

Псориаз / псориатический артрит и метаболический синдром у лиц молодого возраста: экспрессионный паттерн микроРНК

П. А. Шестерня¹, Д. В. Дмитренко¹, Е. В. Турчик¹, Е. Е. Тимечко¹, А. М. Якимов¹,
А. А. Васильева¹, Ю. Ю. Винник^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Псориаз (ПсО), псориатический артрит (ПсА) и метаболический синдром (МС) объединены общими иммунновоспалительными механизмами. МикроРНК рассматриваются как потенциальное молекулярное звено, связывающее воспалительные и метаболические нарушения.

Цель. Оценить экспрессию hsa-miR-210-3p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-130a-3p и hsa-miR-126-5p у пациентов молодого возраста с ПсО и ПсА с учетом наличия МС.

Материалы и методы. В исследование включено 38 пациентов в возрасте до 45 лет с ПсО и 37 с ПсА, из них с МС – 12 и 15 человек, соответственно. Экспрессия микроРНК в плазме определялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с последующей обратной транскрипцией, дальнейший анализ проводился по методу Ливака. Анализ экспрессии микроРНК проводился с использованием метода delta-delta ct (2^{-ΔΔCt}). Для статистической обработки результатов использовали методы PERMANOVA, SIMPER, Т-тест, критерий Манна-Уитни, критерий Шапиро-Уилка, ROC-анализ, корреляционный анализ.

Результаты. Результаты парного многомерного анализа PERMANOVA для групп ПсО и ПсА продемонстрировали статистически значимые различия совокупного паттерна экспрессии исследованных микроРНК (p=0.003). Статистически значимые различия в экспрессии между пациентами с ПсО и ПсА выявлены для двух микроРНК: miR-130a-3p и miR-10b-5p: 57,3% (p<0.001) и 22,5% (p=0.021). Наличие МС у пациентов с ПсА сопровождалось повышением экспрессии miR-10b-5p (FC=0.68, p=0.03; log2(2^{Δ(-dct)}) ПсА без МС -0.56 [-1.387; -0.198] в сравнении с ПсА с МС -1.465 [-1.842; -0.67], p=0.032). Уровень экспрессии miR-130a-3p положительно коррелировал с гликемией, инсулинемией и индексом HOMA-IR.

Заключение. miR-130a-3p и miR-10b-5p могут отражать переход от кожной к суставной форме псориатической болезни и участвовать в интеграции метаболических и воспалительных процессов, представляя потенциальные биомаркеры трансформации ПсО в ПсА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз; псориатический артрит; метаболический синдром; микроРНК; биомаркер.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках научного проекта «Разработка прогностической модели сертификации риска развития и течения различных фенотипов псориатического артрита, поддержанного грантом Российского научного фонда (соглашение № 25-25-20174) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (соглашение № 40).

Psoriasis / psoriatic arthritis and metabolic syndrome in young adults: microRNA expression pattern

P. A. Shesternya¹, D. V. Dmitrenko¹, E. V. Turchik¹, E. E. Timechko¹, A. M. Yakimov¹,
A. A. Vasilyeva¹, Yu. Yu. Vinnik^{1,2}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Dermatovenereological Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russia

SUMMARY

Background. Psoriasis (PsO), psoriatic arthritis (PsA), and metabolic syndrome (MetS) share common immune-inflammatory mechanisms. MicroRNAs are considered potential molecular links integrating inflammatory and metabolic disturbances.

Objective. To evaluate the expression of hsa-miR-210-3p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-130a-3p, and hsa-miR-126-5p in young patients with PsO and PsA, taking into account the presence of MetS.

Materials and methods. The study included 38 patients with PsO and 37 with PsA under 45 years of age. Plasma microRNA expression was assessed using RT-qPCR (2^{-ΔΔCt} method). PERMANOVA, SIMPER, ROC analysis, and correlation analysis were performed.

Results. The results of paired multivariate PERMANOVA analysis for the PsO and PsA groups demonstrated statistically significant differences in the overall expression pattern of the studied microRNAs (p=0.003). Statistically significant differences in expression between patients with PsO and PsA were found for two microRNAs: miR-130a-3p and miR-10b-5p: 57.3% (p<0.001) and 22.5% (p=0.021). The presence of MS in patients with PsA was accompanied by an increase in the expression of miR-10b-5p (FC=0.68, p=0.03; log2(2^{Δ(-dct)}) PsA without MS -0.56 [-1.387; -0.198] compared to PsA with MS -1.465 [-1.842; -0.67], p=0.032). The expression level of miR-130a-3p positively correlated with glucose, insulin and HOMA-IR.

Conclusion. hsa-miR-130a-3p and hsa-miR-10b-5p may reflect the transition from cutaneous to articular forms of psoriatic disease and participate in the integration of metabolic and inflammatory pathways, representing potential biomarkers of PsO-to-PsA transformation.

KEYWORDS: psoriasis; psoriatic arthritis; metabolic syndrome; microRNA; biomarker.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was conducted within the framework of the research project «Development of a prognostic model for risk stratification and clinical course of different phenotypes of psoriatic arthritis», supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 25-25-20174) and the Krasnoyarsk Regional Foundation for Science and Scientific-Technical Activities (Agreement No. 40).

Введение

Общность ключевых иммуновоспалительных патогенетических звеньев псориаза (ПсО), псориатического артрита (ПсА) и метаболического синдрома (МС), включая абдоминальное ожирение, гипертоническую болезнь, нарушения липидного и углеводного обменов является общепризнанной [1]. Концепция «псориатической болезни» и «псориатического марша» включает широкий коморбидный спектр, выходящий за пределы кожи и костно-мышечной системы [2, 3]. Помимо сложных патогенетических взаимосвязей с другими заболеваниями, непосредственно псориаз обладает чрезвычайно полиморфной клинической картиной, развитие псориатического артрита также создает дополнительные сложности в интерпретации тех или иных ассоциаций.

Регуляторное влияние микроРНК на широкий спектр патологических процессов при псориазе, включая гиперпролиферацию, продукцию цитокинов и хемокинов в кератиноцитах, активацию Т-лимфоцитов и др., реализующееся на посттранскриптомном уровне является доказанным [4]. МикроРНК (малые некодирующие одноцепочечные молекулы РНК) связываясь с комплементарными последовательностями оказывают непосредственное влияние на экспрессию генов. Именно этим обусловлен большой интерес к изучению микроРНК в качестве прогностических биомаркеров и терапевтических мишеней.

В настоящее время накоплены данные, позволяющие выделить паттерны экспрессии микроРНК, характерные для ПсО и ПсА [5, 8].

Вместе с тем, установлено, что повышение экспрессии микроРНК сопровождается не только ингибированием ее мишеней, но также и расширением пула генных транскриптов, на которые она может воздействовать [9]. Подобный эффект дает дополнительную валидацию гипотезе о потенциальной роли микроРНК как молекулярного звена между различными патологическими состояниями. Нами не найдено опубликованных результатов подобных исследований.

Целью нашего исследования была оценка экспрессии выбранных микроРНК (hsa-miR-210-3p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-130a-3p, hsa-miR-126-5p) у пациентов молодого возраста с ассоциацией метаболического синдрома и бляшечного псориаза/псориатического артрита.

Материалы и методы

Этические нормы и набор пациентов

Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации [10]. Исследование полностью соответствовало требованиям надлежащей клинической практики и было одобрено локальными этическими комитетами Красноярского краевого кожно-венерологического диспансера № 1 (протокол № 1 от 17.02.2022) и Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 114/2022 от 05.10.2022).

В исследование было включено 38 пациентов с бляшечным ПсО и 37 пациентов с бляшечным ПсО и ПсА в возрасте до 45 лет. Сравнительная клинко-демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Всем пациентам проведено исследование липидного спектра (холестерин общий (оХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), расчет коэффициента атерогенности (КА) и концентрации холестерина не-ЛПВП (ХС-неЛПВП)), уровня глюкозы и инсулина натощак с определением индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Диагноз ПсА устанавливался на основании критериев CASPAR – CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis [11]. Метаболический синдром диагностировался в соответствии с критериями ВНОК, как сочетание основного критерия (абдоминального ожирения) и не менее двух

из пяти дополнительных критериев, без проведения глюкозотолерантного теста [12].

Анализ плазменной экспрессии микроРНК

Для анализа экспрессии микроРНК цельная кровь из кубитальной вены собиралась в 2 вакуумные пробирки с ЭДТА, после чего подвергалась центрифугированию для отделения фракции плазмы по стандартным протоколам [13]. Сепарированная плазма хранилась при температуре -80°C до дальнейшего исследования.

Суммарную РНК выделяли из плазмы крови с помощью набора «РИБО-Сорб» (K2-1-Et-100, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; Россия) согласно протоколу производителя. Удаление контаминантной ДНК проводилось с использованием ДНКазы I (3911.2000, diaGene, Россия).

Таблица 1
Клинко-демографическая характеристика пациентов

Клинические характеристики	Пациенты с ПсО (n=38)	Пациенты с ПсА (n=37)	p
Возраст, лет	35,0 [28,0; 40,0]	36,0 [31,0; 40,0]	0,51
Пол, мужской/женский	19 (50,0 ± 8,1 %) / 19 (50,0 ± 8,1 %)	20 (54,1 ± 8,2 %) / 17 (45,9 ± 8,2 %)	0,73
Стаж болезни, лет	7,0 [5,0; 15,0]	10,0 [7,0; 18,0]	0,09
Статус курения, курительщик	4 (10,5 %)	9 (24,3 %)	0,64
ИМТ			
Недостаток массы (ИМТ ниже 18,5)	1 (2,6 %)	0	0,99
Норма (ИМТ 18,5–24,9)	19 (50,0 %)	14 (37,8 %)	
Избыточная (ИМТ 25–29,9)	9 (23,7 %)	12 (32,4 %)	
Ожирение I степени (ИМТ 30–34,9)	5 (13,2 %)	5 (13,5 %)	
Ожирение II степени (ИМТ 35–39,9)	2 (5,3 %)	4 (10,8 %)	
Ожирение III степени (ИМТ 40 и выше)	2 (5,3 %)	2 (5,4 %)	0,74
Гипертоническая болезнь	7 (18,4 %)	12 (32,43 %)	
Сахарный диабет	2 (5,3 %)	2 (5,4 %)	0,99
Ишемическая болезнь сердца	1 (2,6 %)	1 (2,7 %)	0,99

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Количественные анализы проводились с использованием Qubit 4 (ThermoFisher scientific, USA) и набора реактивов Equalbit RNA HS Assay Kit (EQ211–01, Vazyme, China).

Выделенную РНК (1 мкг) подвергали обратной транскрипции с использованием специфических праймеров stem-loop и набора Набор для синтеза кДНК с обратной транскриптазой HiScript II (R211–01, Vazyme, China) согласно протоколу производителя.

ПЦР в реальном времени проводили на LightCycler 480-II (Roche, Switzerland) с использованием реактивов БиоМастер HS-Taq ПЦР (2×) (MH010–200, Биоллабмикс, Россия), интеркалирующего красителя SYBR Green I (PB 025M, Евроген, Россия), а также синтезированных Forward и Revers праймеров. Праймеры разрабатывались с использованием программного обеспечения sRNAprimerDB (<http://www.srnaprimerdb.com>) и в последствии анализировались на димеризацию с использованием Multiple Primer Analyzer.

Выбор микроРНК для последующего анализа осуществлялся посредством анализа транскриптомных данных, содержащих информацию об экспрессии мРНК цельной крови пациентов с псориазом, псориатическим артритом и здоровым контролем. Анализ экспрессии проводился на платформе Agilent-014850 Whole Human Genome Microarray. Затем были выбраны микроРНК, регулирующие не менее пяти из десяти пересекающихся дифференциально экспрессирующихся генов. Из них было выбрано четыре микроРНК: hsa-miR-210–3p, hsa-miR-10b–5p, hsa-miR-130a–3p, hsa-miR-126–5p.

Экспрессия микроРНК подсчитывалась по методу Ливака [14]. Экспрессия, превышающая 40 цикл в ходе детекции флуоресценции исключалась из последующего анализа. В качестве эндогенного контроля использовалась микроРНК hsa-miR-16 в силу ее стабильной детекции в плазме крови [15].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием языка программирования Python v. 3.11.10 [16] в среде разработки Spyder 6 [17], с использованием следующих пакетов: pandas, scipy, seaborn, sklearn.

Анализ данных распределения количественных данных проводился с использованием статистического теста Шапиро-Уилка. Для описания данных, подчиняющихся законам нормального распределения, использовались средние значения и стандартное отклонения, для данных, чье распределение была квалифицировано как не подчиняющееся закону нормального использовались Медиана, 25 и 75 перцентили (Me [LQ; UQ]). Детекция выбросов проводилась с использованием теста Граббса.

Многомерный анализ различий профилей экспрессии микроРНК между группами проводился с использованием PERMANOVA (permutational multivariate analysis of variance). Для оценки вклада отдельных микроРНК в межгрупповое различие выполнялся анализ SIMPER (similarity percentage).

Для выявления различий между группами использовались следующие тесты: Т-критерий Стьюдента, Критерий Манна-Уитни, тест Уэлча для нормально распределенных данных, для данных, не подчиняющихся законам нормального распределения и для выборок разного объема

и отличающихся по дисперсии соответственно, все полученные p-value корректировались с использованием поправки Бенджамини-Хохберга на множественные сравнения.

Сравнение частот номинальных данных между группами проводился с использованием χ^2 . Анализ корреляций количественных данных проводился с использованием критерия Пирсона и Спирмена для нормально распределенных данных и ненормально распределенных данных соответственно. Для оценки качества бинарной классификации использовался ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Функциональная аннотация проводилась с использованием базы данных miRTarBase.

Результаты

В соответствии с критериями ВНОК в группе бляшечного псориаза было выявлено 12 (31,6%) пациентов с МС, а в группе пациентов с псориатическим артритом – 15 (40,5%). Распределение частот – компонентов МС представлено в *таблице 2*.

Результаты парного многомерного анализа PERMANOVA для групп ПсО и ПсА продемонстрировали статистически значимые различия совокупного паттерна экспрессии исследованных микроРНК ($p=0.003$), что свидетельствует о существенной перестройке регуляторного микроРНК-профиля при переходе от кожной к суставной форме заболевания (*табл. 3*).

Таблица 2
Частота различных компонентов метаболического синдрома

Критерии	Пациенты с ПсО (n=38)	Пациенты с ПсА (n=37)	P
Абдоминальное ожирение (ОТ: М>94 см, Ж>80 см)	19 (51,4%)	17 (44,7%)	0,993
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	15 (40,5%)	10 (26,3%)	0,754
ЛПВП: М < 1,0 ммоль/л, Ж < 1,2 ммоль/л	17 (44,0%)	19 (50,0%)	0,991
ЛПНП > 3 ммоль/л	21 (56,8%)	11 (29,0%)	0,207
Наличие гипертонической болезни	12 (32,4%)	7 (18,4%)	0,754
Гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л	7 (18,9%)	5 (13,2%)	0,982
Количество пациентов с МС	12 (31,6%)	15 (40,5%)	0,961
из них мужчин / женщин	6 (40,0%) / 9 (60,0%)	6 (50,0%) / 9 (50,0%)	0,990

Примечание. ОТ – окружность талии; М-мужчины; Ж-женщины; ТГ-триглицериды; ЛПВП-липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 3
Профиль экспрессии микроРНК у пациентов с псориатическим артритом и псориазом

МикроРНК	ПсО, log ₂ (2 ^Δ (–Δct))	ПсА, log ₂ (2 ^Δ (–Δct))	P
miR-126–5p	5,96 [5,188; 6,525]	6,055 [5,447; 6,561]	0,401
miR-210–3p	2,288 [1,651; 2,747]	2,02 [1,63; 3,055]	0,969
miR-10b–5p	-1,497 [–1,987; –0,827]	-0,695 [–1,557; –0,388]	0,021*
miR-130a–3p	6,74 [5,908; 8,625]	8,98 [7,22; 9,795]	<0,001*

Примечание. * – статистически значимые различия.

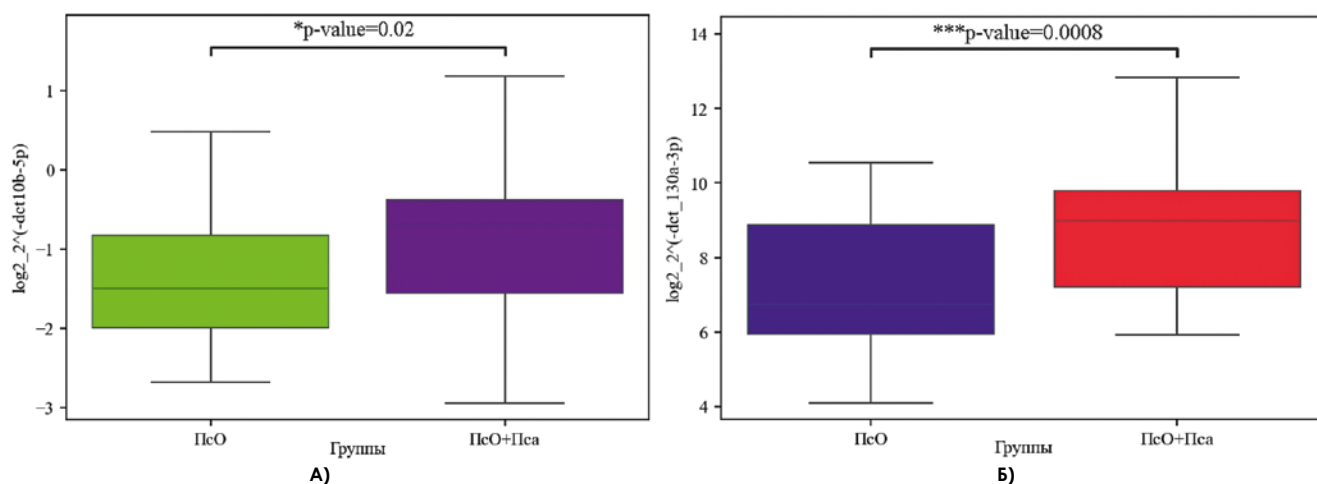


Рисунок 1. Паттерн экспрессии микроРНК А) miR-10b-5p; Б) miR-130a-3p

Статистически значимые различия в экспрессии между пациентами с ПсО и ПсА выявлены для двух микроРНК: miR-130a-3p и miR-10b-5p: 57,3% ($p < 0.001$) и 22,5% ($p = 0.021$). Для микроРНК miR-126-5p и miR-210-3p выявлены незначительные различия экспрессии на 14,8% и 5,4%, соответственно.

Полученные результаты послужили основанием для последующего univariate-анализа экспрессии каждой микроРНК отдельно. Выявлены статистически значимые повышения экспрессии miR-10b-5p на 43% ($p = 0.02$, мощность теста = 0.96) и miR-130a-3p на 174% ($p = 0.0008$, мощность теста = 0.97) – для группы ПсА в сравнении с ПсО. Паттерн экспрессии данных микроРНК в виде логарифма по основанию 2 представлен на рисунке 1.

Качество бинарной классификации на основании экспрессии выбранных микроРНК оценивалось при помощи построения ROC-кривых (рис. 2).

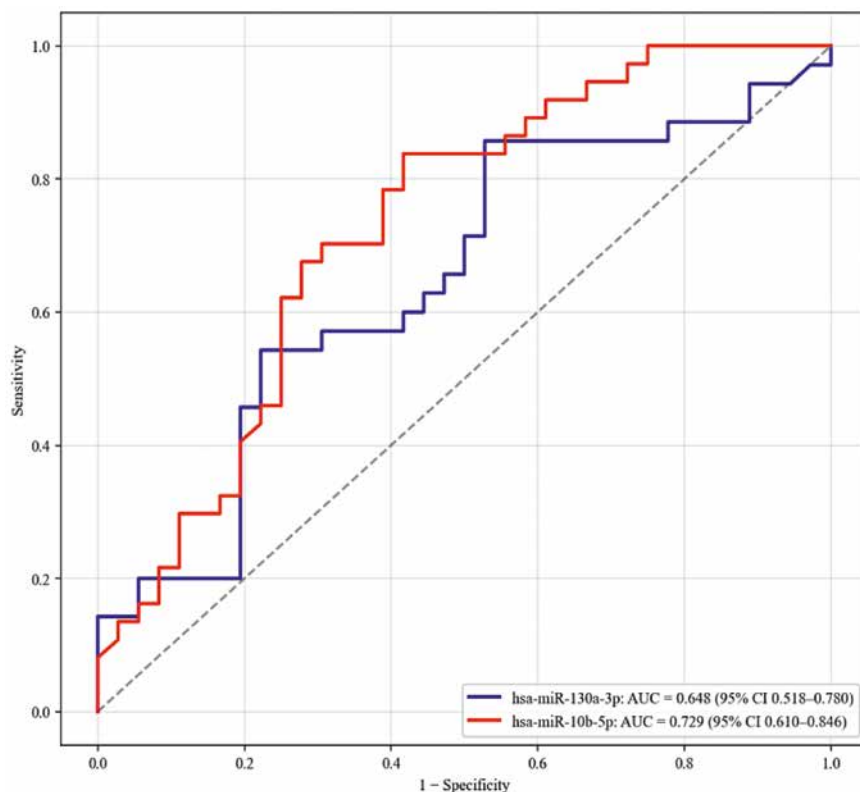


Рисунок 2. ROC-кривые для микроРНК miR-10b-5p и miR-130a-3p

Площадь под кривой (AUC) для miR-10b-5p составляла 0.65, точка cut-off: $dct = 1.97$, при чувствительности и специфичности равных 0.86 и 0.72 соответственно. AUC для miR-130a-3p = 0.73, точка cut-off: $dct = -6.10$, при чувствительности и специфичности равных 0.94 и 0.72 соответственно.

Для уточнения вклада метаболического синдрома в формирование микроРНК-профиля был проведен расширенный многомерный анализ, включающий все четыре диагностические группы: бляшечный псориаз без МС, псориаз с МС, бляшечный псориаз с МС и псориаз с МС. Глобальный PERMANOVA-тест показал статистически значимые различия совокупного профиля исследуемых микроРНК между группами ($p = 0.009$), подтверждая, что совокупный профиль микроРНК отражает как тип воспалительного процесса, так и его возможное взаимодействие с метаболическими нарушениями. Последующий анализ включал оценку экспрессии данных микроРНК во всех четырех группах.

Так у пациентов с ПсА без МС в сравнении с ПсО без МС выявлено статистически значимое повышение экспрессии для miR-10b-5p ($p = 0.01$). Также в группе ПсА без МС определено повышение экспрессии в сравнении с группой ПсО с МС ($p = 0.003$). С другой стороны, у пациентов с ПсА с МС в сравнении с группой ПсА без МС было зарегистрировано снижение экспрессии данной микроРНК ($p = 0.03$).

Во всех исследуемых группах наличие МС приводило к повышению экспрессии микроРНК. Однако, статистически значимое повышение экспрессии выявлено только для miR-10b-5p в парном сравнении ПсА без МС и ПсА с МС (табл. 4 и 5). При этом гораздо большие различия выявлены в экспрессии двух микроРНК miR-130a-3p и miR-10b-5p при попарном сравнении пациентов с ПсО и ПсА в зависимости от наличия МС. Так, было выявлено выраженное повышение

Таблица 4

Сравнение экспрессии микроРНК у пациентов с псориатическим артритом и псoriasisом и метаболическим синдромом

МикроРНК	ПсО без МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)})	ПсО с МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)})	ПсА без МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)})	ПсА с МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)})	р, критерий Манна-Уитни
	1	2	3	4	
miR-126-5p	5,945 [5,218; 6,403]	6,04 [5,35; 6,768]	5,92 [5,365; 6,655]	6,065 [5,675; 6,458]	P1-2=0,329 P1-3=0,240 P1-4=0,177 P2-3=0,468 P2-4=0,358 P3-4=0,374
miR-210-3p	1,972 [1,53; 2,729]	2,328 [2,013; 2,78]	1,978 [1,495; 2,946]	2,215 [1,89; 3,175]	P1-2=0,725 P1-3=0,886 P1-4=0,697 P2-3=0,759 P2-4=0,942 P3-4=0,757
miR-10b-5p	-1,275 [-1,966; -0,773]	-1,898 [-2,056; -1,406]	-0,56 [-1,387; -0,198]	-1,465 [-1,842; -0,67]	P1-2=0,163 P1-3= 0,010* P1-4=0,567 P2-3= 0,003* P2-4=0,171 P3-4= 0,032*
miR-130a-3p	6,655 [5,776; 8,842]	6,778 [6,578; 8,141]	8,918 [7,176; 9,432]	9,3 [7,975; 9,835]	P1-2=0,443 P1-3= 0,018* P1-4= 0,012* P2-3= 0,043* P2-4= 0,030* P3-4=0,734

Примечание. * – статистически значимые различия.

экспрессии miR-130a-3p у пациентов с ПсА с МС в сравнении с ПсО с МС (FC=2,50, p=0.03 по критерию Манна-Уитни) и у пациентов с ПсА без МС в сравнении с ПсО без МС (FC=2,85, p=0.01 по критерию Манна-Уитни). Полученные результаты демонстрируют, что наиболее выраженные изменения ассоциированы с наличием суставного поражения у лиц с бляшечным ПсО, при этом есть связь и с наличием МС, что может говорить о модифицирующем влиянии метаболического синдрома на экспрессию микроРНК.

Для микроРНК miR-126-5p и miR-210-3p статистически значимых изменений в экспрессии у пациентов вышеописанных групп выявлено не было.

Анализ корреляций экспрессии микроРНК (–ΔCt) с клинико-биохимическими параметрами показал, что наиболее выраженные и статистически значимые ассоциации наблюдаются для miR-130a-3p. Полные данные по корреляции экспрессии микроРНК с клиническими характеристиками представлены в таблице 6.

Экспрессия miR-130a-3p прямо коррелировала с концентрацией глюкозы (p=0,04; rho 0.24), уровнем инсулина (p=0,04; rho 0.25) и индексом НОМА-IR (p=0,02; rho 0.26), что может указывать на связь этой микроРНК с выраженностью инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена.

Для miR-10b-5p, напротив, отмечены тенденции к обратной корреляции с атерогенными фракциями липопротеинов –

ЛПОНП (p=0,05; rho –0.23), а также тенденция к положительной связи с ЛПВП (p=0,09; rho 0.21), что может отражать её участие в регуляции липидного профиля. МикроРНК miR-126-5p демонстрировала лишь единичные ассоциации с отдельными параметрами липидного обмена, большинство из которых не достигали статистической значимости. Значимые ассоциации были выявлены и для miR-210-3p, так экспрессия данной микроРНК отрицательно коррелировала

Таблица 5
Кратность изменения микроРНК в исследуемых группах

микроРНК	FC, p ПсА с МС в сравнении с ПсО без МС	FC, p ПсА с МС в сравнении с ПсО с МС	FC, p ПсА с МС в сравнении с ПсА без МС	FC, p ПсО с МС в сравнении с ПсО без МС	FC, p ПсА без МС в сравнении с ПсО без МС	FC, p ПсА без МС в сравнении с ПсО с МС
hsa-miR-10b-5p	FC=1.07, p=0.5	FC=1.32, p=0.17	FC=0.68, p=0.03*	FC=0.81, p=0.16	FC=1.57, p=0.01*	FC=1.94, p=0.003*
hsa-miR-130a-3p	FC=3.05, p=0.01*	FC=2.50, p=0.03*	FC=1.07, p=0.7	FC=1.22, p=0.44	FC=2.85, p=0.01*	FC=2.34, p=0.04*

Примечание. * – статистически значимые различия.

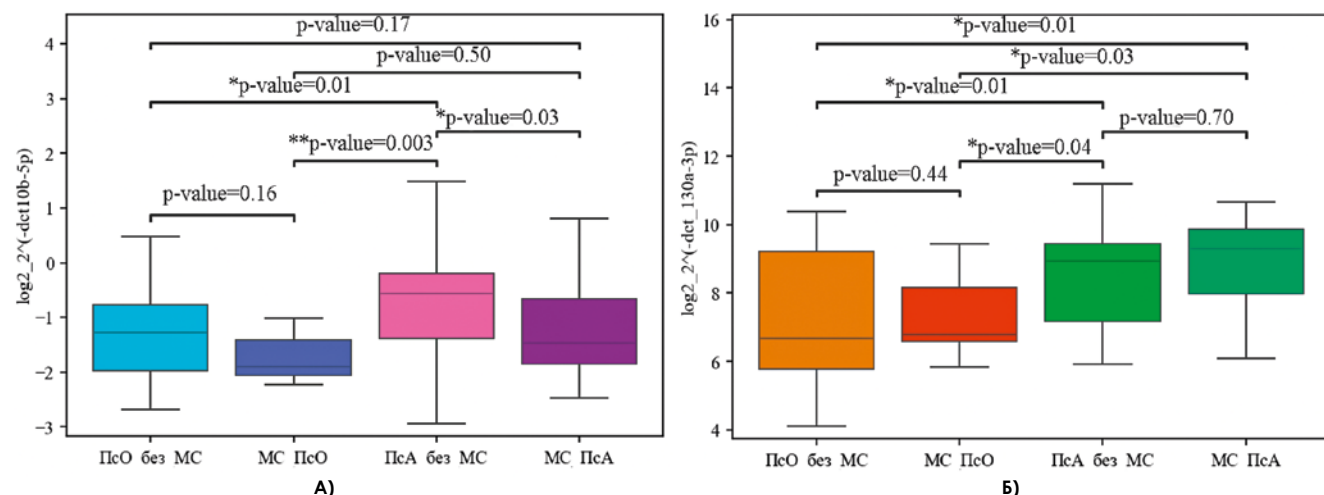


Рисунок 3. Паттерны экспрессии микроРНК в группах с наличием и отсутствием метаболического синдрома: А) miR-10b-5p, Б) miR-130a-3p

Таблица 6
Корреляция паттернов экспрессии микроРНК
с лабораторными показателями

Клинические характеристики	hsa-miR-10b-5p, rho	hsa-miR-130a-3p, rho	hsa-miR-126-5p, rho	hsa-miR-210-3p, rho
ТГ	-0,22 p=0,06	0,06 p=0,63	-0,11 p=0,34	-0,003 p=0,97
ЛПВП	0,21 p=0,09	0,11 p=0,37	-0,13 p=0,29	-0,26 p=0,03*
Глюкоза	0,02 p=0,86	0,24 p=0,04*	0,15 p=0,2	0,08 p=0,5
ЛПНП	-0,04 p=0,72	0,08 p=0,48	-0,12 p=0,31	-0,28 p=0,02*
Инсулин	-0,08 p=0,49	0,25 p=0,04*	0,15 p=0,22	0,15 p=0,2
Индекс инсулинорезистентности	-0,08 p=0,5	0,26 p=0,02*	0,16 p=0,2	0,15 p=0,19
НОМА-IR	-0,02 p=0,9	0,09 p=0,44	-0,17 p=0,16	-0,23 p=0,05
Холестерин не-ЛПВП	-0,17 p=0,16	-0,02 p=0,89	-0,09 p=0,46	-0,04 p=0,77
Коэффициент атерогенности	-0,23 p=0,05	0,02 p=0,88	-0,13 p=0,27	-0,02 p=0,89
ЛПОНП	-0,005 p=0,97	0,12 p=0,32	-0,2 p=0,09	-0,3 p=0,01*
Холестерин общий	0,25 p=0,08	-0,01 p=0,92	-0,11 p=0,45	-0,12 p=0,38
АпоА	-0,05 p=0,74	0,02 p=0,9	-0,04 p=0,8	-0,05 p=0,76
АпоВ				

Примечание. * – статистически значимые различия; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; АпоА – аполипопротеин А, АпоВ – аполипопротеин В.

с уровнем ЛПВП ($p=0,03$; $\rho=0,26$) и общим холестерином ($p=0,01$; $\rho=0,3$), что указывает на её потенциальную связь с неблагоприятными изменениями липидного спектра (табл. 6).

Дополнительный анализ по укрупнённым группам (наличие/отсутствие метаболического синдрома, без разделения на ПсО и ПсА) показал, что уровень hsa-miR-210-3p был выше у пациентов с МС, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,30$), что может отражать ранние или субклинические сдвиги, недостаточные по выраженности для подтверждения на данном объёме выборки.

Обсуждение

В настоящем исследовании был исследован паттерн экспрессии плазменных микроРНК у пациентов с ПсО и ПсА с учётом наличия метаболического синдрома. Полученные нами данные выявили наличие статистически значимых различий в профиле экспрессии одной из исследованных циркулирующих микроРНК (miR-10b-5p) у пациентов с ПсА между подгруппами, стратифицированными по признаку наличия МС. При этом у пациентов с ПсО с наличием/отсутствием МС эти различия не подтверждались.

В опубликованной литературе описаны результаты сравнительного анализа паттернов экспрессии микроРНК в группах ПсА и ПсО [6,18,19]. Результаты ранее проведенных исследований демонстрируют значимые различия экспрессии miR-130a-3p в сыворотке крови у пациентов с ПсА в сравнении со здоровыми волонтерами [20]. Данные по экспрессии miR-10b-5p в опубликованной литературе более ограничены.

В исследовании внеклеточных везикул (EV) сообщалось о снижении уровня miR-10b-5p у пациентов с ПсА по сравнению со здоровыми волонтерами, тогда как при прямом сравнении с ПсО статистически значимых различий не наблюдалось [21].

Для выявления возможных молекулярных каскадов, находящихся под контролем исследованных нами микроРНК, для miR-10b-5p и miR-130a-3p с использованием базы данных miRTagBase были селектированы валидированные генные таргеты. Так, среди значимых процессов для miR-130a-3p можно выделить следующие компоненты метаболического каскада: инсулинорезистентность; сигнальный путь липидов и атеросклероза, а также провоспалительную ветвь с вовлечением тканевого ремоделирования: миграцию лейкоцитов, дифференциацию остеокластов Th17 клеточную дифференциацию.

При умеренном повышении у пациентов с ПсО, отягощённым МС, miR-10a-3p, вероятнее всего, действует как метаболический регулятор: через репрессию PPARA, PPARG, что, впоследствии, приводит к снижению транскрипции генов адипогенеза и ади-

покинов (ADIPOQ/адипонектин, SLC 2A4/GLUT4), снижению способности депонировать триглицериды в липидных каплях и к снижению инсулин-чувствительности [22].

Помимо указанных путей miR-130a может затрагивать элементы PI3K-звена, ослабляя прохождение сигнала от INSR/IRS 1 к АКТ и снижая транслокацию GLUT4B [23]. Активация данного пути начинается со связывания инсулина с инсулиновым рецептором (INSR), что приводит к фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS 1) и последующей активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Это, в свою очередь, активирует серин-треониновую киназу АКТ, обеспечивающую транслокацию переносчика глюкозы GLUT4 к плазматической мембране и увеличение захвата глюкозы клетками. Ранее отмечалась корреляция уровня экспрессии hsa-miR-130a-3p с индексом НОМА-IR и уровнем триглицеридов, что согласуется с полученными нами данными [24]. Гиперэкспрессия miR-130a-3p предложена для включения в диагностическую панель МС [25].

Однако, по нашим данным, влияние артрита на экспрессию указанных микроРНК является гораздо более значимым фактором. Наиболее вероятными путями реализации биологических эффектов в этой провоспалительной ветви являются неоангиогенез, дифференциация Th17-сигналинг JAK/STAT (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription), активация RANKL–NFATc1 пути, приводящая к дифференцировке остеокластов и костной резорбции [26, 30].

Таким образом, обнаруженный нами тренд экспрессии miR-130a-3p: ПсО < ПсО с МС < ПсА < ПсА с МС логично

объясняется выявленными молекулярными механизмами: дисрегуляция метаболических процессов способствует активации низкоуровневого воспаления, а последующее усиление экспрессии данной микроРНК поддерживает устойчивое воспаление и структурное ремоделирование тканей, что ведет к дебюту ПсА.

Выявленный нами паттерн экспрессии hsa-miR-10b-5p являет собой более сложную картину. Наиболее низкий паттерн наблюдался в когорте ПсО с МС и постепенно нарастал по следующему тренду: ПсА с МС > ПсО с МС > ПсА, что может свидетельствовать о дихотомическом влиянии данной микроРНК на молекулярные каскады. Таким образом, miR-10b-5p представляет собой потенциальный молекулярный маркер трансформации псориатической болезни от кожной формы поражения к суставной, а также индикатор ассоциированных метаболических заболеваний.

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают, что циркулирующие микроРНК могут служить интегративными медиаторами между метаболическим и иммунным воспалением при псориатической болезни. Дальнейшее изучение этих регуляторных молекул представляется перспективным как с точки зрения поиска биомаркеров риска трансформации псориаза в псориатический артрит, так и для уточнения патогенетических роли метаболических нарушений.

Список литературы / References

- Loganathan A, Kamalaraj N, El-Haddad C, Pile K. Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2021; 24 (9): 1112–1120. DOI: 10.1111/1756-185X.14147
- Scarpa R, Caso F, Costa L, et al. Psoriatic Disease 10 Years Later. *J Rheumatol*. 2017; 44 (9): 1298–1301. DOI: 10.3899/jrheum.161402
- Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol*. 2018; 9: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00579
- Liu Q, Wu DH, Han L, et al. Roles of microRNAs in psoriasis: immunological functions and potential biomarkers. *Exp Dermatol*. 2017; 26 (4): 359–367. DOI: 10.1111/exd.13249
- Тимечко ЕЕ, Турчик ЕВ, Филипенко ДЕ, и др. Псориаз и коморбидные состояния: исследование молекулярных механизмов на основе метаанализа данных РНК-секвенирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024; (6): 5–13. DOI: 10.20333/25000136-2024-6-5-13
- Тимечко ЕЕ, Турчик ЕВ, Филипенко ДЕ, et al. Psoriasis and comorbidities: an investigation of molecular mechanisms based on a meta-analysis of RNA-sequencing data. *Siberian Medical Review*. 2024; (6): 5–13. [In Russ.]. DOI: 10.20333/25000136-2024-6-5-13

Сведения об авторах:

Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО¹. E-mail: sci-prorector@krasgmu.ru. ORCID: 0000-0001-8652-1410

Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейробиологии ИПО, заведующий лабораторией медицинской генетики¹. E-mail: mart2802@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4639-6365

Турчик Евгения Владимировна, аспирант кафедры дерматовенерологии имени профессора В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО¹. E-mail: turchikev@mail.ru. ORCID: 0009-0006-9805-9060

Тимечко Елена Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики¹. E-mail: e.e.timechko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3097-1073

Якимов Алексей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики¹. E-mail: cilvana20010z@gmail.com. ORCID: 0009-0006-0479-126X

Васильева Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики¹. E-mail: droptimusprime@gmail.com. ORCID: 0009-0008-3369-1537

Винник Юрий Юрьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии имени профессора В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО¹, главный врач². E-mail: vinnik33@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9321-1696

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1», Красноярск, Россия

Автор для переписки: Турчик Евгения Владимировна, E-mail: turchikev@mail.ru

Для цитирования: Шестерня П.А., Дмитренко Д.В., Турчик Е.В., Тимечко Е.Е., Якимов А.М., Васильева А.А., Винник Ю.Ю. Псориаз / псориатический артрит и метаболический синдром у лиц молодого возраста: экспрессионный паттерн микроРНК. *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 63–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-63-69>

- Haschka J, Simon D, Bayat S, et al. Identification of circulating microRNA patterns in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 62 (10): 3448–3458. DOI: 10.1093/rheumatology/kead059
- Yan X, Zhang Y, Li J, et al. Dysregulated microRNA signatures in psoriatic arthritis identified by RNA sequencing. *Front Immunol*. 2024; 15: 11745863. DOI: 10.3389/fimmu.2024.11745863
- Ramos AP, Rossato BG, Scalcon MR, et al. MicroRNAs in psoriasis and psoriatic arthritis: a narrative review of potential diagnostics and current challenges. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2026; 11. DOI: 10.21037/jlpm-25-38
- Denzler R, McGeary SE, Title AC, et al. Impact of MicroRNA Levels, Target-Site Complementarity, and Cooperativity on Competing Endogenous RNA-Regulated Gene Expression. *Molecular Cell*. 2016; 64: 565–569. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.027
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
- Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35 (10): 2069–2070
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. 2013; 43 с. Режим доступа: https://efaidnmmnnbpcapcgcicfindmkaj/https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Ссылка активна на 01.03.2026
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. 2013; 43. Available from: https://efaidnmmnnbpcapcgcicfindmkaj/https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Accessed: 01.03.2026 [In Russ.].
- Zheng XH, Cui C, Zhou XX, et al. Centrifugation: an important pre-analytic procedure that influences plasma microRNA quantification during blood processing. *Chin J Cancer*. 2013; 32: 667. DOI: 10.5732/CJC.012.10271
- Liak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-ΔΔCT method. *Methods*. 2001; 25: 402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
- Rice J, Roberts H, Rai SN, Galanduk S. Housekeeping genes for studies of plasma microRNA: a need for more precise standardization. *Surgery*. 2015; 158: 1345–1351. DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.025
- Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace; 2009
- Raybaud P. Spyder documentation [Internet]. 2009. Available from: <https://pythonhosted.org>
- Yan K, Zhu J, Zhang M, et al. Differential expression of plasma extracellular vesicle miRNAs as biomarkers for distinguishing psoriatic arthritis from psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2025; 20: 138 (2): 219–221. DOI: 10.1097/CME.00000000000003288
- Pasquall L, Svedom A, Srivastava A, et al. Circulating microRNAs in extracellular vesicles as potential biomarkers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (6): 1248–1256. DOI: 10.1111/jdv.16203
- Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2020; 1: 47 (12): 1760–1767. DOI: 10.3899/jrheum.190602
- Lätkevič F, Guljavina I, Midekessa G, et al. Profiling Blood Serum Extracellular Vesicles in Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Reveals Potential Disease Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2022; 4: 23 (7): 4005. DOI: 10.3390/ijms23074005
- Kiran S, Mandal M, Rakib A, Bajwa A, Singh UP. miR-10a-3p modulates adiposity and suppresses adipose inflammation through TGF-β1/Smad3 signaling pathway. *Front Immunol*. 2023; 2: 14: 1213415. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1213415
- Wu J, Dong T, Chen T, et al. Hepatic exosome-derived miR-130a-3p attenuates glucose intolerance via suppressing PHLPP2 gene in adipocyte. *Metabolism*. 2020; 103: 154006. DOI: 10.1016/j.metabol.2019
- Al-Rawaf HA. Circulating microRNAs and adipokines as markers of metabolic syndrome in adolescents with obesity. *Clin Nutr*. 2019; 38 (5): 2231–2238. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.024
- Karolina DS, Tavatharan S, Arumugam A, Separamaniam S, Pek SL, Wong MT, Lim SC, Sum CF, Jeyaseelan K. Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (12): E2271–6. DOI: 10.1210/jc.2012-1996
- Chen Y, Gorski DH. Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes GAX and HOXA5. *Blood*. 2008; 1: 111 (3): 1217–26. DOI: 10.1182/blood-2007-07-104133
- Huang J, Xu X, Yang J. miRNAs Alter T Helper 17 Cell Fate in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021; 21: 12: 593473. DOI: 10.3389/fimmu.2021
- Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, et al. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010; 21 (6): 425–34. DOI: 10.1016/j.cytogr.2010.10.006
- Takegahara N, Kim H, Choi Y. Unraveling the intricacies of osteoclast differentiation and maturation: insight into novel therapeutic strategies for bone-destructive diseases. *Exp Mol Med*. 2024; 56: 264–272. DOI: 10.1038/s12276-024-01157-7
- Xie W, Zhou L, Li S, Hui T, Chen D. Wnt/β-catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1364 (1): 25–31. DOI: 10.1111/nyas.12968

Статья поступила / Received 12.02.2026.

Получена после рецензирования / Revised 20.02.2026.

Принята в печать / Accepted 25.02.2026

About authors

Shesternya Pavel A., Dr Med Sci (habil.), professor, vice-rector for Research, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Course in Postgraduate Education¹. E-mail: sci-prorector@krasgmu.ru. ORCID: 0000-0001-8652-1410

Dmitrenko Diana V., Dr Med Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology at the Institute of Postgraduate Education, head of Laboratory of Medical Genetics¹. E-mail: mart2802@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4639-6365

Turchik Evgeniya V., postgraduate student at V.I. Prokhorovskoy Dept of Dermatovenereology with a Course in Cosmetology and Postgraduate Education¹. Email: turchikev@mail.ru. ORCID: 0009-0006-9805-9060

Timechko Elena E., junior researcher at Laboratory of Medical Genetics¹. Email: e.e.timechko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3097-1073

Yakimov Alexey M., junior researcher at Laboratory of Medical Genetics¹. Email: cilvana20010z@gmail.com. ORCID: 0009-0006-0479-126X

Vasilyeva Anastasia A., junior researcher at Laboratory of Medical Genetics¹. Email: droptimusprime@gmail.com. ORCID: 0009-0008-3369-1537

Vinnik Yuriy Yu., Dr Med Sci (habil.), associate professor, professor at V.I. Prokhorovskoy Dept of Dermatovenereology with a Course in Cosmetology and Postgraduate Education¹, chief physician². E-mail: vinnik33@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9321-1696

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenevsky, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Dermatovenereological Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Turchik Evgeniya V., E-mail: turchikev@mail.ru

For citation: Shesternya P.A., Dmitrenko D.V., Turchik E.V., Timechko E.E., Yakimov A.M., Vasilyeva A.A., Vinnik Yu. Yu. Psoriasis / psoriatic arthritis and metabolic syndrome in young adults: microRNA expression pattern. *Medical alphabet*. 2026; (7): 63–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-63-69>