

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА

[О. Б. Немчанинова¹, Е. Е. Мальченко¹, В. Н. Максимов^{1,2}](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск)

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных изучению псориаза и генетических полиморфизмов, влияющих на его развитие. Особое внимание уделено полиморфизму гена CTLA4 и генов IL-1 человека, являющихся одними из важных причин развития псориаза. Выполненный авторами обзор и анализ литературных источников свидетельствует о необходимости изучения данных генетических полиморфизмов с целью разработки новых подходов к диагностике и лечению псориаза.

Ключевые слова: псориаз, полиморфизм гена CTLA4, полиморфизм гена IL-1.

Немчанинова Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-07-43

Мальченко Екатерина Евгеньевна — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: burkgart@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований ФГБУ «НИИ терапии», контактный телефон 8 (383) 229-29-69

Среди наиболее распространенных кожных заболеваний, известных с древних времен, псориаз занимает одно из ведущих мест. Это заболевание, несмотря на значительные успехи медицины, остается важной медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой распространенностью [1]. Популяционная частота псориаза, по данным различных авторов, составляет от 1 до 5 %. Болезнь значительно ухудшает качество жизни пациентов, снижает их работоспособность и социальную активность [2].

По данным Манчестерского университета, проводившего исследования, посвященные изучению распространенности заболевания, ежегодный дебют различных форм псориаза среди детей составляет в среднем 41 человек на 100 тыс. в год, среди взрослых этот показатель колеблется от 79-ти (США) до 230-ти (Италия) человек на 100 тыс. в год. Удельный вес больных псориазом в общей структуре кожных болезней, по данным российских авторов, составляет 7–10 %, а среди стационарных больных дерматологического профиля — 20–30 % [3]. В медико-географической классификации болезней кожи человека псориаз обозначен как «убиквитарное заболевание», т. е. повсеместно встречающееся. В Швеции распространенность псориаза составляет 2,3 %, в США — до 1,5 %, в России — 1 %. Более того, косметический дефект, хроническое течение формируют в общей клинической картине псориаза выраженные психические расстройства, влияющие на качество жизни больного, дезадаптируя его в социальном плане [4].

Основным патологическим изменением кожи при данном дерматозе становится ускоренный митоз эпидермоцитов, носящий транзиторный характер, сопровождающийся нарушением их дифференцировки. Морфогенез псориаза характеризуется нарушением архитектоники дермы, клеточной активацией и локальной инфильтрацией кожи воспалительными клетками (Т-лимфоциты, нейтрофилы) [2]. Сценарий возникновения очагов поражения при псориазе во многом зависит от влияния триггерных факторов, что приводит к специфическим гистопатологическим изменениям в коже: значительный акантоз с удлинением эпидермальных выростов, паракератоз, гиперкератоз в старых очагах; почти полное отсутствие зернистого слоя. Псориаз чаще всего развивается у больных с изначально сухой, тонкой, чувствительной кожей, чем у больных с жирной или хорошо увлажненной кожей [3]. С возрастом в коже больных псориазом развивается сложный комплекс морфологических изменений, включающий воспалительные, дистрофические и атрофические процессы. Наступающая с возрастом атрофия эпидермиса и дермы приводят к тому, что типичные псориатические симптомы появляются только на участках сохранившейся микроциркуляции [5].

К характерным особенностям современного течения псориаза относятся не только увеличение заболеваемости, но и изменение структуры дерматоза: учащение инвалидизирующих форм, резистентных к проводимой терапии, появление тяжелых форм болезни у лиц молодого трудоспособного возраста [6]. Пустулезный псориаз относится к тяжелым формам псориаза и известен специалистам, как дерматоз, трудно поддающийся терапии и крайне отрицательно влияющий на качество жизни пациентов. Чаще всего в практике встречается пустулезный ладонно-подошвенный псориаз, тип Барбера [7].

