ПЦР-амплификаторе (Bio-Rad, CFX96™), используя следующую программу: 1) денатурация при 95 °С в течение 4 мин, 2) денатурация при 94 °С в течение 15 с, 3) отжиг при 60 °С в течение 15 с, 4) элонгация при 72 °С в течение 15 с, 5) этапы 2–4 повторяли 40 раз. Экспрессию генов-мишеней нормализовали на ген домашнего хозяйства *GAPDH*. Амплификация гена *GAPDH* и исследуемых генов проводилась в разных пробирках.

Обработку результатов полимеразной цепной реакции проводили методом 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}, который показывает, во сколько раз изменяется экспрессия гена в пораженном образце по сравнению с непораженным [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используя метод ПЦР в реальном времени, был проведен анализ уровня экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у 12 больных. Мы сравнивали уровни экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной части кожи больных псориазом по отношению к визуально непораженной части кожи, находящейся на расстоянии не менее 3 см от пораженной псориазической кожи одного и того же больного. Такое сравнение позволяет максимально исключить влияние побочных факторов на чистоту эксперимента [18].

При индивидуальном анализе каждого больного было показано, что уровень экспрессии гена *PPAR γ* у большинства пациентов понижен относительно контроля и изменяется от снижения в 4,32 раза (пациент 14) до повышения в 1,37 раза (пациент 9) (рис. 1). В среднем экспрессия



гена *PPAR γ* у пациентов оказалась пониженной в пораженной коже относительно визуально непораженной в $1,3 \pm 0,27$ раза.

Полученный результат свидетельствует о том, что в пораженной псориазом коже не происходит активации экспрессии *PPAR γ* , что не противоречит данным, полученным М. Westergaard et al., где была показана сниженная экспрессия *PPAR γ* в псориазных бляшках [19].

Сниженная экспрессия гена *PPAR γ* может быть связана с репрессивным действием NF- κ B, активность которого повышена при псориазе, являющемся системным воспалительным процессом [20, 21].

Полученные результаты позволяют предположить, что дефектная активация внутриклеточного пути, управляемого *PPAR γ* , может способствовать поддержанию повреждающего кожу иммуновоспалительного ответа при псориазе. Подтверждением этой гипотезы могут быть результаты уровней экспрессии генов, находящихся в одном с *PPAR γ* сигнальном пути активации патологического процесса псориаза.

На основании произведенного нами анализа литературных данных и баз данных мы идентифицировали ряд генов, которые представляются важными для экспериментального исследования. В число этих генов входят гены, кодирующие *IL17A* (interleukin 17A), *STAT3* (signal transducer and activator of transcription 3), *RORC* (retinoid-related orphan receptor-gamma), *FOXP3* (forkhead box P3), *FOSL1* (FOS-like antigen 1) [13].

В предыдущих работах нами было показано, что гены *IL17A*, *STAT3* и *FOSL1* отличаются значительным увеличением экспрессии в пораженной псориазом коже [15, 22, 23].

IL17 играет центральную роль при псориазе, поскольку он индуцирует выработку провоспалительных хемокинов, цитокинов и антимикробных пептидов в кератиноцитах [24]. *STAT3*, участвующий в передаче внеклеточных сигналов в ядро, является возможной важной связью между кератиноцитами и иммунными клетками и имеет решающее значение для развития псориаза [25].

STAT-3 является ключевым положительным регулятором экспрессии *ROR γ* и связывается с промотором *IL-17*. Повышенная экспрессия *STAT3* необходима для развития клеток Th17. *STAT3* и *ROR γ* координируют дифференцирование Th17 [26, 27].

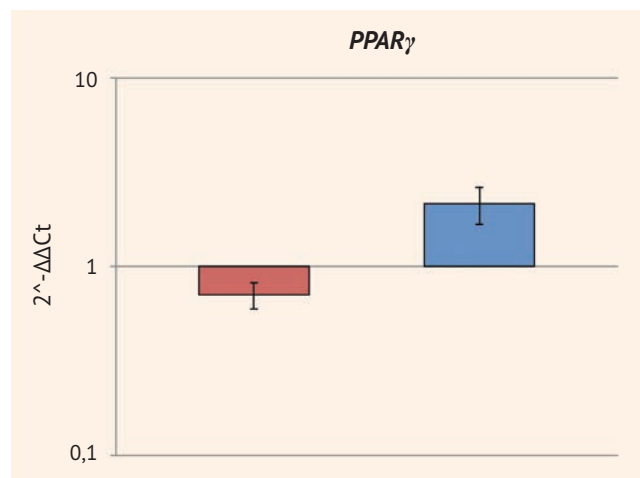
Поскольку известно, что *PPAR γ* действует как супрессор транскрипции *IL-17*, то полученные нами результаты логично объясняются пониженной активностью *PPAR γ* в псориазных бляшках.

