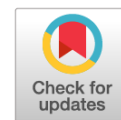


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16929>

Фармакогенетика псориаза: предикторы эффективности антицитокиновой генно-инженерной биологической терапии

Е.А. Шатохина^{1, 2}, И.Г. Егошина³, А.С. Бридан-Ростовская¹, Л.С. Круглова¹, М.Н. Шатохин⁴¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;² Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;³ Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер, Кемерово, Россия;⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Псориаз — распространённое хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи. Системность воспалительного процесса, а также ассоциация с другими заболеваниями (псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, метаболический синдром) значительно ухудшают качество жизни пациента, повышая кривую смертности.

В лечении псориаза используют разные группы препаратов, однако, согласно последним научным данным, наиболее эффективной является генно-инженерная биологическая терапия, которая прицельно воздействует на ключевые цитокины иммунопатогенеза псориаза. Тем не менее, несмотря на многообразие и эффективность генно-инженерных биологических препаратов, назначаемых для лечения псориаза, всё чаще встречаются первичные и вторичные неотвечки, к тому же не все пациенты достигают полной ремиссии в долгосрочной перспективе, что негативно влияет на качество их жизни. Такая гетерогенность обусловлена различными генетическими особенностями, поэтому актуальными остаются вопросы выявления генетических маркеров эффективности биологических препаратов, ассоциированных с ответом на терапию, решение которых посредством фармакогенетических исследований откроет новые возможности для персонализированной медицины.

В обзоре проведён анализ имеющихся данных фармакогенетических исследований, с помощью которых были выявлены гены и их полиморфизмы, ассоциированные с ответом на генно-инженерную биологическую терапию.

Ключевые слова: фармакогенетика псориаза; фармакогеномика псориаза; псориаз; генетика; полиморфизм генов; генно-инженерные биологические препараты; персонализированная медицина; однонуклеотидный полиморфизм.

Как цитировать:

Шатохина Е.А., Егошина И.Г., Бридан-Ростовская А.С., Круглова Л.С., Шатохин М.Н. Фармакогенетика псориаза: предикторы эффективности антицитокиновой генно-инженерной биологической терапии // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 1. С. 167–176.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16929>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16929>

Pharmacogenetics of psoriasis: predictors of the efficacy of anticytokine biological therapy

Eugenia A. Shatokhina^{1, 2}, Irina G. Egoshina³, Anna S. Bridan-Rostovskaya¹, Larisa S. Kruglova¹, Maksim N. Shatokhin⁴

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

² Medical Research and Education Centre of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³ Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Kemerovo, Russia;

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Psoriasis is a common chronic immune-mediated inflammatory skin disease. The systemic nature of the inflammatory process, as well as the association with other diseases (psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, cardiovascular disease, depression, metabolic syndrome) significantly worsen the patient's quality of life, increasing the mortality curve.

Different groups of drugs are used in the treatment of psoriasis, but according to the latest scientific data, the most effective is genetically engineered biological therapy, which targets key cytokines of psoriasis immunopathogenesis. Although there are numerous and effective biologics therapy used for the treatment of psoriasis, primary and secondary non-responders are becoming increasingly common, and not all patients achieve remission in the long term, which has a negative impact on quality of life. Identification of genetic markers associated with response to therapy using pharmacogenetic studies is a high current issue, as this presents new opportunities for personalized medicine and will identify genetic markers for each drug group.

The review analyzes the available data from pharmacogenetic studies that have identified genes and their polymorphisms associated with response to biologics therapy.

Keywords: pharmacogenetics of psoriasis; pharmacogenomics; psoriasis, genetics, gene polymorphism, biological therapy, personalized medicine; single nucleotide polymorphism.

To cite this article:

Shatokhina EA, Egoshina IG, Bridan-Rostovskaya AS, Kruglova LS, Shatokhin MN. Pharmacogenetics of psoriasis: predictors of the efficacy of anticytokine biological therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):167–176. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16929>

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи с высокой распространённостью, поражающее около 1–2% населения во всём мире [1]. Системность воспалительного процесса, ассоциация с другими заболеваниями, такими как псориазический артрит, воспалительные заболевания кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия и метаболический синдром, значительно ухудшают качество жизни пациента и повышают частоту смертности [2–6]. На развитие заболевания оказывают влияние генетические, иммунологические и внешние факторы [7]. Развитие псориаза тесно ассоциировано с человеческими лейкоцитарными антигенами (human leukocyte antigens, HLA), которые участвуют в презентации антигенов и помогают идентифицировать чужеродные белки [8]. Показано также, что риск развития заболевания связан с генами, кодирующими такие цитокины, как фактор некроза опухоли- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α), интерлейкины (interleukin, IL) 17 и 23 или их рецепторы [9], а также с генами, участвующими в пролиферации кератиноцитов, ремоделировании внеклеточного матрикса и ангиогенезе [9, 10].

Нарушения как врождённого, так и приобретённого иммунитета играют ключевую роль в развитии воспаления при псориазе [11]. Активация кератиноцитов, макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток приводит к секреции различных цитокинов, включая альфа- и бета-интерфероны, IL-1b и TNF- α . Под влиянием цитокинов дендритные клетки активируются и продуцируют IL-12 и IL-23, которые способствуют увеличению концентрации Т-лимфоцитов с последующим их преобразованием в Т-хелперы (T helper) Th1 и Th17. Цитокины Th17 (IL-17A/F, IL-22 и TNF- α) и Th1 (INF- γ , IL-2 и TNF- α) влияют на пролиферацию и образование новых кровеносных сосудов, а также привлекают большее количество иммунокомпетентных клеток. IL-17 также опосредует приток нейтрофилов, их активацию, дегрануляцию, что способствует развитию начальной и поддерживающей фаз псориаза [12, 13]. Кроме того, сами кератиноциты, активированные IL-17, IL-22 и IL-20 через сигнальную систему JAK-STAT (Janus kinases-signal transducer and activator of transcription), транскрипционный фактор NF- κ B (nuclear factor kappa B) и кальций-кальциневрин-NFAT путь (ядерный фактор активированных Т-клеток), высвобождают хемокиновый лиганд CCL20, антимикробные пептиды и цитокины, дополнительно усиливая воспалительный ответ [14].