Эпидемиологические исследования, проведенные в XX веке, в ходе которых это заболевание изучалось в нескольких поколениях родственников, создали основу формирования генетической теории псориаза [8]. При этом доля генетической компоненты составляет 60–70 %, а средовой — 30–40 %. Для псориаза характерно наличие двух типов заболеваемости: для первого типа характерна наследственная предрасположенность и раннее начало заболевания (чаще в 15–25 лет), для второго типа — позднее начало заболевания (после 40 лет) и отсутствие генетической предрасположенности [9]. Приоритет наследственного компонента подтверждается исследованиями близнецов, демонстрирующих примерно 70 % конкордантность по псориазу для однояйцевых пар и лишь 15–20 % — для разнояйцевых. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что псориаз характеризуется множеством фенотипов, т. е. ассоциирован не с одним геном, а с несколькими

альтернативными генетическими дефектами, имеющими сходное фенотипическое проявление. Вероятно, наиболее распространенные формы заболевания вызваны не каким-либо единичным дефектом, а скорее неблагоприятным сочетанием нормальных полиморфных аллелей тех или иных генов. В отличие от мутаций, генные полиморфизмы встречаются в популяции часто и сами по себе не имеют патологической значимости. Нежелательный эффект генных полиморфизмов проявляется лишь при достижении так называемого порога, предусматривающего сочетание избыточного количества «неудачных» аллелей в генотипе индивидуума и высокой дозы триггерных внешних факторов [10].

Ген CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), белковый продукт которого участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов, и, следовательно, может играть важную роль в развитии аутоиммунных процессов. Ген CTLA4 расположен на хромосоме 2q33, содержит 4 экзона и 3 интрона; полиморфизм гена обусловлен, в частности, полиморфизмом одиночного нуклеотида (SNP) +49A/G в 1-м экзоне (замена аденина на гуанин в 49-й позиции последовательности 1-го экзона, приводящая к замене треонина на аланин в 17-й позиции аминокислотной последовательности белка) [11]. Известно, что после активации Т-клеток лимфоциты секретируют интерлейкин-2 (ИЛ-2), который влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток. Соответственно было обнаружено, что при стимуляции CTLA4 происходит снижение продукции ИЛ-2. В гене CTLA4 выявлено более 30-ти точечных однонуклеотидных замен, ассоциированных с аутоиммунным тиреоидитом, диабетом 1 типа, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом [12]. В одном из зарубежных исследований трех одиночных полиморфизмов в гене CTLA4 (—1147C/T, —318C/T и +49A/G) у пациентов больных псориазом среди европейского населения не была показана четкая связь данных генетических вариантов с развитием псориаза [13].

Однако исследование полиморфизма гена CTLA4 (—318C/T) у японского населения среди пациентов больных вульгарным псориазом показало, что блокировка коstimуляции Т-лимфоцитов с CTLA4-иммуноглобулином приводит к клиническому улучшению и перестройке клеточной патологии псориазных чешуек. Это позволяет предполагать, что полиморфизм гена CTLA4 является наиболее вероятным кандидатом генетического фактора развития псориаза [14]. Подобное исследование полиморфизма гена CTLA4 (CT60G>A, +49A>G) было проведено среди польского населения Кавказа. В результате данного исследования все 4 исследуемых гаплотипа двух локусов были выявлены у поляков, больных псориазом, в том числе и редкий гаплотип CT60G, который встречался реже в группе пациентов с началом болезни в возрасте 21–40 лет, чем в контрольной и других группах пациентов [15].

IL-1 — это цитокин с широким диапазоном биологических и физиологических эффектов, включая генерацию лихорадки, синтез простагландинов, активацию Т-лимфоцитов и продукцию ИЛ-2. В семейство IL-1 принято включать IL-1a, —1b, рецепторный антагонист IL-1 (IL-Ra), рецепторы IL-1R и —18. Основными продуцентами IL-1b являются макрофаги и моноциты. IL-1b инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (ИЛ-2, —3, —6, TNF α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. IL-1b повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект [16].

