

Экспрессия гена *TLR9* в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью

С.Н. Чебышева^{✉1}, В.В. Соболев², Е.В. Денисова^{2,3}, А.Г. Соболева^{2,4}, Н.А. Геппе¹, И.М. Корсунская^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Псориаз (кожные поражения и псориатический артрит – ПА) представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно *TLR9*. Показано, что повышенный уровень *TLR9* наблюдается как при ПА, так и при псориазе. Изучение закономерности экспрессии гена *TLR9* может помочь в выборе терапии пациентов с ПА и псориазом.

Цель. Изучение закономерности экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках крови больных ПА и псориазом без поражения суставов для возможного использования при переходе к таргетной терапии.

Материалы и методы. Выделение мононуклеарных клеток проводили из периферической крови 31 пациента с вульгарным псориазом без поражения суставов, 45 пациентов с ПА и 20 здоровых людей из контрольной группы. Экспрессию гена *TLR9* анализировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В результате сравнения уровней экспрессии у больных ПА и здоровых волонтеров выявлено, что уровень экспрессии *TLR9* у больных ПА в 591 раз превышает таковой у здоровых волонтеров. Уровень экспрессии *TLR9* у больных псориазом без поражения суставов также значительно (в 423 раза) превышал таковой у здоровых людей.

Заключение. Больные псориазом с тяжелой степенью поражения кожи по уровню экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с ПА. Высокий уровень экспрессии гена *TLR9* может стать маркером возможного поражения суставов у пациентов с псориатической болезнью и сигналом для пересмотра терапевтического подхода к конкретному пациенту.

Ключевые слова: псориатическая болезнь, псориатический артрит, псориаз, *TLR9*, экспрессия гена, ПЦР-РВ

Для цитирования: Чебышева С.Н., Соболев В.В., Денисова Е.В., Соболева А.Г., Геппе Н.А., Корсунская И.М. Экспрессия гена *TLR9* в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):537–540. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201853

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

TLR9 gene expression in immune cells of patients with psoriasis

Svetlana N. Chebysheva^{✉1}, Vladimir V. Sobolev², Elena V. Denisova^{2,3}, Anna G. Soboleva^{2,4}, Natalia A. Geppe¹, Irina M. Korsunskaya^{2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology, and Cosmetology, Moscow, Russia;

⁴Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Psoriasis (skin lesions and psoriatic arthritis – PA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that can be triggered by excessive activation of endosomal toll-like receptors (TLRs), mainly *TLR9*. Elevated *TLR9* levels are observed in both PA and psoriasis. Therefore, studying the expression pattern of the *TLR9* gene may help select therapies for patients with PA and psoriasis.

Aim. To study the expression pattern of the *TLR9* gene in blood mononuclear cells of PA and psoriasis patients without joint involvement for possible use in the transition to targeted therapy.

Materials and methods. Mononuclear cells were isolated from the peripheral blood of 31 patients with psoriasis vulgaris without joint involvement, 45 patients with PA, and 20 healthy volunteers. *TLR9* gene expression was analyzed by real-time polymerase chain reaction.

Results. A comparison of expression levels in PA patients and healthy volunteers showed that the expression level of *TLR9* in PA patients was 591 times higher than that in healthy volunteers. The expression level of *TLR9* in psoriasis patients without joint involvement was also significantly (423-fold) higher than that in healthy subjects.

Conclusion. *TLR9* gene expression in mononuclear cells of psoriasis patients with severe skin lesions is similar to that in PA patients. High levels of *TLR9* gene expression may be a marker of possible joint involvement in patients with psoriasis and indicate the need to reconsider the therapeutic approach to a particular patient.

Keywords: psoriatic disease, psoriatic arthritis, psoriasis, *TLR9*, gene expression, real-time polymerase chain reaction

For citation: Chebysheva SN, Sobolev VV, Denisova EV, Soboleva AG, Geppe NA, Korsunskaya IM. *TLR9* gene expression in immune cells of patients with psoriasis. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):537–540. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201853

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чебышева Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetamma@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5669-4214

✉ **Svetlana N. Chebysheva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetamma@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5669-4214

Введение

Сегодня псориаз и псориатический артрит (ПА) объединены в единое понятие – псориатическая болезнь, которая является хроническим иммуноопосредованным заболеванием. Несмотря на то что показана ассоциация большого количества генов, точные причины псориаза без поражения суставов и ПА еще предстоит определить. Как псориаз без поражения суставов, так и ПА остаются недостаточно изученными для дифференциальной диагностики на ранних стадиях заболевания и недостаточно эффективно поддаются терапии в современной клинической практике. Отсроченная диагностика ПА связана с необратимым прогрессированием заболевания, а оптимизированное раннее лечение с помощью модифицирующих болезнь терапий может замедлить прогрессирование и улучшить физическую функцию и качество жизни [1, 2].

