



doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-1-190-205

ТРАСКРИПТОМНЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛЫМ ПСОРИАЗОМ

Н.Д. ЗДЗИТОВЕЦКАЯ¹, Т.Г. РУКША¹, Ю.В. КАРАЧЁВА¹, В.О. КОБАНЕНКО¹, Е.И. БОНДАР^{2,3}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

² Лаборатория геномных исследований и биотехнологии, Красноярский научный центр СО РАН, Красноярск, Российская Федерация

³ Институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет, Красноярск, Российская Федерация

В настоящее время в практике врачей-дерматовенерологов всё чаще встречаются пациенты с тяжёлыми формами псориаза, резистентными к терапии метотрексатом.

Цель исследования: выявить дифференциально экспрессируемые гены у больных псориазом с развившейся резистентностью к метотрексату с помощью транскриптомного профилирования кожи в зависимости от эффективности терапии метотрексатом.

Материал и методы: в исследование были включены 6 пациентов с распространённым вульгарным псориазом, получавшие терапию метотрексатом в дозе от 7,5 мг до 25 мг в неделю в сочетании с приёмом фолиевой кислоты в дозе 5 мг в неделю. Пациенты были распределены на 2 группы: достигшие положительного клинического эффекта и не достигшие его в течение 6 месяцев. Контрольную группу составили пациенты с распространённым вульгарным псориазом, не получавшие метотрексат. У всех пациентов было проведено иссечение биоптатов кожи из патологического очага. Биопсийный материал был помещён в РНК-стабилизирующий раствор, затем из биоптатов была экстрагирована тотальная РНК.

Результаты: благодаря проведённому генетическому исследованию, удалось выявить некоторые предпосылки возникновения хронических воспалительных заболеваний, а также развитию лекарственной устойчивости.

Заключение: изучение индивидуального генетического профиля больных тяжёлым псориазом может быть применено для формирования новых персонализированных подходов в терапии.

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, транскриптомный профиль, резистентность, тотальная РНК.

Для цитирования: Здзитовецкая НД, Рукша ТГ, Карачёва ЮВ, Кобаненко ВО, Бондар ЕИ. Транскриптомный профиль больных тяжёлым псориазом. *Вестник Авиценны*. 2026;28(1):190-205. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-1-190-205>

THE TRANSCRIPTOME PROFILE OF PATIENTS WITH SEVERE PSORIASIS

N.D. ZDZITOVETSKAYA¹, T.G. RUKSHA¹, YU.V. KARACHYOVA¹, V.O. KOBANENKO¹, E.I. BONDAR^{2,3}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Laboratory of Genomic Research and Biotechnology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ School of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

In current dermatological practice, there is an increasing prevalence of patients with severe psoriasis who are resistant to methotrexate (MTX) therapy.

Objective: This study aimed to identify differentially expressed genes in the skin of psoriasis patients with MTX resistance using transcriptome profiling to evaluate the molecular basis of treatment efficacy.

Methods: The study included 6 patients with widespread psoriasis vulgaris receiving MTX (7.5-25 mg/week) combined with folic acid (5 mg/week). Patients were categorized into two groups based on their 6-month clinical response: responders and non-responders. A control group consisted of patients with widespread psoriasis who were MTX-naïve. Skin biopsies were collected from lesional skin, preserved in RNA-stabilizing solution, and processed for total RNA extraction.

Results: Genetic analysis identified key molecular markers associated with chronic inflammatory disease progression and the development of drug resistance.

Conclusion: Individual transcriptomic profiling in patients with severe psoriasis may facilitate the development of personalized therapeutic approaches.

Keywords: Psoriasis, methotrexate, transcriptome profile, resistance, total RNA.

For citation: Zdzitovetskaya ND, Ruksha TG, Karachyova YuV, Kobanenko VO, Bondar EI. Traskriptomnyy profil' bol'nykh tyazhyolym psoriazom [The transcriptome profile of patients with severe psoriasis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(1):190-205. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-1-190-205>

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание аутоиммунной природы, поражающее кожу и органы опорно-двигательного аппарата. В настоящее время псориаз по распространённости занимает лидирующую позицию среди всех кожных заболеваний. Кроме того, за последние годы наблюдается рост тяжёлых форм псориаза, нередко приводящий к стойкой утрате трудоспособности [1].

Псориаз рассматривается как заболевание мультифакторной природы. Наибольшее значение отводят генетической предрасположенности, а именно наличию хромосомных локусов PSORS (psoriasis susceptibility), которые считаются маркерами повышенного риска развития заболевания. Ключевым патогенетическим механизмом считается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Под воздействием провоцирующих факторов (психозомоциональное перенапряжение, острые и хронические инфекции, приём лекарственных препаратов) происходит активация иммунопатологических реакций с презентацией антигена дендритными антигенпродуцирующими клетками, в результате чего активированные Т-клетки высвобождают ИЛ-12 и ИЛ-23, что приводит к пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов на Т-хелперы 1 и 17 (Th-1 и Th-17). Эти субпопуляции Т-лимфоцитов экспрессируют факторы, ответственные за синтез и выброс медиаторов воспаления в ткани, в случае псориаза – в кожу. Активный воспалительный процесс в коже приводит к усиленной пролиферации кератиноцитов. Из-за ускоренного и беспорядочного роста кератиноциты не успевают пройти естественный клеточный цикл, последним этапом которого является ороговение. Таким образом, запускается «порочный круг», так как не полностью ороговевшие клетки ещё сильнее стимулируют образование провоспалительных цитокинов и более активное воспаление [2].

Для лечения псориаза используются методы наружной противовоспалительной терапии, представленной сочетанием топических глюкокортикостероидов и кератолитических средств. Однако, в отношении тяжёлых форм псориаза, к которым относятся пустулёзные формы (генерализованный псориаз Цумбуша, ладонно-подошвенный псориаз Барбера и акродерматит стойкий гнойный Аллопо), псориаз эритродермия, псориаз артрита и распространённый вульгарный псориаз с индексом PASI >20, наружной терапии недостаточно, и возникает необходимость в системной терапии, включающей антиметаболиты, цитостатики, ароматические ретиноиды и методы таргетной генно-инженерной биологической терапии [3].

В современной терапии псориаза основным средством считается метотрексат. Это антиметаболит фолиевой кислоты, демонстрирующий заметные противовоспалительные и антинеопластические свойства. Его противовоспалительный эффект реализуется посредством стимуляции запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) неконтролируемо делящихся клеток – Т-лимфоцитов и фибробластов, а также путём снижения выработки провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), и одновременного повышения синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Противовоспалительное действие достигается путём подавления роста клеток и вызвано замедлением синтеза и восстановления ДНК, а также блокированием клеточного деления в S-фазе. Метотрексат особенно эффективен в тканях, характеризующихся высокой скоростью деления, включая эпидермис, что определяет его широкое применение в лечении псориаза¹.

1 Метотрексат. Инструкция по применению [Methotrexate. Instructions for use]. (In Russian)

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic, inflammatory, autoimmune disease that affects the skin and the musculoskeletal system. Currently, it is among the most common skin diseases worldwide. Furthermore, recent years have seen an increase in severe forms of psoriasis, which frequently lead to permanent disability [1].

Psoriasis is considered a multifactorial disease. Significant importance is attributed to genetic predisposition, specifically the presence of PSORS (psoriasis susceptibility) loci, which serve as markers for increased disease risk. The key pathogenetic mechanism is an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines. Under the influence of triggering factors (e.g., psychoemotional stress, acute or chronic infections, and certain medications), immunopathological reactions are activated. Dendritic antigen-presenting cells initiate this process, causing activated T cells to release IL-12 and IL-23. This cytokine release leads to the proliferation and differentiation of T lymphocytes into Th1 and Th17 subsets. These subpopulations express factors that synthesize and release inflammatory mediators into the skin. This active inflammatory process triggers the hyperproliferation of keratinocytes. Due to accelerated, disordered growth, keratinocytes fail to complete the natural cell cycle and undergo proper keratinization. This sequence of events initiates a "vicious cycle", in which immature cells further stimulate pro-inflammatory cytokine production and exacerbate inflammation [2].

Mild psoriasis is managed with topical anti-inflammatory therapy, typically a combination of glucocorticosteroids and keratolytic agents. However, external therapy is insufficient for severe forms – such as pustular psoriasis (Zumbusch, Barber, and Hallopeau types), psoriatic erythroderma, psoriatic arthritis, and widespread psoriasis vulgaris (PASI >20). These cases require systemic therapy, including antimetabolites, cytostatics, aromatic retinoids, and targeted biologic agents [3].

Methotrexate (MTX) remains a primary treatment in modern psoriasis therapy. As a folic acid antimetabolite, it exhibits significant anti-inflammatory and antineoplastic properties. Its anti-inflammatory effect is mediated by inducing apoptosis in rapidly dividing T lymphocytes and fibroblasts and by reducing the production of pro-inflammatory cytokines (such as IL-1 and TNF- α) while increasing anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10). Its antitumor effect is achieved by inhibiting DNA synthesis and repair, effectively blocking cell division in the S-phase. MTX is particularly effective in hyperproliferative tissues, such as the epidermis, which explains its widespread use in psoriasis¹.

Unfortunately, there is a steady increase in the number of patients who do not respond to MTX. The mechanisms underlying MTX resistance are diverse and typically involve metabolic or genetic alterations in target cells: impaired transmembrane transport; decreased polyglutamation; overexpression of target enzymes; mutations or polymorphisms in genes encoding those enzymes; and other mutations that confer tissue resistance [4].

Transcriptome studies are essential for understanding these resistance mechanisms. The transcriptome represents the total set of all RNA transcripts produced by the genome at a specific time. The advantage of transcriptomic research is its focus on gene expression, allowing for the identification of intracellular signaling cascades activated during pathological changes [5].

