

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv635500>

Оригинальное исследование



Роль TLR7 в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита

Н.В. Баткаева¹, О.Ю. Олисова², М.М. Гитинова¹¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Толл-подобный рецептор 7 (TLR7) играет значимую роль в развитии воспаления при псориазе, однако крайне мало данных о роли различных полиморфных маркеров гена *TLR7* при псориазе и псориатическом артрите.

Цель исследования — изучение роли полиморфного маркера rs179009 гена *TLR7* у больных тяжёлыми формами псориаза.

Материалы и методы. Анализ показателей врождённого иммунитета у участников исследования проводился путём получения РНК из периферической венозной крови; методом полимеразной цепной реакции с TaqMan зондами исследовались полиморфизмы гена *TLR7* (rs179009). Для оценки площади и тяжести псориатических поражений кожного процесса использован стандартизованный метод оценки — определение индекса PASI.

Результаты. Основную группу составили 168 больных псориазом, из них женщин 45 (26,8%), мужчин — 123 (73,2%). Средний возраст пациентов 54,0±14,0 года. Средняя длительность течения псориаза 11,8±0,6 года. Среднее значение индекса площади и тяжести псориатических поражений PASI 17,7±7,2. При анализе генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* выявлено, что гетерозигота СТ значимо чаще встречалась у пациентов с лёгкой степенью течения псориаза, а гомозиготы СС и ТТ регистрировались при PASI >10 ($p < 0,05$). Аллель С изучаемого маркера достоверно чаще встречался у пациентов с поздним дебютом псориаза и поздним развитием псориатического артрита ($p < 0,01$), аллель Т, напротив, — достоверно чаще у пациентов с ранним дебютом псориаза и ранним развитием псориатического артрита ($p < 0,01$). Анализ генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* показал, что встречаемость гомозиготных генотипов СС и ТТ также имеет статистически значимые различия. Генотип СС чаще регистрировался у больных с поздним дебютом псориаза и поздним присоединением артрита ($p < 0,05$), генотип ТТ, напротив, достоверно чаще регистрировался у больных с дебютом кожного и суставного процесса до 40 лет ($p < 0,05$).

Заключение. В нашем исследовании обнаружено, что гомозиготное носительство генотипов СС и ТТ полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* предрасполагает к более тяжёлому течению кожного процесса при псориазе. Наличие у больного аллеля С или гомозиготы СС маркера rs179009 в гене *TLR7* является предиктором позднего начала кожного процесса и развития артрита, в то время как наличие аллеля Т или гомозиготы ТТ статистически значимо предрасполагает к раннему дебюту псориаза и раннему присоединению суставной симптоматики с развитием псориатического артрита.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; толл-рецепторы; полиморфный маркер rs179009 гена *TLR7*.

Как цитировать:

Баткаева Н.В., Олисова О.Ю., Гитинова М.М. Роль TLR7 в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 6. С. 654–665. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv635500>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv635500>

Original study article

Role of TLR7 in the immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis

Nadezhda V. Batkaeva¹, Olga Yu. Olisova², Muslimat M. Gitinova¹¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Toll-like receptor 7 (TLR7) plays a significant role in the development of inflammation in psoriasis. However, there are very few data on the role of different polymorphic markers of the *TLR7* gene in psoriasis and psoriatic arthritis.

AIM: Study of the role of polymorphic marker rs179009 of *TLR7* gene in patients with severe psoriasis.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted during the period of 2016–2024. The analysis of innate immunity indicators in the study group was performed by obtaining RNA in peripheral venous blood and polymorphisms of the gene recognizing marker rs179009 of the TLR7 receptor were investigated by polymerase chain reaction with TaqMan probes. To assess the area and severity of psoriatic lesions of the skin process, we used a standardised method of assessment — determination of the PASI index.

RESULTS: The main group consisted of 168 patients (100%) with psoriasis. Of these, 45 (26.8%) were women and 123 men (73.2%). The average age of the patients was 54.0±14.0 years. The mean duration of psoriasis course was 11.8±0.6 years. The mean psoriasis area and severity index (PASI) value was 17.7±7.2. When analyzing the genotypes of polymorphic marker rs179009 in the *TLR7* gene in patients with psoriasis of different severity, it was revealed that heterozygote CT was significantly more frequent in patients with mild psoriasis, and homozygote CC and homozygote TT were registered at PASI >10 ($p < 0.05$). The C allele of the studied marker was significantly more frequent in patients with late psoriasis debut and late development of psoriatic arthritis ($p < 0.01$). In contrast, the T allele was significantly more frequent in patients with early debut of psoriasis and psoriatic arthritis ($p < 0.01$). When analyzing the genotypes of polymorphic marker rs179009 in the *TLR7* gene, the occurrence of homozygous CC and TT genotypes was also found to have statistically significant differences. The CC genotype was more frequently registered in patients with late onset of psoriasis and late onset of arthritis ($p < 0.05$). In contrast, the TT genotype was significantly more frequently registered in patients with the debut of skin and joint process before 40 years of age ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In our study it was found that homozygous carriage of CC and TT genotypes of polymorphic marker rs179009 in the *TLR7* gene predisposes to a more severe course of the skin process in psoriasis. Also, the presence in the patient of allele C or homozygote CC of marker rs179009 in the *TLR7* gene is a predictor of late onset of the skin process and the development of arthritis. While the presence of the T allele or TT homozygote statistically significantly predisposes to early onset of psoriasis and early onset of joint symptoms with the development of psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; toll-like receptors; polymorphic marker rs179009 of the *TLR7* gene.

To cite this article:

Batkaeva NV, Olisova OYu, Gitinova MM. Role of TLR7 in the immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(6):654–665. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv635500>

Submitted: 29.08.2024

Accepted: 26.10.2024

Published online: 10.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов, характеризуемое ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. На сегодняшний день псориаз является самым распространённым хроническим дерматозом и встречается у 1–2% населения развитых стран.

Молекулярные механизмы патогенеза псориаза до сих пор до конца неясны. В настоящее время активно изучаются функции различных звеньев врождённого иммунитета в развитии псориаза, в частности роль различных toll-подобных рецепторов (toll-like receptors, TLRs). TLRs — класс рецепторов врождённой иммунной системы, которые распознают патогенассоциированные молекулярные шаблоны и активируют иммунный ответ, т.е. являются важным сенсором различных вирусных и бактериальных инфекций. Кроме того, они распознают молекулярные маркеры, связанные с повреждением эндогенного происхождения [2]. В ряде работ показано, что TLRs могут быть возможным эффектором псориаза. TLRs рекрутируют адаптерные белки и активируют факторы транскрипции для производства воспалительных цитокинов, которые способствуют инициации адаптивных иммунных ответов [3].