Для лечения псориаза используют разные группы препаратов, однако, согласно последним научным данным, наиболее эффективна генно-инженерная биологическая терапия [15], так как прицельно воздействует на ключевые цитокины иммуннопатогенеза псориаза. В соответствии с мишенью воздействия выделяют ингибиторы TNF- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб и цертолизумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A

(секукинумаб, иксекизумаб), ингибиторы IL-23 (гуселькумаб, ризанкизумаб). Несмотря на высокую эффективность генно-инженерной биологической терапии, не все пациенты достигают выраженного ответа или сохраняют его в долгосрочной перспективе [1, 16]. Такая гетерогенность обусловлена различными генетическими особенностями [17], и на данный момент имеются исследования, в которых определены гены и их полиморфизмы, являющиеся потенциальными предикторами ответа на лечение [18].

Современный подход выбора терапии основан на результатах фармакогенетических исследований, которые позволяют разработать персонализированные методы лечения [8]. Изучение генома человека необходимо с целью выявления различных генетических вариантов (однонуклеотидных вариантов, вариаций числа копий генов, малых вставок или делеций), которые предрасполагают к развитию заболевания, а также связаны с ответом на выбранный метод лечения и развитием нежелательных лекарственных реакций [19]. Кроме того, назначенное лечение может приводить к первичной или вторичной неэффективности препарата, причина которой связана с геномным или эпигеномным фоном пациента [19]. В связи с этим геномный профиль пациента может быть использован для разработки персонализированных методов лечения, а фармакогеномика на данный момент представляется перспективным направлением в медицине, которое позволит выбрать стратегию лечения для конкретного пациента и спрогнозировать индивидуальный ответ пациента на лекарственный препарат [19, 20].

Множество однонуклеотидных полиморфизмов расположено как в кодируемых, так и не кодируемых участках генов и вовлечены в патогенетические пути врождённого и адаптивного иммунитета при псориазе и его развитии [21, 22].

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ингибиторы TNF- α

Ингибиторы TNF- α были первыми генно-инженерными биологическими препаратами, которые начали использовать для лечения псориаза. В ряде исследований изучалось влияние аллеля *HLA-Cw*06* на ответ ингибиторов TNF- α [8]. Так, например, в исследовании Р. Coto-Segura и соавт. [23] носители *HLA-Cw*06* достигали лучшего ответа на адалимумаб по сравнению с аллель-негативными пациентами. С другой стороны, Е. Gallo и соавт. [24] отметили, что носители *HLA-Cw*06* реже отвечают на лечение адалимумабом, инфликсимабом и этанерцептом, чем *HLA-Cw*06*-негативные пациенты, и эти результаты согласуются с данными исследования, включившего 839 пациентов, получавших лечение адалимумабом,

и 487 пациентов, получавших лечение устекинумабом, где *HLA-Cw*06* ассоциировался с плохим ответом на адалимумаб: через 6 месяцев лечения при расчёте индекса распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) пациенты не достигли улучшения на 90% по отношению к исходной клинической картине [25]. В гене *HLA-C* полиморфизм *rs10484554* ассоциировался с ответом на ингибиторы TNF- α у пациентов с псориазом средней и тяжёлой степени тяжести, а полиморфизм *HLA-A rs610604* — с лучшим ответом на адалимумаб [26]. Наличие полиморфизма *rs13437088* в гене *HLA-B/MICA*, ассоциированного с ранней манифестацией псориаза [27], было связано с ответом на этанерцепт у 81 участника исследования [28]. Интересно, что определённые лиганды человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I — HLA-A и HLA-B, при взаимодействии с иммуноглобулиноподобными рецепторами клеток-киллеров (KIRs), модулируют функцию натуральных киллеров и таким образом могут влиять на ответ ГИБТ. В частности, лиганд HLA-A Bw4-80I значительно экспрессировался у неответчиков на этанерцепт и был связан с трудно поддающимся лечению псориазом [29]. Высказано также предположение о влиянии полиморфизма гена *TNF- α* на эффективность препаратов из группы ингибиторов TNF- α [30]. Метаанализ G.G. Song и соавт. [31] включал 10 статей с общим количеством пациентов 887: аллель G гена *TNF- α -238 (rs361525)*, аллель G гена *TNF- α -308 (rs1800629)* и аллель C гена *TNF- α -857 (rs1799724)* были ассоциированы с лучшим ответом на ингибитор TNF- α этанерцепт.