Псориатическая болезнь представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно TLR9 [3]. TLR, участвуя в различных молекулярных путях с участием провоспалительных цитокинов, управляют псориатическим процессом [4, 5]. Группа внутриклеточных TLR, называемых эндосомальными TLR, участвует в патогенезе и развитии псориаза, воспринимая эндогенную ДНК и РНК, высвобождаемые из мертвых клеток.

Цель исследования – изучение закономерности экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках крови больных ПА и псориазом без поражения суставов для возможной диагностики прогрессирования псориатической болезни.

Материалы и методы

Проанализированы образцы периферической крови пациентов, проходивших лечение в Клинике им. В.Г. Короленко ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы и в Клиническом институте детского здоровья им. Н.Ф. Филатова (Университетская детская клиническая больница) ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Из образцов периферической крови выделяли мононуклеарные клетки, из которых, в свою очередь, выделяли РНК, синтезировали комплементарную ДНК и проводили полуколичественный анализ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Исследование одобрено локальным комитетом по этике при ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН и соответствует принципам, изложенным в Декларации Хель-

Таблица 1. Характеристика пациентов и здоровых волонтеров		
Пациенты, n (%)	Возраст, лет	PASI
<i>Пациенты с ПА</i>		
Мужчины/женщины (n=45)	17,08±1,5	24±8,4
Мужчины, 25 (55,6)	16,8±1,41	22,4±8,4
Женщины, 20 (44,4)	17,45±1,53	26,05±7,8
<i>Пациенты с вульгарным псориазом (с тяжелым поражением)</i>		
Мужчины/женщины (n=14)	16,85±1,35	15±2,54
Мужчины, 7 (50)	16,7±1,3	14,7±2,8
Женщины, 7 (50)	17±1,4	15,3±2,1
<i>Пациенты с вульгарным псориазом (со средне-легким поражением)</i>		
Мужчины/женщины (n=17)	16,76±1,25	7,76±1,75
Мужчины, 9 (53)	16,7±1,16	7,7±1,88
Женщины, 8 (47)	16,87±1,27	7,9±1,45
<i>Здоровые волонтеры</i>		
Мужчины/женщины (n=20)	19,05±0,94	Н/д
Мужчины, 11 (55)	19,09±0,94	Н/д
Женщины, 9 (45)	19±1	Н/д
Примечание. Psoriasis Area Severity Index (PASI) – индекс распространенности и тяжести псориаза, н/д – нет данных.		

синкского соглашения. Забор крови проводился с информированного согласия пациентов или их родственников.

Проанализированы образцы, взятые у 96 пациентов, из них 31 пациент с вульгарным псориазом без поражения суставов, 45 пациентов с ПА и 20 здоровых людей из контрольной группы (табл. 1).

Для выделения мононуклеарных клеток периферической крови выполняли центрифугирование в градиенте плотности. Для экстракции клеток применяли метод выделения с помощью фикола. Для этого 7 мл раствора фикола (плотность 1,077 г/см³, «ДИА-М», Россия) помещали в коническую пробирку Эппендорфа объемом 15 мл и затем осторожно покрывали 7 мл цельной крови. После этого пробирку центрифугировали 25 мин при 1200 g и 4°C. Промежуточную фазу, содержащую клеточный слой, собирали из пробирки и помещали в новую пробирку объемом 15 мл для дальнейшей процедуры промывки. К осадку клеток добавляли 15 мл буфера DPBS (10X без Ca и Mg, с 0,5% Tween 20, pH 7,4), а затем центрифугировали в течение 15 мин при 400 g и 20°C. Супернатант осторожно удаляли, и промывку повторяли 1 раз с разницей только в объеме буфера DPBS (10 мл). После последнего центрифугирования и добавления 500 мкл культуральной среды (RPMI) проводили подсчет клеток и оценку жизнеспособности.