У человека семейство TLR состоит из 10 видов рецепторов, которые экспрессируются на поверхности клеток и внутриклеточно. Внутриклеточные TLR, в частности TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, распознают нуклеиновые кислоты [4]. TLR7 распознаёт одноцепочечную РНК и транспортирует её в эндосомы [5]. Результаты некоторых последних научных исследований показали, что активация TLR7 может способствовать развитию псориаза [6], при этом механизм такой активации до сих пор непонятен. Ген *TLR7* кодирует трансмембранный белок из 1049 аминокислот. Ген картирован в области хромосомы X 12.87–12.89 и содержит один экзон [7]. TLR7 распознаёт одноцепочечные РНК (ssRNA), в том числе и те, которые содержатся в некоторых вирусах. Активация TLR7 может приводить к активации различных иммунных клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги, что вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов. В свою очередь провоспалительные цитокины, например фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor- α , TNF- α) и интерлейкин 6 (interleukin, IL), могут стимулировать кератиноциты к размножению и ускоренной дифференцировке [6–8].

Важным в понимании патогенеза псориаза и псориатического артрита является то, что активация TLR7 может способствовать воспалению суставов через активацию синовиальных макрофагов и дендритных клеток. Это приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, которые могут стимулировать воспаление в суставах

и приводить к повреждению суставной ткани [9]. Активация TLR7 может происходить в ответ на условия окружающей среды и биофизические факторы при определённой генетической предрасположенности. Такая реакция врождённого и адаптивного иммунного ответа приводит к усилению секреции различных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF- α , IL-17 и IL-23 [10–12]. Кроме того, активация T-клеток и макрофагов считается необходимым условием для инициации воспалительных и деструктивных процессов в суставах. Более подробно патогенез воспаления в суставах при псориатическом артрите можно представить следующим образом: дендритные клетки индуцируют дифференцировку T-клеток, представляя антигены и секретирова различные провоспалительные цитокины. Повышенная экспрессия TLR-2 обнаружена в незрелых дендритных клетках пациентов с псориатическим артритом [13]. У пациентов с псориатическим артритом в синовиальной жидкости наблюдается повышенная доля незрелых миелоидных дендритных клеток по сравнению с плазмацитоидными дендритными клетками. При псориатическом артрите стимуляция TLR приводит к поляризации T-клеток в сторону субпопуляции Th1, что впоследствии увеличивает выработку интерферона гамма (IFN- γ), TNF- α и IL-2. Плазмацитоидные дендритные клетки генерируют цитокины, в том числе IFN- γ , TNF- α , IL-12 и IL-23, которые впоследствии служат сигналами для клональной пролиферации CD4+ и CD8+ T-клеток. Активированные макрофаги участвуют в различных провоспалительных процессах в синовиальной оболочке суставов. Так, воспаление кожи, индуцированное лигандом TLR-7 на мышинных моделях, было связано с инфильтрацией макрофагов CD68+ и стимуляцией экспрессии воспалительных цитокинов в суставах. Это исследование показало, что макрофаги могут способствовать воспалительному процессу при псориатическом артрите и быть решающим фактором в переходе воспаления с кожи на суставы [9]. Активация же TLR-7 увеличивает соотношение провоспалительных (M1) / противовоспалительных (M2) макрофагов при псориатических поражениях кожи [14]. Макрофаги с фенотипом M1 при псориатическом артрите секретирова провоспалительные цитокины, активирующие T- и B-клетки посредством презентации антигена и стимулируют резорбцию кости [15]. Тучные клетки, расположенные в синовиальной оболочке суставов, индуцируют ангиогенез, рекрутирование нейтрофилов и пролиферацию синовиальных фибробластов, указывая на то, что эти клетки могут активно способствовать воспалительному артриту. В синовиальной оболочке периферического спондилоартрита тучные клетки являются преобладающим источником IL-17A [16].

TLR7 индуцирует выработку дендритными клетками мембраносвязанного хемокина CXCL16, который экспрессируется на их поверхности. В исследовании J. Lu и соавт. [17] показано, что данный хемокин сверхэкспрессируется в кожных поражениях при пустулёзном псориазе, а нейтрофилы, в свою очередь, экспрессируют его рецептор. Известно, что CXCL16 обеспечивает активацию

нейтрофилами секреции воспалительных факторов IL-8 и TNF- α .

Совместное культивирование нейтрофилов с дендритными клетками, обработанными ингибитором TLR7 или агонистом TLR7, продемонстрировало, что TLR7 регулирует активацию, миграцию и апоптоз нейтрофилов. По результатам проведённых исследований авторы предположили, что TLR7 может влиять на высвобождение дендритными клетками CXCL16 и на провоспалительные эффекты нейтрофилов, вмешиваясь в сигнальный путь гена первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88). Посредством активации сигнального пути TLR7-MyD88-DC-CXCL16 возникают миграция нейтрофилов к поражениям кожи, их активация и воспалительная реакция при пустулёзном псориазе.

Таким образом, по результатам анализа последних российских и международных исследований можно заключить, что TLR7 играют значимую роль в развитии воспаления при псориазе и псориатическом артрите, при этом данных о роли различных полиморфных маркеров гена *TLR7* крайне мало.

В ходе исследования нами проанализирован полиморфный маркер rs179009 в гене *TLR7* и его ассоциация у больных псориазом разной степени тяжести.

В последнее время как в России, так и за рубежом активно исследуется роль маркеров TLR7 при различных заболеваниях [18–20]. В частности, Э.С. Галимова и соавт. [7] проанализировали ассоциацию полиморфных вариантов (rs179003, rs179008, rs179020, rs850632, rs12013728) гена *TLR7* с риском развития псориаза у индивидов татарской этнической принадлежности и показали, что из всех изученных полиморфных вариантов гена *TLR7* только вариант rs179008 достоверно коррелирует с риском возникновения псориаза. Однако исследований полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* и его ассоциаций у больных псориазом и псориатическим артритом пока не проводилось.

Цель исследования — изучение роли полиморфного маркера rs179009 гена *TLR7* у больных тяжёлыми формами псориаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Случай-контроль.

Первичная конечная точка — выявление различий в аллелях и генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* у больных псориазом и псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести и времени дебюта заболевания. Промежуточных конечных точек нет.

Критерии соответствия

Критерии включения: впервые или ранее установленный диагноз псориаза; возраст от 18 лет; пациенты разного пола.

Критерии не включения: несоответствие критериям включения; наличие тяжёлой сопутствующей патологии или других аутоиммунных заболеваний в анамнезе; нежелание пациента по каким-либо причинам участвовать в исследовании.

Критерии исключения: желание пациента прекратить участие в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базах филиала № 8 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Европейского медицинского центра, филиала «Клиника Короленко» ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы».

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 2016 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее сбор семейного анамнеза, анамнеза заболевания, осмотр, клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови.

Для оценки площади и тяжести псориатических поражений использован стандартизованный метод оценки — определение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). В соответствии с клиническими рекомендациями [1], значение PASI в пределах 10 баллов характеризует относительно лёгкое течение заболевания, от 10 до 19 баллов — среднюю тяжесть процесса, а индекс PASI более 20 свидетельствует о тяжёлой форме псориатического процесса.

Анализ показателей врождённого иммунитета в группе исследования проводился путём получения РНК из периферической венозной крови с помощью Набора для выделения РНК из клинического материала (Интерлабсервис, Россия), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с TaqMan зондами исследовались полиморфизмы гена *TLR7* (rs179009). Для постановки реакции обратной транскрипции использовали «Набор для проведения обратной транскрипции» (Синтол, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Далее проводили ПЦР в режиме реального времени с применением красителя SYBR Green (ДТ-96). Праймеры и реактивы для ПЦР-реакции были синтезированы фирмой «Синтол» (Россия).

