Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 5, с. 583-588
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051583

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 5, pp. 583-588
https://doi.org/10.17116/klinderma202221051583

Современные представления о патогенезе псориатического артрита

© З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА, К.М. КОРЕШКОВА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Псориатический артрит (ПА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов и энтезисов, ассоциированное с псориазом, в патогенезе которого задействованы различные клеточно-иммунные и генетические звенья. В настоящее время механизм ремоделирования костной ткани при ПА до конца не установлен, также не выявлены специфические для заболевания лабораторные маркеры, что обусловливает трудности с установлением псориатической природы артрита. Приводятся многочисленные исследования, посвященные роли патологических сигнальных путей, кальциевого метаболизма, а также матриксных металлопротеиназ в развитии ПА. Представлен обзор литературы за 2010—2021 гг., посвященный современным представлениям о патогенезе ПА. Проведен обзор механизмов нарушения кальциевого обмена и ремоделирования костной ткани у больных, страдающих ПА, рассмотрена роль участников деструкции соединительной ткани при ПА, таких как матриксные металлопротеиназы, сывороточные показатели остеомаляции (щелочная фосфатаза, кислый α_1-гликопротеин и т.д.), описаны звенья разрушения межклеточного матрикса, нарушения баланса экспрессии клеточных компонентов костного гомеостаза (остеобластов, остеокластов и т.д.). Приведены результаты исследований сывороточных параметров, повышение которых свидетельствует о разрушении коллагена и других структур соединительной ткани. Описаны предпринятые попытки выделения сывороточных маркеров системного воспаления при ПА, определение которых в динамике позволит судить об активности заболевания и эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: *псориатический артрит, матриксные металлопротеиназы, кальций, остеопротегерин, RANKL, катепсин G, щелочная фосфатаза, кислый α_1-гликопротеин.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Хисматуллина З.Р. — https://orcid.org/0000-0001-8674-2803
Корешкова К.М. — https://orcid.org/0000-0001-6039-8311
Автор, ответственный за переписку Корешкова К.М. — e-mail: saitik16@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Хисматуллина З.Р., Корешкова К.М. Современные представления о патогенезе псориатического артрита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(5):583–588. https://doi.org/10.17116/klinderma202221051583

Current concepts of psoriatic arthritis pathogenesis

© Z.R. KHISMATULLINA, K.M. KORESHKOVA

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PA) is a chronic immune inflammatory disease of the joints and entheses associated with psoriasis. Its pathogenesis involves various cellular-immune and genetic mechanisms. Currently, the mechanism of bone remodeling in PA has not been fully established, nor have any disease-specific laboratory markers been identified, making it difficult to establish the psoriatic nature of arthritis. Numerous studies on the role of abnormal signaling pathways, calcium metabolism, and matrix metalloproteinases in the development of PA are cited. A 2010-2021 literature review of the current concepts of PA pathogenesis is presented. The mechanisms of calcium metabolism disorder and bone tissue remodeling in PA patients were reviewed. The role of connective tissue destruction factors, such as matrix metalloproteinases, serum osteomalacia markers (alkaline phosphatase, acid α_1-glycoprotein, etc.), intercellular matrix destruction mechanisms, imbalanced expression of cellular components of bone homeostasis (osteoblasts, osteoclasts, etc.), was reviewed. The results of studies of serum parameters are presented. Their increase indicates the destruction of collagen and other connective tissue structures. Attempts to identify serum markers of systemic inflammation in PA are described. Their trends reflect the disease activity and therapy effectiveness.

Keywords: *psoriatic arthritis, matrix metalloproteinases, calcium, osteoprotegerin, RANKL, cathepsin G, alkaline phosphatase, acid α_1-glycoprotein.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Khismatullina Z.R. — https://orcid.org/0000-0001-8674-2803
Koreshkova K.M. — https://orcid.org/0000-0001-6039-8311
Corresponding author: Koreshkova K.M. — e-mail: saitik16@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Khismatullina ZR, Koreshkova KM. Current concepts of psoriatic arthritis pathogenesis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(5):583–588. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202221051583