На следующем этапе работы для дополнительной верификации полученных результатов мы сравнили изменение уровня экспрессии гена *PPAR γ* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у 12 больных до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм (коротковолновая часть инфракрасного диапазона).

После лечения пациентов лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм наблюдалось

● **Рисунок 2.** Сравнение уровня экспрессии гена *PPAR γ* непараметрическим методом Манна – Уитни в образцах пораженной псориазом кожи до и после лечения низкоинтенсивным лазерным излучением ($p < 0,001$). За 1 принят уровень экспрессии в визуально непораженной коже

● **Figure 2.** Comparison of *PPAR γ* gene expression level using nonparametric Mann-Whitney method in psoriasis-affected skin samples before and after low-level laser therapy ($p < 0.001$). Expression level in visually unaffected skin was taken as 1



достоверное повышение экспрессии гена *PPAR γ* до $2,13 \pm 0,47$ раза у исследуемой группы пациентов (рис. 2).

Достоверное повышение экспрессии гена *PPAR γ* , подавляемого при активной стадии псориаза у исследуемой группы пациентов при воздействии низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 1,27 мкм, позволяет говорить о высокой терапевтической эффективности этого метода.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в пораженной псориазом коже происходит снижение экспрессии гена *PPAR γ* , что позволяет предположить, что дефектная активация внутриклеточного пути, управляемого *PPAR γ* , может способствовать поддержанию повреждающего кожу иммуновоспалительного ответа при псориазе.

Кроме того, сопоставив результаты по экспрессии гена *PPAR γ* с ранее полученными результатами по экспрессии *STAT3*, *FOSL1* и *IL17A*, можно подтвердить тот факт, что *PPAR γ* участвует в модуляции воспалительных и иммунных реакций посредством негативных перекрестных связей с этими генами в пораженной псориазом коже.

Учитывая перечисленные факты, мы пришли к выводу, что транскрипционная активность гена *PPAR γ* может являться индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне, а также стать новой терапевтической мишенью.



Поступила / Received 22.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2021
Принята в печать / Accepted 11.05.2021

