

© СМОЛЬНИКОВА М. В., БАРИЛО А. А., СМИРНОВА С. В.

УДК 616.517: 612.017.1

DOI: 10.20333/2500136-2018-5-48-53

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ (IL17A И IL17F) ПРИ ПСОРИАЗЕ И ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

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

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить частоту распределения аллельных вариантов полиморфизмов генов цитокинов IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780) при псориазе и псориатическом артрите у европеоидов г. Красноярска с целью выявления маркеров прогрессирования псориатической болезни.

Материалы и методы. Обследовано 176 больных вульгарным псориазом европеоидного происхождения, проживающих в г. Красноярске, в возрасте от 18 до 66 лет. Сформированы группы больных: псориазом (n=77), псориатическим артритом (n=99). Контрольную группу составили 102 практически здоровых добровольца. Материалом для исследования служила венозная кровь. Выделение ДНК проведено с использованием стандартного сорбентного метода. Определение аллельных вариантов генов цитокинов IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780) осуществляли методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ – анализ) специфических участков генома. Различия в частоте генотипов в группах больных и контроля проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Связь заболевания с генотипами оценивали путем расчета отношения шансов и доверительного интервала.

Результаты. На основании проведенных исследований установлено, что при псориазе частота генотипов AG и GG полиморфизма IL17A (rs2275913) статистически значимо выше в сравнении с псориатическим артритом. Генотипы AG и GG полиморфного варианта rs763780 гена IL17F статистически значимо чаще встречаются у больных псориатическим артритом в сравнении с контролем.

Заключение. В результате исследования показано, что у больных псориазом частота генотипов AG и GG полиморфизма rs2275913 гена IL17A статистически значимо выше в сравнении с псориатическим артритом, что свидетельствует о его ассоциации с риском развития псориаза. Кроме этого, показано, что генотипы AG и GG IL17F (rs763780) чаще встречаются у больных псориатическим артритом, являясь генетическими маркерами риска развития заболевания. Полученные данные подтверждают, что Th17-лимфоциты и полиморфизм генов IL17A/F играют важную роль в патогенезе псориаза и псориатического артрита.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, цитокины, IL17A, IL17F, полиморфизм генов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Смольникова МВ, Барило АА, Смирнова СВ. Полиморфизм генов цитокинов (IL17A И IL17F) при псориазе и псориатическом артрите. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(5):48-53. DOI: 10.20333/2500136-2018-5-48-53

POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES (IL17A AND IL17F) IN PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

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

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research is to study the frequency of distribution of allelic variants of polymorphisms of cytokine genes IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780) in psoriasis and psoriatic arthritis in Caucasians of Krasnoyarsk city in order to identify psoriatic disease progression markers.

Material and methods. 176 patients with vulgar psoriasis in Caucasians, living in Krasnoyarsk, aged 18 to 66, were examined. Patient groups were formed in the following way: psoriasis (n = 77), psoriatic arthritis (n = 99). The check group consisted of 102 practically healthy volunteers. Venous blood served as a material for the study. DNA isolation was performed using a standard sorbent method. The allelic variants of cytokine genes IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780) were determined by restriction analysis of amplification products (RFLP analysis) of specific genome parts. Differences in the frequency of genotypes in patients and check groups were carried out using Pearson χ^2 criterion. The correlation of the disease with genotypes was assessed by calculating the chances ratio and the confidence interval.

Results. Based on the conducted studies, it was found out that in psoriasis the frequency of genotypes AG and GG of polymorphism IL17A (rs2275913) statistically is significantly higher in comparison with psoriatic arthritis. Genotypes AG and GG of polymorphic variant rs763780 of IL17F gene statistically are significantly more frequent in patients with psoriatic arthritis in comparison to check ones.