Соболев Владимир Васильевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТФ ФХФ. E-mail: vlsobolew@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4779-156X; SPIN-код: 3035-8570

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТФ ФХФ, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Соболева Анна Геннадьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТФ ФХФ, ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: annasobo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9158-1933

Геппе Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: geppe@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0547-3686

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТФ ФХФ, вед. науч. сотр. ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Vladimir V. Sobolev – Cand. Sci. (Biol.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology. E-mail: vlsobolew@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4779-156X; SPIN code: 3035-8570

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Anna G. Soboleva – Cand. Sci. (Biol.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: annasobo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9158-1933

Natalia A. Geppe – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: geppe@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0547-3686

Irina M. Korsunskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Рис. 1. Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных ПА и здоровых волонтеров. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна–Уитни ($p < 0,05$).

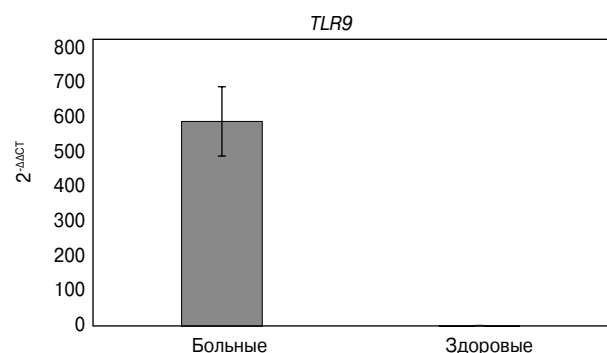
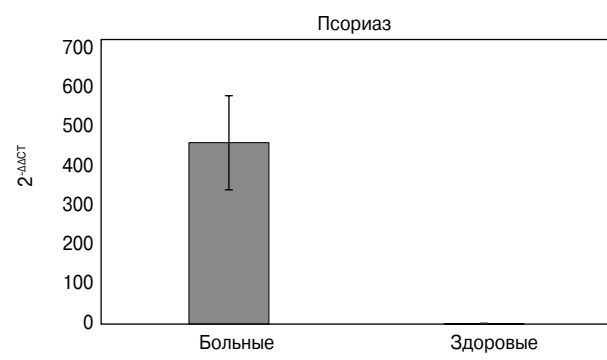


Рис. 2. Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных псориазом без поражения суставов и здоровых волонтеров. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна–Уитни ($p < 0,05$).



Для выделения РНК использовали спин-колонки Qiagen и стандартный набор RNeasy Mini Kit® (Qiagen, Германия). Для удаления следов ДНК использовали дополнительную обработку образцов ДНКазой (Qiagen, Германия). Концентрацию РНК измеряли с помощью NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США).

Обратную транскрипцию проводили в объеме 200 мкл; смесь включала буфер, dNTP, 100 единиц обратной транскриптазы (M_MLV, Promega, США), 20 единиц ингибитора РНКаз (RNasin, Promega), 500 нг олигопраймеров (dT; DNA-Synthesis®, Россия) и образец РНК (не более 100 нг/мкл). Смесь инкубировали при 37°C в течение 1 ч.

ПЦР-РВ выполняли в 96-луночных оптических планшетах с использованием флуоресцентных красителей SYBR Green (Eurogen®, Россия) и праймеров на ген *TLR9* (DNA-Synthesis®, Россия).

Для амплификации использовали прибор Bio-Rad (CFX96™) и следующую программу:

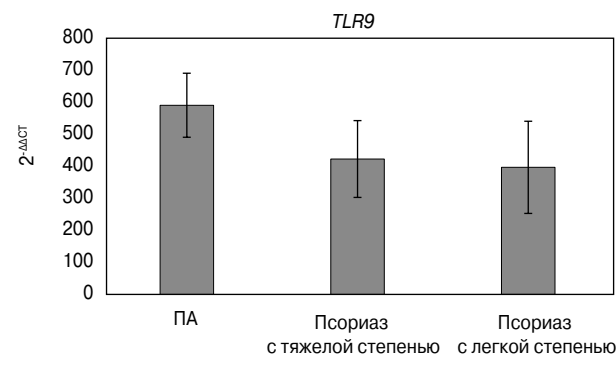
- 1) денатурация при 95°C в течение 4 мин;
- 2) денатурация при 94°C в течение 15 с;
- 3) отжиг и удлинение при 60°C в течение 30 с;
- 4) этапы 2, 3 повторяли 40 раз. В качестве референсного гена использовали GAPDH.