Список литературы

- Schmuth M., Moosbrugger-Martinz V., Blunder S., Dubrac S. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):463–473. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.012.
- Sher T., Yi H.F., McBride O.W., Gonzalez F.J. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry*. 1993;32:5598–5604. doi: 10.1021/bi00072a015.
- Sertznig P., Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dermatology: Challenge and promise. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3): 130–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110772/>.
- Kliwer S.A., Umesono K., Noonan D.J., Heyman R.A., Evans R.M. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*. 1992;358:771–774. doi: 10.1038/358771a0.
- Ricote M., Glass C.K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(8):926–935. doi: 10.1016/j.bbali.2007.02.013.
- Jiang C., Ting A.T., Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391:82–86. doi: 10.1038/34184.
- Yessoufou A., Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13071. doi: 10.4414/smw.2010.13071.
- Nehrenheim K., Meyer I., Brenden H., Vielhaber G., Krutmann J., Grether-Becket S. Dihydrodehydrodiisoeugenol enhances adipocyte differentiation and decreases lipolysis in murine and human cells. *Exp Dermatol*. 2013;22(10):638–643. doi: 10.1111/exd.12218.
- Adachi Y., Hatano Y., Sakai T., Fujiwara S. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PPAR α modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecules in keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2013;22(9):606–608. doi: 10.1111/exd.12208.
- Henson P. Suppression of macrophage inflammatory responses by PPARs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(11):6295–6296. doi: 10.1073/pnas.1232410100.
- Marx N., Kehrle B., Kohlhammer K., Grüb M., Koenig W., Hombach V. et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*. 2002;90(6):703–710. doi: 10.1161/01.RES.0000014225.20727.8F.
- Demerjian M., Man M.-Q., Choi E.-H., Brown B.E., Crumrine D., Chang S. et al. Topical treatment with thiazolidinediones, activators of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, normalizes epidermal homeostasis in a murine hyperproliferative disease model. *Exp Dermatol*. 2006;15(3):154–160. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00402.x.
- Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Dvoriankova E., Piruzyan A., Mildzikhova D. et al. The Model of PPAR γ -Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Res*. 2020;2020:6529057. doi: 10.1155/2020/6529057.
- Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V.V., Ivannikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways*. Elsevier; 2019. doi: 10.1016/C2018-0-00586-1.
- Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2020;(12):71–74. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-71-74.
- Невозинская З.А., Соболев А.Г., Климов Е.А., Корсунская И.М., Соболев В.В. Изучение экспрессии гена MMP-1 в пораженной коже при локализованной склеродермии. *Молекулярная медицина*. 2019;17(2):31–38. doi: 10.29296/24999490-2019-02-04.
- Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2^{- $\Delta\Delta$ CT} Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
- Yao Y., Richman L., Morehouse C., de los Reyes M., Higgs B.W., Boutrin A. et al. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS One*. 2008;3(7):e2737. doi: 10.1371/journal.pone.0002737.
- Westergaard M., Henningsen J., Johansen C., Rasmussen S., Svendsen M.L., Jensen U.B. et al. Expression and localization of peroxisome proliferator-activated receptors and nuclear factor kappaB in normal and lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2003;121(5):1104–1117. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12536.x.
- Tang T., Zhang J., Yin J., Staszkiwicz J., Gawronska-Kozak B., Jung D.Y. et al. Uncoupling of Inflammation and Insulin Resistance by NF- κ B in Transgenic Mice through Elevated Energy Expenditure. *J Biol Chem*. 2010;285(7):4637–4644. doi: 10.1074/jbc.M109.068007.
- Xu X., He M., Liu T., Zeng Y., Zhang W. Effect of Salusin- β on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells and its Possible Mechanism. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(6):2466–2479. doi: 10.1159/000430207.
- Sobolev V.V., Zolotareno A.D., Soboleva A.G., Elkin A.M., Il'ina S.A., Serov D.N. et al. Effects of Expression of Transcriptional Factor AP-1 FOSL1 Gene on Psoriatic Process. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150:632–634. doi: 10.1007/s10517-011-1208-0.
- Соболев В.В., Золотаренко А.Д., Соболева А.Г., Саутин М.Е., Ильина С.А., Саркисова М.К. и др. Экспрессия гена FOSL1 при псориазе и атеросклерозе. *Генетика*. 2010;46(1):104–110. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13044250>.
- Srivastava A., Nikamo P., Lohcharenkal W., Li D., Meisgen F., Xu Landén N. et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):550–561. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.025.
- Chowdhari S., Saini N. hsa-miR-4516 mediated downregulation of STAT3/CDK6/UBE2N plays a role in PUVA induced apoptosis in keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2014;229(11):1630–1638. doi: 10.1002/jcp.24608.
- Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., Woestenek R., Joosten I., Koenen H.J. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.
- Shu Y., Hu Q., Long H., Chang C., Lu Q., Xiao R. Epigenetic Variability of CD4+CD25+ Tregs Contributes to the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):260–272. doi: 10.1007/s12016-016-8590-3.

References

- Schmuth M., Moosbrugger-Martinz V., Blunder S., Dubrac S. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):463–473. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.012.
- Sher T., Yi H.F., McBride O.W., Gonzalez F.J. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry*. 1993;32:5598–5604. doi: 10.1021/bi00072a015.
- Sertznig P., Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dermatology: Challenge and promise. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3): 130–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110772/>.
- Kliwer S.A., Umesono K., Noonan D.J., Heyman R.A., Evans R.M. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*. 1992;358:771–774. doi: 10.1038/358771a0.
- Ricote M., Glass C.K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(8):926–935. doi: 10.1016/j.bbali.2007.02.013.
- Jiang C., Ting A.T., Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391:82–86. doi: 10.1038/34184.
- Yessoufou A., Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13071. doi: 10.4414/smw.2010.13071.
- Nehrenheim K., Meyer I., Brenden H., Vielhaber G., Krutmann J., Grether-Becket S. Dihydrodehydrodiisoeugenol enhances adipocyte differentiation and decreases lipolysis in murine and human cells. *Exp Dermatol*. 2013;22(10):638–643. doi: 10.1111/exd.12218.
- Adachi Y., Hatano Y., Sakai T., Fujiwara S. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PPAR α modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecules in keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2013;22(9):606–608. doi: 10.1111/exd.12208.
- Henson P. Suppression of macrophage inflammatory responses by PPARs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(11):6295–6296. doi: 10.1073/pnas.1232410100.
- Marx N., Kehrle B., Kohlhammer K., Grüb M., Koenig W., Hombach V. et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*. 2002;90(6):703–710. doi: 10.1161/01.RES.0000014225.20727.8F.
- Demerjian M., Man M.-Q., Choi E.-H., Brown B.E., Crumrine D., Chang S. et al. Topical treatment with thiazolidinediones, activators of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, normalizes epidermal homeostasis in a murine hyperproliferative disease model. *Exp Dermatol*. 2006;15(3):154–160. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00402.x.
- Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Dvoriankova E., Piruzyan A., Mildzikhova D. et al. The Model of PPAR γ -Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Res*. 2020;2020:6529057. doi: 10.1155/2020/6529057.

14. Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V.V., Ivannikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways*. Elsevier; 2019. doi: 10.1016/C2018-0-00586-1.
15. Sobolev V.V., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. Alteration of *STAT3* gene expression in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):71–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-71-74.
16. Nevozhinskaya Z.A., Soboleva A.G., Klimov E.A., Korsunskaya I.M., Sobolev V.V. Study of expression of mmp-1 gene in localized solarodermis. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*. 2019;17(2):31–38. (In Russ.) doi: 10.29296/24999490-2019-02-04.
17. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
18. Yao Y., Richman L., Morehouse C., de los Reyes M., Higgs B.W., Boutrin A. et al. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS One*. 2008;3(7):e2737. doi: 10.1371/journal.pone.0002737.
19. Westergaard M., Henningsen J., Johansen C., Rasmussen S., Svendsen M.L., Jensen U.B. et al. Expression and localization of peroxisome proliferator-activated receptors and nuclear factor kappaB in normal and lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2003;121(5):1104–1117. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12536.x.
20. Tang T., Zhang J., Yin J., Staszkiwicz J., Gawronska-Kozak B., Jung D.Y. et al. Uncoupling of Inflammation and Insulin Resistance by NF- κ B in Transgenic Mice through Elevated Energy Expenditure. *J Biol Chem*. 2010;285(7):4637–4644. doi: 10.1074/jbc.M109.068007.
21. Xu X., He M., Liu T., Zeng Y., Zhang W. Effect of Salusin- β on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells and its Possible Mechanism. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(6):2466–2479. doi: 10.1159/000430207.
22. Sobolev V.V., Zolotarev A.D., Soboleva A.G., Elkin A.M., Il'ina S.A., Serov D.N. et al. Effects of Expression of Transcriptional Factor AP-1 FOSL1 Gene on Psoriatic Process. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150:632–634. doi: 10.1007/s10517-011-1208-0.
23. Sobolev V.V., Zolotarev A.D., Soboleva A.G., Sautin M.E., Il'ina S.A., Sarkisova M.K. et al. Expression of the FOSL1 gene in psoriasis and atherosclerosis. *Genetika*. 2010;46(1):104–110. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20198886>.
24. Srivastava A., Nikamo P., Lohcharoenkal W., Li D., Meisgen F., Xu Landén N. et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):550–561. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.025.
25. Chowdhari S., Saini N. hsa-miR-4516 mediated downregulation of STAT3/CDK6/UBE2N plays a role in PUVA induced apoptosis in keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2014;229(11):1630–1638. doi: 10.1002/jcp.24608.
26. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., Woestenenk R., Joosten I., Koenen H.J. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.
27. Shu Y., Hu Q., Long H., Chang C., Lu Q., Xiao R. Epigenetic Variability of CD4+CD25+ Tregs Contributes to the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):260–272. doi: 10.1007/s12016-016-8590-3.

Информация об авторах:

Владимир Васильевич Соболев, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5; старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; SPIN-код: 3035-8570; vsobolev@gmail.com

Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; SPIN-код: 2582-5511; annasobo@mail.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; президент Национального альянса дерматологов и косметологов; klinderma@mail.ru

Мельниченко Ольга Олеговна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; dr.melnichenko@gmail.com

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; SPIN-код: 3335-2019; marykor@bk.ru

Артемьева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia; vsobolew@gmail.com

Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia; Researcher, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsurupa St., Moscow, 117418, Russia; annasobo@mail.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; President of the National Alliance of Dermatologists and Cosmetologists; klinderma@mail.ru

Olga O. Melnichenko, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; dr.melnichenko@gmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com