Введение

Псориатический артрит (ПА) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание суставов и соединительной ткани, ассоциированное с псориазом. Распространенность ПА среди больных псориазом широко варьирует — в диапазоне 13,5—47%, а в общей популяции колеблется в пределах 0,5—1,5% [1]. Этиология ПА до конца не установлена, в развитии заболевания предполагают влияние генетических, иммунологических, средовых факторов [2]. Описано, что у пациентов с ПА наблюдается высокая экспрессия в коже и на синовиальных оболочках CD8-лимфоцитов [3]. Они наносят финальный удар по мишеням иммунной агрессии при ПА (суставы и связочный аппарат), а также, предположительно, имеют важное значение в развитии кебнеризации опорно-двигательного аппарата в ответ на биомеханический стресс [4, 5]. В исследовании I. Tinazzi и соавт. (2018) обнаружено, что дактилиты при ПА распределяются по пальцам не случайным образом, а развиваются на месте проявления кебнеризации энтезов [6]. Проявления данного феномена находят свое отражение в повышенной экспрессии маркеров воспаления [7]. В связи с этим представляется актуальным проследить путь основных биохимических изменений, участвующих в ремоделировании костной и хрящевой ткани при ПА.

Цель работы — провести аналитический обзор основных звеньев патогенеза и роли матриксных металлопротеиназ (MMP) в поражении суставов и соединительной ткани у больных ПА на основании изучения источников литературы.

Материал и методы

Проведен анализ российской и зарубежной литературы за 2010—2021 гг., посвященной патогенезу ПА и механизму деструкции костной и соединительной ткани при данном заболевании. В обзор не включали источники литературы ранее 2010 г., а также работы, посвященные другим заболеваниям соединительной ткани.

Результаты изучения источников литературы

Активно изучается роль глубокого феномена Кебнера в запуске каскада воспалительных реакций при ПА, где ключевую роль в поддержании воспаления синовиальных оболочек и энтезисов с последующей деструкцией суставов играют эффекторные CD8-лимфоциты и фактор некроза опухоли α (TNFα), приводящие к повышенной выработке провоспалительных цитокинов и фибробластов. Последние являются основным источником MMP. Повышенная экспрессия MMP приводит к разрушению межклеточного матрикса, нарушению кальциевого обмена и высвобождению в системный кровоток маркеров деструкции суставов и энтезисов при ПА (остеокальцина, щелочной фосфатазы, серомукоида, катепсина G, остеопротегерина). Возможно, в будущем данные биомаркеры помогут проводить скрининг заболевания, прогнозировать его развитие и течение.

В настоящее время зафиксирована тенденция к запоздалой диагностике ПА: по данным российских и зарубежных авторов, до 30% пациентов с псориазом, регулярно наблюдающихся у дерматолога, имеют недиагностированный ПА, что вызвано, с одной стороны, низкой настороженностью со стороны дерматологов, а с другой стороны, способностью ПА длительное время протекать скрыто [8, 9]. Для постановки диагноза широко используются классификационные критерии CASPAR (2006), однако отмечено, что часть пациентов, не набирающих 3 балла и более по данным критериям, в будущем заболевают ПА и, напротив, некоторые пациенты с псориазом могут набрать 3 балла и более, однако им не устанавливают диагноз ПА [10]. Вероятно, возможности использования критериев CASPAR, которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью для ПА (91,4% и 98,7% соответственно), ограничены отсутствием в них лабораторных критериев, специфичных для ПА. Кроме того, не существует лабораторных тестов, чтобы подтвердить наличие ПА у пациента с псориазом, прогнозировать его развитие или определить ответ на терапию. Критерии ответа на лечение во многом зависят от опыта клинициста, а многие пациенты переносят различные схемы терапии, прежде чем будет определена наиболее эффективная [11].

Порочный круг патогенеза ПА

Сложный каскад воспаления синовиальных оболочек с последующей деструкцией суставных поверхностей при ПА запускается эффекторными лимфоцитами (преимущественно CD8-лимфоцитами) и поддерживается TNFα, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов и фибробластов. К основным эффектам TNFα в патогенезе ПА можно отнести высокую экспрессию цитокинов и MMP, дифференцировку моноцитов в клетки-предшественники остеокластов за счет активации рецептора RANKL (цитокина из семейства TNF, лиганда рецептора NF-ϰB) [3]. TNFα играет основную роль в увеличении экспрессии MMP, которые опосредуют деградацию хрящевой ткани, а также приводят к повышенной экспрессии ангиогенных факторов, таких как эндотелиальный (VEGF) и трансформирующий фактор роста β (TGFβ). Повышенная активация последнего, по данным А.С. Рудого (2016), наблюдается в иммунопатогенезе многих заболеваний соединительной ткани [12]. Как сообщают F. Cantini и соавт. (2010), у больных ПА наблюдается повышенная экс-

прессия VEGF и TGFβ на синовиальной мембране, что позволяет использовать эти параметры в прогнозировании осложнений ПА (атеросклероза) и дифференцировании его от псориаза и других спондилоартритов, однако в настоящее время не представляется возможным их использование в качестве скрининговых параметров [13].

Физиологическая роль MMP

MMP — это группа внеклеточных эндопептидаз, вырабатываемых преимущественно моноцитами, нейтрофилами и остеокластами, разрушающих белки внеклеточного матрикса, рецепторы клеточных мембран, ионные каналы, участвующих в активации провоспалительных цитокинов и остеокластов [14]. Наибольшую роль в разрушении соединительной ткани играют коллагеназы-1, -2, -3 (MMP-1, -8, -13), желатиназы А, Б (MMP-2, -9), стромелизин-1, -2 (MMP-3, -10) [14]. Являясь ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, MMP непосредственно участвуют в перестройке внеклеточного матрикса, разрушении коллагена и высвобождении из матрикса костной ткани ионов кальция [15].

Основные эффекты MMP при ПА

При ПА коллаген подвергается интенсивному расщеплению. В норме поддержание высокого уровня кальция в межклеточном матриксе стимулирует синтез коллагена с помощью Ca-чувствительного рецептора (CASR), сопряженного с морфогенетическим белком 4 (BMP4), содержащимся в костной и хрящевой тканях [16]. CASR является физиологическим регулятором роста и дифференцировки фибробластов, синтезирующих все компоненты соединительной ткани [17]. Стимулирование рецептора CASR приводит к синтезу коллагеновых волокон, а уменьшение уровня экспрессии CASR приводит к уменьшению числа остеобластов и увеличению числа остеокластов [18, 19]. Одним из эффектов MMP является разрушение рецептора CASR, а также кальциевых ионных каналов, что приводит к уменьшению содержания ионов кальция в межклеточном матриксе и, следовательно, подавляет развитие и дифференцировку остеобластов, увеличивая при этом продукцию остеокластов [3]. Обращают на себя внимание исследования, посвященные перераспределению кальция у больных ПА. Так, по данным S. D'Epiro и соавт. (2014), выявлено снижение минеральной плотности кости до уровня остеопении у 52% больных ПА, а до уровня остеопороза — у 31% больных ПА [20]. В то же время, по данным N. Busquets и соавт. (2014), частота остеопении у больных ПА составляет всего 16% (при этом она чаще встречалась у женщин) [21]. О.В. Добровольская и соавт. (2017) также указывают на то, что остеопороз в целом характерен для больных ПА [22]. Таким образом, MMP играют важную роль в регуляции кальциевого гомеостаза и снижении плотности кости у больных ПА.

Неспецифичные маркеры активности MMP

В настоящее время лабораторное определение MMP доступно как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости, но является дорогостоящим и не подходит для скрининга заболевания. Однако разрушение соединительной и костной ткани сопровождается повышением в сыворотке крови пациентов некоторых доступных маркеров. В частности, при разрушении соединительной ткани в крови повышается концентрация белка острой фазы воспаления кислого α_1-гликопротеина, который, как и С-реактивный белок, не является специфичным для ПА, но, предположительно, может использоваться для контроля течения заболевания. Например, по результатам исследования P. Kustán и соавт. (2018), уровень кислого α_1-гликопротеина был особенно высоким у пациентов с тяжелым течением псориаза [23]. Еще одним неспецифичным маркером остеомаляции является остаза (костный изофермент щелочной фосфатазы), уровень которой в крови повышается при разрушении остеобластов. По данным исследования D. Jadon и соавт. (2014), уровень остазы повышен у больных ПА наряду с MMP-3 и экспрессией цитокина RANKL и коррелирует с активностью заболевания [24]. Однако определение содержания рецептора RANKL проводится непосредственно в тканях (иммуногистохимическим методом) и в настоящее время также не является повсеместно доступным [25]. По данным H.H. Suad и соавт. (2019), у пациентов с ПА наблюдается более высокий уровень щелочной фосфотазы по сравнению с больными псориазом, коррелирующий с ответом на терапию [26]. Еще одним маркером разрушения костной ткани является сериновая протеаза (катепсин G), обладающая выраженными протеолитическими свойствами и, кроме того, являющаяся дополнительным pANCA-антигеном. Экспрессия катепсина G при ремоделировании соединительной ткани повышается как в крови, так и в синовиальной жидкости [27]. По данным S. Sagalovsky и соавт. (2012), повышенные экспрессия RANKL, уровни катепсина G и белка остеопротегерина (рецептор TNF, остеокластингибирующий фактор) являются важными (но неспецифичными) маркерами остеомаляции [28]. По данным N. Dalbeth и соавт. (2010), у пациентов с ПА повышается содержание остеопротегерина и RANKL, что свидетельствует об остеокластогенезе [29]. По данным другого исследования (в Китае) (2012), у пациентов с ПА наблюдали более высокие уровни остеопротегерина, TNFα и RANKL

по сравнению со здоровыми лицами и больными псориазом без ПА, которые коррелировали с тяжестью рентгенологического прогрессирования [30]. В настоящее время определение содержания остеопротегерина проводится с помощью иммуноферментного анализа в сэндвич-модификации и не имеет широкого распространения, а лабораторное определение уровня кислого α_1-гликопротеина, щелочной фосфатазы и антител к катепсину G доступно в клинической практике.

Возможности использования MMP для прогнозирования и контроля течения ПА

Проведены многочисленные исследования, посвященные возможностям использования MMP в качестве сывороточного и синовиального маркера воспаления при ПА, позволяющего прогнозировать ПА, контролировать его течение и дифференцировать от других заболеваний. Например, по данным исследования J. Reindl и соавт. (2015), у пациентов с ПА повышена концентрация таких MMP, как MMP-1, -2, -3, -9, не только в сыворотке, но и в синовиальной жидкости в отличие от здоровых лиц и больных псориазом без ПА [31]. По данным L.J. Barnas и T.C. Ritchlin (2015), уровень MMP-1 повышен при ПА по сравнению с псориазом, при этом уровень MMP-1 в сыворотке снижается в ответ на терапию анти-TNFα и фототерапию [3]. Кроме того, D. Cretu и соавт. (2018) сообщают, что MMP-3 является биомаркером, независимо связанным с ПА и коррелирующим с тяжестью течения заболевания, а его определение в комбинации с С-реактивным белком намного эффективнее, чем определение уровня только С-реактивного белка [32]. В исследовании биомаркеров сыворотки D.R. Jadon и соавт. (2017), где приняли участие 200 пациентов с псориазом, 244 пациента с ПА (из них 117 со спондилитом), 157 пациентов с болезнью Бехтерева и 50 здоровых лиц, концентрация MMP-3 была значительно выше у больных ПА, чем у пациентов с псориазом и болезнью Бехтерева, при этом в группе ПА концентрация MMP-3 была выше, чем у пациентов с псориатическим спондилитом [33].

Эндокринная регуляция кальциевого обмена при ПА

Деструктивный процесс в костно-хрящевом аппарате и соединительной ткани поддерживается не только эффектами TNFα и MMP. Снижение концентрации ионов кальция в крови ведет к увеличению секреции паратгормона, повышение содержания которого приводит к дополнительному образованию остеокластов за счет выделения в системный кровоток инсулиноподобного фактора роста 1 и провоспалительных цитокинов [34]. Паратиреоидный гормон в высокой концентрации подавляет активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, что приводит к снижению содержания последнего в костях и крови. При резорбции костной ткани остеокальцин в виде фрагментов попадает в кровь и выводится почками в виде гамма-карбоксиглутаминовой кислоты. По данным Е.В. Орлова и соавт. (2013), у пациентов с ПА наблюдается снижение уровня остеокальцина на 60% от уровня больных псориазом при повышении содержания паратгормона до 17% [35]. По данным исследования Z. Pethő и соавт. (2021), у пациентов с ПА наблюдается снижение в сыворотке крови уровней остеокальцина и витамина D при повышении содержания паратгормона по сравнению с больными псориазом [36]. Таким образом, можно попытаться проследить путь ремоделирования костной ткани при ПА, начиная с персистенции CD8-лимфоцитов в синовиальной жидкости и повышенной продукции TNFα и заканчивая биохимическими изменениями, вызванными патологически высокой экспрессией MMP.

Заключение

Согласно современным представлениям, MMP играют важную роль в патогенезе ремоделирования костной ткани. С действием MMP связано сразу несколько звеньев патогенеза ПА: поддержание высокой экспрессии провоспалительных цитокинов, фрагментирование волокон коллагена, разрушение кальциевых ионных каналов, уменьшение содержания кальция в костях, уменьшение дифференцировки остеобластов, синтезирующих остеокальцин, и увеличение содержания остеокластов. В сыворотке крови биомаркерами костного ремодулирования могут выступать как сами MMP (особенно MMP-1, -2, -3, -8, -9, -13) (однако использование их в клинической практике сопряжено с экономическими затруднениями), так и кислый α_1-гликопротеин, щелочная фосфатаза, остеокальцин, паратиреоидный гормон, ионы кальция, катепсин G, определение которых в сыворотке больных ПА в настоящее время доступно в клинической практике. Большое количество маркеров, отражающих изменения костного метаболизма как в крови, так и в синовиальной жидкости, открывает новые возможности для изучения способов прогнозирования развития ПА, контроля его течения и эффективности проводимой терапии.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Financing. The search and analytical work was carried out at the personal expense of the author's team.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: З.Р. Хисматуллина
Сбор и обработка материала: К.М. Корешкова
Написание текста: К.М. Корешкова
Редактирование: З.Р. Хисматуллина

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study: Z.R. Khismatullina
Collecting and interpreting the data: K.M. Koreshkova
Drafting the manuscript: K.M. Koreshkova
Revising the manuscript: Z.R. Khismatullina

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мишина ОС, Коротаева ТВ. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2015;(53)3:251-257.
Mishina OS, Korotaeva TV. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: trends at the present stage and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;(53)3:251-257. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-251-257
2. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;2:23.
Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Gubar EE, Chamurlieva MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;2:23. (In Russ.).
3. Barnas LJ, Ritchlin TC. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643-663.
https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.006
4. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):601-608.
5. Steel KJA, et al. Polyfunctional, proinflammatory, tissue-resident memory-phenotype and function of synovial interleukin-17A+CD8+T cells inpsoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:435-447.
6. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessorypulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):922-925.
https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212681
7. Jose US, Alexis O, Joseph F, Ritchlin M, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Rheumatology.* 2019;153.
https://doi.org/10.1038/s41584-019-0175-0
8. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiag-nosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-248.
https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.001
9. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. *Современная ревматология*. 2016;10(4):47-50.
Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47-50. (In Russ.).
10. Ficco HM, Citera G, Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1489-1493.
https://doi.org/10.1007/s10067-014-2651-x
11. Menter A, Korman NJ, Korman CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137-174.
https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.055
12. Рудой А.С., Москалев А.В., Сбойчаков В.Б. Роль трансформирующего ростового фактора В в имму-нопатогенезе заболеваний соединительной ткани. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(2):103-106.
Rudoy AS, Moskalev AV, Sboichakov VB. The role of transforming growth factor B in immunopathogenesis of diseases of connective tissue. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(2):103-106. (In Russ.).
13. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010;13:300-317.
14. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):86-89.
Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij*. 2011;18(2):86-89. (In Russ.).
15. Mezentsev A, Nikolaev A, Bruskin S. Matrix metalloproteinases and their role in psoriasis. *Gene*. 2014;540(1):1-10.
https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.01.068
16. Kapur K, Johnson T, Beckmann ND, et all. Genome-Wide Meta-Analysis for Serum Calcium Identifies Significantly Associated SNPs near the Calcium-Sensing Receptor (CASR) Gene. *PLoS Genet*. 2010;6(7):1-12.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. и др. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия. *РМЖ*. 2016;15:1009-1017.
Gromova OA, Torshin IYu, Tomilova IK, et al. Calcium and collagen biosynthesis: systematic analysis of molecular mechanisms of action. *RMZh*. 2016;15:1009-1017. (In Russ.).
18. Ivanov V, Ivanova S, Kalinovsky T, et al. Inhibition of collagen synthesis by select calcium and sodium channel blockers can be mitigated by ascorbic acid and ascorbyl pal-mitate. *Am J Cardiovasc Dis*. 2016;6(2):26-35.
19. Wang T, Gu Q, Zhao J, et al. Calcium alginate enhances wound healing by up-regulating the ratio of collagen types I/III in diabetic rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6636-6645.
20. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M. Psoriasis and bone mineral density: implications for long-term patients. *J Dermatol*. 2014;41(9):783-787.
https://doi.org/10.1111/1346-8138.12546
21. Busquets N, Vaquero CG, Moreno JR, et al. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. *ReumatolClin*. 2014;10(2):89-93.
https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.07.006
22. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Системный остеопороз и псориатический артрит: современные представления о состоянии проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):566-571.
Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Loginova EYu, Korotaeva TV. Systemic osteoporosis and psoriatic arthritis: current understanding of the state of the problem. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2017;55(5):566-571. (In Russ.).
23. Kustán P, Kőszegi T, Miseta A, Péter I, Ajtay Z, Kiss I, Németh B. Urinary Orosomucoid A Potential Marker Of Inflammation In Psoriasis. *Int J Med Sci*. 2018;15(11):1113-1117.
https://doi.org/10.7150/ijms.25687
24. Jadon D, Nightingale A, McHugh NJ, Lindsay AM, Korendowych E, Sengupta R. Serum Soluble Bone Turnover Biomarkers in Psoriatic Arthritis and Psoriatic Spondyloarthropathy. *The Journal of Rheumatology.* 2015;42(1):21-30. Accepted for publication September 02, 2014.
https://doi.org/10.3899/jrheum.140223
25. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки*. 2014;9(14):50-52.
Aganov DS, Tyrenko VV, Tsygan EN, Toporkov MM, Bologov SG. The role of the RANKL/RANK/OPG cytokine system in the regulation of bone mineral metabolism. *Genes and Cells*. 9 2014;9(14):50-52. (In Russ.).
26. Suad HH, Muna MEA, Gadallah M, Osman E. Treatment of Extensive Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthropathy Using Methotrexate in a Patient with High Serum Alkaline Phosphatase. *Sudan Journal of Medical Sciences.* 2019;14(1):1-8.
https://doi.org/10.18502/sjms.v14i1.4375
27. Гайдукова И.З., Ребров А.П. Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):73-79.

Gaidukova IZ, Rebrov AP. Biomarkers in diseases of the joints, the state of the problem and prospects for application. *Scientific and Practical Rheumatol.* 2012;54(5):73-79. (In Russ.).

28. Сагаловски С., Кунце П., Шенерт М. Роль цитокиновой системы rankl-rank-opg и катепсина К в патогенезе остеопороза: достижения и перспективы в лечении заболевания. *Клиницист.* 2012;2:9-17.
Sagalovsky S, Kunze P, Schönert M. The role of the rankl-rank-opg cytokine system and cathepsin K in the pathogenesis of osteoporosis: advances and prospects in the treatment of the disease. *Clinician.* 2012;2:9-17. (In Russ.).
29. Dalbeth N, Pool B, Smith T, Callon EK, Lobo M, JW, Jones BP, Cornish J, McQueen MF. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R164.
https://doi.org/10.1186/ar3123
30. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, Chen H, Yu Y, Lin Y. Adipokines in Psoriatic Arthritis Patients: The Correlations with Osteoclast Precursors and Bone Erosions. *PLoS One.* 2012;7(10):e46740.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046740
31. Reindl J, Pesek J, Krüger T, et al. Proteomic biomarkers for psoriasis and psoriasis arthritis. *J Proteomics.* 2016;140:55-61. Received 18 November 2015.
https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.03.040
32. Cretu D, Gao L, Liang K, Soosaipillai A, Diamandis PE, Chandran V. Differentiating Psoriatic Arthritis From Psoriasis Without Psoriatic Arthritis Using Novel Serum Biomarkers. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2018;70(3):454-461.
https://doi.org/10.1002/acr.23298
33. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lu H, Dunphy J, Green A, Elder JT, Nair RP, Korendowych E, Lindsay MA, McHugh NJ. Serum bone-turnover biomarkers are associated with the occurrence of peripheral and axial arthritis in psoriatic disease: A prospective cross-sectional comparative study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):210.
https://doi.org/10.1186/s13075-017-1417-7
34. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. New Horizons in Osteoporosis. *Lancet.* 2011;9(377/9773):1276-1287.
35. Орлов Е.В., Арнаутова М.С., Гергель Н.И. Оценка метаболического статуса и клеточного состава крови при псориазе и псориатическом артрите. *Медицинский альманах.* 2013;5(29):197-200.
Orlov EV, Arnautova MS, Gergel NI Assessment of metabolic status and cellular composition of blood in psoriasis and psoriatic arthritis. *Medical Almanac.* 2013;5(29):197-200. (In Russ.).
36. Pethő Z, Kalina E, Pap Z, Hodosi K, Falcsik R, Balogh A, Szekanecz Z, Pal Bhattoa H. Characterization of bone metabolism in hungarian psoriatic arthritis patients: A case-control study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2021;22(1):70.
https://doi.org/10.1186/s12891-021-03952-z

Поступила в редакцию 12.10.2021
Received 12.10.2021
Принята к печати 25.07.2022
Accepted 25.07.2022