Основной исход исследования

Основным исходом исследования было выявление различий по частоте аллелей и генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* у больных псориазом и псориатическим артритом.

Дополнительных исходов исследования не было.

Анализ в подгруппах

Группу исследования составили 168 (100%) пациентов с псориазом среднетяжёлого и тяжёлого течения, из них 45 (26,8%) женщин и 123 мужчины (73,2%). Средний возраст пациентов составил $54,0 \pm 14,0$ года. Критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) диагноз псориатического артрита подтверждён в 31 (18,5%) случае. Таким образом, вся группа исследования была разделена на две подгруппы: подгруппа 1 — пациенты только с кожными проявлениями псориаза ($n=137$); подгруппа 2 — пациенты с псориатическим артритом ($n=31$).

Методы регистрации исходов

У всех пациентов получали образцы периферической крови, из которой получали РНК, и методом ПЦР с TaqMan зондами исследовались полиморфизмы гена распознающего рецептора TLR7. После проведения ПЦР в реальном времени получали зависимости интенсивности флуоресценции от количества циклов амплификации. Рост кривой свидетельствовал о накоплении амплификата. Полученные данные после ПЦР-амплификации по каждому из исследуемых генов пересчитывались методом $\Delta\Delta Ct$ относительно гена домашнего хозяйства β -актина.

Уровень экспрессии генов определяли относительно референтного образца с использованием метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Результаты представлялись в виде относительных единиц, которые демонстрировали, во сколько раз изменяется экспрессия гена в исследуемом образце по отношению к референтному образцу. В качестве внутреннего контроля был использован ген β -актина, являющегося «геном домашнего хозяйства», имеющего стабильный уровень экспрессии в разных клетках вне зависимости от условий.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 13 от 15.12.2022).

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), а также при помощи программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2016.

Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для категориальных переменных, среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных. Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовался тест Манна–Уитни, в отношении категориальных показателей — точный тест Фишера. При исследовании различий между группами в отношении количественных показателей производилась оценка средней разницы с соответствующими 95% доверительными

интервалами (95% ДИ), в отношении бинарных показателей — отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ, в отношении порядковых — отношение пропорциональных шансов с соответствующим 95% ДИ (с использованием порядковой регрессии); для получения указанных оценок, скорректированных на длительность течения заболевания, использовались двухфакторные линейные, логистические регрессионные модели и модели пропорциональных шансов.

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах рассчитывался при помощи критерия χ^2 . В случае, если ожидаемое значение в одной из ячеек было менее 10, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса, а при ожидаемом значении меньше 5 для анализа использовался точный критерий Фишера. Для количественной оценки связи между возникновением псориатического артрита и носительством неблагоприятного полиморфного маркера были рассчитаны ОШ и 95% ДИ.

Статистически значимыми были результаты с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

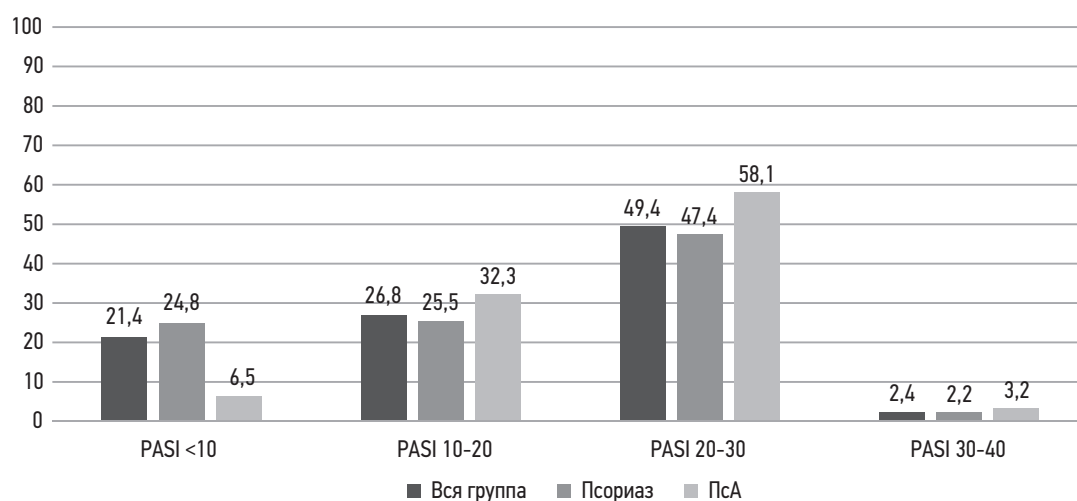
Объекты (участники) исследования

Группа исследования ($n=168$, 100%) разделена на две подгруппы: подгруппа 1 — 137 пациентов только с кожными проявлениями псориаза; подгруппа 2 — 31 больной с псориатическим артритом. Средний возраст пациентов составил $54,0 \pm 14,0$ года (средний возраст пациентов подгруппы — $53,8 \pm 14,4$ года, подгруппы 2 — $54,7 \pm 12,5$ года). Средняя длительность течения псориаза $25,7 \pm 16,6$ года, длительность псориатического артрита — $8,3 \pm 9,5$ года. В табл. 1 представлена половозрастная характеристика пациентов, вошедших в исследование. При сравнительном анализе выявлено, что псориатический артрит статистически значимо чаще диагностировался у женщин, чем у мужчин: ОШ 3,34 (95% ДИ 1,48–7,59), $p=0,006$. Так, у 30 (66,7%) из 45 женщин группы исследования был диагностирован псориаз, у 15/45 (33,3%) — псориатический артрит. У мужчин псориаз установлен в 107 (87,0%) случаях из 123, псориатический артрит — в 16/123 (13%). Таким образом, псориатический артрит диагностировался в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин ($p < 0,05$). По возрасту группы были сопоставимы.

Среднее значение PASI составило $17,7 \pm 7,2$, что соответствует тяжёлому течению псориаза у всех больных группы исследования, при этом у больных только с кожными проявлениями псориаза средний индекс PASI составил $17,3 \pm 7,2$, а у пациентов с псориатическим артритом — $19,5 \pm 6,9$, т.е. у пациентов, страдающих псориатическим артритом, кожный процесс протекал тяжелее. Распределение пациентов группы исследования в зависимости от тяжести течения кожного процесса представлено на рис. 1. Как можно заметить, половина

Таблица 1. Характеристика пациентов группы исследования по полу и возрасту ($n=168$)**Table 1.** Distribution of patients by sex and age ($n=168$)

Характеристика	Пациенты			P
	$n=168$	Подгруппа 1 $n=137$	Подгруппа 2 $n=31$	
Пол:				
• женский	45	30 (66,7%)	15 (33,3%)	0,006
• мужской	123	107 (87,0%)	16 (13,0%)	
Возраст, лет	$54,0 \pm 14,0$ 55 (43–65)	$53,8 \pm 14,4$ 55 (43–65)	$54,7 \pm 12,5$ 54 (44–67)	0,925

**Рис. 1.** Распределение пациентов группы исследования в зависимости от тяжести течения кожного процесса ($n=168$, %). ПсА — псориатический артрит.**Fig. 1.** Distribution of patients depending on the severity of the skin process ($n=168$, %). ПсА — psoriatic arthritis.