Conclusion. The result of the study has shown that in patients with psoriasis the frequency of genotypes AG and GG of polymorphism rs2275913 of IL17A gene statistically is significantly higher in comparison with psoriatic arthritis, which indicates its correlation with the risk of psoriasis. In addition, genotypes AG and GG IL17F (rs763780) are more common in patients with psoriatic arthritis, being genetic markers of disease developing risk. The obtained findings confirm that Th17-lymphocytes and polymorphism of IL17A / F genes play an important role in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, cytokines, IL17A, IL17F, gene polymorphism.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Smolnikova MV, Barilo AA, Smirnova SV. Polymorphism of cytokine genes (IL17A and IL17F) in psoriasis and psoriatic arthritis. *Siberian Medical Review*. 2018;(5):48-53. DOI: 10.20333/2500136-2018-5-48-53

Введение

Псориаз (ПС) и псориатический артрит (ПсА) являются иммунозависимыми, хроническими воспалительными заболеваниями с генетической предрасположенностью, поражающими кожу и костно-суставную систему [1, 2]. Несмотря на то, что в литературе имеются данные о различиях в иммунологических и генетических факторах при ПС и ПсА, существует мнение, что изучаемые заболевания представляют собой различные клинические проявления системного процесса – псориатической болезни [3]. ПС и ПсА характеризуются прогрессирующей распространенностью, снижением качества жизни и увеличением смертности больных в результате ассоциации псориатической болезни с другими патологическими состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, поражения гепатобилиарной системы, сахарный диабет, ожирение, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие [3, 4]. Поражения опорно-двигательного аппарата при ПсА часто сопровождаются деструктивным повреждением суставов и приводят к инвалидизации, социальным и экономическим потерям, что обуславливает актуальность изучения псориатической болезни [6, 7].

Согласно данным литературы заболеваемость ПС в европеоидной популяции составляет около 2-3 %, где приблизительно у 30 % больных развивается ПсА [1]. Распространенность ПсА варьирует от 0,3 до 1 % в популяции [2]. По мнению ряда авторов, в 75,0 % случаев суставной синдром наблюдается у больных с длительно существующим псориатическим процессом, реже суставные изменения предшествуют кожным (15,0 %) или возникают одновременно с ними (10,0 %) [8,9]. Около 50 % больных ПсА имеют поражения позвоночника в виде спондилита и сакроилита, а также энтезиты и дактилиты [10]. ПС чаще развивается в молодом возрасте (15-35 лет), в то время ПсА – в зрелом возрасте (40-50 лет). Определено, что возраст дебюта ПС оказывает влияние на течение заболевания и его клинические особенности [11]. Поскольку ПС и ПсА являются многофакторными заболеваниями, имеющими клинико-анамнестические особенности, отражающие различные нозологические формы одного системного патологического процесса, необходимо детальное изучение проблемы с целью совершенствования ранней диагностики прогрессирования патологии, ее профилактики и лечения.

В настоящее время признана важная роль иммунологических факторов в патогенезе ПС и ПсА. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что иммунопатогенез ПС и ПсА является сложным многокомпонентным процессом взаимодействия клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, при этом ключевая роль принадлежит Т-лимфоцитам и дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. ПС и ПсА рассматриваются

как Th17/Th1-зависимые аутоиммунные заболевания [12,13]. В патогенезе ПС и ПсА активно обсуждается роль Th17-клеток и продуцируемых ими цитокинов IL-17, IL-22, IL-23 [14]. Цитокины, продуцируемые Th17-клетками, оказывают влияние на клеточную дифференциацию, рекрутирование, активацию иммунных клеток и высвобождение антимикробных пептидов [15]. Основная биологическая роль IL-17 в системном псориатическом процессе – активация воспалительного процесса. IL-17 участвует в мобилизации нейтрофилов и стимуляции секреции IL-6, IL-8, простагландина E2 (PGE2) и гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующего фактора в фибробластах, эпителиальных и эндотелиальных клетках [16,17].

Семейство IL-17 представлено следующими цитокинами: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F. Следует отметить, что IL-17A и IL-17F продуцируются большим количеством лимфоцитов, включая $\gamma\delta$ T-клетки, NK- и NKT-клетки, а также типичные Th17-клетки, что отражает участие IL-17 в механизмах врожденного и приобретенного иммунитета [16]. Среди цитокинов семейства IL-17, именно IL-17A имеет решающее значение в индукции патологической резорбции кости посредством прямой активации предшественников остеокластов в процессе формирования ПсА [18]. При ПсА IL-17 стимулируют синтез эффекторных молекул, способных активировать различные клетки-мишени, такие как остеокласты, В-лимфоциты и макрофаги, ответственные за специфический для псориатической артропатии воспалительный ответ и ремоделирование костной ткани [16, 18, 19].