Результаты ПЦР-РВ анализировали с использованием метода $2^{-\Delta\Delta CT}$ [6].

Результаты

В своей работе мы использовали 3 группы сравнения – больные ПА, больные псориазом без поражения суставов и здоровые волонтеры. Группу больных псориазом без поражения суставов мы разделили по тяжести заболевания на 2 подгруппы – с легким и тяжелым течением.

Рис. 3. Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных ПА и псориазом с разной степенью тяжести без поражения суставов.



Поскольку ранее неоднократно показано, что патогенез ПА и вульгарного псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами иммунных клеток и ключевыми цитокинами, решено изучить экспрессию ключевых генов на системном иммунном уровне. В качестве исходного образца для всех групп использовали периферическую кровь, из которой выделяли мононуклеарные клетки.

Проведен анализ экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках, выделенных из крови больных псориазом без поражения суставов, ПА и здоровых добровольцев.

Сравнивая уровни экспрессии генов у больных ПА и здоровых волонтеров, выявили, что уровень экспрессии *TLR9* у больных ПА в 591 раз превышает таковой у здоровых волонтеров (рис. 1).

Уровень экспрессии *TLR9* у больных псориазом без поражения суставов также значительно превышал (в 462 раза) таковой у здоровых волонтеров (рис. 2).

Достоверных различий между группами больных псориазом без поражения суставов и ПА выявить не удалось. Разделив группу больных псориазом без поражения суставов по тяжести заболевания, также не удалось выявить достоверных различий в уровне экспрессии гена *TLR9* между анализируемыми группами (рис. 3).

Обсуждение

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза псориазической болезни, и роли эндосомальных TLR в этом процессе. Как правило, в фазе инициации внешние триггеры индуцируют высвобождение противомикробного пептида LL37, собственной ДНК и собственной РНК из умирающих клеток для активации эндосомальных TLR [7]. Эти TLR обычно могут отличать нуклеиновые кислоты патогенного происхождения от нуклеиновых кислот собственного происхождения. Нуклеиновые кислоты патогенного происхождения могут транспортироваться в эндосомы в процессе аутофагии, где они активируют эндосомальные TLR. Однако локализация эндосомальных TLR во внутриклеточных компартментах предотвращает их активацию собственными нуклеиновыми кислотами в физиологических условиях, поскольку собственные нуклеиновые кислоты из мертвых клеток в поврежденных тканях не могут пассивно проникать в другие клетки и эндосомы [8]. Тем не менее при некоторых патологических состояниях толерантности к собственным нуклеиновым кислотам можно избежать. Например, антимикробный пептид LL37, попадая в место воспаления, образует комплексы с собственными нуклеиновыми кислотами, что облегчает их проникновение в иммунные клетки и последующую активацию эндосомальных TLR. Это приводит к тому, что собственные нуклеиновые кислоты превращаются в мощные иммунные стимулы [9].

Эндосомальные TLR по-разному экспрессируются в разных иммунных клетках. Плазмацитоидные дендритные клетки экспрессируют в основном TLR7 и -9, а миелоидные дендритные клетки – TLR7 и -8 [2]. Таким образом, комплексы LL37/ПНК и LL37/ДНК могут запускать продукцию различных провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α [10], ИЛ-6 [11–14], ИЛ-17 [15, 16], S100A8/9 [17, 18], STAT3 [19], PPAR γ [20–22], COMT [23], а также интерферонов 1-го типа в иммунных клетках путем активации эндосомального TLR9. При этом продуцируемые цитокины активируют Т-клетки в клетки Th1, -22 и -17, тем самым дополнительно активируя цитокины, приводя к хроническому кожному воспалению [24].

Заключение

В своей работе мы впервые попытались дифференцировать вульгарный псориаз без поражения суставов и ПА по показателю уровня экспрессии TLR9 в иммунных клетках крови.

Нам удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии TLR9 между пациентами с псориазом без поражения суставов, ПА и группой здоровых волонтеров. При этом уровень экспрессии TLR9 в иммунных клетках крови пациентов с ПА превышал таковой у пациентов с тяжелой и легкой степенью псориаза без поражения суставов, но статистически достоверных отличий не было.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с псориазом без поражения суставов и ПА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена TLR9 в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена TLR9 может стать маркером перехода к таргетной терапии пациентов с псориатической болезнью.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Mease PJ, Armstrong AW. Managing Patients with Psoriatic Disease: The Diagnosis and Pharmacologic Treatment of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41. DOI:10.1007/s40265-014-0191-y
- Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2004;5(10):987-95. DOI:10.1038/ni1112
- Rahmani F, Rezaei N. Therapeutic targeting of Toll-like receptors: a review of Toll-like receptors and their signaling pathways in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(12):1289-98. DOI:10.1080/1744666X.2016.1204232
- Nesterova AP, Yuryev A, Klimov EA, et al. Disease pathways: an atlas of human disease signaling pathways. Amsterdam (The Netherlands) and New York: Elsevier, 2019.