(49,4%) пациентов группы исследования имела индекс PASI 20–30, что соответствовало тяжёлой степени тяжести течения псориаза, при этом в подгруппе 1 PASI <10 имели 24,8% человек, PASI 10–20 — 25,5%, PASI 20–30 — 47,4%. Таким образом, в подгруппе 1 (только кожные проявления псориаза) большинство пациентов имели среднетяжёлую и тяжёлую степень течения кожного процесса. В подгруппе 2 (псориатический артрит) пациенты распределились по степени тяжести следующим образом: PASI <10 имели 6,5% человек, PASI 10–20 — 32,3%, PASI 20–30 — 58,1%. Таким образом, в подгруппе 2, как и подгруппе 1, большинство пациентов имели среднетяжёлую и тяжёлую степень течения кожного процесса. PASI >30 имели всего 4 (2,4%) пациента группы исследования. Учитывая малочисленность подгруппы пациентов с PASI >30, все они были исключены из дальнейшего сравнительного анализа.

Основные результаты исследования

При сравнении частоты встречаемости аллелей и генотипов маркера rs179009 в гене *TLR7* было выявлено, что аллели С и Т изучаемого маркера при псориазе и псориатическом артрите встречаются примерно с равной

частотой, при этом аллель Т при псориазе встречался реже, чем при псориатическом артрите, — 0,446 и 0,556 соответственно (ОШ 1,55; 95% ДИ 0,76–3,18; $p > 0,05$), в то время как аллель С при псориазе регистрировался чаще, чем при псориатическом артрите, — 0,554 и 0,444 соответственно (ОШ 1,55; 95% ДИ 0,76–3,18; $p > 0,05$); рис. 2. При анализе генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* выявлено, что гомозигота СС встречается чаще у пациентов с псориазом, чем у пациентов с псориатическим артритом, — 0,344 и 0,222 соответственно (ОШ 1,83; 95% ДИ 0,56–6,04; $p > 0,05$). Гомозигота ТТ, напротив, у больных псориазом выявляется реже, чем у больных псориатическим артритом, — 0,237 и 0,333 соответственно (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,21–1,84; $p > 0,05$); см. рис. 2. Таким образом, как видно из рис. 2, определяется тенденция к обнаружению аллеля С и гомозиготы СС у больных псориазом, в то время как выявление аллеля Т и гомозиготы ТТ чаще происходит у больных псориатическим артритом.

Проанализирована также встречаемость полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* в зависимости от степени тяжести кожного процесса у больных псориазом (рис. 3). Как видно из рис. 3, аллели С и Т изучаемого

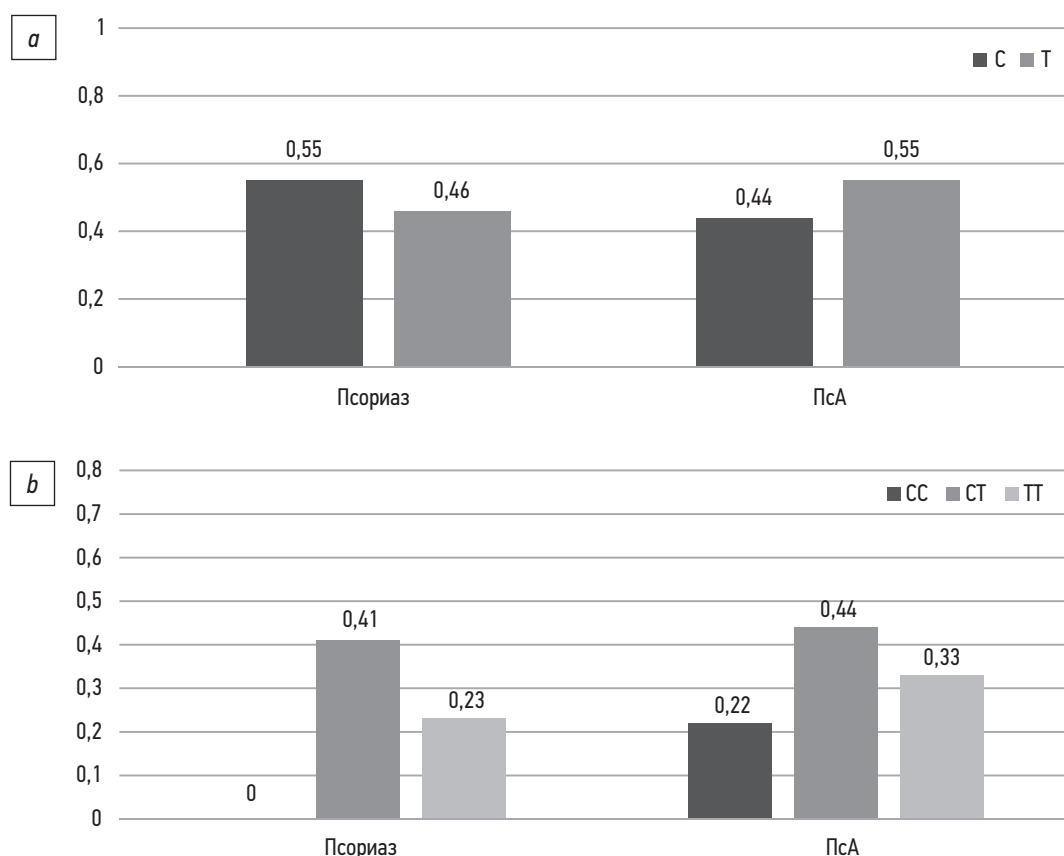


Рис. 2. Распределение частоты аллелей (а) и генотипов (b) полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* в группах пациентов с псориазом и псориатическим артритом ($n=168$). По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат — частота ($p > 0,05$). ПсА — псориатический артрит.

Fig. 2. Distribution of allele (a) and genotype (b) frequencies of polymorphic marker rs179009 in *TLR7* gene in patients with psoriasis and psoriatic arthritis ($n=168$). The abscissa axis represents the studied groups, the ordinate axis represents the frequency ($p > 0.05$). ПсА — psoriatic arthritis.

маркера при различной степени тяжести течения кожного процесса встречаются примерно с равной частотой. При анализе генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* выявлено, что гетерозигота СТ значительно чаще встречалась у больных с лёгкой степенью течения псориаза (0,567 случаев; ОШ 2,94; 95% ДИ 0,98–8,86). Гомозиготы СС и ТТ встречались в основном у пациентов при среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести псориаза. Гомозигота СС встречалась всего в 0,267 случаях при PASI <10, в 0,708 случаях при PASI >10 ($p < 0,05$). Гомозигота ТТ регистрировалась в 0,167 случаях при PASI <10, в 0,686 случаях при PASI >10 ($p < 0,05$). Таким образом, можно заключить, что гомозиготное носительство генотипов СС и ТТ полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* предрасполагает к более тяжёлому течению кожного процесса при псориазе.

