

Экспрессия гена *TNF-α* в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом

В.В. Соболев^{1,2✉}, vlsobolew@gmail.com, С.Н. Чебышева³, Н.А. Геппе³, К.В. Каткова⁴, А.Г. Соболева^{1,5}, И.М. Корсунская^{1,4}

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

⁴ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

⁵ Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Резюме

Введение. Псориатическая болезнь – это гетерогенное воспалительное заболевание с различными клиническими проявлениями, включающими бляшечный псориаз и псориатический артрит. Было показано, что повышенный уровень *TNF-α* наблюдается как при псориатическом артрите, так и при псориазе. Изучение закономерности экспрессии гена *TNF-α* может помочь в дифференциальной диагностике псориатического артрита и псориаза.

Цель – изучить закономерность экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках крови больных псориатическим артритом и псориазом для возможной дифференциальной диагностики двух патологий.

Материалы и методы. Выделение мононуклеарных клеток проводили из периферической крови 31 пациента с псориазом бляшечного типа, 45 пациентов с псориатическим артритом и 20 здоровых людей из контрольной группы. Экспрессию гена *TNF-α* анализировали методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. В результате сравнения было выявлено, что уровень экспрессии *TNF-α* у больных псориатическим артритом в 179 раз превышает уровень экспрессии у здоровых волонтеров. Уровень экспрессии *TNF-α* у больных псориазом также значительно (в 106 раз) превышал уровень экспрессии у здоровых людей. Удалось выявить достоверную разницу между пациентами с псориатическим артритом и псориазом.

Выводы. Больные псориазом по уровню экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с псориатическим артритом. Высокий уровень экспрессии гена *TNF-α* может стать маркером возможного поражения суставов у больных псориазом и сигналом для пересмотра терапевтического подхода к конкретному пациенту.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, *TNF-α*, экспрессия гена, ПЦР-РВ

Для цитирования: Соболев В.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Каткова К.В., Соболева А.Г., Корсунская И.М. Экспрессия гена *TNF-α* в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом. *Медицинский совет.* 2022;16(13):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

TNF-α gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Vladimir V. Sobolev^{1,2✉}, vlsobolew@gmail.com, Svetlana N. Chebysheva³, Natalia A. Geppe³, Ksenia V. Katkova⁴, Anna G. Soboleva^{1,5}, Irina M. Korsunskaya^{1,4}

¹ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

⁴ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

⁵ Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

Abstract

Introduction. Psoriatic disease is a heterogeneous inflammatory disease with different clinical manifestations, including plaque psoriasis and psoriatic arthritis. It has been shown that elevated levels of *TNF-α* are observed in both psoriatic arthritis and psoriasis. Studying the *TNF-α* gene expression pattern can help in the differential diagnosis between psoriatic arthritis and psoriasis.

The objective is to study the *TNF-α* gene expression pattern in blood mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and psoriasis for possible differential diagnosis between these two diseases.

Materials and methods. Mononuclear cells were isolated from the peripheral blood of 31 patients with plaque psoriasis, 45 patients with psoriatic arthritis and 20 healthy controls. The expression level of the *TNF- α* gene was analysed using a real-time PCR method.

Results and discussion. As a result of the comparison, the expression level of *TNF- α* in patients with psoriatic arthritis was found to be 179 times higher than the expression level in healthy volunteers. The expression level of *TNF- α* in patients with psoriasis was also significantly (106 times) higher than the expression level in healthy people. We managed to identify a significant difference between patients with psoriatic arthritis and psoriasis.

Conclusions. Patients with psoriasis in terms of *TNF- α* gene expression level in mononuclear cells are close to the condition of patients with psoriatic arthritis. A high level of *TNF- α* gene expression can become a marker of possible joint injury in patients with psoriasis and a signal to revise the therapeutic approach to a particular patient.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, *TNF- α* , gene expression, RT-PCR

For citation: Sobolev V.V., Chebysheva S.N., Geppe N.A., Katkova K.V., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M. *TNF- α* gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10>.