W. Chen и соавт. [32] провели метаанализ, в котором рассматривали влияние полиморфизмов *TNFRSF1B rs1061622* и *TNFRSF1A rs767455* в генах на эффективность группы ингибиторов TNF- α у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, псориаз и болезнь Крона. Всего в анализ было включено 8 исследований, два из которых включали пациентов с псориазом [33, 34]. Носители аллеля *rs1061622-T* лучше отвечали на ингибиторы TNF- α , и именно при лечении этанерцептом [33]. Кроме этого, определённые генетические полиморфизмы ассоциированы с развитием нежелательных явлений, в частности парадоксального псориаза. A. Vucalo и соавт. [35] исследовали однонуклеотидные полиморфизмы в генах *HLA-Cw*06*, *IL-23R*, *TNF- α* и *IFIH1* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или псориазом и развившимся парадоксальным псориазом при лечении ингибиторами TNF- α . Хотя у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника была выявлена связь между развитием парадоксального псориаза и двумя однонуклеотидными полиморфизмами в *TNF- α* и *HLA-Cw*06*, у пациентов с псориазом таких взаимосвязей обнаружено не было [35]. В исследовании T. Cabaleiro и соавт. [36] выявлены однонуклеотидные полиморфизмы: *rs11209026 IL23R*, *rs10782001 FBXL19*, *rs3087243 CTLA4*, *rs651630 SLC2A8* и *rs1800453 TAP1*, которые связаны с развитием парадоксального псориаза у пациентов с псориазом, получавших ингибиторы TNF- α .

Ингибиторы IL-12/23

Фармакогенетические исследования были направлены и на изучение генов, связанных с ответом на устекинумаб, действие которого заключается в подавлении активности общей субъединицы p40 IL-12 и IL-23. Так, M. Talamonti и соавт. [37] обнаружили значительные различия в ответе на устекинумаб между *HLA-Cw*06*-позитивными и аллель-негативными пациентами. В группе *HLA-Cw*06+* процент пациентов, достигших уровня PASI 75 на 12-й неделе, был выше (96,4 против 65,2%). Носители *HLA-Cw*06* также показали более быстрый ответ на 4-й неделе и более длительный контроль над заболеванием. В совокупности носители аллеля *HLA-Cw*06* имеют более быстрый ответ на устекинумаб и длительно его сохраняют [8].

Проведён также анализ полиморфизмов генов *IL-23R (rs11209026)* и *IL-12 (rs6887695)* среди 116 включённых в исследование пациентов, 47 (40,5%) из которых являлись носителями аллеля *HLA-Cw** и 69 (59,5%) не имели этого аллеля: статистически значимый ответ на лечение был выше у пациентов *HLA-Cw*06+* по сравнению с пациентами *HLA-Cw*06-* на 12-й и 24-й неделях, но не на 52-й неделе, при этом корреляции между полиморфизмами *IL-23R (rs11209026)* и *IL-12 (rs6887695)* и клиническим ответом не обнаружено [38, 39].

Полиморфизмы *rs2546890, A/G; rs3213094, C/G/T*, расположенные в гене *IL-12B*, могут по-разному влиять на ответ при лечении устекинумабом, пациенты с генотипом *C/T rs3213094* лучше отвечают на терапию [19]. Среди выявленных однонуклеотидных полиморфизмов *rs1143623 (C/A/G)* и *rs1143627 (G/A)*, расположенных в гене *IL-1*, генотип *GG* в *rs1143623* или генотип *AA* в *rs1143627* ассоциировались с плохим ответом [13, 17].

В обзоре M.C. Ovejero-Benito и соавт. [30] ответ на устекинумаб был связан со следующими полиморфизмами: *rs763780 (IL-17F)*, *rs151823* и *rs26653 (ERAP1)*. Напротив, у носителей *rs2275913* и *rs10484879 (IL-17A)*, *rs610604 (TNFAIP3)*, *rs10484554 (HLA-C)*, а также делеции генов *LCE3B/3C* не выявлено ассоциации с высоким ответом на устекинумаб. В другом исследовании сообщалось о хорошем ответе на устекинумаб при наличии однонуклеотидных полиморфизмов в генах *CHUK*, *C17orf51*, *ZNF816A*, *STAT4*, *SLC22A4* и *Corf72* и плохом ответе в случае их наличия в генах *TNFRSF1A*, *HTR2A*, *NFKBIA*, *ADAM33* и *IL-13* [39]. К другим однонуклеотидным полиморфизмам, ассоциированным с ответом на устекинумаб, относились *rs1143623* и *rs1143627* в гене *IL1B*, *rs8177374* в гене *TIRAP* и *rs5744174* в гене *TLR5* [40]. С помощью общегеномных ассоциативных исследований был обнаружен также новый однонуклеотидный полиморфизм *rs35569429* в хромосоме 4, который связан с ответом на устекинумаб. Только 44% пациентов, имеющих хотя бы одну копию делеционного аллеля *rs35569429*, достигли показателя PASI 75 на 12-й неделе лечения устекинумабом, тогда как среди участников без делеционного аллеля 75% пациентов достигли показателя PASI 75 на 12-й неделе (табл. 1) [41].

Ингибиторы IL-17

Полиморфизмы гена *IL-17A* ассоциируются с различным ответом на ингибиторы цитокинов [19], однако фармакогенетические исследования ингибиторов IL-17 немногочисленны и противоречивы [42].

Патогенетическая роль IL-17A при псориазе была подтверждена клинической эффективностью секукинумаба — первого одобренного для лечения псориаза моноклонального антитела, направленного против IL-17A [43].

Влияние *HLA-Cw*06* на ответ при использовании секукинумаба было проанализировано в исследовании SUPREME, в которое были включены 434 пациента с умеренным и тяжёлым псориазом [44]. Различий в показателях PASI 90 и PASI 100 через 16 и 24 недели лечения между *HLA-Cw*06*-позитивными и *HLA-Cw*06*-негативными пациентами не выявлено: все пациенты достигли ответа на препарат независимо от аллеля. В другом исследовании было отмечено, что *HLA-Cw*06*-позитивные пациенты чаще достигали PASI 90 на 24-й, 40-й и 56-й неделях, а также PASI 100 на 8-й, 16-й и 24-й неделях по сравнению с *HLA-Cw*06*-негативными пациентами [42]. Существует вероятность, что аллель *HLA-Cw6* позволяет представлять эпитопы, присутствующие в различных аутоантигенах, таких как кателицидин LL-37, который эффективно распознаётся циркулирующими CD8+ Т-клетками с цитокиновым профилем (IFN-γ и IL-17) [45].