1 Metotrexat. Instruksiya po primeniyu [Methotrexate. Instructions for use]. (In Russian)

К сожалению, в последние годы наблюдается неуклонный рост пациентов, не отвечающих на терапию метотрексатом. Механизмы развития резистентности к метотрексату могут быть разнообразны, и, зачастую, обусловлены метаболическими или генетическими изменениями в клетках-мишенях: нарушения в трансмембранной транспортировке препарата в клетку; сниженная полиглутамация метотрексата; гиперпродукция ферментов-мишеней метотрексата или мутации и полиморфизм генов, кодирующих ферменты-мишени, а также иные мутации, обуславливающие резистентность тканей к препарату [4].

Для изучения механизмов развития заболевания и формирования резистентности к тем или иным методам лечения большой интерес представляет изучение транскриптома. Транскриптом – это совокупность всех транскриптов РНК, продуцируемых геномом в определённый момент времени. Преимуществом исследования транскриптома является его акцент на изучение экспрессии генов и возможность идентификации внутриклеточных процессов и сигнальных каскадов, активируемых при развитии патологических изменений [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнить транскриптомное профилирование кожи больных псориазом в зависимости от эффективности терапии метотрексатом и выявить дифференциально экспрессируемые гены у больных псориазом с развившейся резистентностью к метотрексату.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор материала произведён на базе Красноярского краевого кожно-венерологического диспансера № 1. В исследование были включены 6 пациентов с распространённым вульгарным псориазом с индексом PASI >20, получавшие терапию метотрексатом в дозе от 7,5 мг до 25 мг в неделю в сочетании с приёмом фолиевой кислоты в дозе 5 мг в неделю. Курс лечения составлял от 3 до 12 месяцев. Пациенты были распределены на 2 группы: достигшие положительного клинического эффекта (n=3) и не достигшие его в течение 6 месяцев (n=3). Лечение считалось неэффективным на основании динамики PASI <25% (расчёт проводился по формуле:

$(\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения})/\text{PASI до лечения} \times 100\%$,

а также наличия рецидива заболевания на фоне проводимой терапии в течение 3 месяцев. Контрольную группу составили пациенты с распространённым вульгарным псориазом, не получавшие метотрексат.

Кроме этого, было проведено дополнительное исследование более расширенной выборки на основе открытых данных пациентов с псориазом, получавших метотрексат (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE85034>). Количество пациентов в первой группе (достигшие ответ на терапию на основании динамики PASI >25%) составило 11 человек, а во второй, у кого эффект от лечения достигнут не был, – 4 пациента.

У всех пациентов было проведено исследование биоптатов кожи из патологического очага. Биопсионный материал был помещён в РНК-стабилизирующий раствор IntactRNA («Евроген», Москва, Россия) для дальнейшего проведения молекулярно-генетического исследования. Тотальная РНК из биоптатов кожи, полученных от пациентов контрольной и исследуемой групп, была экстрагирована с использованием реагента TRIzol® (Qiagen, Hilden, Germany)

PURPOSE OF THE STUDY

This study aimed to profile the skin transcriptome in patients with psoriasis and to identify differentially expressed genes (DEGs) associated with MTX resistance.

METHODS

A sample collection was conducted at the Regional Skin and Venereal Disease Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russia. The study enrolled 6 patients with widespread psoriasis vulgaris (PASI >20) receiving MTX therapy (7.5-25 mg/week) combined with folic acid (5 mg/week). Treatment duration ranged from 3 to 12 months. Patients were divided into two groups: responders (n=3), who achieved a positive clinical effect within six months, and non-responders (n=3). Treatment failure was defined as the failure to achieve a PASI 25 response – defined as a <25% reduction from baseline PASI score or the occurrence of disease recurrence during three months of therapy. The percentage reduction was calculated as:

$(\text{Baseline PASI} - \text{Follow-up PASI})/\text{Baseline PASI} \times 100\%$.

The control group consisted of patients with widespread psoriasis vulgaris who were MTX-naïve.

To supplement the findings, an additional analysis was performed using a larger external dataset from the NCBI Gene Expression Omnibus (GEO Accession: GSE85034). This cohort included 11 responders (PASI improvement >25%) and 4 non-responders.

Skin biopsies were obtained from the affected lesional areas of all patients. Samples were immediately placed in IntactRNA stabilizing solution (Evrogen, Moscow, Russia). Total RNA was extracted using TRIzol® reagent and the RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). To prevent degradation, the RiboLock RNase inhibitor (Thermo Fisher Scientific, USA) was added. RNA quality was assessed using a Qsep 400 (BioOptic, New Taipei City, Taiwan) with the Cartridge Kit R1-O-4CH. RNA concentration was quantified using the Qubit RNA High Broad Range kit (Thermo Fisher Scientific, USA).

RNA library preparation and next-generation sequencing (NGS) were performed by Evrogen (Russia). Poly-A mRNA was enriched from 200 ng of total RNA using oligo-dT beads. mRNA molecules were fragmented and reverse-transcribed using random primers. Second-strand synthesis incorporated dUTP to maintain strand specificity. After end-repair and 3'-end polyadenylation, adapters were ligated. The uracil-labeled second strand was then cleaved using uracil DNA glycosylase, followed by PCR amplification (SimpliAmp™, Thermo Fisher Scientific, USA).

Final library quality was verified on the Qsep 400. Libraries were circularized and sequenced on the DNBSeg-G400 platform (BGI, Shenzhen, China) in 100-bp paired-end mode, generating at least 40 million reads per sample.

Raw data were filtered for adapters and low-quality sequences using SOAPnuke (BGI). Read quality was assessed via FastQC. DEGs were identified using a negative binomial distribution model in DESeq2. Contrasts were defined between “Before treatment”, “After treatment positive”, and “After treatment negative”. A threshold of $|\log_2 \text{fold change}| \geq 0.5$ was applied during hypothesis testing using the DESeq2 results function.

The Benjamini-Hochberg False Discovery Rate (FDR) was applied to correct for multiple testing. Genes with an adjusted p-value <0.05 and an absolute $\log_2 \text{fold change} \geq 0.5$ were consid-

и RNeasy Mini Kit (Quiagen, Hilden, Germany). К выделенной РНК добавлен ингибитор РНКазы RiboLock Thermo Fisher Scientific, USA). Качество всей выделенной РНК проверялось на приборе Qsep400 (BiOptic, New Taipei City, Taiwan) с использованием набора RNA Cartridge Kit R1-O-4CH (BiOptic, New Taipei City, Taiwan). Количество выделенной РНК измерялось с использованием набора Qubit RNA High Broad Range (Thermo Fisher Scientific, USA).

Подготовку библиотеки РНК и секвенирование нового поколения выполнила компания «Евроген» (Россия). Построение библиотеки РНК и процесс упорядочивания были выполнены в соответствии со следующими этапами. Для обогащения мРНК поли-А были использовали гранулы с олиго-Т-хвостами, к которым были добавлены 200 нг всей РНК. Молекулы мРНК были фрагментированы до небольших размеров, после чего эти фрагменты подверглись обратной транскрипции с использованием случайных праймеров (Шэньчжэнь, Китай). Вторая цепочка ДНК была синтезирована с использованием dUTP вместо dTTP. Полученная двухцепочечная кДНК была подвергнута концевой репарации концов и полиаденилированию 3'-конца (Шэньчжэнь, Китай), а затем к концам этих 3'-аденилированных фрагментов были лигированы адаптеры. После этого с помощью фермента урацил-ДНК-гликозилазы (UDG) было произведено расщепление меченной урацилом второй цепи и последующая ПЦР-амплификация (SimpliAmp™, Thermo Fisher Scientific, USA).

Контроль качества библиотеки проводился с использованием прибора Qsep400 (BiOptic, New Taipei City, Taiwan). Библиотеки были циклизированы, амплифицированы для создания наношариков и секвенированы на платформе DNBSec с использованием технологии DNBSec на приборе DNBSec G-400 (BGI, Shenzhen, China) в режиме парного секвенирования 100 п.н., генерируя не менее 40 миллионов данных на образец.

Данные с последовательностями-адаптерами или последовательностями низкого качества были отфильтрованы с использованием программного обеспечения SOAPnuke, разработанного BGI. Качество чтения оценивали с помощью FastQC (веб-сайт bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/). Дифференциально экспрессируемые гены были идентифицированы на основе отрицательного биномиального распределения с использованием DESeq2. Контрасты были установлены на «Before treatment», «After treatment positive» и «After treatment negative», а порог абсолютного значения кратного изменения $\log_2 \geq 0,5$ был внедрён в проверку гипотезы с помощью функции результатов из DESeq2.

Алгоритм Бенджамини-Хохберга (FDR) использовался для контроля частоты ошибок типа I при множественном тестировании, а гены со скорректированным значением $p < 0,05$ и абсолютным значением \log_2 кратного изменения $\geq 0,5$ считались дифференциально экспрессируемыми (DEG). Эти DEG в дальнейшем использовались для проведения анализа обогащения онтологии генов (GO) с использованием ShinyGO (веб-сайт doi.org/10.1093/bioinformatics/btz931) и определения межбелковых взаимодействий.

Этическое заявление. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, протокол № 26 от 16 ноября 2021 года. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие об участии в исследовании.

Статистическая обработка. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы FastQC (Babraham Bioinformatics). Экспрессия генов была представлена в виде медианы. Была проведена логистическая регрессия с тестом

ered significant DEGs. Functional enrichment was performed using Gene Ontology (GO) analysis via ShinyGO and protein-protein interaction mapping.

Ethical statement. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Krasnoyarsk State Medical University (Protocol No. 26, November 16, 2021). All participants provided written informed consent.