По данным литературы, у больных ПС и ПсА установлена высокая концентрация IL-17A и IL-17F в сыворотке крови и очагах поражения кожи, коррелирующая с тяжестью заболевания [20]. Цитокины IL-17A и IL-17F являются членами семейства IL-17, экспрессирующихся на Th17-клетках и ответственных за их патогенную активность. Среди семейства IL-17 эти два цитокина имеют сходные функции и самую высокую гомологию последовательности белка (приблизительно 50 %) и общий рецептор (IL-17 рецептор A/IL-17 рецептор C комплекс). Ген, кодирующий продукцию IL-17A и IL-17F, расположен на хромосоме 6p12 [21]. В результате проекта 1000Genomes (<http://www.1000genomes.org>) получены данные по целому ряду однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в генах семейства IL-17, в том числе в промоторных, экзонах и интронных областях. Известны некоторые полиморфизмы в промоторном и кодирующих участках генов *IL17*, ассоциированные с уровнем концентрации IL-17 в сыворотке крови [22]. Гены *IL17A* и *IL17F* и их рецепторы имеют функциональные полиморфизмы, которые могут влиять на уровень их экспрессии и, следовательно, на предрасположенность к ПС и ПсА

[23]. Данные относительно полиморфизма генов *IL17A* и *IL17F* при псориатической болезни противоречивы. В одних исследованиях установлено, что экспрессия гена *IL17A* была статистически значимо выше у больных ПС в сравнении с контролем [24]. В других исследованиях не выявлено статистически значимых ассоциаций полиморфизмов *IL17A* и *IL17F* с ПС в сравнении с контролем в польской популяции. Однако отмечено, что полиморфизм *IL17F* может быть ассоциирован с ответом на ПУВА-терапию у больных ПС [25]. В популяции Туниса выявлена статистически значимая ассоциация *IL17F* 7488 A/G и 7383 A/G полиморфизмов с ревматоидным артритом [26].

Таким образом, представляется перспективным изучение полиморфизмов генов семейства IL-17, их участия в патогенезе ПС и ПсА, так как эти цитокины являются одними из ключевых регуляторов иммунного ответа при воспалении.

В связи с этим, в настоящем исследовании изучались частоты аллельных вариантов полиморфизмов генов цитокинов *IL17A* (rs2275913), *IL17F* (rs763780) при псориазе и псориатическом артрите у европеоидов г. Красноярск с целью выявления маркеров прогрессирования псориатической болезни.

Материал и методы

В исследование включены больные и практически здоровые европеоиды в трех поколениях в возрасте от 18 до 66 лет. Для проведения молекулярно-генетического анализа обследованы больные ПС (n=77, мужчины – 54, женщины – 23; медиана возраста 31,0 год [27,0; 43,0], ПсА (n=99, мужчины – 39, женщины – 60; медиана возраста 49,0 лет [39,0; 56,0] и популяционная выборка жителей г. Красноярск (n=102, мужчины – 56, женщины – 46; медиана возраста 32,0 года [24,0; 38,0]). Все участники исследования были европеоиды в трех поколениях. Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол обследования больных и практически здоровых людей (контрольная группа) соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике НИИ МПС (Протокол № 12 от 10.12.2013 г.).

Выделение ДНК проведено с использованием набора DAtomDNAprep («Изоген», Россия). Молекулярно-генетическое определение аллельных вариантов генов *IL17A* (rs2275913), *IL17F* (rs763780) осуществляли методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ – анализ) специфических участков генома. Полиморфизм rs2275913 локализован в промоторном регионе гена *IL17A*, и оказывает влияние на уровень экспрессии, тогда как полиморфизм rs763780 расположен в 3 экзоне гена *IL17F* и обуславливает замену аминокислоты гистидина (CAT) на аргинин (CGT). Амплификацию фрагмента ДНК генов *IL17A* (rs2275913), *IL17F* (rs763780) проводили

с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими олигонуклеотидными праймерами [21]. Температура отжига для *IL17A* составляла 53С, для *IL17F* – 60С. Гидролиз полученного фрагмента ДНК осуществляли с помощью специфической эндонуклеазы (рестриктазы): для *IL17A* (rs2275913) рестриктаза *MroX I*, для *IL17F* (rs763780) – *Fat I* («Сибэнзим», Новосибирск). Рестрикционная смесь включала 15 мкл амплификата, 1,5 мкл 10хбуфера для рестрикции, поставляемого фирмой-производителем, и 2-5 единиц активности фермента (в зависимости от эффективности его работы). Далее проводилось электрофоретическое разделение продуктов рестрикции и визуализация генотипов в ультрафиолетовом свете.