Гены семейства IL-1 локализованы на 2-й хромосоме (2q14). При изучении структуры

генов было выяснено, что число и распределение экзонов свидетельствует о поразительной консервативности их структурной организации. Ген IL-1A содержит 7 экзонов и 6 интронов. Ген IL-1B содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т. е. имеют структурные варианты) и 9 интронов, из которых альтернативных 8. В целом, влияние полиморфизма генов IL-1B и -1RN на характер воспаления, вероятно, можно описать в виде следующих тенденций: носительство не мутантных вариантов этих генов определяет адекватную продукцию соответствующих белков и регуляцию функционирования системы IL-1; у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону продукции IL-1b воспаление протекает более остро, у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL-1Ra воспалительный ответ более продолжителен, что может являться причиной хронизации воспаления [17]. Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы IL-1b в позициях — 511, —31 и +3954, что является однонуклеотидными транзакциями. Клинический интерес представляет точечная мутация в 511-й позиции промотора гена IL-1b. Доказано, что полиморфные варианты данного гена высокоактивны в отношении продукции одноименного цитокина. Полиморфизм —511C/T гена IL-1b (rs16944) играет важную роль в работе иммунной системы и может быть одной из главных причин генетически обусловленной дисрегуляции воспалительного ответа и возможной чувствительности к антибактериальной терапии [18].

В результате проведенного анализа кластера генов IL-1 семейства, включающего 29 SNPs, показано, что 3 полиморфных локуса генов IL-1A и -1B имеют ассоциацию с восприимчивостью к псориатическому артриту и псориазу. Носители IL-1B —511*С гомозиготного варианта имели ассоциацию с поздним началом псориаза. Показана ассоциация генома CC-889 полиморфного гена IL-1A с псориатическим артритом [19]. В нескольких зарубежных исследованиях был проведен анализ связи однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена IL-1b с ранним и поздним возникновением псориаза. У пациентов, больных псориазом в возрасте старше 50 лет, была определена связь с двумя SNPs: rs16944 и rs2853550 [20, 21]. А также была определена связь полиморфизмов гена IL-1 (rs3811047, rs1562304, rs3811058) с повышенным риском развития псориатического артрита среди европейского населения [22].

Изучение генетических полиморфизмов является в настоящее время оправданным и облегчает понимание патогенеза псориаза, имеет большой потенциал для пациентов в будущем, поскольку полученные данные позволят разработать методики раннего скрининга, а также специфическую терапию, направленную на снижение и купирование воспалительного процесса.

Список литературы

1. Корсакова Ю. Л. Псориаз и псориатический артрит : актуальные вопросы / Ю. Л. Корсакова // Современная ревматология. — 2012. — № 3.
2. Бакулев А. Л. Псориаз как системная патология / А. Л. Бакулев, Ю. В. Шагова, И. В. Козлова // Саратовский научно-мед. журн. — 2008. — № 1.
3. Болевич С. Б. Псориаз : современный взгляд на этиопатогенез / С. Б. Болевич, А. А. Уразалина // Вестн. Российской военно-мед. академии. — 2013. — № 2.
4. Новицкая Н. Н. Качество жизни и псориаз : психологические аспекты / Н. Н. Новицкая, А. И. Якубович // Сиб. мед. журн. — 2008. — № 2.
5. Пустулезный псориаз : качество жизни пациентов и методы терапии / Е. А. Бахлыкова [и др.] // Практ. медицина. — 2014. — № 8.
6. Криницына Ю. М. Возрастные особенности патоморфологических изменений в коже