Как известно, возраст дебюта заболевания зависит от типа псориаза. Псориаз I типа связан с системой HLA антигенов (HLA Cw6, HLA B13, HLA B17). Этим типом псориаза страдает 65% больных, дебют заболевания приходится на молодой возраст (18–25 лет). Псориаз II типа не связан с системой HLA антигенов и возникает в более старшем возрасте (после 40 лет) [21]. Средний возраст

дебюта псориаза в нашем исследовании составил 45 (31–58) лет (минимальный возраст 11 лет, максимальный — 79 лет); более чем у половины пациентов (57,1%) длительность псориаза была более 1 года, при этом не выявлено статистически значимых различий в отношении возраста дебюта псориаза между группами пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Средний возраст дебюта псориатического артрита составил 52 (35–57) года (минимальный возраст 22 года, максимальный — 69 лет); 21 (67,7%) пациент имел псориатический артрит в дебюте заболевания.

Для оценки влияния гена *TLR7* на возраст дебюта псориаза мы провели анализ встречаемости полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* в зависимости от возраста дебюта заболевания (рис. 4). Выявлено, что аллель С изучаемого маркера достоверно чаще встречается у пациентов с поздним дебютом псориаза. Так, у больных с дебютом до 40 лет частота встречаемости составила 0,400, с дебютом после 40 лет — 0,632 (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,2–0,74; $p < 0,01$). Аллель Т, напротив, встречался достоверно чаще у больных с ранним дебютом псориаза. Так, у больных с началом псориаза до 40 лет он регистрировался с частотой 0,600,

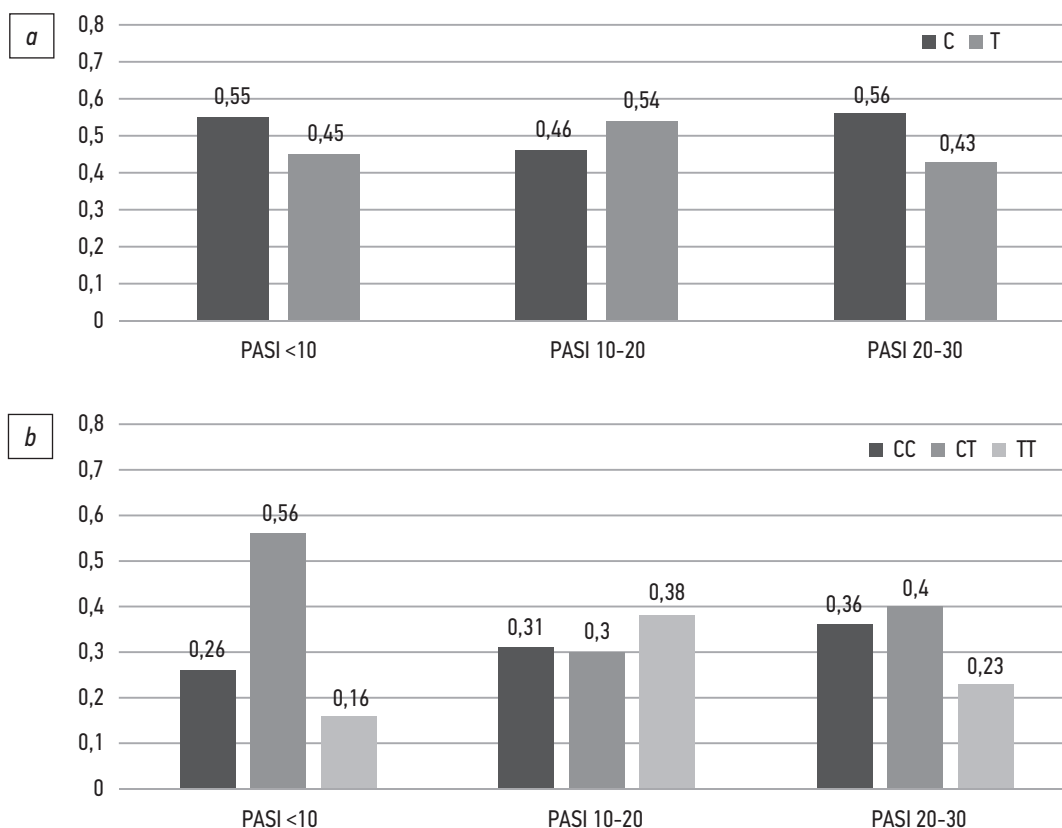


Рис. 3. Распределение частоты аллелей (а) и генотипов (б) полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* у пациентов с псориазом в зависимости от степени тяжести течения кожного процесса ($n=164$). По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат — частота ($p > 0,05$).

Fig. 3. Distribution of allele (a) and genotype (b) frequencies of polymorphic marker rs179009 in the *TLR7* gene in psoriasis patients depending on the severity of the skin process ($n=164$). The abscissa axis represents the studied groups, the ordinate axis represents the frequency ($p > 0.05$).

а у больных с началом после 40 лет — с частотой 0,368 (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,2–0,74; $p < 0,01$). При анализе генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* выявлено, что встречаемость гомозиготных генотипов СС и ТТ также имеет статистически значимые различия. Генотип СС у больных с ранним дебютом встречался с частотой 0,175, у больных с поздним дебютом псориаза — 0,395 (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,11–0,92; $p < 0,05$). Генотип ТТ, напротив, достоверно чаще регистрировался у больных с дебютом кожного процесса до 40 лет, чем после 40 лет, — в 0,375 и 0,132 случаях соответственно (ОШ 3,96; 95% ДИ 1,27–12,35; $p < 0,05$). Таким образом, наличие у больного аллеля С или гомозиготы СС маркера rs179009 в гене *TLR7* является предиктором позднего начала кожного процесса, в то время как наличие аллеля Т или гомозиготы ТТ статистически значимо предрасполагает к раннему дебюту заболевания.

При сравнительном анализе частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* у пациентов с псориатическим артритом были также выявлены достоверно значимые различия в зависимости от возраста дебюта артрита (рис. 5). Так, аллель Т чаще встречался у больных псориатическим

артритом с ранним дебютом артрита, чем у больных псориазом с поздним присоединением артрита — с частотой 0,75 и в 0,25 соответственно (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,02–0,58; $p < 0,05$). Аллель С ассоциировался с поздним началом артрита по сравнению с группой больных псориазом с ранним присоединением артрита — с частотой 0,75 и 0,25 соответственно (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,02–0,58; $p < 0,05$). При анализе генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* в зависимости от возраста дебюта заболевания выявлена тенденция к более частой встречаемости гомозиготы ТТ у больных с ранним дебютом псориатического артрита. Гомозигота СС и гетерозигота СТ встречались чаще у больных псориазом с поздним присоединением суставной симптоматики. Так, гомозигота СС регистрировалась в 0,1 случае при раннем дебюте псориатического артрита и в 0,5 случаях — при позднем (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,01–1,52; $p < 0,05$). Гомозигота СТ регистрировалась в 0,3 случаях при раннем дебюте псориатического артрита и в 0,5 случаях — при позднем (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,05–3,48; $p < 0,05$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления не зарегистрированы.