М. Morelli и соавт. [42] проведено исследование, направленное на выявление однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с клиническим ответом на секукинумаб, в когорте из 62 пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени. Помимо изучения *HLA-Cw6*, были изучены и другие полиморфизмы.

Значимая ассоциация между однонуклеотидными полиморфизмами и ответом на секукинумаб выявлена в генах *MICB-DT*, *DDX58* и *TYK2*. Пациенты, у которых были выявлены полиморфизмы *rs34085293* в гене *DDX58* и *rs2304255* в гене *TYK2*, эффективно достигали PASI 100. Последние данные свидетельствуют об участии *TYK2* и *DDX58* в оси IL-23/IL-17 путём индукции IL-23 и регуляции IL-23-опосредованных путей [46, 47]. Напротив, в гене *MICB-DT* отсутствие *rs9267325* было связано с лучшим ответом на секукинумаб, а также большей вероятностью достижения PASI 100, если до этого пациенты не получали генно-инженерной биологической терапии; также отсутствие *rs1800683* и *rs909253* в гене *LTA* было связано с достижением PASI 75 на 16-й, 24-й и 40-й неделях [42]. L. Van Vugt [48] исследовал влияние полиморфизмов гена *IL-17A* на терапию секукинумабом и иксекизумабом. Несмотря на то что было выявлено пять однонуклеотидных полиморфизмов в некодирующих областях (*rs2275913*, *rs8193037*, *rs3819025*, *rs7747909*, *rs3748067*), ни один из них не был связан с ответом на препарат при оценке изменений PASI или достижении PASI 75/90 на 12-й и 24-й неделях (табл. 2).

Ингибиторы IL-23

Несмотря на многообразие вовлечённых в патогенез псориаза цитокинов, IL-23 стал рассматриваться в качестве главного регуляторного цитокина, участвующего в иммунопатогенезе псориаза [49]. Его важная роль заключается в формировании и выживании резидентных Т-клеток памяти [50], которые ответственны за рецидивы высыпаний [51].

В проведённом нами исследовании учитывались показатели PASI 50, PASI 75 и PASI 90 через 3 и 12

Таблица 1. Ассоциация генов с ответом на ингибиторы IL-12/23

Table 1. Association of genes with response to IL-12/23 inhibitors

Ингибиторы IL-12/23 (устекинумаб)		
Хороший ответ	Плохой ответ	Не выявлено ассоциации
<i>HLA-Cw*06</i>		
<i>IL-12B (rs3213094 C/T)</i>		
<i>IL-17F (rs763780)</i>		
<i>ERAP1 (rs151823 и rs26653)</i>	<i>IL-1 (rs1143623 G/G, rs1143627 A/A)</i>	<i>IL-23R (rs11209026)</i>
<i>CHUK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>IL-12 (rs6887695)</i>
<i>C17orf51</i>	<i>HTR2A</i>	<i>IL-17A (rs2275913, rs10484879)</i>
<i>ZNF816A</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>TNFAIP3 (rs610604)</i>
<i>STAT4</i>	<i>ADAM33</i>	<i>HLA-C (rs10484554)</i>
<i>SLC22A4</i>	<i>IL-13</i>	<i>LCE3B/3C del</i>
<i>Corf72</i>	<i>rs35569429 (Del) на хромосоме 4</i>	
<i>IL1B (s1143623, rs1143627)</i>		
<i>TIRAP (rs8177374)</i>		
<i>TLR5 (rs5744174)</i>		

ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1); CHUK (component of inhibitor of nuclear factor kappa B kinase complex); TNFAIP3 (TNF alpha induced protein 3); ZNF816A (zinc finger protein 816A); STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4); SLC22A4, (solute carrier family 22 member 4); TIRAP (toll-interleukin 1 receptor [TIR] domain containing adaptor protein); TLR5 (toll like receptor 5); TNFRSF1A (TNF receptor superfamily member 1A); HTR2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A); NFKBIA (nuclear factor kappa-b inhibitor, alpha); ADAM33 (ADAM metallopeptidase domain 33).

Таблица 2. Ассоциация генов с ответом на ингибиторы IL-17
Table 2. Association of genes with response to IL-17 inhibitors

Ингибиторы IL-17	
Хороший ответ	Не выявлено ассоциации
<i>DDX58</i> (rs34085293)	<i>HLA-Cw*06</i>
<i>TYK2</i> (rs230425)	<i>IL-17A</i> (rs3748067, C/T;
<i>MICB-DT</i> neg. (rs9267325)	<i>rs2275913, C/G/T; rs3819025,</i>
<i>LTA</i> neg. (rs1800683 и rs909253)	<i>A/G; rs7747909, A/G; rs8193037, A/C/T)</i>
HLA (human leukocyte antigens); IL (interleukin); TYK2 (tyrosine kinase 2); LTA (lymphotoxin alpha).	