Ассоциацию между заболеванием и генотипом определяли с помощью критерия χ^2 , сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между группами пациентов и популяционной выборкой. Перед сравнением проводили анализ соответствия выборок равновесию Харди-Вайнберга. Если распределение частот генотипов хотя бы в одной из сравниваемых групп демонстрировало отклонение от закона Харди-Вайнберга ($p < 0.1$) для анализа использовали общую модель наследования (тест хи-квадрат, $df=2$), при соблюдении закона в обеих сравниваемых выборках использовали мультипликативную модель наследования (тест хи-квадрат, $df=1$). Показатели «отношения шансов» (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) рассчитывали с помощью online калькулятора (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Результаты и обсуждение

В работе изучено распределение генотипов и аллельных вариантов генов *IL17A* (rs2275913) и *IL17F* (rs763780) в выделенных клинических группах больных и в популяционной выборке жителей г. Красноярск. Распределение генотипов обоих полиморфизмов IL-17 было в равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Распределение частоты генотипов представлено в таблице.

Полученные в ходе исследования частоты аллельных вариантов изученных генов цитокинов в популяционной выборке соответствуют их распределению в европеоидных популяциях (согласно ресурсу www.ensembl.org). Вариантными аллелями являются аллель A^*IL17A (rs2275913) и аллель G^*IL17F (rs763780).

При сравнении частоты распределения полиморфизма гена *IL17A* (rs2275913) не получено статистически значимых отличий между группами больных и популяционной выборкой (табл.). Тогда как у больных ПС частота аллельного варианта A^*IL17A (rs2275913) значимо выше, чем у больных псориатическим артритом, что может говорить об его определенной роли в отношении развития суставной патологии. Данный полиморфизм имеет умеренную ассоциацию

**Распределение частот генотипов IL17
в исследуемых группах (% , n)****Distribution of IL17 genotypes frequency
in the studied groups (% , n)**

Генотип	Группы			ОШ [95% ДИ]	p
	ПС (1), (n=77)	ПсА (2), (n=99)	Контроль (3), (n=102)		
IL17A (rs2275913)					
GG	28.6 (22)	47.5 (47)	36.3 (37)	$_{1,3} = 1.28 [0.83-1.95]$ $_{2,3} = 0.75 [0.5-1.14]$ $_{1,2} = 1.69 [1.19-2.62]$	$p_{1,3} = 0.26$ $p_{2,3} = 0.18$ $p_{1,2} = 0.02$
GA	54.6 (42)	41.4 (41)	50.9 (52)		
AA	16.8 (13)	11.1 (11)	12.8 (13)		
IL17F (rs763780)*					
AA	92.2 (71)	86.9 (86)	95.1 (97)	$_{1,3} = 2.18 [0.70-6.80]$ $_{2,3} = 3.26 [1.16-9.15]$ $_{1,2} = 1.29 [0.18-9.40]$	$p_{1,3} = 0.25$ $p_{2,3} = 0.02$ $p_{1,2} = 0.40$
AG	5.2 (4)	11.1 (11)	4.9 (5)		
GG	2.6 (2)	2.0 (2)	0 (0)		

Примечание: * – для расчета значения p использовался точный критерий Фишера.

Note: * – to calculate the value of p, Fisher's exact test was used.

с риском развития ПС (ОШ 1.69 [1.19-2.62]). Полиморфизм *IL17A* (rs2275913) довольно активно изучается в отношении ассоциаций развития воспалительных мультифакториальных заболеваний. Так, в некоторых исследованиях не было получено ассоциации *IL17A* (rs2275913) с ПС и ПсА у поляков [25], а также с другим заболеванием суставов – ревматоидным артритом (РА) у тунисцев, алжирцев, поляков, бразильцев и китайцев [23, 27]. В то же время, в других исследованиях показана ассоциация указанного полиморфизма с повышенным риском развития РА у бразильцев и норвежцев [28]. Проведенный мета-анализ данных показал ассоциацию и слабую протективную роль аллеля A* *IL17A* (rs2275913) с риском развития РА (ОШ 0,86 [0,79-0,94]) [29].