Statistical analysis of the obtained data was performed using the FastQC software (Babraham Bioinformatics). Gene expression was presented as the median. Logistic regression with the Wald test was conducted, along with correction using the Benjamini-Hochberg method. Values were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Bioinformatics analysis identified 15 DEGs in the responder group compared to the MTX-naïve control group (Table 1). Among these, seven genes were downregulated, and eight were upregulated. In addition to protein-coding genes, five pseudogenes or noncoding RNAs were identified: two with decreased expression (GPX1P1, RPS28P7) and three with increased expression (BAALC-AS2, LINC01181, MIR2117HG).

Transcriptome profiling identified significant downregulation of galectins 7 and 7B (LGALS7B and LGALS7), with expression levels reduced by 6.91-fold and 4.63-fold, respectively. Galectins are pro-apoptotic proteins that function intracellularly prior to Janus kinase activation and the release of cytochrome c. Their primary role is to mediate cell-cell and cell-extracellular matrix interactions, which are essential for normal control of cell growth.

The chemotactic factor CCL13 was downregulated by 2.39-fold. CCL13 regulates the migration of monocytes, lymphocytes, basophils, and eosinophils into inflammatory lesions. Additionally, CCL13's role in recruiting monocytes to the arterial wall makes it a potential pathogenic factor in atherosclerosis.

The BRD2 gene, a transcriptional regulator within the BET (bromodomain and extra-terminal domain) family, showed a 4.91-fold decrease in expression. This protein associates with transcription complexes and acetylated chromatin during mitosis, binding selectively to the acetylated lysine 12 residue of histone H4. Although mapped to the MHC class II region on chromosome 6p21.3, sequence analysis suggests it is primarily involved in chromatin remodeling and transcription regulation rather than the immune response [6].

Similarly, HLA-DMA expression was reduced 6.56-fold. This gene is well-established in the pathogenesis of psoriasis, playing a critical role in catalyzing the release of class II-associated invariant chain peptide (CLIP) from MHC class II molecules, thereby facilitating the binding of antigenic peptides [7].

In contrast, several genes were significantly upregulated in patients who achieved a positive clinical response. For instance, CNTN1 (contactin 1), an immunoglobulin superfamily member, showed increased expression. This GPI-anchored membrane protein facilitates cell adhesion and signaling between axons and myelinating glial cells in the peripheral nervous system. Multiple alternatively spliced transcript variants, encoding different isoforms, have been identified for this gene [8, 9].

The CEACAM6 gene, a member of the carcinoembryonic antigen family, was also upregulated. CEACAM6 is a cell-surface glycoprotein that mediates cell adhesion and serves as a clinical tumor marker. It also acts as an adhesion receptor for *E. coli* in

Вальда и коррекция по методу Бенджамини-Хохберга. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным проведённого биоинформативного анализа, в группе пациентов с достигнутым положительным эффектом в сравнении с группой пациентов, не получавших метотрексат, было выявлено 15 дифференциально экспрессируемых генов (табл. 1). Из них 7 генов характеризовались пониженной экспрессией, а 8 – повышенной. Помимо полноценных генов, экспрессировались 5 псевдогенов: 2 с пониженной экспрессией (GPX1P1, RPS28P7) и 3 – с повышенной (BAALC-AS2, LINC01181, MIR2117HG).

К числу дифференциально экспрессируемых генов относились галектины 7B и 7 (LGALS7B и LGALS7), уровни которых были снижены в 4,63 и 6,91 раз соответственно. Галектины представляют собой проапоптотические белки, которые действуют внутриклеточно перед активацией янус-киназы и высвобождением проапоптотического цитохрома C. Их основная функция – это участие во взаимодействиях «клетка-клетка» и «клетка-внеклеточный матрикс», необходимых для нормального контроля роста клеток.

Уровень хемотаксического фактора CCL13 был снижен в 2,39 раза. CCL13 участвуют в регуляции миграции моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в патологический очаг. Кроме того, CCL13 участвует в рекрутировании моноцитов в артериальную стенку, что является одним из патогенетических факторов развития атеросклероза.

Ген BRD2 по результатам транскриптомного профилирования был снижен в 4,91 раза. Этот ген кодирует регулятор транскрипции, принадлежащий к семейству белков BET (бромодомены и дополнительный терминальный домен). Этот белок связывается с транскрипционными комплексами и с ацетилированным хроматином во время митоза и избирательно связывается с ацетилированным остатком лизина-12 гистона H4 через два его бромодомена. Ген картируется в области класса II главного комплекса гистосовместимости (МНС) на хромосоме бр21.3, но сравнение последовательностей позволяет предположить, что белок не участвует в иммунном ответе. Его основная функция – связывание гиперацетилированного хроматина и регуляция транскрипции путём ремоделирования хроматина [6].

Еще один ген, уровень которого был понижен в 6,56 раз – HLA-DMA. Его роль в этиопатогенезе псориаза известна уже довольно давно. Данный ген играет решающую роль в катализе высвобождения пептида инвариантной цепи, ассоциированного с классом II (CLIP), из вновь синтезированных молекул МНС класса II, и освобождении сайта связывания пептида для приобретения антигенных пептидов [7].

Однако большая часть генов была на более высоком уровне, в сравнении с группой пациентов, достигших положительного ответа на терапию. Например, ген CNTN1 (контактин 1) кодирует белок, являющийся членом суперсемейства иммуноглобулинов – гликозилфосфатидилинозитол (GPI) – заякоренный мембранный белок нейронов, который действует как молекула клеточной адгезии. Основная функция этого белка – участие в формировании паранодальных аксо-глиальных соединений в миелинизированных периферических нервах и в передаче сигналов между аксонами и миелинизирующими глиальными клетками. Для этого гена обнаружено множество альтернативно сплайсированных вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы [8, 9].

Не менее интересен ген CEACAM6. Этот ген кодирует белок, который принадлежит к семейству карциноэмбриональных анти-

Crohn's disease and promotes tumor progression by regulating cell migration and endothelial invasion [10].

Relatedly, KLK14 (kallikrein-related peptidase 14), a serine protease, was identified. KLK14 is involved in keratinization and epithelial desquamation by cleaving desmoglein 1 (DSG1). In psoriasis, this process is vital for shedding superficial corneocytes.

ATP1A1, which encodes the alpha-1 subunit of the Na^+/K^+ transporting ATPase, showed a 2.5-fold increase. As a member of the P-type cation-transport ATPase family, this integral membrane protein maintains the electrochemical gradients of Na^+ and K^+ ions across the plasma membrane. These gradients are essential for osmoregulation, sodium-linked transport, and the electrical excitability of nerves and muscles [11].

KLK6 (kallikrein-related peptidase 6) increased 4.15-fold. This gene encodes a serine protease from the kallikrein subfamily that may cleave amyloid precursor protein and alpha-synuclein. Consequently, it is implicated in the pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases [12].

Equally noteworthy is KRT16 (keratin 16), which encodes a protein within the keratin family. Keratins are intermediate filament proteins that provide structural integrity to epithelial cells and are subdivided into cytokeratins and hair keratins. Mutations in this gene are associated with pachyonychia congenita type I, non-epidermolytic palmoplantar keratoderma, and unilateral palmoplantar verrucous nevus.

Another gene encoding a multifunctional epidermal matrix protein is RPTN (repetin). This protein is involved in the formation of keratinized cell membranes – including those of the epidermis – and reversibly binds calcium.

Furthermore, PLA2G4B (phospholipase A2 group IVB) was increased 4.73-fold. This gene encodes a member of the cytosolic phospholipase A2 family. These enzymes hydrolyze the sn-2 bond of phospholipids to release lysophospholipids and fatty acids. This specific enzyme can associate with mitochondria and early endosomes. Most tissues also express transcripts from the gene immediately upstream; some of these variants encode fusion proteins that combine the N-terminus and JmjC domain of the upstream gene with nearly the entire coding region of PLA2G4B, including its C2 and phospholipase domains [13-15].

In Group 2 (non-responders), only 6 genes were differentially expressed (Table 2).

In the non-responder group, LGALS7 was downregulated fivefold, consistent with the findings in the responder group. Additionally, BCHE (butyrylcholinesterase) levels were reduced by 2.6-fold. This gene encodes an enzyme critical for lipid metabolism and homeostasis.

The XIST (X-inactivation specific transcript) gene showed a significant 23.8-fold reduction in expression. XIST is a noncoding RNA expressed exclusively from the X-inactivation center. It is essential for initiating and propagating X-inactivation in female mammals, a process that ensures dosage equivalence between males and females by transcriptionally silencing one X chromosome [16, 17].

Three genes were upregulated relative to the control group: NPTX2 (neuronal pentraxin 2): Showed a 4.27-fold increase. It encodes a synaptic protein from the neuronal pentraxin family, which is structurally related to C-reactive protein.

MFAP (microfibril-associated protein 2): Expression increased 6.37-fold. As a major antigen of elastin-associated microfibrils, MFAP is linked to the etiology of inherited connective

Таблица 1 Дифференциально экспрессируемые гены у пациентов с вульгарным псориазом после терапии метотрексатом с положительным клиническим эффектом по данным полнотранскриптомного профилирования с помощью NGS

Table 1 Differentially expressed genes in psoriasis patients following successful methotrexate therapy, identified via whole-transcriptome sequencing (NGS)

Имя гена Gene name	Log2 Fold Change	p	FDR	Функция гена Gene function	Ассоциированные сигнальные пути (согласно аннотации Gene Ontology) Signaling pathways (Gene Ontology)
LGALS7B	↓4.63	<0.001	6.63E-26	Участвует во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-матрикс, необходимых для нормального контроля роста Cell-cell and cell-matrix interactions for growth control	Связывание углеводов Carbohydrate binding
LGALS7	↓6.91	<0.001	1.55E-42	Участвует во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-матрикс, необходимых для нормального контроля роста Cell-cell and cell-matrix interactions for growth control	Связывание углеводов Carbohydrate binding
CCL13	↓2.39	<0.001	0.046	Иммунорегуляция и воспаление; привлечение моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в очаг воспаления; привлечение моноцитов в артериальную стенку при атеросклерозе Immunoregulation; attraction of monocytes and lymphocytes, basophils, and eosinophils; attraction of monocytes into the arterial wall for atherosclerosis	Связывание сигнального рецептора и активность хемокинов Chemokine activity; receptor binding
GPX1P1	↓3.81	<0.001	6.11E-07	Псевдоген, глутатион пероксидаза Pseudogene, glutathione peroxidase	
BRD2	↓4.91	<0.001	1.13E-05	Регуляция транскрипции путём ремоделирования хроматина; сборка нуклеосом Transcription regulation by chromatin remodeling; nucleosome assembly	Экспрессия генов (транскрипция) и регуляция активированного PAK-2p34 путём деградации, опосредованной протеасомами; связывание хроматина и связывание лизин-ацетилированного гистона Gene expression (transcription); regulation of PAK-2p34; chromatin and histone binding
HLA-DMA	↓6.56	<0.001	0.003	Катализ высвобождения пептида инвариантной цепи, ассоциированного с классом II главного комплекса гистосовместимости Invariant chain peptide associated with MHC class II	Передача сигналов Т-клеточного рецептора (NCR) и иммунный ответ ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) в иммунном ответе; связывание белкового комплекса MHC класса II NCR signaling; NFAT immune response; MHC class II protein complex binding
RPS28P7	↓3.38	<0.001	5.94E-06	Псевдоген, рибосомальный протеин Pseudogene, ribosomal protein	
SNORD3A	↓5.3	<0.001	3.51E-05	Малая ядрышковая РНК, участвует в процессинге предшественников рибосомальной РНК Small nucleolar RNA; involved in ribosomal RNA processing	

RMRP	↓7.09	<0.001	0.036	РНК-компонент эндорибонуклеазы, процессирующей митохондриальную РНК, которая расщепляет митохондриальную РНК в стартовом сайте репликации митохондриальной ДНК	
				Small nucleolar RNA; involved in ribosomal RNA processing	
CNTN1	↑3.004	<0.001	1.09E-04	Опосредуют взаимодействие клеточной поверхности во время развития нервной системы; участвует в формировании паранодальных аксо-глиальных соединений в миелинизированных периферических нервах и в передаче сигналов между аксонами и миелинизирующими глиальными клетками	Активация NOTCH2 и передача сигнала к ядру и развитию нервной системы; связывание углеводов и белков
				Mediates cell surface interactions during nervous system development	NOTCH2 activation; carbohydrate and protein binding
CEACAM6	↑4.27	<0.001	0.008	Межклеточная адгезия; адгезия нейтрофилов к активированным цитокинами эндотелиальным клеткам; прогрессирование, метастазирования и инвазия опухоли	Врождённая иммунная система и взаимодействие поверхности клеток на сосудистой стенке
				Intercellular adhesion; neutrophil adhesion; tumor progression and metastasis	Innate immune system; vascular wall cell surface interactions
KLK14	↑3.81	<0.001	1.18E-08	Десквамация эпидермиса; прогрессирование опухоли (рост, инвазия и ангиогенез)	Кератинизация и тримеризация коллагеновой цепи; активность эндопептидазы серинового типа
				Epidermal desquamation; tumor progression (growth, invasion, angiogenesis)	Keratinization; collagen chain trimerization; serine-type endopeptidase activity
ATP1A1	↑2.5	<0.001	0.015	Катализирует гидролиз АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану; обеспечивает энергию для транспорта питательных веществ в клетку	Сердечная проводимость и инфекционные заболевания; связывание нуклеотидов и специфическое связывание белкового домена
				Catalyzes ATP hydrolysis for sodium/potassium ion exchange; provides transport energy	Cardiac conduction; nucleotide and protein domain binding
KLK6	↑4.15	<0.001	5.95E-06	Участвует в расщеплении белка-предшественника амилоида и альфа-синуклеина; регуляция роста аксонов после травмы спинного мозга; инвазия и метастазирование опухоли	Тримеризация коллагеновой цепи и путь рецептора витамина D; активность эндопептидазы серинового типа и активность пептидазы
				Breakdown of amyloid precursor protein; axonal growth regulation; tumor metastasis	Collagen chain trimerization; vitamin D receptor pathway; peptidase activity
KRT16	↑2.6	<0.001	0.024	Регулятор врождённого иммунитета, обеспечивает поддержание кожного барьера	Кератинизация и развитие нервной системы; активность структурной молекулы и структурную составляющую цитоскелета
				Regulator of innate immunity; maintains skin barrier integrity	Keratinization; nervous system development; structural cytoskeleton component

RPTN	↑3.93	<0.001	5.94E-06	Формирование ороговеающих оболочек Formation of keratinized membranes	Кератинизация и развитие нервной системы; связывание ионов кальция Keratinization; nervous system development; calcium ion binding
BAALC-AS2	↑3.33	<0.001	0.006	Ген РНК, относится к классу днРНК RNA gene; belongs to the lncRNA class	
PLA2G4B	↑4.73	<0.001	2.6E-09	Ремоделирование фосфолипидов мембран Remodeling of membrane phospholipids	Биосинтез глицерофосфолипидов и ремоделирование ацильной цепи фосфатидилэтаноламина; связывание ионов кальция и активность фосфолипазы Glycerophospholipid biosynthesis; calcium ion binding; phospholipase activity
LINC01181	↑4.07	<0.001	0.005	Ген РНК, относится к классу днРНК RNA gene; belongs to the lncRNA class	
MIR2117HG	↑8.055	<0.001	0.046	Ген РНК, относится к классу днРНК RNA gene; belongs to the lncRNA class	

генов (CEA), членами которого являются гликозилфосфатидилинозитол (GPI) – заякоренные на клеточной поверхности. Члены этого семейства играют роль в клеточной адгезии и широко используются в качестве опухолевых маркеров при диагностике онкологических заболеваний. Кроме того, белок, кодируемый этим геном, действует как рецептор адгезии *E. coli* к поверхности эпителиальных клеток подвздошной кишки у пациентов с болезнью Крона. SEACAM6 является гликопротеином клеточной поверхности, который играет роль в прогрессировании и метастазировании опухоли путём положительной регуляции миграции клеток, их адгезии к эндотелиальным клеткам и последующей инвазии [10].

Схожий по своей функции с SEACAM6 белок KLK14 (калликреинродственная пептидаза 14) кодирует белок подсемейства калликреиновых сериновых протеаз, которые выполняют разнообразные физиологические функции, такие как регуляция артериального давления и десквамация эпителия. Среди связанных с ним путей отмечаются кератинизация и тримеризация коллагеновой цепи. Он также участвует в нескольких аспектах прогрессирования опухоли, таких как рост, инвазия и ангиогенез. В отношении патогенеза псориаза наибольший интерес представляет другая его функция – посредством расщепления десмоглеина DSG1 белок KLK14 отвечает за десквамацию эпидермиса – процесс, при котором наиболее поверхностные корнеоциты удаляются с поверхности кожи.

АТР1А1 – субъединица альфа-1, транспортирующая АТФазу Na^+/K^+ , его уровень повышен в 2,5 раза. Белок, кодируемый АТР1А1, принадлежит к семейству катион-транспортных АТФаз Р-типа и подсемейству Na^+/K^+ -АТФаз. Na^+/K^+ -АТФаза представляет собой интегральный мембранный белок, ответственный за создание и поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+ и K^+ через плазматическую мембрану. Эти градиенты необходимы для осморегуляции, связанного с натрием транспорта различных органических и неорганических молекул, а также для электрической возбудимости нервов и мышц [11].

KLK6 (увеличен в 4,15 раз) – калликреинродственная пептидаза 6 – ген, кодирующий белок из подсемейства калликреиновых семейства сериновых протеаз пептидазы S1. Кодируемая протеаза может участвовать в расщеплении белка-предшественника амилоида и альфа-синуклеина, тем самым, вовлекая эту протеазу

tissue disorders and plays a key role in elastic fiber formation and extracellular matrix organization.

DEFB1 (defensin beta 1): Expression was 8.43-fold higher. This gene encodes an antimicrobial peptide that contributes to the resistance of epithelial surfaces against microbial colonization.

Analysis of the expanded dataset identified six DEGs, as summarized in Table 3. In the Log2 Fold Change column, a positive value indicates higher expression in Group 1 (responders), while a negative value indicates higher expression in Group 2 (non-responders).

In the group where MTX treatment failed, two genes showed the most significant differential expression. One was DEFB1, as described above. The other was CSDE1, which encodes cold shock domain-containing E1, a member of the RNA-binding protein family. CSDE1 plays a key role in translational reprogramming, a process that determines the fate of specific RNAs. It regulates translation by both stimulating and suppressing mRNA, while also altering transcript abundance. Furthermore, RNA-binding proteins are critical modulators of oncogenic transformation, malignancy, and therapy resistance.

DISCUSSION

Our genetic study revealed specific patterns associated with the development of chronic inflammatory diseases. All samples studied showed reduced levels of galectins (LGALS7B and LGALS7), which are pro-apoptotic proteins that regulate cell growth. *In situ* hybridization studies have shown that these proteins are specifically expressed in keratinocytes, primarily within the stratified squamous epithelium. The reduced expression of these proteins likely explains the disrupted intercellular interactions and impaired cell growth observed in psoriasis patients [18, 19].

In the group with a positive clinical response, we observed lower expression of the chemotactic factor CCL13. This factor recruits pro-inflammatory components of cellular immunity to damaged tissues and facilitates monocyte migration to the arterial wall, a key factor in atherosclerosis. Notably, the inflammatory process during atherogenesis directly correlates with skin inflammation [20].

в развитие болезни Альцгеймера и Паркинсона соответственно [12].

Не менее интересен KRT16 – кератин 16, кодирующий белок из семейства кератинов. Кератины представляют собой белки промежуточных филаментов, ответственных за структурную целостность эпителиальных клеток, и подразделяются на цитokerатины и кератины волос. Мутации в этом гене связаны с врождённой пахионихией I типа, неэпидермолитической ладонно-подошвенной кератодермией и односторонним ладонно-подошвенным бородавчатым невусом.

Ещё один ген, кодирующий многофункциональный белок эпидермального матрикса – RPTN (репетин). Этот белок участвует в формировании ороговевающих клеточных оболочек, к которым относится и эпидермис, а также обратимо связывает кальций.

Conversely, factors responsible for cellular adhesion (CEACAM6 and KLK14), nutrient acquisition (ATP1A1), innate immunity (KRT16), and epidermal barrier formation (RPTN) were increased in the responder group. CEACAM6 promotes neutrophil adhesion to cytokine-activated endothelial cells, exerting a pro-inflammatory effect [21], while KLK14 is responsible for epidermal desquamation, which counteracts hyperkeratosis [22].

KRT16, which encodes keratin 16, is also significant. As a type I keratin specific to the epidermis, it regulates innate immunity in response to skin damage and maintains the skin barrier [23-25].

In the non-responder group, BCHE (encoding butyrylcholinesterase) showed low expression levels. Since this enzyme is involved in the metabolism of various drugs and the detoxification

Таблица 2 Дифференциально экспрессируемые гены у пациентов с вульгарным псориазом после терапии метотрексатом без достигнутого клинического эффекта по данным полнотранскриптомного профилирования с помощью NGS

Table 2 Differentially expressed genes (DEGs) in patients with psoriasis vulgaris after unsuccessful MTX therapy, identified via next-generation sequencing (NGS)

Имя гена Gene name	Log2 Fold Change	p	FDR	Функция гена Gene function	Ассоциированные сигнальные пути (согласно аннотации Gene Ontology) Signaling pathways (Gene Ontology)
LGALS7	↓5.03	<0.001	1.29E-19	Участвует во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-матрикс, необходимых для нормального контроля роста Participates in cell-cell and cell-matrix interactions necessary for normal growth control	Связывание углеводов Carbohydrate binding
BCHE	↓2.6	<0.001	0.047	Участвует в детоксикации ядов, инактивация ацетилхолина, может разлагать нейротоксичные фосфорорганические эфиры Participates in detoxification, acetylcholine inactivation, and decomposition of neurotoxic organophosphorus esters	Препарат ADME (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) и передача через химические синапсы; идентичное связывание белка и активность гидролазы ADME (drug metabolism) and chemical synapse transmission; protein binding; hydrolase activity
XIST	↓23.83	<0.001	0.01	Инициация и распространение X-инактивации Initiation and propagation of X-inactivation	
NPTX2	↑4.27	<0.001	0.04	Образование возбуждающих синапсов; модификация клеточных свойств, лежащих в основе долгосрочной пластичности Formation of excitatory synapses; modification of cellular properties in long-term plasticity	Связывание углеводов Carbohydrate binding
MFAP2	↑6.37	<0.001	0.047	Компонент эластин-ассоциированных микрофибрилл Component of elastin-associated microfibrils	Образование эластичных волокон и организация внеклеточного матрикса; связывание фибронектина и фибриногена Elastic fiber formation and extracellular matrix organization; fibronectin and fibrinogen binding
DEFB1	↑8.43	<0.001	7.25E-18	Бактерицидная активность Bactericidal activity	Врождённая иммунная система Innate immune system

PLA2G4B – фосфолипаза A2 группы IVB, был повышен в 4,73 раза. Этот ген кодирует член семейства белков цитозольной фосфолипазы A2. Ферменты фосфолипазы A2 гидролизуют связь sn-2 фосфолипидов, высвобождая лизофосфолипиды и жирные кислоты. Этот фермент может быть связан с митохондриями и ранними эндосомами. Большинство тканей также экспрессирует транскрипты считывания из вышестоящего гена в этот ген, некоторые из которых могут кодировать слитые белки, объединяющие N-конец вышестоящего гена, включая его домен JmjC, с почти полной кодирующей областью этого гена, включая C2 и C2, домены цитоплазматической фосфолипазы A2 [13-15].

В группе 2, где эффект от лечения достигнут не был, выявлено лишь 6 дифференциально экспрессируемых генов (табл. 2).

LGALS7 был снижен в 5 раз, также, как и в группе с достигнутым клиническим эффектом. Помимо него, на более низком уровне белок BCHE (бутирилхолинэстераза) – был снижен в 2,6 раз. Этот ген кодирует бутирилхолинэстеразу – фермент, участвующий в метаболизме и поддержании гомеостаза липидов.

XIST – специфический транскрипт инактивации X, представляет собой сплайсированную РНК. Этот ген экспрессируется только из центра инактивации X, расположенном на X-хромосоме, и необходим для инициации и распространения X-инактивации – раннего процесса развития у самок млекопитающих, который приводит к транскрипционному молчанию одной из пары X-хромосом, обеспечивая, тем самым, эквивалентность доз между самцами и самками [16, 17]. Ген XIST характеризовался сниженной экспрессией в 23,8 раз.

Три гена оказались по уровню выше, чем в контрольной группе:

NPTX2 (нейрональный пентраксин 2, повышен в 4,27 раз) – кодирует белок из семейства нейрональных петраксинов – сигнаптических белков, родственных C-реактивному белку.

MFAP – микрофибриллярно-ассоциированный белок 2 является основным антигеном эластин-ассоциированных микрофибрилл и кандидатом на участие в этиологии наследственных заболеваний соединительной ткани. Его экспрессия была повышена в 6,37 раз. Среди связанных с ним путей наиболее важными являются образование эластичных волокон и организация внеклеточного матрикса.

DEFB1 – дефензин бета 1, экспрессировался чаще в 8,43 раза. Этот ген кодирует антимикробный пептид, участвующий в устойчивости эпителиальных поверхностей к микробной колонизации.

При исследовании расширенной выборки было определено 6 дифференциально экспрессируемых генов, представленных в табл. 3. Положительное значение в столбце Log2 Fold Change говорит о том, что определённый ген чаще встречался в группе 1 (пациенты, достигшие ответ на терапию), а отрицательное – в группе 2.

В группе, где эффект от лечения метотрексатом достигнут не был, выявлено 2 наиболее часто экспрессируемых гена. Один из них – DEFB1 – описан выше. Помимо него – CSDE1, кодирующий домен холодового шока, содержащий E1 из группы РНК-связывающих белков. CSDE1 играет ключевую роль в трансляционном репрограммировании, которое определяет судьбу ряда РНК в ходе биологических процессов. Он не только стимулирует и подавляет трансляцию РНК, но также изменяет их количество. Кроме этого, РНК-связывающие белки являются важными модуляторами онкогенной трансформации клеток, малигнизации и резистентности к терапии.

of toxins, its reduced activity in patients with psoriasis may contribute to reduced effectiveness of MTX therapy [26, 27].

Three other genes were upregulated in this group. NPTX2, a neuronal synaptic protein, modulates cellular plasticity. This ability to adapt to biochemical signals in the microenvironment may allow cells to develop resistance to therapeutic agents and evade the immune system [28]. Additionally, MFAP2, a component of elastin-associated microfibrils, was increased, which may contribute to dermal fiber disorganization in psoriasis [29]. Finally, DEFB1 (defensin beta 1) was elevated, suggesting increased neutrophil activity and alterations in the skin's chemical barrier [30].

In the expanded sample, CSDE1 was identified as an additional gene with increased expression in non-responders. The RNA-binding protein CSDE1 is involved in cell cycle, apoptosis, and differentiation [31]. While often linked to melanoma metastasis and drug resistance [32], its increased expression in psoriasis likely indicates impaired keratinocyte differentiation.

The differences in DEGs between responders and non-responders are summarized in Table 4.

Key signaling pathways enriched among transcripts with altered expression in patients unresponsive to MTX therapy include “CD4+ T-cell proliferation”, “keratinization”, and “programmed cell death”. These findings suggest that immunopathological responses are involved not only in disease progression but also in the development of drug resistance.

CONCLUSION

In summary, an individual's transcriptomic profile can reveal key molecular factors that contribute to the development of severe psoriasis and to resistance to disease-modifying anti-rheumatic drugs, such as MTX. These findings demonstrate that transcriptome profiling may facilitate the development of personalized therapeutic strategies for patients with severe, treatment-resistant psoriasis.

Таблица 3 Дифференциально экспрессируемые гены у пациентов с вульгарным псориазом после терапии метотрексатом в зависимости от эффективности терапии метотрексатом по данным полнотранскриптомного профилирования с помощью NGS.

Table 3 DEGs in patients with psoriasis vulgaris after MTX therapy, stratified by therapeutic efficacy (NGS)

Имя гена Gene name	Log2 Fold Change	p	FDR	Функция гена Gene function	Ассоциированные сигнальные пути (согласно аннотации Gene Ontology) Signaling Pathways (Gene Ontology)
SSR2	1.167	0.004	0.005	Белки TRAP являются частью комплекса, функция которого заключается в связывании кальция с мембраной эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) и, таким образом, регулировании удержания резидентных белков ЭР Part of the TRAP complex; binds calcium to the ER membrane to regulate protein retention	Метаболизм белков SRP-зависимое котрансляционное нацеливание белков на мембрану Protein metabolism; SRP- dependent cotranslational protein targeting
POLR2L	1.251	0.011	0.006	ДНК-зависимая РНК-полимераза катализирует транскрипцию ДНК в РНК, используя четыре рибонуклеозидтрифосфата в качестве субстратов; общий компонент РНК-полимераз I, II и III, которые синтезируют предшественники рибосомной РНК, предшественники мРНК и многих функциональных некодирующих РНК, а также малых РНК, таких как 5S рРНК и тРНК соответственно Common component of RNA polymerases I, II, and III; synthesize rRNA, mRNA, and tRNA precursors	Метаболизм АТФ/ИТФ Повреждение ДНК генов Brca1 и Brca2 в репарации ДНК; транскрипция: лиганд- зависимая транскрипция генов- мишенной ретиноидов; сборка иницирующего комплекса РНК- полимеразы II; транскрипция мРНК Common component of RNA polymerases I, II, and III; synthesize rRNA, mRNA, and tRNA precursors
CSDE1	-0.983	0.043	0.006	РНК-связывающий белок, участвующий в трансляционно сопряженном обороте мРНК; вовлечён вместе с другими РНК-связывающими белками во взаимодействие цитоплазматической деадениляции/трансляции и распада мРНК FOS, опосредованное доменом главной детерминанты нестабильности кодирующей области (mCRD); необходим для эффективного формирования стрессовых гранул; (микробная инфекция) необходим для внутренней инициации трансляции РНК риновируса человека RNA-binding protein involved in translationally coupled mRNA turnover and stress granule formation	Подтверждённые цели транскрипционной репрессии C-MYC C-MYC transcriptional repression targets
RPL9	1.256	0.045	0.04	Компонент большой субъединицы рибосомы Component of the large (60S) ribosomal subunit	Трансляционная точность CFTR (мутации класса I) Translational fidelity (e.g., CFTR mutations)

Обсуждение

Проведённое генетическое исследование выявило некоторые закономерности при развитии хронических воспалительных заболеваний. Во всех исследуемых образцах был снижен уровень галектинов (LGALS7B и LGALS7) – проапоптотических белков, отвечающих за нормальный контроль роста клеток. Исследования экспрессии и работы на основе гибридизации *in situ* показывают,

что эти белки специфически экспрессируются в кератиноцитах и обнаруживаются, главным образом, в многослойном плоском эпителии. Сниженная экспрессия данных белков как раз объясняет нарушение межклеточных взаимодействий и нарушение нормального клеточного роста у больных псориазом [18, 19].

В группе с положительным клиническим ответом наблюдалась меньшая экспрессия хемотаксического фактора CCL13, привлекающего провоспалительные компоненты клеточного им-

RPS15A	1.376	0.046	0.045	Компонент малой субъединицы рибосомы; часть процессома малой субъединицы (SSU), первого предшественника малой эукариотической рибосомной субъединицы; в процессе сборки процессома SSU в ядрышке многие факторы биогенеза рибосомы, рнк-шаперон и рибосомные белки связываются с синтезируемой пре-рРНК и взаимодействуют, обеспечивая фолдинг, модификации, перестройки и расщепление рнк, а также целенаправленную деградацию пре-рибосомной РНК РНК-экзосомой; необходим для нормального эритропоэза	Трансляционная точность CFTR (мутации класса I)
				Component of the small (40S) ribosomal subunit and SSU processome; essential for erythropoiesis	Translational fidelity (e.g., CFTR mutations)
DEFB1	-1.168	0.008	0.043	Бактерицидная активность; положительно регулирует подвижность сперматозоидов Bactericidal activity; antimicrobial peptide of the innate immune system	Дефенсины и врождённая иммунная система Defensins; innate immune response

мунитета в повреждённые ткани, а также участвующего в рекрутировании моноцитов в стенку артерий, являясь одним из факторов развития атеросклероза. Известно, что воспалительный процесс при атерогенезе напрямую коррелирует с активностью воспаления в коже [20].

Примечательно, что факторы, ответственные за клеточную адгезию (CEACAM6 и KLK14), привлечение питательных веществ (ATP1A1), регуляцию врождённого иммунитета в повреждённых тканях (KRT16) и формирование эпидермального барьера (RPTN) – напротив, были повышены в группе пациентов, достигших положительного ответа на лечение. Ген CEACAM6 играет роль в адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, активированным цитокинами, оказывая провоспалительное действие [21], в то время как KLK14 отвечает за десквамацию эпидермиса, что мы и наблюдаем в результате гиперкератоза [22].

Ген KRT16, кодирующий белок кератин, также представляет интерес в контексте патогенеза псориаза. Для эпидермиса специфическим является кератин I типа, который играет ключевую роль в коже. Он действует, как регулятор врождённого иммунитета в ответ на повреждение кожного покрова, регулируя ряд критических процессов при воспалении, необходимых для поддержания кожного барьера [23-25].

В группе, где желаемый клинический эффект достигнут не был, одним из генов с низкой экспрессией был VSNL, кодирующий фермент бутирилхолинэстеразу. Этот фермент участвует в детоксикации ядов, включая фосфорорганические нервнопаралитические агенты и пестициды, а также в метаболизме некоторых наркотических и лекарственных препаратов. Низкая активность этого фермента у пациентов с псориазом может объяснять иметь отношение к низкой эффективности терапии метотрексатом [26, 27].

Повышенная экспрессия была выявлена у 3 генов. Один из них – NPTX2 – нейрональный синаптический белок пентраксин 2, необходимый для формирования компонентов нервной системы. Кроме того, он играет роль в модификации свойств клеток, лежащих в основе долгосрочной пластичности – их способности реагировать на состояние своего микроокружения и биохимические сигналы, изменяться в ответ на них, что позволяет им приобретать устойчивость к терапевтическим средствам и ускользать от им-

мунной системы организма [28]. При псориазе данное свойство может являться причиной развития первичной резистентности к метотрексату. MFAP2 – компонент эластин-ассоциированных микрофибрилл. Среди связанных с ним путей наиболее важными являются образование эластичных волокон и организация внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия данного белка может также являться причиной дезорганизации волокон дермы у больных псориазом [29]. DEFB1, кодирующий антимикробный пептид дефензин бета 1, активируемый нейтрофилами, помимо бактерицидной активности, играет немаловажную роль в формировании химического кожного барьера. При псориазе его функционирование может быть связано как с изменениями в химическом составе кожи, так и с повышенной активностью нейтрофилов [30].

В расширенной выборке был выявлен дополнительный ген с увеличенной экспрессией в группе пациентов, не достигших клинического ответа. Им является CSDE1 из группы РНК-связывающих белков. Данный белок играет важную роль в широком спектре биологических процессов, включая клеточный цикл, апоптоз и дифференцировку [31]. CSDE1 нередко рассматривается как важный фактор, способствующий инвазии и метастазированию меланомы, а также формированию лекарственной устойчивости [32]. Однако, при псориазе его повышенная экспрессия может являться свидетельством нарушения процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов.

Различия дифференциально экспрессируемых генов у пациентов с положительным ответом на терапию метотрексатом и без ответа представлены в табл. 4.

Ключевыми сигнальными путями, насыщенными транскриптами с изменённой экспрессией у больных без ответа на терапию метотрексатом являются «CD4+ Т-клеточная пролиферация», «Кератинизация» и «Программированная клеточная гибель», что свидетельствует о вовлечённости иммунопатологических реакций не только в прогрессирование заболевания, но и развитие лекарственной устойчивости.

Таблица 4 Различия дифференциально экспрессируемых генов у пациентов с вульгарным псориазом в зависимости от эффективности терапии метотрексатом по данным полнотранскриптомного профилирования с помощью NGS

Table 4 Comparison of differentially expressed genes (DEGs) in psoriasis patients based on MTX treatment response (NGS analysis)

Группа 1 Group 1: Responders			Группа 2 Group 2: Non-responders		
Имя гена Gene name	Log2 Fold Change	Функция гена Gene function	Имя гена Gene name	Log2 Fold Change	Функция гена Gene function
LGALS7	↓6.91	Участвует во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-матрикс, необходимых для нормального контроля роста Cell-cell/matrix interactions; growth control	LGALS7	↓5.03	Участвует во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-матрикс, необходимых для нормального контроля роста Cell-cell/matrix interactions; growth control
CCL13	↓2.39	Иммунорегуляция и воспаление; привлечение моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в очаг воспаления Immunoregulation; leukocyte attraction	BCHE	↓2.60	Участвует в детоксикации ядов, инактивация ацетилхолина, может разлагать нейротоксические фосфорорганические эфиры Detoxification; acetylcholine inactivation
CEACAM6	↑4.27	Адгезия нейтрофилов к активированным цитокинами эндотелиальным клеткам Neutrophil adhesion to endothelial cells	NPTX2	↑4.27	Модификация клеточных свойств, лежащих в основе долгосрочной пластичности Modification of long-term cellular plasticity
KLK14	↑3.81	Десквамация эпидермиса Epidermal desquamation	MFAP2	↑6.37	Компонент эластин-ассоциированных микрофибрилл Component of elastin-associated microfibrils
KRT16	↑2.6	Регулятор врождённого иммунитета, обеспечивает поддержание кожного барьера Innate immunity; skin barrier maintenance	DEFB1	↑8.43	Бактерицидная активность Bactericidal activity; innate immunity

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, индивидуальный генетический профиль больного может раскрыть многие предпосылки к развитию тяжёлых форм псориаза и резистентности к базисной противо-

воспалительной терапии. Результаты транскриптомного профилирования могут быть применены для формирования новых персонализированных подходов в терапии тяжёлых форм псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объёмы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010-2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(5):7-18. <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>
2. Mrowietz U, Lauffer F, Sondermann W, Gerdes S, Sewerin P. Psoriasis as a systemic disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;12(14):467-72. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0064>
3. Lwin SM, Azrielant S, He J, Griffiths CEM. Curing psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2024;144(12):2645-9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.09.012>
4. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):133-13. <https://doi.org/10.3390/ijms241713313>

REFERENCES

1. Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiologiya psoriaza sredi naseleniya starshe trudospobnogo vozrasta i ob'yomu okazyvaemoj spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym psoriazom v Rossiiskoy Federatsii v 2010-2019 gg [Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010-2019]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(5):7-18. <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>
2. Mrowietz U, Lauffer F, Sondermann W, Gerdes S, Sewerin P. Psoriasis as a systemic disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;12(14):467-72. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0064>
3. Lwin SM, Azrielant S, He J, Griffiths CEM. Curing psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2024;144(12):2645-9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.09.012>
4. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):133-13. <https://doi.org/10.3390/ijms241713313>

5. Сергеева ЕЮ, Фефелова ЮА, Бардецкая ЯВ. Анализ транскриптома в онкологии и дерматологии. *Молекулярная медицина*. 2020;20(1):3-8. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-01-01>
6. Wang Z, Yin L, Xiong Z, Huang F, Yang N, Jiang F, et al. Discovery of a Bromodomain and Extra Terminal Domain (BET) Inhibitor with the Selectivity for the Second Bromodomain (BD2) and the capacity for the treatment of inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2023;66(15):10824-48. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01028>
7. Gibbs DC, McCrary MR, Moreno CS, Seldin L, Li C, Kamili NAH, et al. Epidermal growth factor dampens pro-inflammatory gene expression induced by interferon-gamma in global transcriptome analysis of keratinocytes. *BMC Genomics*. 2025;26(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12864-025-11237-1>
8. Arias de la Rosa I, López-Montilla MD, Román-Rodríguez C, Pérez-Sánchez C, Gómez-García I, López-Medina C, et al. The clinical and molecular cardiometabolic fingerprint of an exploratory psoriatic arthritis cohort is associated with the disease activity and differentially modulated by methotrexate and apremilast. *J Intern Med*. 2022;291(5):676-93. <https://doi.org/10.1111/joim.13447>
9. Gu Y, Li T, Kapoor A, Major P, Tang D. Contactin 1: an important and emerging oncogenic protein promoting cancer progression and metastasis. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):874. <https://doi.org/10.3390/genes11080874>
10. Rinchai D, Chaussabel D. Assessing the potential relevance of CEACAM6 as a blood transcriptional biomarker. *F1000Res*. 2024;11:1294. <https://doi.org/10.12688/f1000research.126721.2>
11. Blayney EL, Chennath M, Cranfield CG, Clarke RJ. Bioinformatic analysis of Na⁺, K⁺-ATPase regulation through phosphorylation of the alpha-subunit N-terminus. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):67. <https://doi.org/10.3390/ijms24010067>
12. Billi AC, Ludwig JE, Fritz Y, Rozic R, Swindell WR, Tsoi LC, et al. KLK6 expression in skin induces PAR1-mediated psoriasisiform dermatitis and inflammatory joint disease. *J Clin Invest*. 2020;130(6):3151-7. <https://doi.org/10.1172/JCI133159>
13. Gao Y, Lu J, Bao X, Yi X, Peng C, Chen W, et al. Inhibition of phospholipases suppresses progression of psoriasis through modulation of inflammation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(11):1253-62. <https://doi.org/10.1177/1535370221993424>
14. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol*. 2020;92(4):12945. <https://doi.org/10.1111/sji.12945>
15. Ashcroft FJ, Mahammad N, Midtun Flatekvål H, Jullumstrø Feuerherm A, Johansen B. cPLA2α Enzyme Inhibition Attenuates Inflammation and Keratinocyte Proliferation. *Biomolecules*. 2020;10(10):1402. <https://doi.org/10.3390/biom10101402>
16. Predescu DN, Mokhlesi B, Predescu SA. X-inactive-specific transcript: A long noncoding RNA with a complex role in sex differences in human disease. *Biol Sex Differ*. 2024;15(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00681-5>
17. Ghafouri-Fard S, Dashti S, Farsi M, Taheri M, Mousavinejad SA. X-inactive-specific transcript: Review of its functions in the carcinogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:690522. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.690522>
18. Nowowiejska J, Baran A, Hermanowicz JM, Sieklucka B, Pawlak D, Flisiak I. Evaluation of plasma concentrations of galectins-1, 2 and 12 in psoriasis and their clinical implications. *Biomolecules*. 2023;13(10):1472. <https://doi.org/10.3390/biom13101472>
19. Chen HL, Lo CH, Huang CC, Lu MP, Hu PY, Chen CS, et al. Galectin-7 downregulation in lesional keratinocytes contributes to enhanced IL-17A signaling and skin pathology in psoriasis. *J Clin Invest*. 2021;131(1):130740. <https://doi.org/10.1172/JCI130740>
20. Ramessur R, Corbett M, Marshall D, Acencio ML, Barbosa IA, Dand N, et al. Biomarkers of disease progression in people with psoriasis: A scoping review. *Br J Dermatol*. 2022;187(4):481-93. <https://doi.org/10.1172/JCI130740>
21. Kvist-Hansen A, Kaiser H, Wang X, Krakauer M, Gørtz PM, McCauley BD, et al. Neutrophil pathways of inflammation characterize the blood transcriptomic signature of patients with psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10818. <https://doi.org/10.3390/ijms221910818>
22. Schaap MJ, Bruins FM, He X, Orro K, Peppelman M, van Erp PEJ, et al. Skin surface protein detection by transdermal analysis patches in pediatric psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(5):271-80. <https://doi.org/10.1159/000516110>
23. Qiao P, Zhi D, Yu C, Zhang C, Wu K, Fang H, et al. Activation of the C3a anaphylatoxin receptor inhibits keratinocyte proliferation by regulating keratin 6, keratin 16, and keratin 17 in psoriasis. *FASEB J*. 2022;36(5):22322. <https://doi.org/10.1096/fj.202101458R>
24. Cohen E, Johnson CN, Wasikowski R, Billi AC, Tsoi LC, Kahlenberg JM, et al. Significance of stress keratin expression in normal and diseased epithelia. *iScience*. 2024;27(2):108805. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108805>
5. Sergeeva EY, Fefelova YuA, Bardezkaya YaV. Analiz transkriptoma v onkologii i dermatologii [Transcriptome analysis in oncology and dermatology]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2020;20(1):3-8. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-01-01>
6. Wang Z, Yin L, Xiong Z, Huang F, Yang N, Jiang F, et al. Discovery of a Bromodomain and Extra Terminal Domain (BET) Inhibitor with the Selectivity for the Second Bromodomain (BD2) and the capacity for the treatment of inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2023;66(15):10824-48. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01028>
7. Gibbs DC, McCrary MR, Moreno CS, Seldin L, Li C, Kamili NAH, et al. Epidermal growth factor dampens pro-inflammatory gene expression induced by interferon-gamma in global transcriptome analysis of keratinocytes. *BMC Genomics*. 2025;26(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12864-025-11237-1>
8. Arias de la Rosa I, López-Montilla MD, Román-Rodríguez C, Pérez-Sánchez C, Gómez-García I, López-Medina C, et al. The clinical and molecular cardiometabolic fingerprint of an exploratory psoriatic arthritis cohort is associated with the disease activity and differentially modulated by methotrexate and apremilast. *J Intern Med*. 2022;291(5):676-93. <https://doi.org/10.1111/joim.13447>
9. Gu Y, Li T, Kapoor A, Major P, Tang D. Contactin 1: an important and emerging oncogenic protein promoting cancer progression and metastasis. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):874. <https://doi.org/10.3390/genes11080874>
10. Rinchai D, Chaussabel D. Assessing the potential relevance of CEACAM6 as a blood transcriptional biomarker. *F1000Res*. 2024;11:1294. <https://doi.org/10.12688/f1000research.126721.2>
11. Blayney EL, Chennath M, Cranfield CG, Clarke RJ. Bioinformatic analysis of Na⁺, K⁺-ATPase regulation through phosphorylation of the alpha-subunit N-terminus. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):67. <https://doi.org/10.3390/ijms24010067>
12. Billi AC, Ludwig JE, Fritz Y, Rozic R, Swindell WR, Tsoi LC, et al. KLK6 expression in skin induces PAR1-mediated psoriasisiform dermatitis and inflammatory joint disease. *J Clin Invest*. 2020;130(6):3151-7. <https://doi.org/10.1172/JCI133159>
13. Gao Y, Lu J, Bao X, Yi X, Peng C, Chen W, et al. Inhibition of phospholipases suppresses progression of psoriasis through modulation of inflammation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(11):1253-62. <https://doi.org/10.1177/1535370221993424>
14. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol*. 2020;92(4):12945. <https://doi.org/10.1111/sji.12945>
15. Ashcroft FJ, Mahammad N, Midtun Flatekvål H, Jullumstrø Feuerherm A, Johansen B. cPLA2α Enzyme Inhibition Attenuates Inflammation and Keratinocyte Proliferation. *Biomolecules*. 2020;10(10):1402. <https://doi.org/10.3390/biom10101402>
16. Predescu DN, Mokhlesi B, Predescu SA. X-inactive-specific transcript: A long noncoding RNA with a complex role in sex differences in human disease. *Biol Sex Differ*. 2024;15(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00681-5>
17. Ghafouri-Fard S, Dashti S, Farsi M, Taheri M, Mousavinejad SA. X-inactive-specific transcript: Review of its functions in the carcinogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:690522. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.690522>
18. Nowowiejska J, Baran A, Hermanowicz JM, Sieklucka B, Pawlak D, Flisiak I. Evaluation of plasma concentrations of galectins-1, 2 and 12 in psoriasis and their clinical implications. *Biomolecules*. 2023;13(10):1472. <https://doi.org/10.3390/biom13101472>
19. Chen HL, Lo CH, Huang CC, Lu MP, Hu PY, Chen CS, et al. Galectin-7 downregulation in lesional keratinocytes contributes to enhanced IL-17A signaling and skin pathology in psoriasis. *J Clin Invest*. 2021;131(1):130740. <https://doi.org/10.1172/JCI130740>
20. Ramessur R, Corbett M, Marshall D, Acencio ML, Barbosa IA, Dand N, et al. Biomarkers of disease progression in people with psoriasis: A scoping review. *Br J Dermatol*. 2022;187(4):481-93. <https://doi.org/10.1172/JCI130740>
21. Kvist-Hansen A, Kaiser H, Wang X, Krakauer M, Gørtz PM, McCauley BD, et al. Neutrophil pathways of inflammation characterize the blood transcriptomic signature of patients with psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10818. <https://doi.org/10.3390/ijms221910818>
22. Schaap MJ, Bruins FM, He X, Orro K, Peppelman M, van Erp PEJ, et al. Skin surface protein detection by transdermal analysis patches in pediatric psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(5):271-80. <https://doi.org/10.1159/000516110>
23. Qiao P, Zhi D, Yu C, Zhang C, Wu K, Fang H, et al. Activation of the C3a anaphylatoxin receptor inhibits keratinocyte proliferation by regulating keratin 6, keratin 16, and keratin 17 in psoriasis. *FASEB J*. 2022;36(5):22322. <https://doi.org/10.1096/fj.202101458R>
24. Cohen E, Johnson CN, Wasikowski R, Billi AC, Tsoi LC, Kahlenberg JM, et al. Significance of stress keratin expression in normal and diseased epithelia. *iScience*. 2024;27(2):108805. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108805>

25. Cohen E, Xu Y, Orosco A, Wang D, Johnson CN, Steen K, et al. Keratin 16 spatially inhibits type I interferon responses in stressed skin. *bioRxiv [Preprint]*. 2024;12(27):630544. <https://doi.org/10.1101/2024.12.27.630544>
26. Jasiński J, Szczoczarz A, Cysewski D, Lewandowski K, Skowron P, Waleron K, et al. Butyrylcholinesterase-protein interactions in human serum. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10662. <https://doi.org/10.3390/ijms221910662>
27. Furtado-Alle L, Tureck LV, de Oliveira CS, Hortega JVM, Souza RLR. Butyrylcholinesterase and lipid metabolism: Possible dual role in metabolic disorders. *Chem Biol Interact*. 2023;383:110680. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110680>
28. Ansari U, Wen J, Syed B, Nadora D, Sedighi R, Nadora D, et al. Analyzing the potential of neuronal pentraxin 2 as a biomarker in neurological disorders: A literature review. *AIMS Neurosci*. 2024;11(4):505-19. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2024031>
29. Nishida H, Sasaki T, Taga Y, Murasawa Y, Simizu S, Matsushita S, et al. Presence of microfibril associated glycoprotein 4 and type V collagen and the possible absence of fibrillin-1 in bead-like structures in elastofibroma. *J Dermatol Sci*. 2023;112(2):112-16. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.09.005>
30. Park CH, Min SY, Yu HW, Kim K, Kim S, Lee HJ, et al. Effects of apigenin on RBL-2H3, RAW264.7, and HaCaT Cells: Anti-allergic, anti-inflammatory, and skin-protective activities. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4620. <https://doi.org/10.3390/ijms21134620>
31. Guo AX, Cui JJ, Wang LY, Yin JY. The role of CSDE1 in translational reprogramming and human diseases. *Cell Commun Signal*. 2020;18(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0496-2>
32. Indacochea A, Guitart T, Boada A, Peg V, Quer A, Laayouni H, et al. CSDE1 Intracellular Distribution as a Biomarker of Melanoma Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2319. <https://doi.org/10.3390/ijms25042319>
25. Cohen E, Xu Y, Orosco A, Wang D, Johnson CN, Steen K, et al. Keratin 16 spatially inhibits type I interferon responses in stressed skin. *bioRxiv [Preprint]*. 2024;12(27):630544. <https://doi.org/10.1101/2024.12.27.630544>
26. Jasiński J, Szczoczarz A, Cysewski D, Lewandowski K, Skowron P, Waleron K, et al. Butyrylcholinesterase-protein interactions in human serum. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10662. <https://doi.org/10.3390/ijms221910662>
27. Furtado-Alle L, Tureck LV, de Oliveira CS, Hortega JVM, Souza RLR. Butyrylcholinesterase and lipid metabolism: Possible dual role in metabolic disorders. *Chem Biol Interact*. 2023;383:110680. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110680>
28. Ansari U, Wen J, Syed B, Nadora D, Sedighi R, Nadora D, et al. Analyzing the potential of neuronal pentraxin 2 as a biomarker in neurological disorders: A literature review. *AIMS Neurosci*. 2024;11(4):505-19. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2024031>
29. Nishida H, Sasaki T, Taga Y, Murasawa Y, Simizu S, Matsushita S, et al. Presence of microfibril associated glycoprotein 4 and type V collagen and the possible absence of fibrillin-1 in bead-like structures in elastofibroma. *J Dermatol Sci*. 2023;112(2):112-16. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.09.005>
30. Park CH, Min SY, Yu HW, Kim K, Kim S, Lee HJ, et al. Effects of apigenin on RBL-2H3, RAW264.7, and HaCaT Cells: Anti-allergic, anti-inflammatory, and skin-protective activities. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4620. <https://doi.org/10.3390/ijms21134620>
31. Guo AX, Cui JJ, Wang LY, Yin JY. The role of CSDE1 in translational reprogramming and human diseases. *Cell Commun Signal*. 2020;18(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0496-2>
32. Indacochea A, Guitart T, Boada A, Peg V, Quer A, Laayouni H, et al. CSDE1 Intracellular Distribution as a Biomarker of Melanoma Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2319. <https://doi.org/10.3390/ijms25042319>

❶ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Здзитовецкая Наталья Дмитриевна, ассистент кафедры дерматовенерологии им. проф. В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

ORCID ID: 0000-0002-2976-8748

SPIN-код: 7685-4887

E-mail: nzdzit100195@gmail.com

Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

ORCID ID: 0000-0001-8142-4283

SPIN-код: 5412-2148

E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Карачёва Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии им. проф. В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

ORCID ID: 0000-0003-2619-9786

SPIN-код: 4789-9178

E-mail: julkar19@yandex.ru

Кобаненко Владислав Олегович, младший научный сотрудник лаборатории медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

ORCID ID: 0000-0003-3889-1956

SPIN-код: 1143-4417

E-mail: kobanenko1999@bk.ru

❶ AUTHORS' INFORMATION

Zdzitovetskaya Natalia Dmitrievna, Assistant Professor of the Department of Dermatovenereology named after Professor V.I. Prokhorenkov with a Course in Cosmetology and PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

ORCID ID: 0000-0002-2976-8748

SPIN: 7685-4887

E-mail: nzdzit100195@gmail.com

Ruksha Tatyana Gennadievna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pathological Physiology named after Professor V.V. Ivanov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

ORCID ID: 0000-0001-8142-4283

SPIN: 5412-2148

E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Karachyova Yuuliya Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology named after Professor V.I. Prokhorenkov with a Course in Cosmetology and PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

ORCID ID: 0000-0003-2619-9786

SPIN: 4789-9178

E-mail: julkar19@yandex.ru

Kobanenko Vladislav Olegovich, Junior Researcher at the Laboratory of Medical Cybernetics and Healthcare Management, Lecturer at the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

ORCID ID: 0000-0003-3889-1956

SPIN: 1143-4417

E-mail: kobanenko1999@bk.ru

Бондар Евгения Ивановна, научный сотрудник лаборатории геномных исследований и биотехнологии, Красноярский научный центр СО РАН; старший преподаватель кафедры геномики и биоинформатики, Институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет

ORCID ID: 0000-0003-3762-6974

E-mail: bondar.zhenya.iv@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в рамках диссертационного исследования на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Финансирование исследования производилось за счёт внутривузовского гранта Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Приказ № 533 от 07.10.2022 г.). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Здзитовецкая Наталья Дмитриевна

ассистент кафедры дерматовенерологии им. проф. В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Тел.: +7 (913) 5697490

E-mail: nzdzit100195@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РТГ
Сбор материала: ЗНД, КЮВ, КВО
Статистическая обработка данных: БЕИ, КВО
Анализ полученных данных: ЗНД, БЕИ, КВО
Подготовка текста: ЗНД
Редактирование: РТГ, КЮВ
Общая ответственность: РТГ, КЮВ

Поступила 08.07.25

Принята в печать 26.02.26

Bondar Evgeniya Ivanovna, Researcher, Laboratory of Genomic Research and Biotechnology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Senior Lecturer of School of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University

ORCID ID: 0000-0003-3762-6974

E-mail: bondar.zhenya.iv@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

This research was conducted as part of a doctoral dissertation (Candidate of Medical Sciences). The study was supported by an internal grant from the Krasnoyarsk State Medical University, named after Professor V.F. Voyno-Yasenytsky (Order No. 533, dated October 7, 2022). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Zdzitovetskaya Natalia Dmitrievna

Assistant Professor of the Department of Dermatovenereology named after Professor V.I. Prokhorenkov with a Course in Cosmetology and PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenytsky

660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str.,1
Tel.: +7 (913) 5697490

E-mail: nzdzit100195@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RTG
Data collection: ZND, KYuV, KVO
Statistical analysis: BEI, KVO
Analysis and interpretation: ZND, BEI, KVO
Writing the article: ZND
Critical revision of the article: RTG, KYuV
Overall responsibility: RTG, KYuV

Submitted 08.07.25

Accepted 26.02.26