месяцев от начала лечения, при этом пациенты с ответом PASI 75 рассматривались как ответчики, а с PASI 90 — как суперответчики. В результате через 12 месяцев терапии 67% пациентов достигли PASI <1, 33% — PASI <3, а 82% пациентов после 12 месяцев терапии были классифицированы как суперответчики. У пациентов, которые отвечали на лечение препаратами из группы ингибиторов IL-23, были выявлены полиморфизмы в генах *TLR2* (rs11938228) и *TLR5* (rs5744174) [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одним из интенсивно развивающихся научных направлений является поиск прогностических генетических маркеров течения различных заболеваний и ответа на соответствующую терапию. Поскольку пациенты по-разному отвечают на генно-инженерные биологические препараты вследствие генетических особенностей, разработка в дальнейшей перспективе специализированных фармакогенетических панелей эффективности генно-инженерной биологической терапии позволит спрогнозировать ответ на лечение. Подобные исследования необходимы, так как на сегодняшний день научные данные, посвящённые изучению влияния генетического фона на эффективность генно-инженерной биологической терапии, немногочисленны. Исследования с более крупными когортами пациентов, включающими

представителей различных этнических и расовых групп, позволят установить роль полиморфизмов генов для прогноза эффективности терапии псориаза и решения задач персонализированной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

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 поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.А. Шатохина — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; И.Г. Егошина, А.С. Бридан-Ростовская — сбор и обработка материала, написание текста; М.Н. Шатохин — ответственность за целостность всех частей статьи; Л.С. Круглова — утверждение содержания статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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. Е.А. Shatokhina — collection and processing of material, text writing, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; I.G. Egoshina, A.S. Bridan-Rostovskaya — collecting and processing material, text writing; M.N. Shatokhin — responsibility for the integrity of all parts of the article; L.S. Kruglova — content approval.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лиля А.М. Псориаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 328 с.
2. Dhana A., Yen H., Yen H., Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 5. P. 1332–1343. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.037
3. Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B., et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: A population-based cohort study in the U.K.: Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 163, N 3. P. 586–592. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x
4. Santus P., Rizzi M., Radovanovic D., et al. Psoriasis and respiratory comorbidities: The added value of fraction of exhaled nitric oxide as

- a new method to detect, evaluate, and monitor psoriatic systemic involvement and therapeutic efficacy // *BioMed Res Int*. 2018. Vol. 2018. P. 3140682. doi: 10.1155/2018/3140682
5. Conic R.R., Damiani G., Schrom K.P., et al. Psoriasis and psoriatic arthritis cardiovascular disease endotypes identified by red blood cell distribution width and mean platelet volume // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 186. doi: 10.3390/jcm9010186
6. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., et al. Psoriasis and comorbid diseases // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76, N 3. P. 377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
7. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review // *J Autoimmun*. 2015. N 64. P. 66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008

8. Berna-Rico E., Perez-Bootello J., de Aragon C., Gonzalez-Cantero A. Genetic Influence on treatment response in psoriasis: New insights into personalized medicine // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 12. P. 9850. doi: 10.3390/ijms24129850
9. Lee Y.H., Song G.G. Associations between interleukin-23R and interleukin-12B polymorphisms and psoriasis susceptibility: A meta-analysis // *Immunol Investig.* 2013. Vol. 42, N 8. P. 726–736. doi: 10.3109/08820139.2013.810241
10. Caputo V., Strafella C., Termine A., et al. Overview of the molecular determinants contributing to the expression of psoriasis and psoriatic arthritis phenotypes // *J Cell Mol Med.* 2020. Vol. 24, N 23. P. 13554–13563. doi: 10.1111/jcmm.15742
11. Prieto-Pérez R., Cabaleiro T., Daudén E., et al. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs // *Autoimmune Dis.* 2013. Vol. 2013. P. 613086. doi: 10.1155/2013/613086
12. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 6. P. 1475. doi: 10.3390/ijms20061475
13. Jiménez M.C., Ramírez P.C., Martí S.A., et al. Influence of genetic polymorphisms on response to biologics in moderate-to-severe psoriasis // *J Pers Med.* 2021. Vol. 11, N 4. P. 293. doi: 10.3390/jpm11040293
14. Zhou X., Chen Y., Cui L., et al. Advances in the pathogenesis of psoriasis: From keratinocyte perspective // *Cell Death Dis.* 2022. Vol. 13, N 1. P. 81. doi: 10.1038/s41419-022-04523-3
15. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I., et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2023. Vol. 7, N 7. P. CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6
16. Farhangian M.E., Feldman S.R. Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate // *Am J Clin Dermatol.* 2015. Vol. 16, N 4. P. 285–294. doi: 10.1007/s40257-015-0131-y
17. Muñoz-Aceituno E., Martos-Cabrera L., Ovejero-Benito M.C., et al. Pharmacogenetics update on biologic therapy in psoriasis // *Medicina.* 2020. Vol. 56, N 12. P. 719. doi: 10.3390/medicina56120719
18. Wang C.Y., Wang C.W., Chen C.B., et al. Pharmacogenomics on the treatment response in patients with psoriasis: An updated review // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 8. P. 7329. doi: 10.3390/ijms24087329
19. Caputo V., Strafella C., Cosio T., et al. Pharmacogenomics: An update on biologics and small-molecule drugs in the treatment of psoriasis // *Genes (Basel).* 2021. Vol. 12, N 9. P. 1398. doi: 10.3390/genes12091398
20. Zhang X., Kuivenhoven J.A., Groen A.K. Forward individualized medicine from personal genomes to interactomes // *Front Physiol.* 2015. N 6. P. 364. doi: 10.3389/fphys.2015.00364
21. Dand N., Mahil S.K., Capon F., et al. Psoriasis and genetics // *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, N 3. P. adv00030. doi: 10.2340/00015555-3384
22. Yan D., Gudjonsson J.E., Le S., et al. New frontiers in psoriatic disease research, part I: Genetics, environmental triggers, immunology, pathophysiology, and precision medicine // *J Invest Dermatol.* 2021. Vol. 141, N 9. P. 2112–2122.e3. doi: 10.1016/j.jid.2021.02.764
23. Coto-Segura P., González-Lara L., Batalla A., et al. NFKBIZ and CW6 in adalimumab response among psoriasis patients: Genetic association and alternative transcript analysis // *Mol Diagn Ther.* 2019. Vol. 23, N 5. P. 627–633. doi: 10.1007/s40291-019-00409-x
24. Gallo E., Cabaleiro T., Román M., et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: A case-control study // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 169, N 4. P. 819–829. doi: 10.1111/bjd.12425
25. Dand N., Duckworth M., Baudry D., et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143, N 6. P. 2120–2130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.038
26. Masouri S., Stefanaki I., Ntritsos G., et al. Pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a greek population and prediction of responses to anti-TNF- α and anti-IL-12/23 agents // *Mol Diagn Ther.* 2016. Vol. 20, N 3. P. 221–225. doi: 10.1007/s40291-016-0198-z
27. Prieto-Pérez R., Solano-López G., Cabaleiro T., et al. Polymorphisms associated with age at onset in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // *J Immunol Res.* 2015. Vol. 2015. P. 101879. doi: 10.1155/2015/101879
28. Ovejero-Benito M.C., Prieto-Pérez R., Llamas-Velasco M., et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis // *Pharmacogenomics J.* 2017. Vol. 18, N 7. P. 631–638. doi: 10.2217/pgs-2017-0014
29. Guarene M., Pasi A., Bolcato V., et al. The presence of HLA-ABw4-80I KIR ligands could predict “difficult-to-treat” psoriasis and poor response to etanercept // *Mol Diagn Ther.* 2018. Vol. 22, N 4. P. 471–474. doi: 10.1007/s40291-018-0345-9
30. Ovejero-Benito M.C., Muñoz-Aceituno E., Reolid A., et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in moderate-to-severe psoriasis // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 2. P. 209–222. doi: 10.1007/s40257-017-0322-9
31. Song G.G., Seo Y.H., Kim J.H., et al. Association between TNF- α (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF- α blockers in spondyloarthritis, psoriasis and Crohn’s disease: A meta-analysis // *Pharmacogenomics.* 2015. Vol. 16, N 12. P. 1427–1437. doi: 10.2217/pgs.15.90
32. Chen W., Xu H., Wang X., et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis // *Int Immunopharmacol.* 2015. Vol. 28, N 1. P. 146–153. doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.049
33. Vasilopoulos Y., Manolika M., Zafiriou E., et al. Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to Anti-TNF therapy in psoriasis patients in the greek population // *Mol Diagn Ther.* 2012. Vol. 16, N 1. P. 29–34. doi: 10.1007/BF03256427
34. González-Lara L., Batalla A., Coto E., et al. The TNFRSF1B rs1061622 polymorphism (p.M196R) is associated with biological drug outcome in psoriasis patients // *Arch Dermatol Res.* 2015. Vol. 307, N 5. P. 405–412. doi: 10.1007/s00403-014-1533-z
35. Bucalo A., Rega F., Zangrilli A., et al. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF α treatment: Evaluation of disease-specific clinical and genetic markers // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 21. P. 7873. doi: 10.3390/ijms21217873
36. Cabaleiro T., Prietoperez R., Navarro R.M., et al. Paradoxical psoriasisform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis // *Pharmacogenom J.* 2016. Vol. 16, N 4. P. 336–340. doi: 10.1038/tj.2015.53
37. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M., et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 169, N 2. P. 458–463. doi: 10.1111/bjd.12331