Сообщается, что пациенты РА с A* *IL17A* (rs2275913) хорошо отвечали на терапию метотрексатом [27]. Аналогичным образом, генотип *IL17* GG был положительным прогностическим фактором у пациентов с анти-TNF-терапией в польском исследовании [23]. Показано, что уровень белка IL-17 в сыворотке крови повышен при воспалительных процессах, в том числе при РА [23], а у больных ПС установлена повышенная экспрессия IL-17A по сравнению с контролем, коррелирующая с уровнем IL-17 в периферической крови и псориатических бляшках [24].

Полиморфизм rs2275913 в гене *IL17A* расположен в промоторном регионе, в положении -197. Хотя до настоящего времени его функциональная роль неизвестна, описанные данные свидетельствуют о том, что он повышает активность промотора, что приводит к более высокой секреции цитокина IL-17A.

Таблица

Table

Проведение исследований функциональной роли этого ОНП даст возможность дальнейшего понимания механизма его действия при псориатическом воспалении.

При сравнении частоты распределения полиморфизма *IL17F* (rs763780) нами показано статистически значимое отличие частот генотипов между больными ПсА и популяционной выборкой. Генотипы с вариантным аллелем G* чаще встречаются у больных, что может говорить о том, что генотипы AG и GG *IL17F* (rs763780) являются факторами риска развития ПсА по отношению к контролю (ОШ 3.26 [1.16-9.15]). Ранее была показана ассоциация полиморфизма *IL17F* (rs763780) с ревматоидным артритом у европеоидов и связанная с этим повышенная концентрация IL-17 в сыворотке крови [23]. В польской популяции не найдена ассоциация *IL17F* (rs763780) с ПС и ПсА [25].

Полиморфизм rs763780 в гене *IL17F* расположен в третьем экзоне, в положении 7488 G/A, аминокислотная замена His161Arg. Как

говорилось выше, гены *IL17A/F* и их рецепторы имеют функциональные полиморфизмы, которые могут изменять уровень их экспрессии, следовательно, влиять на предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. В связи с этим, во многих исследованиях изучалась потенциальная роль полиморфизмов генов *IL17* и уровней IL-17 в отношении риска развития, в том числе, ревматоидного артрита и ПсА. Продемонстрировано повышенные количества Th17-клеток вместе с ускоренной продукцией IL-17 в CD4⁺-клетках у пациентов с РА и пациентов с ПсА. Причем, количество и активность клеток Th17 в периферической крови и в пораженных заболеванием суставах сильно коррелировали со степенью активности болезни и системного воспаления, как на ранних стадиях заболеваний, так и в процессе прогрессирования патологии. Это подразумевает роль Th17-клеток и на ранних стадиях патогенеза этих заболеваний, и при длительной воспалительной активности [23]. По данным литературы, у больных ПС и ПсА установлена высокая концентрация IL-17A и IL-17F в сыворотке крови и очагах поражения кожи, коррелирующая с тяжестью заболевания и нормализующаяся на фоне лечения [20]. Функциональные полиморфизмы *IL17A* и *IL17F* изучаются также в отношении восприимчивости больных к терапии. Так, при локальном лечении больных ПС с применением ПУВА-терапии (NB-UVB) была продемонстрирована ее эффективность (оценивали по уменьшению индекса PASI) [25].

Активация Th1/Th17-опосредованного иммунного ответа приводит к увеличению продукции IL-17 Th-лимфоцитами в очагах поражения кожи

и суставов при псориатической болезни (ПС и ПсА). В патогенезе ПС IL-17 активирует пролиферацию кератиноцитов в результате активации продукции фактора STAT3, β-дефензинов, протеинов S100A, липокальцина, обеспечивающих активацию иммунного ответа, подавления образования филагтрина и других факторов клеточной адгезии, приводящих к повреждению кожного барьера [15,17]. Способность IL-17 индуцировать синтез оксида азота в хряще, производство провоспалительных цитокинов в макрофагах периферической крови и коллагеназы в хондроцитах подразумевает его роль в хрящевой биологии при ПсА [22].

Заключение

Роль цитокинов, продуцируемых Th17-лимфоцитами, в патогенезе псориатической болезни не вызывает сомнений. Цитокины IL-17A и IL-17F являются основными посредниками воспаления в коже и суставах при ПС и ПсА. Так, IL-17 является ключевым цитокином, участвующим в формировании очагов псориатического поражения кожи посредством активации кератиноцитов к высвобождению основных провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6, IL-8, IL-12, IL-22 и др.). Повышенные концентрации IL-17 в синовиальной жидкости и сыворотке крови больных ПС могут вызывать воспаление и стимуляцию остеокластогенеза путем повышения регуляции фактора дифференцировки остеокластов (остеопротегерин) [16].

В результате данного исследования мы впервые показали распределение частоты генотипов полиморфизмов *IL17A* (rs2275913) и *IL17F* (rs763780) при ПС и ПсА у европеоидов г. Красноярск. Частоты аллельных вариантов изученных полиморфизмов соответствуют распределениям в других европеоидных популяциях мира. В результате нашего исследования показано, что у больных ПС частота аллельного варианта A* *IL17A* (rs2275913) значимо выше, чем у больных ПсА, что может говорить об его определенной роли в отношении развития суставной патологии. Кроме этого, показано, что генотипы AG и GG *IL17F* (rs763780) чаще встречаются у больных ПсА, являясь потенциальными генетическими маркерами риска развития заболевания в процессе прогрессирования псориатической болезни. м в настоящем исследовании, подтверждают сложную природу иммунопатологических изменений при псориазе и псориатическом артрите – Th17-лимфоциты и полиморфизм генов *IL17A/F* играют важную роль в патогенезе псориатической болезни.

Литература/ References

1. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *American Family Physician*. 2013; (87): 626-633. PMID: 23668525
2. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015; 33(5 Suppl 93): 31-5.

3. Costa-Silva M, Vide J, Lopes S, Azevedo F, Magina S. Psoriasis and comorbidities: general practitioners' awareness. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonicaet Adriatica*. 2018; 27 (1): 5-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.15570/actaapa.2018.2>

4. Смирнова СВ, Барило АА, Смольникова МВ. Заболевания гепатобилиарной системы как предикторы прогрессирования псориаза. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2016; (2): 102-8. [Smirnova SV, Barilo AA, Smolnikova MV. Hepatobiliary System Diseases as the Predictors of Psoriasis Progression. *Journal of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; (2): 102-8. (In Russian)]. DOI: 10.15690/vramn636

5. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2010; (34): 314-321. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.001

6. Потеекаев НН, Серов ДН. Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; (4): 4-9. [Potekaev NN, Serov DN. Pathogenetic therapy for psoriasis and psoriatic arthritis. *The Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012; (4): 4-9. (In Russian)]

7. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis - a prospective cohort study. *Arthritis and Rheumatology*. 2016; 68(4):915-23. DOI: 10.1002/art.39494

8. Милевская СГ, Пестерев ПН. Псориатический артрит. Томск; 1997. 213с. [Milevskaya SG, Pesterev PN. Psoriatic arthritis. Tomsk; 1997. 213 p. (In Russian)]

9. Kalkana G, Karadagb AS. Psoriatic arthritis epidemiology. *Eastern Journal of Medicine*. 2014; 19: 1-7.

10. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Citera G, Gutierrez M. Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis. *Quality of Life. Outcomes*. 2014; (12): 129. DOI: 10.1186/s12955-014-0129-9

11. Phan C, Sigal ML, Estève E. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 30(1):78-82. DOI: 10.1111/jdv.12850

12. Смирнова СВ, Смольникова МВ, Барило АА. Концентрация IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14 (1): 9-12. [Smirnova SV, Barilo AA, Smolnikova MV. The concentration of IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α in the serum of psoriasis and psoriatic arthritis patients. *Cytokines and Inflammation*. 2015; 14 (1): 9-12. (In Russian)]

13. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annual Review of Immunology*. 2014; (32):227-55. DOI:10.1146/annurev-immunol-032713-120225

14. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. 2015; 43 (6): 1040–51. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.003
15. Zeichner JA, Armstrong A. The Role of IL-17 in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2016; 9(6 Suppl 1):3-6. PMID: PMC5395242
16. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open*. 2017; 15;3(1):e000284. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000284
17. Cesare A, Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (6): 1339–1350. DOI: 10.1038/jid.2009.59
18. Adamopoulos IE, Suzuki E, Chao CC, Gorman D, Adda S, Maverakis E, Zarbalis K, Geissler R, Asio A, Blumenschein WM, Mcclanahan T, De Waal Malefyt R, Gershwin ME, Bowman EP. IL-17A gene transfer induces bone loss and epidermal hyperplasia associated with psoriatic arthritis. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 2015; 74(6):1284-92. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204782
19. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 9;19(2): pii: E530. DOI: 10.3390/ijms19020530
20. Hanley TL, Yiu ZZ. Role of IL-17 in plaque psoriasis: therapeutic potential of ixekizumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2017; (13):315-323. DOI: 10.2147/TCRM.S111107
21. Augustin M, Abeysinghe S, Mallya U, Qureshi A, Roskell N, McBride D, Papavassillis C, Gelfand J. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016; 30(4):645-9. DOI: 10.1111/jdv.13478
22. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, McColm J, Katcharian A, Cueto I, White T, Banerjee S, Hoffman RW. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; (130):145-154. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.024
23. Paradowska-Gorycka A, Wojtecka-Lukasik E, Treffer J, Wojciechowska B, Lacki JK, Maslinski S. Association between IL-17F gene polymorphisms and susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis (RA). *Scandinavian Journal of Immunology*. 2010;72(2):134-41. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2010.02411.x
24. Dhauadi T, Chahbi M, Haouami Y, Sfar I, Abdelmoula L, Ben Abdallah T, Gorgi Y. IL-17A, IL-17RC polymorphisms and IL17 plasma levels in Tunisian patients with rheumatoid arthritis. *Public Library of Science one*. 2018; 13(3):e0194883. DOI: 10.1371/journal.pone.0194883
25. Mansouri M, Mansouri P, Raze AA, Jadali Z. The potential role of Th17 lymphocytes in patients with psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018; 93(1): 63-66. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186123
26. Białecka M, Ostasz R, Kurzawski M, Klimowicz A, Fabiańczyk H, Bojko P, Dzieziejko V, Safranow K, Machoy-Mokrzyńska A, Drożdżik M. IL17A and IL17F Gene Polymorphism Association with Psoriasis Risk and Response to Treatment in a Polish Population. *Dermatology*. 2016; 232(5):592-596. DOI: 10.1159/000448090
27. Marwa OS, Kalthoum T, Wajih K, Kamel H. Association of IL17A and IL17F genes with rheumatoid arthritis disease and the impact of genetic polymorphisms on response to treatment. *Immunology Letters*. 2017; (183):24-36. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.01.013
28. Maalmi H, Beraies A, Charad R, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. IL-17A and IL-17F genes variants and susceptibility to childhood asthma in Tunisia. *The Journal of Asthma*. 2014;51(4):348-54. DOI: 10.3109/02770903.2013.876647
29. Ouled Salah M, Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui K. Association of IL17A and IL17F genes with rheumatoid arthritis disease and the impact of genetic polymorphisms on response to treatment. *Immunology Letters*. 2017; (183): 24–36. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.01.013
30. Nordang GB, Viken MK, Hollis-Moffatt JE, Merriam TR, Forre O, Helgetveit K, Kvien TK, Lie BA. Association analysis of the interleukin 17A gene in Caucasian rheumatoid arthritis patients from Norway and New Zealand. *Rheumatology*. 2009; (48): 367–370. DOI: 10.1093/rheumatology/ken512

Сведения об авторах

Смольникова Марина Викторовна, к.б.н., Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера - обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; тел.: +7 (391) 2280681, e-mail: smarinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>

Барило Анна Александровна, к.м.н., Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера - обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, д. 3г; тел.: +7 (391) 2280681, +7 (391) 2280683, e-mail: anntomsk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5349-9122>

Смирнова Светлана Витальевна, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера - обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, д. 3г; тел.: +7 (391) 2280681, +7 (391) 2280683, e-mail: svetvita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1197-1481>

Author information

Marina V. Smolnikova, Cand.Biol.Sci., Scientific Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS; Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (391)2280681, e-mail: smarinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>

Anna A. Barilo, Cand.Med.Sci., Scientific Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS; Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+7 (391)2280681; e-mail: anntomsk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5349-9122>

Svetlana V. Smirnova, Dr.Med.Sci., Professor, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS; Address: 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone:+7 (391) 2280681, +7 (391) 2280683; e-mail: svetvita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1197-1481>

Поступила 06.07.2018 г.
Принята к печати 11.09.2018 г.

Received 06 July 2018
Accepted for publication 11 September 2018