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

ВВЕДЕНИЕ

TNF α – ключевой цитокин в ответе врожденного иммунитета, при развитии псориаза повышается его концентрация. Белок имеет множество эффектов – от воспаления до апоптоза, кроме того, он стимулирует синтез провоспалительных молекул (интерлейкин (IL) 1, -6, -8, нуклеарный (ядерный) фактор каппа би (NF- κ B)), молекул адгезии (молекул клеточной адгезии ICAM-1, P-селектина, E-селектина) [1].

Было показано, что патогенез как псориатического артрита (ПсА), так и псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами клеток Т-хелперов 17 (Th17) и ключевыми цитокинами в структурах суставов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-6, -17A, -21, -22 и -23 [2–5]. Небольшое количество исследований показало, что повышенные сывороточные уровни провоспалительного цитокина IL-33 и уровни синовиальной ткани ангиогенного цитокина IL-18 также коррелировали с воспалением у пациентов с псориатическим заболеванием [6, 7].

TNF- α , несомненно, играет одну из ключевых ролей в псориатическом процессе, наряду с другими ключевыми игроками, такими как IL-17 [8], STAT3 (signal transducers and activators of transcription – сигнальный белок и активатор транскрипции) [9], PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами) [10–12], IL-22, IL-23 [13], COMT (катехол-О-метилтрансфераза) [14] и др.

Поскольку TNF- α участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний, белок стал терапевтической мишенью для лечения псориаза и ревматоидного артрита. Предполагается, что антагонисты TNF- α действуют двумя путями: блокируют TNF-рецепторы или же, связываясь с TNF- α , инактивируют провоспалительную активность цитокина, что клинически проявляется ремиссией симптомов патологии. Так, этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб широко используются для лечения псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона и некоторых других аутоиммунных заболеваний. Антагонисты TNF- α составляют значительную долю на мировом рынке антипсориатических препаратов [15].

ПсА и псориаз являются многофакторными воспалительными иммуноопосредованными заболеваниями с большим количеством генов, вовлеченных в сигнальные патологические процессы [16–18].

Целью нашей работы стало изучение закономерности экспрессии гена *TNF- α* в мононуклеарных клетках крови больных ПсА и псориазом для возможной дифференциальной диагностики двух патологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы образцы периферической крови пациентов, проходивших лечение в больнице имени В.Г. Короленко Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии и в Клиническом институте детского здоровья имени Н.Ф. Филатова (Университетская детская клиническая больница). Из образцов периферической крови выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС), из которых в свою очередь выделяли рибонуклеиновую кислоту (РНК), синтезировали комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК) и проводили полуколичественный ПЦР-анализ (полимеразная цепная реакция) в реальном времени. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Забор крови проводился с информированного согласия пациентов или их родственников.

Всего было проанализировано 96 образцов, из них – 31 пациент с псориазом бляшечного типа, 45 пациентов с ПсА и 20 здоровых людей из контрольной группы (*таблица*).

Для выделения мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) 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») помещали в коническую пробирку Эппендорфа объемом 15 мл и затем осторожно покрывали 7 мл цельной крови. После этого пробирку центрифугировали 25 мин при 1200 г и 4 °С. Промежуточную фазу, содержащую клеточ-

- **Таблица.** Характеристика пациентов с псориатическим артритом и псориазом и здоровых волонтеров, M ± SD
- **Table.** Characteristics of patients with psoriatic arthritis and psoriasis, and healthy volunteers, M ± SD

Группа	Пол, n (%)	Возраст, лет	Индекс PASI, баллы
Пациенты с псориатическим артритом	Все пациенты, 45 (100%)	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
Пациенты с Psoriasis V. (с тяжелым поражением)	Все пациенты, 14 (100%)	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
Пациенты с Psoriasis V. (со среднелегким поражением)	Все пациенты, 17 (100%)	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
Здоровые волонтеры	Все пациенты, 20, (100%)	19,05 ± 0,94	n/a
	Мужчины, 11 (55%)	19,09 ± 0,94	n/a
	Женщины, 9 (45%)	19 ± 1	n/a

Примечание. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза.