38. Raposo I., Carvalho C., Bettencourt A., et al. Psoriasis pharmacogenetics: HLA-Cw*0602 as a marker of therapeutic response to ustekinumab // *Eur J Dermatol.* 2017. Vol. 27, N 5. P. 528–530. doi: 10.1684/ejd.2017.3071
39. Prieto-Pérez R., Llamas-Velasco M., Cabaleiro T., et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // *Pharmacogenomics J.* 2017. Vol. 18, N 2. P. 157–164. doi: 10.2217/pgs-2016-0122
40. Loft N.D., Skov L., Iversen L., et al. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis // *Pharmacogenomics J.* 2018. Vol. 18, N 3. P. 494–500. doi: 10.1038/tpj.2017.31
41. Connell W.T., Hong J., Liao W., et al. Genome-wide association study of ustekinumab response in psoriasis // *Front Immunol.* 2021. N 12. P. 815121. doi: 10.3389/fimmu.2021.815121
42. Morelli M., Galluzzo M., Madonna S., et al. HLA-Cw6 and other HLA-C alleles, as well as MICB-DT, DDX58, and TYK2 genetic variants associate with optimal response to anti-IL-17A treatment in patients with psoriasis // *Expert Opin Biol Ther.* 2021. Vol. 21, N 2. P. 259–270. doi: 10.1080/14712598.2021.1862082
43. Karle A., Spindeldreher S., Kolbinger F. Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, shows low immunogenicity potential in human in vitro assays comparable to other marketed biotherapeutics with low clinical immunogenicity // *MAbs.* 2016. Vol. 8, N 3. P. 536–550. doi: 10.1080/19420862.2015.1136761
44. Papini M., Cusano F., Romanelli M., et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Results from extension phase of the SUPREME study // *Br J Dermatol.* 2019. Vol. 181, N 2. P. 413–414. doi: 10.1111/bjd.18013
45. Lande R., Botti E., Jandus C., et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis // *Nat Commun.* 2014. N 5. P. 5621. doi: 10.1038/ncomms6621
46. Zhu H., Lou F., Yin Q., et al. RIG-I antiviral signaling drives interleukin-23 production and psoriasis-like skin disease // *EMBO Mol Med.* 2017. Vol. 9, N 5. P. 589–604. doi: 10.15252/emmm.201607027
47. Ishizaki M., Akimoto T., Muromoto R., et al. Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo // *J Immunol.* 2011. Vol. 187, N 1. P. 181–189. doi: 10.4049/jimmunol.1003244
48. Van Vugt L. Response to IL-17A inhibitors secukinumab and ixekizumab cannot be explained by genetic variation in the protein-coding and untranslated regions of the 17A gene: Results from a multicentre study of four European psoriasis cohorts // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020. Vol. 34, N 1. P. 112–118. doi: 10.1111/jdv.15787
49. Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C., Krueger J.G. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis // *J Immunol.* 2018. Vol. 201, N 6. P. 1605–1613. doi: 10.4049/jimmunol.1800013
50. Cheuk S., Wikén M., Blomqvist L., et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis // *J Immunol.* 2014. Vol. 192, N 7. P. 3111–3120. doi: 10.4049/jimmunol.1302313
51. Clark R.A. Resident memory T cells in human health and disease // *Sci Transl Med.* 2015. Vol. 7, N 269. P. 269rv1. doi: 10.1126/scitranslmed.3010641
52. Loras A., Gil-Barrachina M., Hernando B., et al. Association between several immune response-related genes and the effectiveness of biological treatments in patients with moderate-to-severe psoriasis // *Exp Dermatol.* 2024. Vol. 33, N 1. P. e15003. doi: 10.1111/exd.15003