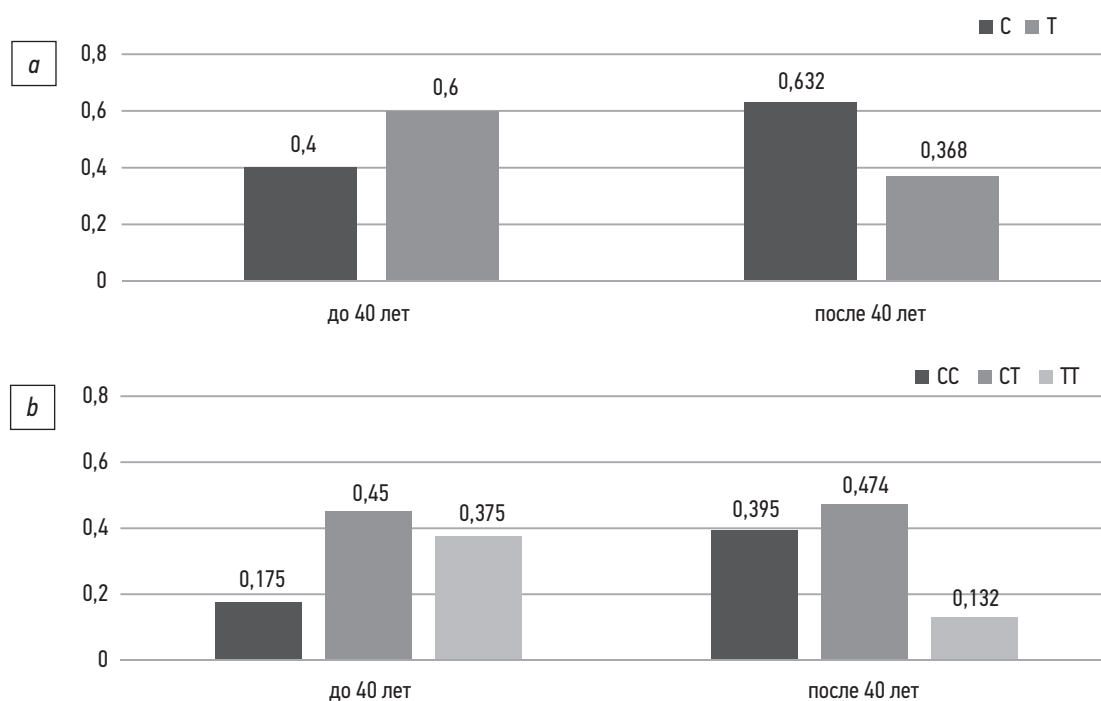


Рис. 4. Распределение частоты аллелей (а) и генотипов (b) полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* у пациентов с псориазом в зависимости от возраста дебюта псориаза (n=168). По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат — частота (p < 0,05).

Fig. 4. Distribution of allele (a) and genotype (b) frequencies of polymorphic marker rs179009 in the *TLR7* gene in psoriasis patients depending on the age of psoriasis debut (n=168). The abscissa axis represents the studied groups, the ordinate axis represents the frequency (p < 0.05).

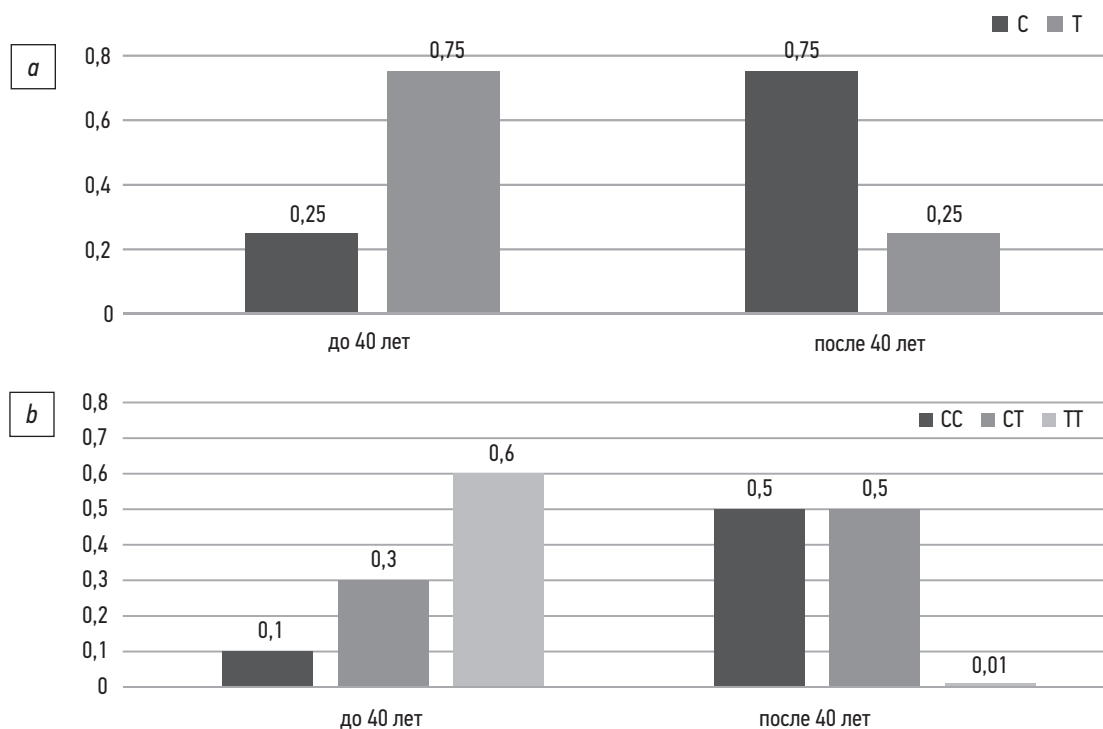


Рис. 5. Распределение частоты аллелей (а) и генотипов (b) полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* у пациентов с псориатическим артритом в зависимости от возраста дебюта псориаза (n=31). По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат — частота (p < 0,05).

Fig. 5. Distribution of allele (a) and genotype (b) frequencies of polymorphic marker rs179009 in *TLR7* gene in patients with psoriatic arthritis depending on the age of psoriasis debut (n=31). The abscissa axis represents the studied groups, the ordinate axis represents the frequency (p < 0.05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашей работе впервые проанализирована частота встречаемости аллелей и генотипов маркера rs179009 гена *TLR7* у больных псориазом и псориатическим артритом. По результатам нашего исследования можно заключить, что аллель Т и гомозигота ТТ не только чаще встречаются у больных псориазом и псориатическим артритом по сравнению со здоровыми людьми, но и преобладают у больных псориатическим артритом, т.е. гомозиготное носительство ТТ предрасполагает к более тяжёлому течению псориаза и определяет более частый запуск синовиального воспаления в суставах.

Обсуждение основного результата исследования

Как известно, активированный TLR7 может стимулировать дендритные клетки и макрофаги, приводя к высвобождению из них провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), которые стимулируют кератиноциты к пролиферации и ускоренной дифференцировке [6–8]. Активация TLR7 может способствовать также запуску воспаления в суставах через активацию синовиальных макрофагов и дендритных клеток, что в результате приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, которые могут стимулировать воспаление в суставах и приводить к повреждению суставной ткани [9]. Таким образом, активация TLR7 играет важную роль при возникновении и обострении псориатического процесса.