- при псориазе / Ю. М. Криницына, И. Г. Сергеева, А. И. Якубович // Бюл. Вестн. СО РАМН. — 2005. — № 7.
7. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза / Н. В. Кунгуров [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2011. — № 1.
 8. Результаты изучения генетических факторов предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации / А. А. Минеева [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2013. — № 5.
 9. Владимирова И. С. Влияние различных факторов на течение псориаза и качество жизни больных / И. С. Владимирова, К. Н. Монахов // «Доктор.ру» Аллергология. Дерматология. — 2012. — № 4.
 10. Мошкалов А. В. Молекулярно-генетические детерминанты предрасположенности к псориазу / А. В. Мошкалов, Е. Н. Имянитов // Журн. дерматовенерологии и косметологии. — 2002. — № 2.
 11. Полиморфизм гена CTLA4 (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров / Д. Д. Абрамов [и др.] // Генетика. — 2007. — № 3.
 12. Титов Б. В. Полиморфизм генов, белковые продукты которых играют роль в развитии воспаления, при ишемическом инсульте : дис. ... канд. мед. наук / Б. В. Титов. — М., 2014. — 160 с.
 13. CTLA-4 gene polymorphism and natural soluble CTLA-4 protein in psoriasis vulgaris / W. Luszczek [et al.] // International J. of Immunogenetics. — 2006. — N 3.
 14. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene (CTLA4) polymorphisms in Japanese patients with psoriasis vulgaris / Y. Tsunemi [et al.] // J. Dermatol Sci. — 2003. — N 2.
 15. Distribution of the CTLA-4 single nucleotide polymorphisms CT60G>A and +49A>G in psoriasis vulgaris patients and control individuals from a Polish Caucasian population / W. Luszczek [et al.] // International J. of Immunogenetics. — 2008. — N 1.
 16. Громова А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 2.
 17. Гуменная Е. Ю. Генетические предпосылки развития сальпингоофоритов у девочек пубертатного периода / Е. Ю. Гуменная // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 6.
 18. Полиморфизм промоторного региона гена IL-1b у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе / А. В. Шевченко [и др.] // Мед. иммунология. — 2010. — № 3.
 19. Смольникова М. В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова // Мед. иммунология. — 2014. — № 3.
 20. Polimorphisms in IL-1B distinguish between Psoriasis of early and late onset / Harry L. Hebert [et al.] // J. of Investigative Dermatology. — 2014. — N 3.
 21. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs / Rocio Prieto-Perez [et al.] // J. Autoimmune Diseases. — 2013. — N 1.
 22. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis / Proton Rahman [et al.] // J. Arthritis & rheumatism. — 2006. — N 7.

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN PSORIASIS DEVELOPMENT

[O. B. Nemchaninova¹](#), [E. E. Malchenko¹](#), [V. N. Maksimov^{1,2}](#)

¹*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)*

²*FSBE «Scientific Research institute of therapy and preventive medicine» SB RAMS
(Novosibirsk)*

The review of domestic and foreign scientific publications devoted to studying of psoriasis and genetic polymorphisms, influencing on its development is presented in the article. The special attention is focuses on polymorphism of CTLA4 gene and IL-1 genes of the person which are one of the important reasons of psoriasis development. The review performed by authors and the analysis of references testifies the neccessity of studying of these genetic polymorphisms for the purpose of development of new approaches for psoriasis diagnostics and treatment.

Keywords: psoriasis, polymorphism of CTLA4 gene, polymorphism of IL-1 gene.

About authors:

Nemchaninova Olga Borisovna — doctor of medical science, professor, head of dermatovenerology and cosmetology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8(383) 225-07-43

Malchenko Ekaterina Evgenyevna — post-graduate student of dermatovenerology and cosmetology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: burkgart@mail.ru

Maksimov Vladimir Nikolaevich — doctor of medical science, professor of medical genetics and biology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», leading research associate of laboratory of molecular and genetic researches at FSBE «SRI of therapy and preventive medicine» SB RAMS, office phone: 8 (383) 264-25-16, e-mail: medik11@mail.ru

List of the Literature:

1. Korsakova Y. L. Psoriasis and psoriasis arthritis : topical issues / Y. L. Korsakova // Modern rheumatology. — 2012. — N 3.
2. Bakulev A. L. Psoriasis as systemic pathology / A. L. Bakulev, Y. V. Shagova, I. V. Kozlova // Saratov scientific medical journal. — 2008. — N 1.
3. Bolevich S. B. Psoriasis : modern view on etiopathogenesis / S. B. Bolevich, A. A. Urazalina // Bulletin of Russian military medical academy. — 2013. — N 2.
4. Novitskaya N. N. Life quality and psoriasis : psychological aspects / N. N. Novitskaya, A. I. Yakubovich // Sib. medical journal. — 2008. — N 2.
5. Pustular psoriasis : life quality of patients and methods of therapy / E. A. Bakhlykova [et al.] // Pract. medicine. — 2014. — N 8.
6. Krinitsyna Y. M. Age features of pathomorphologic changes of skin at psoriasis / Y. M. Krinitsyna, I. G. Sergeyeva, A. I. Yakubovich // Bulletin of SB RAMS. — 2005. — N 7.
7. Genetic factors of an etiology and pathogenesis of a psoriasis / N. V. Kungurov [et al.] //

- Bulletin of dermatology and venerology. — 2011. — N 1.
8. Results of studying of genetic factors on predisposition to psoriasis among the population of the Russian Federation / A. A. Mineeva [et al.] // Bulletin of dermatology and venerology. — 2013. — N 5.
 9. Vladimirova I. S. Influence of various factors on psoriasis development and life quality of patients / I. S. Vladimirova, K. N. Monakhov // «Doktor.ru» Allergology. Dermatology. — 2012. — N 4.
 10. Moshkalov A. V. Molecular and genetic determinants of predisposition to psoriasis / A. V. Moshkalov, E. N. Imyanitov // Journal of dermatovenerology and cosmetology. — 2002. — N 2.
 11. Polymorphism of CTLA4 gene (49A/G) in the Russian population at patients with 1 type diabetes mellitus of and healthy donors / D. D. Abramov [et al.] // Genetics. — 2007. — N 3.
 12. Titov B. V. Polymorphism of genes which albuminous products play a role in development of inflammation, at schemic stroke : theses. ... cand. of medical science / B. V. Titov. — M., 2014. — 160 p.
 13. CTLA-4 gene polymorphism and natural soluble CTLA-4 protein in psoriasis vulgaris / W. Luszczek [et al.] // International J. of Immunogenetics. — 2006. — N 3.
 14. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene (CTLA4) of polymorphisms in Japanese patients with psoriasis vulgaris / Y. Tsunemi [et al.] // J. Dermatol Sci. — 2003. — N 2.
 15. Distribution of the CTLA-4 single nucleotide polymorphisms CT60G>A and + 49A>G in psoriasis vulgaris patients and control individuals from a Polish Caucasian population / W. Luszczek [et al.] // International J. of Immunogenetics. — 2008. — N 1.
 16. Gromova A. Y. Polymorphism of IL-1 gene family of the person / A. Y. Gromova, A. S. Simbirtsev // Cytokines and inflammation. — 2005. — N 2.
 17. Gumennaya E. Y. Genetic prerequisites of development of salpingo-oophorites at girls of the pubertatny period / E. Y. Gumennaya // Modern problems of science and education. — 2014. — N 6.
 18. Polymorphism of the pro-motor region of IL-1b gene at patients with acute myocardial infarction in anamnesis / A. V. Shevchenko [et al.] // Medical immunology. — 2010. — N 3.
 19. Smolnikova M. V. Genetic factors in immunopathogenesis of psoriasis and psoriasis arthritis / M. V. Smolnikova, S. V. Smirnova // Medical immunology. — 2014. — N 3.
 20. Polimorphisms in IL-1B distinguish between Psoriasis of early and late onset / Harry L. Hebert [et al.] // J. of Investigative Dermatology. — 2014. — N 3.
 21. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs / Rocio Prieto-Perez [et al.] // J. Autoimmune Diseases. — 2013. — N 1.
 22. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis / Proton Rahman [et al.] // J. Arthritis & rheumatism. — 2006. — N 7.