REFERENCES

1. Kruglova LS, Bakulev AL, Korotaeva TV, Lila AM. *Psoriasis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 328 p. (In Russ).
2. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1332–1343. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.037
3. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: A population-based cohort study in the U.K.: Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):586–592. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x
4. Santus P, Rizzi M, Radovanovic D, et al. Psoriasis and respiratory comorbidities: The added value of fraction of exhaled nitric oxide as a new method to detect, evaluate, and monitor psoriatic systemic involvement and therapeutic efficacy. *BioMed Res Int.* 2018;2018:3140682. doi: 10.1155/2018/3140682
5. Conic RR, Damiani G, Schrom KP, et al. Psoriasis and psoriatic arthritis cardiovascular disease endotypes identified by red blood cell distribution width and mean platelet volume. *J Clin Med.* 2020;9(1):186. doi: 10.3390/jcm9010186
6. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
7. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;(64):66–73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008
8. Berna-Rico E, Perez-Bootello J, de Aragon C, Gonzalez-Cantero A. Genetic Influence on treatment response in psoriasis: New insights into personalized medicine. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9850. doi: 10.3390/ijms24129850
9. Lee YH, Song GG. Associations between interleukin-23R and interleukin-12B polymorphisms and psoriasis susceptibility: A meta-analysis. *Immunol Investig.* 2013;42(8):726–736. doi: 10.3109/08820139.2013.810241
10. Caputo V, Strafella C, Termine A, et al. Overview of the molecular determinants contributing to the expression of psoriasis and psoriatic arthritis phenotypes. *J Cell Mol Med.* 2020;24(23):13554–13563. doi: 10.1111/jcmm.15742
11. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:613086. doi: 10.1155/2013/613086
12. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475
13. Jiménez MC, Ramírez PC, Martí SA, et al. Influence of genetic polymorphisms on response to biologics in moderate-to-severe psoriasis. *J Pers Med.* 2021;11(4):293. doi: 10.3390/jpm11040293
14. Zhou X, Chen Y, Cui L, et al. Advances in the pathogenesis of psoriasis: From keratinocyte perspective. *Cell Death Dis.* 2022;13(1):81. doi: 10.1038/s41419-022-04523-3
15. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network

- meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6
16. Farhangian ME, Feldman SR. Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: Therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(4):285–294. doi: 10.1007/s40257-015-0131-y
17. Muñoz-Aceituno E, Martos-Cabrera L, Ovejero-Benito MC, et al. Pharmacogenetics update on biologic therapy in psoriasis. *Medicina.* 2020;56(12):719. doi: 10.3390/medicina56120719
18. Wang CY, Wang CW, Chen CB, et al. Pharmacogenomics on the treatment response in patients with psoriasis: An updated review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7329. doi: 10.3390/ijms24087329
19. Caputo V, Strafella C, Cosio T, et al. Pharmacogenomics: An update on biologics and small-molecule drugs in the treatment of psoriasis. *Genes (Basel).* 2021;12(9):1398. doi: 10.3390/genes12091398
20. Zhang X, Kuivenhoven JA, Groen AK. Forward individualized medicine from personal genomes to interactomes. *Front Physiol.* 2015;(6):364. doi: 10.3389/fphys.2015.00364
21. Dand N, Mahil SK, Capon F, et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00030. doi: 10.2340/00015555-3384
22. Yan D, Gudjonsson JE, Le S, et al. New frontiers in psoriatic disease research, part I: Genetics, environmental triggers, immunology, pathophysiology, and precision medicine. *J Invest Dermatol.* 2021;141(9):2112–2122.e3. doi: 10.1016/j.jid.2021.02.764
23. Coto-Segura P, González-Lara L, Batalla A, et al. NFKB1Z and CW6 in adalimumab response among psoriasis patients: Genetic association and alternative transcript analysis. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(5):627–633. doi: 10.1007/s40291-019-00409-x
24. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: A case-control study. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):819–829. doi: 10.1111/bjd.12425
25. Dand N, Duckworth M, Baudry D, et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2120–2130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.038
26. Masouri S, Stefanaki I, Nritisos G, et al. Pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a greek population and prediction of responses to anti-TNF- α and anti-IL-12/23 agents. *Mol Diagn Ther.* 2016;20(3):221–225. doi: 10.1007/s40291-016-0198-z
27. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, et al. Polymorphisms associated with age at onset in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Immunol Res.* 2015;2015:101879. doi: 10.1155/2015/101879
28. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2017;18(7):631–638. doi: 10.2217/pgs-2017-0014
29. Guarene M, Pasi A, Bolcato V, et al. The presence of HLA-ABw4-80I KIR ligands could predict “difficult-to-treat” psoriasis and poor response to etanercept. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(4):471–474. doi: 10.1007/s40291-018-0345-9
30. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in moderate-to-severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):209–222. doi: 10.1007/s40257-017-0322-9
31. Song GG, Seo YH, Kim JH, et al. Association between TNF- α (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF- α blockers in spondyloarthropathy, psoriasis and Crohn’s disease: A meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2015;16(12):1427–1437. doi: 10.2217/pgs.15.90
32. Chen W, Xu H, Wang X, et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2015;28(1):146–153. doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.049
33. Vasilopoulos Y, Manolika M, Zafiriou E, et al. Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti-TNF therapy in psoriasis patients in the greek population. *Mol Diagn Ther.* 2012;16(1):29–34. doi: 10.1007/BF03256427
34. González-Lara L, Batalla A, Coto E, et al. The TNFRSF1B rs1061622 polymorphism (p.M196R) is associated with biological drug outcome in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(5):405–412. doi: 10.1007/s00403-014-1533-z
35. Bucalo A, Rega F, Zangrilli A, et al. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF α treatment: Evaluation of disease-specific clinical and genetic markers. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7873. doi: 10.3390/ijms21217873
36. Cabaleiro T, Prietoperez R, Navarro RM, et al. Paradoxical psoriasisiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenom J.* 2016;16(4):336–340. doi: 10.1038/tpj.2015.53
37. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker Ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):458–463. doi: 10.1111/bjd.12331
38. Raposo I, Carvalho C, Bettencourt A, et al. Psoriasis pharmacogenetics: HLA-Cw*06:02 as a marker of therapeutic response to Ustekinumab. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):528–530. doi: 10.1684/ejd.2017.3071
39. Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Cabaleiro T, et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2017;18(2):157–164. doi: 10.2217/pgs-2016-0122
40. Loft ND, Skov L, Iversen L, et al. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(3):494–500. doi: 10.1038/tpj.2017.31
41. Connell WT, Hong J, Liao W, et al. Genome-wide association study of ustekinumab response in psoriasis. *Front Immunol.* 2021;(12):815121. doi: 10.3389/fimmu.2021.815121
42. Morelli M, Galluzzo M, Madonna S, et al. HLA-Cw6 and other HLA-C alleles, as well as MICB-DT, DDX58, and TYK2 genetic variants associate with optimal response to anti-IL-17A treatment in patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(2):259–270. doi: 10.1080/14712598.2021.1862082
43. Karle A, Spindeldreher S, Kolbinger F. Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, shows low immunogenicity potential in human in vitro assays comparable to other marketed biotherapeutics with low clinical immunogenicity. *MAbs.* 2016;8(3):536–550. doi: 10.1080/19420862.2015.1136761
44. Papini M, Cusano F, Romanelli M, et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Results from extension phase of the SUPREME study. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):413–414. doi: 10.1111/bjd.18013

- 45.** Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;(5):5621. doi: 10.1038/ncomms6621
- 46.** Zhu H, Lou F, Yin Q, et al. RIG-I antiviral signaling drives interleukin-23 production and psoriasis-like skin disease. *EMBO Mol Med.* 2017;9(5):589–604. doi: 10.15252/emmm.201607027
- 47.** Ishizaki M, Akimoto T, Muromoto R, et al. Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo. *J Immunol.* 2011;187(1):181–189. doi: 10.4049/jimmunol.1003244
- 48.** Van Vugt L. Response to IL-17A inhibitors secukinumab and ixekizumab cannot be explained by genetic variation in the protein-coding and untranslated regions of the IL-17A gene: Results from a multicentre study of four European psoriasis cohorts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):112–118. doi: 10.1111/jdv.15787
- 49.** Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–1613. doi: 10.4049/jimmunol.1800013
- 50.** Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014;192(7):3111–3120. doi: 10.4049/jimmunol.1302313
- 51.** Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med.* 2015;7(269):269rv1. doi: 10.1126/scitranslmed.3010641
- 52.** Loras A, Gil-Barrachina M, Hernando B, et al. Association between several immune response-related genes and the effectiveness of biological treatments in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Exp Dermatol.* 2024;33(1):e15003. doi: 10.1111/exd.15003

ОБ АВТОРАХ

* **Шатохина Евгения Афанасьевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко,
д. 19, стр. 1А;
ORCID: 0000-0002-0238-6563;
eLibrary SPIN: 3827-0100;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Егошина Ирина Геннадьевна;
ORCID: 0000-0001-5313-0624;
e-mail: gratis72@mail.ru

Бридан-Ростовская Анна Сергеевна;
ORCID: 0009-0004-3764-4034;
e-mail: abridan@bk.ru

Круглова Лариса Сергеевна, д-р мед. наук, профессор,
ORCID: 0000-0002-5044-5265;
eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Шатохин Максим Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1285-7357;
eLibrary SPIN: 7344-9309;
e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Eugenia A. Shatokhina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 19/1A Marshala Timoshenko street, 121359 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-0238-6563;
eLibrary SPIN: 3827-0100;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Irina G. Egoshina;
ORCID: 0000-0001-5313-0624;
e-mail: gratis72@mail.ru

Anna S. Bridan-Rostovskaya;
ORCID: 0009-0004-3764-4034;
e-mail: abridan@bk.ru

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-5044-5265;
eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Maksim N. Shatokhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-1285-7357;
eLibrary SPIN: 7344-9309;
e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author