ный 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 при 20 °C. Супернатант осторожно удаляли и промывку повторяли один 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.

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 олиго (dT) праймеров (DNA-Synthes®, Россия) и образец РНК (не более 100 нг/мкл). Смесь инкубировали при 37 °C в течение 1 ч.

ПЦР в реальном времени выполняли в 96-луночных оптических планшетах с использованием флуоресцентных красителей SYBR Green (Eurogen®, Россия) и праймеров на ген *TNF-α* (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 сек, (3–4) отжиг и удлинение при 60 °C в течение

30 сек, (5) этапы 2–4 повторяли 40 раз. В качестве референсного гена использовали *GAPDH*.

Результаты ПЦР анализировали с использованием метода $2^{-\Delta\Delta CT}$ [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В своей работе мы использовали три группы сравнения: больные ПсА, больные псориазом и здоровые волонтеры. Группу больных псориазом мы разделили по тяжести заболевания на две подгруппы: с легким и тяжелым течением.

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

В итоге был проведен анализ экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках, выделенных из крови больных псориазом, ПсА и здоровых добровольцев.

Сравнивая уровни экспрессии больных ПсА и здоровых волонтеров, было выявлено, что уровень экспрессии *TNF-α* у больных ПсА в 179 раз превышает уровень его экспрессии у здоровых волонтеров (рис. 1).

Уровень экспрессии *TNF-α* у больных псориазом также значительно (в 106 раз) превышал уровень экспрессии у здоровых волонтеров (рис. 2).

Следует отметить, что достоверно отличались между собой группы больных ПсА и псориазом (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дендритные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты – основные клетки, синтезирующие *TNF-α* при кожном псориазе, в меньшей степени тучные клетки, киллерные

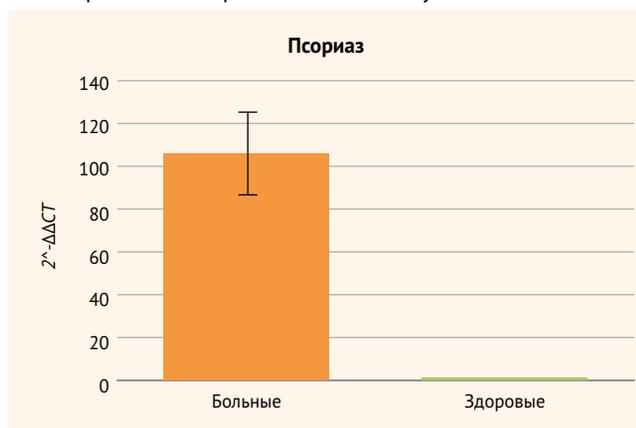
- **Рисунок 1.** Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом и здоровых волонтеров

- **Figure 1.** The level of *TNF-α* gene expression in mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and healthy volunteers



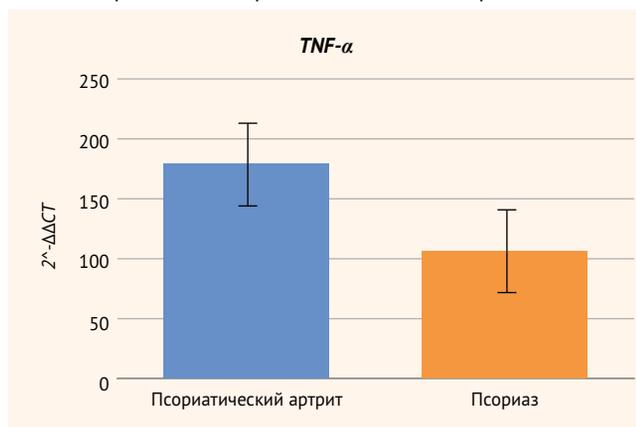
Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

- **Рисунок 2.** Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориазом и здоровых волонтеров
- **Figure 2.** The level of *TNF-α* gene expression in mononuclear cells of patients with psoriasis and healthy volunteers



Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

- **Рисунок 3.** Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом и псориазом
- **Figure 3.** The level of *TNF-α* gene expression in mononuclear cells of patients with psoriatic arthritis and psoriasis



Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

клетки, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, кератиноциты и фибробласты [1].

Не вызывает сомнения, что различные молекулярные пути с участием этого провоспалительного цитокина управляют патогенезом как ПсА, так псориаза, и в целом патогенез ПсА и псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами иммунных клеток.

Известно, что *TNF-α* ассоциирован с активным воспалением и пролиферацией кератиноцитов при ПсА и псориазе, в пораженной коже его концентрация выше в сравнении с непораженными участками и снижается при эффективной терапии [15]. Так, доказана эффективность ацетретины и циклоспорина для лечения бляшечного псориаза средней тяжести. Исследователи показали значимое снижение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза) и концентраций IL-2 и *TNF-α* в сыворотке крови пациентов [20]. Хотя в другой работе при помощи иммуноферментного анализа оценивали эффективность воздействия пропилтиоурацилом на уровень циркулирующего *TNF-α* в сыворотке пациентов со стабильными псориатическими бляшками и индекс PASI значительно снизился, а отсутствие изменений уровня в сыворотке крови пациентов авторы объяснили непродолжительностью периода наблюдения – 12 нед. [21].

Нарушения в специфической передаче сигналов могут объяснить повышение экспрессии провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях, в частности при развитии псориаза. Так, при повышенном содержании белка *TNF-α* в кератиноцитах псориатических бляшек относительно непораженных участков показаны сходные уровни мРНК (матричная РНК). Авторы работы пришли к выводу, что экспрессия *TNF-α* в пораженной коже регулируется посттранскрипционно [22].

Однако работ, изучающих закономерности экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках крови больных ПсА и псориазом для возможной дифференциальной диагностики двух патологий, не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своей работе мы попытались дифференцировать два заболевания – псориаз и ПсА по показателю уровня экспрессии *TNF-α* в иммунных клетках крови. Нам удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии *TNF-α* между пациентами с ПсА и псориазом. При этом уровень экспрессии *TNF-α* в иммунных клетках крови пациентов с ПсА значительно превышал его уровень у пациентов с псориазом.



Поступила / Received 13.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2022
Принята в печать / 08.07.2022

Список литературы / References

1. Fantuzzi F., Del Giglio M., Gisondi P., Girolomoni G. Targeting tumor necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(9):1085–1096. <https://doi.org/10.1517/14728222.12.9.1085>.
2. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013;630620. <https://doi.org/10.1155/2013/630620>.
3. Marinoni B., Ceribelli A., Massarotti M.S., Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(1):9–19. <https://doi.org/10.1007/s13317-013-0057-4>.
4. Соболев В.В., Денисова Е.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М. Экспрессия гена IL-6 как маркер патологического состояния при псориазе и псориатическом артрите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;173(1):92–95. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-1-92-95>.
5. Соболев В.В., Денисова Е.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Корсунская И.М. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(1):77–80. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05497-0>.
6. Sobolev V.V., Soboleva A.G., Denisova E.V., Pechatnikova E.A., Dvoryankova E., Korsunskaya I.M., Mezentsev A. Proteomic Studies of Psoriasis. *Biomedicines*. 2022;10(3):619. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030619>.
7. Li J., Liu L., Rui W., Li X., Xuan D., Zheng S. et al. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology*. 2017;233(1):37–46. <https://doi.org/10.1159/000471798>.
8. Przepiera-Będzak H., Fischer K., Brzosko M. Serum Interleukin-18, Fetuin-A, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, and Endothelin-1 in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1255. <https://doi.org/10.3390/ijms17081255>.
9. Johansen C., Usher P.A., Kjellerup R.B., Lundsgaard D., Iversen L., Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors

- in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):319–324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2135.2008.08902.x>.
9. Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет.* 2020;(12):71–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-71-74>.
Sobolev V.V., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. Alteration of STAT3 gene expression in psoriasis treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(12):71–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-71-74>.
 10. Sobolev V., Nesterova A., Soboleva A., Mezentsev A., Dvoriankova E., Piruzyan A. et al. Analysis of PPAR γ Signaling Activity in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8603. <https://doi.org/10.3390/ijms22168603>.
 11. 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;6529057. <https://doi.org/10.1155/2020/6529057>.
 12. Соболев В.В., Соболева А.Г., Потехаев 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-82-87>.
Sobolev V.V., Soboleva A.G., Potekhaev N.N., Melnichenko O.O., Korsunskaya I.M., Artemyeva S.I. PPAR γ gene expression analysis in psoriasis treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(8):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-82-87>.
 13. Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J., Ouyang W. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445(7128):648–651. <https://doi.org/10.1038/nature05505>.
 14. Sobolev V., Sakaniya L., Tretiakov A., Kokaeva Z., Naumova E., Rudko O. et al. Association of GA genotype of SNP rs4680 in COMT gene with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(4):309–315. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01904-1>.
 15. Mussi A., Bonifati C., Carducci M., D'Agosto G., Pimpinelli F., D'Urso D. et al. Serum TNF- α levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1997;11(3):115–118. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9498161/>.
 16. Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V., Ivanikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways.* Amsterdam, New York: Elsevier; 2019. 732 p. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-00586-1>.
 17. Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V., Ivanikova N.V. et al. Chapter 11 – Diseases of the skin and subcutaneous tissue. In: Nesterova A.P., Klimov E.A., Zharkova M., Sozin S., Sobolev V., Ivanikova N.V. et al. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways.* Amsterdam, New York: Elsevier; 2019, pp. 493–532. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817086-1.00011-7>.
 18. Sobolev V.V., Mezentsev A.V., Ziganshin R.H., Soboleva A.G., Denieva M., Korsunskaya I.M., Svitch O.A. LC-MS/MS analysis of lesional and normally looking psoriatic skin reveals significant changes in protein metabolism and RNA processing. *PLoS ONE.* 2021;16(5):e0240956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240956>.
 19. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2 $^{-\Delta\Delta C_T}$ Method. *Methods.* 2001;25(4):402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.
 20. Akçali C., Guven E.H., Kirtak N., Inaloz H.S., Ozgoztasi O., Guvenc U. Serum concentrations of interleukin-2 and tumour necrosis factor- α under cyclosporine versus acitretin treatment in plaque-type psoriasis. *J Int Med Res.* 2014;42(5):1118–1122. <https://doi.org/10.1177/0300060514539280>.
 21. Elias A.N., Nanda V.S., Pandian R. Serum TNF- α in psoriasis after treatment with propylthiouracil, an antithyroid thioureylene. *BMC Dermatol.* 2004;4:4. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-4-4>.
 22. Johansen C., Funding A.T., Otkjaer K., Kragballe K., Jensen U.B., Madsen M. et al. Protein expression of TNF- α in psoriatic skin is regulated at a posttranscriptional level by MAPK-activated protein kinase 2. *J Immunol.* 2006;176(3):1431–1438. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1431>.

Информация об авторах:

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; vsobolew@gmail.com

Чебышева Светлана Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; svetamma@gmail.com

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; geppe@mail.ru

Каткова Ксения Васильевна, врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-2683-1035>; gladyshvak@gmail.com

Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; SPIN-код: 2582-5511; annasobo@mail.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; SPIN-код: 3335-2019; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), 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 Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; vsobolew@gmail.com

Svetlana N. Chebysheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; svetamma@gmail.com

Natalia A. Geppe, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; geppe@mail.ru

Ksenia V. Katkova, Doctor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2683-1035>; gladyshvak@gmail.com

Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Researcher, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; annasobo@mail.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; marykor@bk.ru