- Nesterova AP, Klimov EA, Zharkova M, et al. Diseases of the skin and subcutaneous tissue. Amsterdam (The Netherlands) and New York: Elsevier, 2019.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8. DOI:10.1006/meth.2001.1262
- Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):135-43. DOI:10.1038/jid.2011.259
- Brencicova E, Diebold SS. Nucleic acids and endosomal pattern recognition: how to tell friend from foe? *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3(1):135-43. DOI:10.3389/fcimb.2013.00037
- Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):401-7. DOI:10.1016/j.coi.2008.06.008
- Соболев В.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., и др. Экспрессия гена TNF- α в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом. *Медицинский совет*. 2022;13:6-10 [Sobolev VV, Chebysheva SN, Geppe NA, et al. TNF- α gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;13:6-10 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10
- Yamamoto T. Angiogenic and Inflammatory Properties of Psoriatic Arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013;2013(1):1-7. DOI:10.1155/2013/630620
- Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmun Highlights*. 2014;5(1):9-19. DOI:10.1007/s13317-013-0057-4
- Sobolev VV, Denisova EV, Chebysheva SN, et al. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(1):77-80. DOI:10.1007/s10517-022-05497-0
- Sobolev VV, Soboleva AG, Denisova EV, et al. Proteomic Studies of Psoriasis. *Biomedicines*. 2022;10(3):619. DOI:10.3390/biomedicines10030619
- Sobolev VV, Sautin ME, Piruzian ES, et al. IL-17 gene expression levels in atherosclerosis and psoriasis. *Prime*. 2015;5:34-8. Available at: <https://www.prime-journal.com/il-17-gene-expression-levels-in-atherosclerosis-and-psoriasis>. Accessed: 13.08.2021.
- Стародубцева Н.Л., Миннибаев М.Т., Соболева А.Г., и др. Экспрессия интерлейкина-17 в коже больных псориазом. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2011;2:38-41 [Starodubtseva NL, Minnibaev MT, Soboleva AG, et al. Ekspressiya interleikina-17 v kozhe bol'nykh psoriazom. *Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. 2011;2:38-41 (in Russian)].
- Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена S100A8 под воздействием лазерного излучения низкой интенсивности у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17:14-6 [Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Izmenenie ekspressii gena S100A8 pod vozdeystviem lazernogo izlucheniya nizkoj intensivnosti u bol'nykh psoriazom. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17:14-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-1-14-16
- Ильина С.А., Золотаренко А.Д., Пирюзян А.Л., и др. Экспрессия генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориатическим процессом коже. *Технологии живых систем*. 2010;7:45-51 [Ilyina SA, Zolotareno AD, Piruzian AL, et al. Ekspressiya genov S100A8 i S100A9 v porazhennoi psoriaticheskim protsessom kozhe. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2010;7:45-51 (in Russian)].
- Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2020;12:71-4 [Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Alteration of STAT3 gene expression in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;12:71-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-12-71-74
- Sobolev V, Nesterova A, Soboleva A, et al. Analysis of PPAR γ Signaling Activity in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8603. DOI:10.3390/ijms22168603
- Sobolev V, Nesterova A, Soboleva A, et al. The Model of PPAR γ – Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Res*. 2020;2020(16):1-11. DOI:10.1155/2020/6529057
- Соболев В.В., Соболева А.Г., Потекаев Н.Н., и др. Анализ экспрессии гена PPAR γ при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2021;8:82-7 [Sobolev VV, Soboleva AG, Potekaev NN, et al. PPAR γ gene expression analysis in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;8:82-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-8-82-87
- Sobolev V, Sakaniya L, Tretiakov A, et al. Association of GA genotype of SNP rs4680 in COMT gene with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(4):309-15. DOI:10.1007/s00403-019-01904-1
- Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):11-27. DOI:10.1007/s00281-015-0539-8

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.09.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU