

УДК 616.517-092:577.112.6:575.2:612.017.11

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ TOLL-РЕЦЕПТОРОВ 4 И 9 ТИПОВ

**Петрова Е.А., Охлопков В.А.**

*ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск, e-mail: petrova012@bk.ru*

Получены данные о распространенности полиморфных вариантов генов TLR4 (С6898А) и TLR9 (А2848G), частоте аллелей и встречаемости генотипов у больных вульгарным псориазом. Исследованы ассоциации полиморфных участков 6898С/А в гене TLR4 и 2848G/А в гене TLR9 с клиническими и анамнестическими признаками у пациентов с вульгарным псориазом, установлена их связь с формированием особенностей клинической картины заболевания. Установлены наиболее информативные анамнестические и клинические данные у пациентов с различными вариантами генов TLR4 (С6898А) и TLR9 (А2848G). Предложен комплекс дополнительных прогностических клинико-генетических критериев оценки тяжести вульгарного псориаза, в т.ч. наличие генотипа G/G TLR9 (А2848G), наличие генотипа С/А TLR4 (С6898А), наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы, форма псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв. Обоснованы подходы к вероятностной оценке клинически значимой информации о пациенте для оценки риска частого рецидивирования и прогнозирования эффекта от назначаемого лечения, базирующиеся на байесовской оценке информативности анамнестических данных, клинических симптомов и признаков и данных генотипирования.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, toll-рецепторы 4 и 9 типов (TLR-4, TLR-9), псориаз, распространенность полиморфных аллелей, информативность симптомов, прогноз, рецидивирование, эффективность терапии

## CLINICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS OF PSORIASIS VULGARIS IN PATIENTS WITH GENE POLYMORPHISM TOLL-RECEPTOR 4 AND 9 TYPES

**Petrova E.A., Ochlopkov V.A.**

*Omsk state medical academy, Omsk, e-mail: petrova012@bk.ru*

The data on the prevalence of polymorphisms of genes TLR4 (S6898A) and TLR9 (A2848G), the frequency of alleles and genotypes in patients with psoriasis vulgaris. Investigated the association of polymorphic sites 6898S/A in the TLR4 gene and 2848G/A in the gene for TLR9 with clinical symptoms and a history of patients with psoriasis vulgaris, their connection with the formation of the clinical features of the disease. Installed the most informative medical history and clinical data from patients with different types of genes TLR4 (S6898A) and TLR9 (A2848G). A set of additional prognostic clinical and genetic criteria for assessing the severity of psoriasis vulgaris, including the presence of the genotype G/G TLR9 (A2848G), the presence of genotype C/A TLR4 (S6898A), presence of comorbidities of allergic nature, a form of psoriasis, mainly affecting the palms and soles. Based approach to probabilistic assessment of clinically relevant patient information to assess the risk of frequent recurrence and prediction of the effect of treatment is prescribed based on Bayesian estimation informative anamnesis, clinical symptoms and signs, and genotyping data.

**Keywords:** gene polymorphism, toll-receptor 4 and 9 types (TLR-4, TLR-9), psoriasis, the incidence of polymorphic alleles, information content of symptoms, prognosis, recurrence, the efficacy of therapy

Несмотря на многочисленные исследования, многие аспекты этиологии и патогенеза псориаза до сих пор остаются невыясненными [7]. В течение последних 10–15 лет наблюдается рост заболеваемости этим дерматозом, «омоложение» контингента больных, учащение случаев тяжелых форм, нередко приводящих к инвалидизации [6].

Псориаз – пример мультифакториального заболевания, формирование его клинической картины и течение определяется влиянием большого числа генетических и внешне-средовых факторов, причем генетические факторы доминируют над средовыми, играя значительную роль в развитии заболевания [1, 8]. Идентификация полиморфных участков генотипа, повышающих риск развития заболевания (SNP), с применением молекулярно-генетических методов исследования является актуальной задачей

мировой практики научных исследований. Особое внимание в последнее время привлекает семейство Toll-подобных рецепторов (TLRs), играющее центральную роль в системе иммунной защиты кожи [9]. Роль полиморфизма TLR4 (С6898А) и TLR9 (А2848G) в формировании данных анамнеза, клинической картины и прогнозирования течения псориазической болезни у пациентов является недостаточно изученной.

В условиях неоднозначности, различной диагностической ценности и информативности анамнестических, клинических и генетических признаков многократно возрастает роль вероятностных методов оценки клинических данных, необходимость разработки которых определила актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования** – оценка влияния полиморфизма генов TLR4 (С6898А) и TLR9

(A2848G) на формирование клинической картины, течение и прогноз у пациентов с вульгарным псориазом для повышения эффективности терапии и снижения частоты рецидивов.

### Материалы и методы исследования

Набор клинического материала проводился на кафедре дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии (ОмГМА) и в дерматологическом отделении Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Генетические исследования проводились на кафедре патологической анатомии и на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА.

Наблюдалось 425 неродственных пациентов (335 мужчин и 90 женщин) в возрасте 18–80 лет (медиана возраста 46,0 [29,0–55,0] лет) с различными клиническими вариантами вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии на момент включения и в стационарной и регрессирующей стадиях в процессе исследования. Все больные прошли стационарное лечение. В историях болезни пациентов отражалось множество факторов, имеющих значение в течении псориаза: начало и последующая динамика заболевания, предполагаемые причины его возникновения, условия труда и быта, наследственность, перенесенные заболевания, состояние здоровья в момент обращения и во время лечения, результаты общеклинических и параклинических исследований.

Протокол исследования был одобрен локальным научным этическим комитетом ОмГМА.

Клинически значимые результаты оценивались по индексу PASI до лечения и после лечения (на 21 день). Результаты терапии оценивались по степени очищения кожи от псориазических высыпаний (PASI) и средней длительности лечения.

За клиническое выздоровление принималось полное очищение кожного покрова от псориазических высыпаний. На месте патологических очагов оставалась гипер- или гипопигментация. Значительное улучшение регистрировалось в случаях, когда псориазические очаги значительно уменьшались в размерах, фрагментировались на мелкие плоские папулы, в том числе в области дежурных участков. За улучшение принимались результаты, когда удавалось лишь остановить прогрессирование псориазического процесса, добиться прекращения патологического шелушения и некоторого уменьшения очагов поражения. Лечение считалось безрезультатным в том случае, если больные выписывались в прогрессирующей или стационарной стадии псориазического процесса, причем площадь очагов поражения оставалась прежней.

Критерии исключения: развитие побочных эффектов на получаемую терапию, нарушение режима лечения, алкоголизм, наркомания, прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания.

Анализ клинико-анамнестических данных проводился с формированием групп «случай – контроль» по следующим признакам:

- наличие/отсутствие частого (более 2 раз в год) рецидивирования псориазического процесса;
- наличие/отсутствие значительного улучшения после лечения;
- тип псориаза (первый, «ранний»/второй, «поздний») [5];
- этническая принадлежность (русские/казахи);
- пол (мужчины/женщины);

- с проявлениями/без проявлений псориазической артропатии;

- со склонностью/без склонности к экссудации псориазических элементов;

- наличием псориаза у родственников/без такового; Оценивался также дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) [3].

Полиморфизм генов исследован методом ПЦР с использованием диагностических наборов НПФ «Литех» (Россия). Определялись 2 генетических полиморфизма: TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G). Выделение ДНК осуществляли с помощью системы «ДНК-экспресс кровь» (НПФ «Литех», Россия).

Методы статистической обработки данных. Описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Накопление, корректировка, систематизация и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах «Excel». Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6.

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью критерия Левене.

Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее выборочное.  $SD$  – стандартное отклонение. В случае наличия распределения значений в ряду отличного от нормального, указывалась также медиана ( $P_{50}$ ), 25-й процентиль ( $P_{25}$ ) и 75-й процентиль ( $P_{75}$ ). Для экстенсивных показателей (распространенность аллеля или генотипа), выражаемых в процентах, указывалась стандартная ошибка показателя.

В исследовании применялись анализ таблиц сопряженности, корреляционный и дисперсионный анализ. Также оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I–статистика), рассматриваемой как непараметрический дисперсионный анализ [2]. Информативность диагностических признаков и субъективные меры вероятности оценивали при помощи теоремы Байеса [4].

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05.

Распределение наблюдаемых частот аллелей и генотипов исследуемых генов оценивалось на предмет соответствия закону Харди–Вайнберга при помощи онлайн-калькулятора, доступного по электронному адресу: <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам простого описательно-го исследования клинико-анамнестических признаков группы исследования установлено, что первый тип псориаза («ранний») встречался у  $76,9 \pm 2,0\%$  пациентов, второй – у  $23,1 \pm 2,0\%$ . По этнической принадлежности  $83,5 \pm 1,8\%$  являлись русскими,  $16,5\%$  – казахами. Мужчины составили  $78,8 \pm 2,0\%$ , псориазическая артропатия выявлена у  $28,0 \pm 2,2\%$ , склонность к экссудации псориазических элементов – у  $6,1 \pm 1,2\%$ . Псориаз у родственников отмечали  $30,6 \pm 2,2\%$  обследованных, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы имелись у  $15,1 \pm 1,7\%$ ,

инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые) – у  $14,6 \pm 1,7\%$ , болезни эндокринной системы – у  $12,7 \pm 1,6\%$ , аллергические заболевания (поллинозы, бронхиальная астма и др.) – у  $1,9 \pm 0,7\%$ . Курение отметили  $52,0 \pm 2,4\%$  пациентов.

Псориазический процесс рецидивировал чаще, чем 2 раза в год у  $15,1 \pm 1,7\%$ ,

у  $15,5 \pm 1,8\%$  площадь поражения кожных покровов превысила 50%. После окончания курса лечения отсутствие выраженного улучшения отмечено у  $64,7 \pm 2,3\%$  пациентов.

В описательном сравнительном исследовании сравнения с контролем установлены следующие статистически значимые различия (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые показатели пациентов в группах сравнения

Показатель	Группа 1			Группа 2			Стат. значимость различий		
	P25	P50	P75	P25	P50	P75	U	Z	p
Группа 1 – рецидивы более 2 раз в год ( $n = 64$ ), группа 2 – без частого рецидивирования ( $n = 361$ )									
PASI 1-е сутки	11,5	20,9	27,2	16,5	22,4	28,4	10480,0	-1,2	0,2365
PASI 21-е сутки	3,0	5,1	8,6	4,4	6,8	9,6	9160,0	-2,6	0,0083
Возраст	23,5	35,5	53,0	31,0	47,0	56,0	8778,0	-3,1	0,0022
Стаж заболевания	0,0	4,0	15,5	6,0	12,0	24,0	7090,0	-4,9	0,0000
ДИКЖ	5,0	8,5	13,5	8,0	11,0	14,0	9064,0	-2,7	0,0060
Группа 1 – слабое клиническое улучшение после лечения ( $n = 275$ ), группа 2 – выраженное клиническое улучшение после лечения ( $n = 150$ )									
PASI 1-е сутки	15,4	22,9	29,0	14,2	21,4	26,4	18402,0	1,8	0,0662
PASI 21-е сутки	5,9	9,0	10,9	3,0	4,4	6,0	7466,0	10,9	0,0000
Динамика PASI%	57,0	63,0	67,0	76,0	77,0	81,0	0,0	-17,0	0,0000
Возраст начала заболевания	18,0	26,0	39,0	16,0	22,0	35,0	17561,0	2,5	0,0113
Возраст	31,0	50,0	57,0	23,0	40,0	52,0	15282,0	4,4	0,0000
Стаж заболевания	5,0	12,0	25,0	4,0	10,0	19,0	17926,0	2,2	0,0257
ДИКЖ	8,0	12,0	14,0	6,0	10,0	13,0	16966,0	3,0	0,0025
Группа 1 – тип псориаза 1 ( $n = 327$ ), группа 2 – тип псориаза 2 ( $n = 98$ )									
Возраст начала заболевания	16,0	21,0	28,0	44,0	50,0	54,0	0,0	-15,0	0,0000
Возраст	25,0	36,0	52,0	52,0	55,0	62,0	5180,0	-10,2	0,0000
Стаж заболевания	6,0	15,0	25,0	2,0	5,0	10,0	8614,0	6,9	0,0000
Группа 1 – этническая группа русские ( $n = 355$ ), группа 2 – этническая группа казахи ( $n = 70$ )									
Возраст начала заболевания	18,0	25,0	39,0	14,0	22,0	34,0	10372,0	2,2	0,0288
Группа 1 – мужчины ( $n = 335$ ), группа 2 – женщины ( $n = 90$ )									
PASI 1-е сутки	17,4	23,0	30,0	9,5	14,7	23,7	8836,0	6,0	0,0000
PASI 21-е сутки	5,0	7,4	10,2	2,7	3,6	6,3	6922,0	7,9	0,0000
Динамика PASI%	59,0	66,0	76,0	60,0	75,0	81,0	10850,0	-4,1	0,0000
Возраст	30,0	47,0	56,0	26,0	42,0	52,0	12628,0	2,4	0,0180
Стаж заболевания	5,0	12,0	24,0	2,0	8,0	19,0	11567,0	3,4	0,0007
Группа 1 – с псориазической артропатией ( $n = 119$ ), группа 2 – без псориазической артропатии ( $n = 306$ )									
PASI 1-е сутки	14,0	24,1	35,0	15,0	21,6	25,9	14418,0	3,3	0,0009
PASI 21-е сутки	4,2	6,8	11,8	4,2	6,2	9,2	15778,0	2,1	0,0326
Возраст начала заболев-я	20,0	29,0	43,0	17,0	23,0	36,0	15132,0	2,7	0,0068
Возраст	48,0	54,0	59,0	25,0	37,0	52,0	9458,0	7,7	0,0000
Стаж заболевания	11,0	20,0	31,0	3,0	9,0	18,0	10074,0	7,2	0,0000
ДИКЖ	8,0	13,0	15,0	7,0	11,0	13,0	12991,0	4,6	0,0000
Группа 1 – со склонностью к экссудации ( $n = 26$ ), группа 2 – без склонности к экссудации ( $n = 399$ )									
PASI 1-е сутки	24,9	28,8	36,0	14,7	22,0	27,0	2850,0	3,9	0,0001
PASI 21-е сутки	6,0	10,0	10,4	4,1	6,5	9,5	3368,0	3,0	0,0027
ДИКЖ	5,0	9,0	12,0	7,0	11,0	14,0	3642,0	-2,5	0,0109
Группа 1 – наличие псориаза у родственников ( $n = 295$ ), группа 2 – нет псориаза у родственников ( $n = 130$ )									
Возраст начала заболевания	18,0	28,0	44,0	14,0	20,0	27,0	12562,0	-5,7	0,0000
Стаж	3,0	11,0	20,0	7,0	16,0	25,0	15448,0	3,2	0,0014

С применением метода логистической регрессии предложено уравнение для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса по приведенным в табл. 2 признакам ( $X^2 = 17,28$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,0017$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Параметры уравнения логистической регрессии для прогнозирования частого рецидивирования псориатического процесса

A	B1	B2
-0,579615	-0,285832	1,743999
	B3	B4
	0,151119	-0,030258

Условные обозначения: А – свободный член уравнения, В1 – наличие псориаза у родственников: 1 – нет, 2 – есть; В2 – наличие сопутствующих аллергических заболеваний: 1 – имеются, 0 – отсутствуют; В3 – площадь поражения кожных покровов: 1 – менее 10%, 2 – 10–29%, 3 – 30–49%, 4 – 50–69%, 5 – 70–89%, 6 – 90–100%; В4 – возраст, годы.

Установлена следующая распространенность полиморфных аллелей генов TLRs – рецепторов у больных вульгарным псориазом в Омском регионе: TLR4 (С6898А), аллель С  $89,2 \pm 1,1\%$ , аллель А  $10,8 \pm 1,1\%$ ; TLR9 (А2848G), аллель А  $57,1 \pm 1,7\%$ , аллель G  $42,9 \pm 1,7\%$ . Структура пациентов с псориазом по генотипам была следующей: TLR4 (С6898А), С/С  $78,8 \pm 2,0\%$ , С/А –  $20,7 \pm 2,0\%$ , А/А  $0,5 \pm 0,3\%$ ; TLR9 (А2848G) А/А  $24,5 \pm 2,1\%$ , А/Г  $65,2 \pm 2,3\%$ , G/G  $10,4 \pm 1,5\%$ .

У пациентов с псориазом установлены ассоциативные связи наличия мутантного аллеля А гена TLR4 6898С/А с этнической принадлежностью к казахской нации, наличием каплевидной формы псориаза, наличием псориаза у близких родственников пациента, наличием сопутствующих инфекционных заболеваний, низкими показателями дерматологического индекса качества жизни, частым рецидивированием патологического процесса.

У пациентов с псориазом установлены ассоциативные связи наличия мутантного аллеля G гена TLR9 (А2848G) с этнической принадлежностью к казахской нации, мужским полом; наличием склонности к экссудации псориатических элементов; снижением эффективности проводимой терапии; большей площадью поражения кожи; большим показателем PASI до начала лечения; меньшей динамикой снижения PASI в период лечения.

Оценка влияния полиморфизмов генов TLR4 (С6898А) и TLR9 (А2848G) на формирование клинической картины у больных псориазом показала, что наличие аллеля А гена TLR4 ассоциировано с более частым рецидивированием псориатического процесса, а наличие аллеля G гена TLR9 связано с риском снижения эффективности традиционной терапии, что необходимо учитывать в клинической практике.

Для объективизации прогнозирования течения псориатического процесса, выявления риска частого рецидивирования, риска снижения эффективности традиционной терапии целесообразно рассчитывать субъективные меры вероятностей, шансы и отношения правдоподобия для клинических симптомов и признаков у пациентов с вульгарным псориазом.

Для прогнозирования частого рецидивирования (более 2 в год) псориатического процесса наиболее информативными признаками являются (в порядке убывания величины отношения правдоподобия): наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы (бронхиальная астма, поллинозы и др.); давность заболевания более 10 лет; форма псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв; распространенность псориатического процесса; наличие генотипа С/А TLR4 (С6898А); каплевидный псориаз; ДИКЖ менее 10 баллов; наличие генотипа А/А TLR9 (А2848G); площадь поражения кожи 30 и более%; возраст начала заболевания до 30 лет; наличие генотипа А/Г TLR9 (А2848G).

Для прогнозирования риска снижения эффективности традиционной терапии наиболее информативными признаками являются: наличие генотипа G/G TLR9 (А2848G); псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв; сопутствующие заболевания аллергической природы (БА, поллинозы и др.); мужской пол; PASI в первые сутки 20 и более; наличие склонности к экссудации псориатических элементов; этническая принадлежность казах, наличие генотипа А/А TLR4 (С6898А); наличие псориаза у родственников.

Разработанный алгоритм расчета вероятности частого рецидивирования, риска, снижения эффективности традиционной терапии позволяет на основе вычисления информативности симптомов и признаков определять прогноз течения заболевания еще на этапе назначения лечения, помогая тем самым принять обоснованные решения по расширению или изменению терапии. При формировании прогноза течения вульгарного псориаза существенными являются результаты генотипирования TLR4 (С6898А) и TLR9 (А2848G).

Полученные результаты исследований позволили сформулировать следующие рекомендации:

1. При первичном обращении пациента с вульгарным псориазом для уточнения прогноза течения заболевания и предупреждения снижения эффективности лечения рекомендуется использовать генотипирование TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G).

2. Реализовать алгоритм оценки риска частого рецидивирования и снижения эффективности традиционной терапии в виде компьютерной программы для применения в рутинной практике в условиях поликлинического приема и в случае госпитализации пациента.

3. Пациентам с наличием неблагоприятных клинико-анамнестических и генетических факторов рекомендуется противорецидивное лечение и включение в программу курсового лечения методов дополнительно патогенетического воздействия на псориазический процесс.

#### Выводы

1. У пациентов с вульгарным псориазом в Омском регионе превалировала аллель С гена TLR4 (C6898A) (у  $89,2 \pm 1,1\%$  пациентов), аллель А гена TLR9 (A2848G) (у  $57,1 \pm 1,7\%$ ), при этом в структуре пациентов наиболее часто выявлялись генотип C/C TLR4 (C6898A) и генотип A/G TLR9 (A2848G). Вклад полиморфных вариантов генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G) в формирование клинической симптоматики оценивался в 1–4% в сравнении с другими клинически значимыми признаками.

2. Наличие аллеля А гена TLR4 6898C/A у пациентов с псориазом было ассоциировано с этнической принадлежностью к казахской нации, наличием каплевидной формы псориаза, наличием псориаза у близких родственников пациента, наличием сопутствующих инфекционных заболеваний, низкими показателями дерматологического индекса качества жизни, частым рецидивированием патологического процесса, в то время как наличие аллеля G гена TLR9 (A2848G) было ассоциировано с наличием склонности к экссудации псориазических элементов; большим показателем PASI до начала лечения; меньшей динамикой его снижения в период лечения.

3. Разработанный алгоритм расчета вероятности частого рецидивирования, снижения эффективности традиционной терапии учитывает данные генотипирования и позволяет на основе вычисления информативности симптомов и признаков определять прогноз течения заболевания еще на этапе назначения лечения, облегчая тем самым принятие обоснованных решений по расширению или изменению терапии.

#### Список литературы

1. Галимова Э.С. Молекулярно-генетические основы предрасположенности к псориазу / Э.С. Галимова, В.Л. Ахметова, Э.К. Хуснутдинова // Генетика. – 2008. – Т. 44. – № 5. – С. 594–605.
2. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика, 1976. – 537 с.
3. Кочергин Н.Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 11–15.
4. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. – М.: Мир, 1971. – 282 с.
5. Пирузян А.Л. Молекулярная генетика псориаза / А.Л. Пирузян, Р.М. Абдеев // Вестник РАМН. – 2006. – № 3. – С. 33–43.
6. Псориаз и псориазический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадюкин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин // КМК. – 2007. – 332 с.
7. Хобейш М.М. Псориаз и качество жизни // Медицинский вестник. – 2006. – № 38. – С. 12–13.
8. Bowcock, A.M. The Genetics of Psoriasis and Autoimmunity. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 6: 93–122, 2005.
9. Connolly DJ, O'Neill LA. New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics // *Curr Opin Pharmacol.* – 2012, Jun 28. [Epub ahead of print]

#### References

1. Galimova Je.S. Molekularno-geneticheskie osnovy predraspolozhennosti k psoriazu (Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis) / Je.S. Galimova, V.L. Ahmetova, Je.K. Husnutdinova // *Genetika.* 2008. T. 44. no. 5. pp. 594–605.
2. Zaks, L. Statisticheskoe ocenivanie (Statistical estimation) / L. Zaks // M.: Statistika. 1976. 537 p.
3. Kochergin N.G. Dermatologicheskoe kachestvo zhizni kak psichosomaticheskij simptom dermatozov (Dermatology quality of life as a psychosomatic symptom of dermatosis) / N.G. Kochergin, L.M. Smirnova // *Ros. zhurn. kozhnyh i venericheskikh boleznej* (Russian Journal of Skin and Venereal Diseases). 2006. no. 4. pp. 11–15.
4. Lasted L. Vvedenie v problemu prinjatija reshenij v medicine (Introduction to the problem of decision-making in medicine). M.: Mir, 1971. 282 p.
5. Piruzjan A.L. Molekularnaja genetika psoriaza (Molecular genetics of psoriasis) / A.L. Piruzjan, R.M. Abdeev // *Vestnik RAMN* (Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences). 2006. no. 3. pp. 33–43.
6. Psoriaz i psoriaticeskij artrit (Psoriasis and psoriatic arthritis) / V.A. Molochkov, V.V. Badokin, V.I. Al'banova, V.A. Volnuhin // *KMK*, 2007. 332 p.
7. Hobejsh M.M. Psoriaz i kachestvo zhizni (Psoriasis and quality of life) // *Medicinskij vestnik.* 2006. no. 38. pp. 12–13.
8. Bowcock A.M. The Genetics of Psoriasis and Autoimmunity. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 6: 93–122, 2005.
9. Connolly D.J., O'Neill L.A. New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics // *Curr Opin Pharmacol.* 2012, Jun 28. [Epub ahead of print].

#### Рецензенты:

Новиков Ю.А., д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омской государственной медицинской академии, г. Омск;

Ливзан М.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней Омской государственной медицинской академии, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 07.08.2013.