В последнее время изучается роль рецептора TLR7 при различных инфекционных и иммуноопосредованных заболеваниях, таких как гепатит С, ВИЧ-инфекция, системная красная волчанка, бронхиальная астма и др. [18, 20]. В работе Э.С. Галимовой и соавт. [7] показано, что полиморфный вариант rs179008 гена *TLR7* достоверно коррелирует с риском возникновения псориаза. В частности, носительство аллеля Т (rs179008) гена *TLR7* достоверно повышает риск развития заболевания и предрасполагает к позднему началу развития кожного процесса. Данные же об ассоциации полиморфного маркера rs179009 гена *TLR7* с псориазом и псориатическим артритом в литературе на сегодняшний день отсутствуют.

При анализе встречаемости полиморфного маркера rs179009 гена *TLR7* в зависимости от степени тяжести кожного процесса у больных псориазом нами обнаружена значимая ассоциация наличия гомозигот СС и ТТ с тяжёлым течением кожного процесса. Так, гетерозиготное носительство СТ предрасполагало к лёгкому течению псориаза с формированием тяжести псориатических поражений, соответствующих PASI <10. Гомозиготное же носительство СС и ТТ, наоборот, являлось значимым маркером развития среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести

псориаза с формированием тяжести псориатических поражений, соответствующих PASI >10.

Оценка ассоциации аллелей и полиморфизмов гена *TLR7* с возрастом дебюта псориаза показала, что с поздним дебютом псориаза (после 40 лет) статистически значимо ассоциированы аллель С и генотип СС, в то время как наличие аллеля Т или гомозиготы ТТ статистически значимо предрасполагает к раннему дебюту кожного процесса (до 40 лет). Анализ зависимости различных аллелей и генотипов полиморфного маркера rs179009 в гене *TLR7* у больных с возрастом дебюта псориатического артрита показал сходные корреляции. Так, гомозигота ТТ чаще встречалась у больных с ранним развитием артрита (до 40 лет), гомозигота СС и гетерозигота СТ — значимо чаще у больных псориазом с поздним присоединением суставной симптоматики (после 40 лет).

Таким образом, в нашем исследовании впервые установлена ассоциация полиморфного варианта rs179009 гена *TLR7* с псориатическим артритом у больных псориазом, а также определены генотипы, коррелирующие с ранним дебютом псориаза и псориатического артрита, а также с тяжёлым течением кожного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные иммунологические закономерности объясняют значимость генов *TLR7*, локализованных на X-хромосоме, при псориазе и вносят вклад в понимание этиопатогенеза данного заболевания. Обнаруженная в результате настоящей работы ассоциация некоторых аллелей и генотипов TLR7 rs179009 с предрасположенностью к более раннему и тяжёлому течению псориаза дополняет представление о роли TLRs при псориазе и псориатическом артритом и может лежать в основе разработки диагностических алгоритмов, направленных на прогнозирование развития и раннюю диагностику псориатического артрита у больных псориазом, в том числе способствовать своевременной коррекции лечения у таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке рукописи.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Баткаева — написание статьи, обзор литературы, статистическая обработка, анализ групп исследования; М.М. Гитинова — проведение методик исследования

аллелей и генотипов TLR7 rs179009 в лаборатории (полимеразная цепная реакция), анализ групп исследования, интерпретация и оценка полученных результатов; О.Ю. Олисова — критический анализ исследования, наблюдение за больными псориазом и псориатическим артритом, анализ групп исследования, редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Псориаз. 2023–2024–2025 (10.02.2023). Утверждены Минздравом России. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1261_kr23L40MZ.pdf. Дата обращения: 15.07.2024.
2. Bryant C.E., Gay N.J., Heymans S., et al. Advances in toll-like receptor biology: Modes of activation by diverse stimuli // *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015. Vol. 50, N 5. P. 359–379. EDN: VEYRFD doi: 10.3109/10409238.2015.1033511
3. Newman Z.R., Young J.M., Ingolia N.T., Barton G.M. Differences in codon bias and GC content contribute to the balanced expression of TLR7 and TLR9 // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016. Vol. 113, N 10. P. E1362–1371. doi: 10.1073/pnas.1518976113
4. Blasius A.L., Beutler B. Intracellular toll-like receptors // *Immunity*. 2010. Vol. 32, N 3. P. 305–315. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.012
5. Wang A., Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis // *J Dermatol*. 2020. Vol. 47, N 2. P. 104–113. doi: 10.1111/1346-8138.15184
6. Zhu Y., Wu Z., Yan W., et al. Allosteric inhibition of SHP2 uncovers aberrant TLR7 trafficking in aggravating psoriasis // *EMBO Mol Med*. 2022. Vol. 14, N 3. P. e14455. EDN: YQCECY doi: 10.15252/emmm.202114455
7. Галимова Э.С., Кинго К., Кокс С. Миссенс-мутация Gln11Leu гена toll-подобного рецептора 7 и предрасположенность к псориазу // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19, № 3. С. 267–274. EDN: YTDOKJ doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-267-27
8. Сорокина Е.В., Калинин Е.О., Столпникова В.Н., Бишева И.В. Клетки Лангерганса и гамма-дельта Т-лимфоциты в патогенезе псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024. Т. 100, № 1. С. 31–37. EDN: YAMGGM doi: 10.25208/vdv14875
9. Van Raemdonck K., Umar S., Palasiewicz K., et al. TLR7 endogenous ligands remodel glycolytic macrophages and trigger skin-to-joint crosstalk in psoriatic arthritis // *Eur J Immunol*. 2021. Vol. 51, N 3. P. 714–720. doi: 10.1002/eji.202048690
10. Матушевская Е.В., Коновалова М.В., Владимировна Е.В., Свищевская Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 5. С. 634–643. EDN: NIXGCG doi: 10.17116/klinderma201918051634
11. Azuaga A.B., Ramírez J., Cañete J.D. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and targeted therapies // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 5. P. 4901. EDN: YOMGUQ doi: 10.3390/ijms24054901
12. Lee B.W., Moon S.J. Inflammatory cytokines in psoriatic arthritis: Understanding pathogenesis and implications for treatment //

Author's contribution. 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. N.V. Batkaeva — writing an article, literature review, statistical processing, analysis of study groups; M.M. Gitinova — conducting TLR7 rs179009 research methods in the laboratory (sequencing, polymerase chain reaction), critical analysis of the study, interpretation and evaluation of the results; O.Yu. Olishova — critical analysis of the study, observation of patients with psoriasis and psoriatic arthritis, analysis of study groups, article editing.

- Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 14. P. 11662. EDN: UQJFYS doi: 10.3390/ijms241411662
13. Candia L., Marquez J., Hernandez C., et al. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: A pathogenic role for innate immunity? // *J Rheumatol*. 2007. Vol. 34, N 2. P. 374–379.
14. Lu C.H., Lai C.Y., Yeh D.W., et al. Involvement of m1 macrophage polarization in endosomal toll-like receptors activated psoriatic inflammation // *Mediators Inflamm*. 2018. Vol. 2018. P. 3523642. doi: 10.1155/2018/3523642
15. Жгулева А.С., Зементова М.С., Сельков С.А., Соколов Д.И. Макрофаги M1/M2: происхождение, фенотип, способы получения, взаимодействие с естественными киллерами и трофобластом // *Медицинская иммунология*. 2024. Т. 26, № 3. С. 425–448. EDN: LYFSSE doi: 10.15789/1563-0625-ММО-2877
16. Chen S., Noordenbos T., Blijdorp I., et al. Histologic evidence that mast cells contribute to local tissue inflammation in peripheral spondyloarthritis by regulating interleukin-17A content // *Rheumatology*. 2019. Vol. 58, N 4. P. 617–627. EDN: PZLDHL doi: 10.1093/rheumatology/key331
17. Lu J., Zhong X., Guo C., et al. TLR7-MyD88-DC-CXCL16 axis results neutrophil activation to elicit inflammatory response in pustular psoriasis // *Cell Death Dis*. 2023. Vol. 14, N 5. P. 315. EDN: TGULWO doi: 10.1038/s41419-023-05815-y
18. Слепцова С.С., Билюкина И.Ф., Малов С.И., и др. Полиморфизм генов, локализованных на X-хромосоме, как маркер предрасположенности к хронизации инфекционного процесса при гепатите С в этнической группе якутов-мужчин // *Якутский медицинский журнал*. 2019. № 2. С. 64–66. EDN: VQPDQO doi: 10.25789/YMJ.2019.66.19
19. Singh H., Samani D., Aggarwal S. TLR7 polymorphism (rs179008 and rs179009) in HIV-infected individual Naïve to ART // *Mediators Inflamm*. 2020. Vol. 2020. P. 6702169. doi: 10.1155/2020/6702169
20. Mishra H., Schlack-Leigers C., Lim E.L., et al. Disrupted degradative sorting of TLR7 is associated with human lupus // *Sci Immunol*. 2024. Vol. 9, N 92. P. eadi9575. EDN: HDXRZU doi: 10.1126/sciimmunol.adi9575
21. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // *Русский медицинский журнал*. 1998. № 20. С. 1318–1323.

REFERENCES

1. Clinical guidelines. *Psoriasis. 2023-2024-2025 (10.02.2023)*. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.) Available from: http://disuria.ru/_ld/12/1261_kr23L40MZ.pdf. Accessed: 15.07.2024.
2. Bryant CE, Gay NJ, Heymans S, et al. Advances in toll-like receptor biology: Modes of activation by diverse stimuli. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(5):359–379. EDN: VEYRFD doi: 10.3109/10409238.2015.1033511
3. Newman ZR, Young JM, Ingolia NT, Barton GM. Differences in codon bias and GC content contribute to the balanced expression of TLR7 and TLR9. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(10):E1362–1371. doi: 10.1073/pnas.1518976113
4. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity*. 2010;32(3):305–315. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.012
5. Wang A, Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol*. 2020;47(2):104–113. doi: 10.1111/1346-8138.15184
6. Zhu Y, Wu Z, Yan W, et al. Allosteric inhibition of SHP2 uncovers aberrant TLR7 trafficking in aggravating psoriasis. *EMBO Mol Med*. 2022;14(3):e14455. EDN: YQQECY doi: 10.15252/emmm.202114455
7. Galimova ES, Kingo K, Koks S. Toll-like receptor 7 gene gln11leu missense-mutation and susceptibility to psoriasis. *Medical Immunology = Meditsinskaya immunologiya*. 2017;19(3):267–274. EDN: YTDOKJ doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-267-27
8. Sorokina EV, Kalinichenko EO, Bisheva IV, Stolpnikova VN. Langerhans cells and gamma delta T-lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2024;100(1):31–37. EDN: YAMGGM doi: 10.25208/vdv14875
9. Van Raemdonck K, Umar S, Palasiewicz K, et al. TLR7 endogenous ligands remodel glycolytic macrophages and trigger skin-to-joint crosstalk in psoriatic arthritis. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):714–720. doi: 10.1002/eji.202048690
10. Matushevskaya EV, Konovalova MV, Vladimirova EV, Svirshchevskaya EV. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Russ J Clin Dermatol Venereol*. 2019;18(5):634–643. EDN: NIXGCJ doi: 10.17116/klinderma201918051634
11. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and targeted therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4901. EDN: YOMGUQ doi: 10.3390/ijms24054901
12. Lee BW, Moon SJ. Inflammatory cytokines in psoriatic arthritis: Understanding pathogenesis and implications for treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11662. EDN: UQJFYS doi: 10.3390/ijms241411662
13. Candia L, Marquez J, Hernandez C, et al. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: A pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol*. 2007;34(2):374–379.
14. Lu CH, Lai CY, Yeh DW, et al. Involvement of m1 macrophage polarization in endosomal toll-like receptors activated psoriatic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3523642. doi: 10.1155/2018/3523642
15. Zhguleva AS, Zementova MS, Selkov SA, Sokolov DI. M1/M2 macrophages: Origin, phenotype, methods of production, interaction with natural killer cells and trophoblast. *Medical Immunology = Meditsinskaya immunologiya*. 2024;26(3):425–448. EDN: LYFSSE doi: 10.15789/1563-0625-MMO-2877
16. Chen S, Noordenbos T, Blijdorp I, et al. Histologic evidence that mast cells contribute to local tissue inflammation in peripheral spondyloarthritis by regulating interleukin-17A content. *Rheumatology*. 2019;58(4):617–627. EDN: PZLDHL doi: 10.1093/rheumatology/key331
17. Lu J, Zhong X, Guo C, et al. TLR7-MyD88-DC-CXCL16 axis results neutrophil activation to elicit inflammatory response in pustular psoriasis. *Cell Death Dis*. 2023;14(5):315. EDN: TGULWO doi: 10.1038/s41419-023-05815-y
18. Sleptsova SS, Bilyukina IF, Malov SI, et al. Polymorphism of genes localized on the x-chromosome as a marker of predisposition to infectious process chronicity at hepatitis c in the ethnic group of male Yakuts. *Yakut Med J*. 2019;(2):64–66. EDN: VQPDQO doi: 10.25789/YMJ.2019.66.19
19. Singh H, Samani D, Aggarwal S. TLR7 polymorphism (rs179008 and rs179009) in HIV-infected individual Naïve to ART. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:6702169. doi: 10.1155/2020/6702169
20. Mishra H, Schlack-Leigers C, Lim EL, et al. Disrupted degradative sorting of TLR7 is associated with human lupus. *Sci Immunol*. 2024;9(92):eadi9575. EDN: HDXRZU doi: 10.1126/sciimmunol.adi9575
21. Vladimirov VV, Menshikova LV. Modern ideas about psoriasis and methods of its treatment. *Russkii medicinskii zhurnal*. 1998;(20):1318–1323. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

* **Баткаева Надежда Владимировна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ORCID: 0000-0002-8350-5842;
eLibrary SPIN: 5884-1750;
e-mail: nbatkaeva.derm@yandex.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Гитинова Муслимат Магомедовна;
ORCID: 0000-0003-0670-0967;
eLibrary SPIN: 9591-5531;
e-mail: skarletgm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Nadezhda V. Batkaeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 6 Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-8350-5842;
eLibrary SPIN: 5884-1750;
e-mail: nbatkaeva.derm@yandex.ru

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Muslimat M. Gitinova;
ORCID: 0000-0003-0670-0967;
eLibrary SPIN: 9591-5531;
e-mail: skarletgm@mail.ru