

Ассоциация полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* с анкилозирующим спондилитом

Якубова У.А., Бугрова О.В., Нагорнова К.А.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург
Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6

В настоящее время остается нерешенным вопрос о причинах развития внеаксиальных и внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита (АС) и возможном влиянии генетических аспектов на его течение и клинические особенности.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* и rs11209026 гена *IL23R* с развитием АС и особенностями его клинических проявлений.

Пациенты и методы. Проведена аллель-специфическая полимеразная цепная реакция для оценки аллелей и соответствующих генотипов полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* у 70 пациентов (49 мужчин и 21 женщина, средний возраст 38 [31; 49] лет) с АС и 20 здоровых доноров. У пациентов оценивали индексы активности, СОЭ, СРБ, внеаксиальные и внескелетные проявления АС на момент исследования и в анамнезе.

Результаты и обсуждение. Результаты генотипирования показали достоверную ассоциацию исследуемых маркеров с АС. Носительство генотипа С/Т полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* ассоциировано с периферическим артритом в анамнезе ($p=0,029$) и наличием неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ; $p=0,003$ и $p=0,006$); носительство генотипа G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* было достоверно связано с псориазом ($p=0,017$) и НБПНПГ ($p=0,03$) у пациентов с АС.

Заключение. Полиморфные маркеры генов *ERAP1* и *IL23R* ассоциированы с риском развития АС в данной выборке пациентов. Имеется значимая связь между исследуемыми полиморфизмами и некоторыми клиническими проявлениями АС, что может рассматриваться как предиктор более тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; *ERAP1*; *IL23R*; клинические особенности; внескелетные проявления.

Контакты: Ульяна Андреевна Якубова; yakubova.uliana@yandex.ru

Для ссылки: Якубова УА, Бугрова ОВ, Нагорнова КА. Ассоциация полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2020;14(3):39–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-39-44

Association of *ERAP1* and *IL23R* gene polymorphisms with ankylosing spondylitis

Yakubova U.A., Bugrova O.V., Nagornova K.A.

Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg
6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Currently, the causes of extra-axial and extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis (AS) and the possible impact of genetic aspects on its course and clinical features remain unresolved.

Objective: to investigate the association of the polymorphic markers rs10050860 and rs17482078 in the *ERAP1* gene and rs11209026 in the *IL23R* gene with the development and clinical manifestations of AS.

Patients and methods. An allele-specific polymerase chain reaction assay was carried out to assess the alleles and corresponding genotypes of *ERAP1* and *IL23R* gene polymorphisms in 70 patients (49 men and 21 women; mean age, 38 [31; 49] years) with AS and in 20 healthy donors. The activity indices, ESR, CRP, and extra-axial and extra-skeletal manifestations of AS were assessed in patients at the time of the investigation and in their history.

Results and discussion. The results of genotyping showed a significant association of the studied markers with AS. The carriage of the C/T genotype of the polymorphic markers rs10050860 and rs17482078 in the *ERAP1* gene was associated with the history of peripheral arthritis ($p=0.029$) and the presence of incomplete right bundle branch block (IRBBB) ($p=0.003$ and $p=0.006$); the carriage of the G/A genotype of the marker rs11209026 in the *IL23R* gene was significantly associated with psoriasis ($p=0.017$) and IRBBB ($p=0.03$) in patients with AS.

Conclusion. The polymorphic markers of the *ERAP1* and *IL23R* genes are associated with the risk of developing AS in this sample of patients. There is a significant correlation between the studied polymorphisms and some clinical manifestations of AS, which can be considered as a predictor of a more severe disease course.

Keywords: ankylosing spondylitis; *ERAP1*; *IL23R*; clinical features; extra-skeletal manifestations.

Contact: Uliana Andreevna Yakubova; yakubova.uliana@yandex.ru

For reference: Yakubova UA, Bugrova OV, Nagornova KA. Association of *ERAP1* and *IL23R* gene polymorphisms with ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):39–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-39-44

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное ревматическое заболевание из группы спондилоартритов, для которого характерно обязательное пораже-

ние крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с исходом в анкилоз. АС относится к тяжелым заболеваниям с разнообразными клиническими симптомами [1]. Внеа-

ксиальные проявления АС включают в себя поражение скелета, кроме позвоночника: артрит, энтезит, дактилит [2]. Особенно важна диагностика таких внеаксиальных проявлений, как поражение нижнечелюстных и тазобедренных суставов, которые служат предикторами более тяжелого течения АС [3–5]. Внескелетные проявления АС – поражение других, помимо опорно-двигательного аппарата, органов и систем, характерное для всей группы СпА. По мнению российских экспертов в области СпА, к внескелетным проявлениям АС следует относить поражение глаз (увеит), кожи (псориаз), кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) и сердца в виде нарушения проводящей системы [2, 6]. Однако требует изучения вопрос о причинах развития внеаксиальных и внескелетных проявлений АС и возможном влиянии генетических аспектов на течение и клинические особенности АС, в то время как ассоциация риска развития АС с наличием антигена HLA-B27 и генов, кодирующих *ERAP1* и *IL23R*, подробно описана и продемонстрирована во многих современных исследованиях [7–12].

Цель исследования – изучение связи полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* и rs11209026 гена *IL23R* с развитием АС и особенностями его клинических проявлений.

Пациенты и методы. В исследование включено 8 пациентов с диагнозом АС, установленным в соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев [13], и 62 больных с АС, удовлетворяющих модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [14]. Все участники исследования подписали форму информированного согласия. Среди пациентов было 49 (70%) мужчин и 21 (30%) женщина, средний возраст на момент включения составил 38 [31; 49] лет, продолжительность заболевания – 16 [11; 26] лет. HLA-B27-антиген выявлен у большинства пациентов (92,9%). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным проведено всестороннее обследование, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России. У всех пациентов определяли индексы: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) [13, 15], BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [15, 16], счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [17], наличие внеаксиальных и внескелетных проявления АС на момент исследования и в анамнезе.

Для генотипирования было отобрано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с АС, по данным многочисленных исследований: rs10050860 (*ERAP1*), rs17482078 (*ERAP1*) и rs11209026 (*IL23R*) [7–12]. Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы геномной ДНК, полученные методом переосаждения нуклеиновых кислот с помощью реагента «Пробанк» («ДНК-Технология», Россия) из биоматериала (мазки со слизистой оболочки полости рта) 70 пациентов с АС и 20 здоровых лиц группы контроля, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование полиморфных вариантов изучаемых генов проводилось методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan) с помощью наборов праймеров (НПО «Синтол», Россия) на детектирующем амплификаторе DTlite («ДНК-Технология»,

Таблица 1. Характеристика больных АС (n=70)
Table 1. Characteristics of AS patients (n=70)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	49/21 (70/30)
HLA-B27, n (%)	65 (92,9)
Возраст пациентов, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38 [31; 49]
Возраст начала болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21 [18; 26]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [11; 26]
Аксиальная форма АС, n (%)	46 (65,7)
BASDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,95 [3,5; 6,9]
ASDAS-СРБ, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,25 [2,6; 4,2]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,02 [3,67; 19,97]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,5 [10; 30]
BASFI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 7,1]
Счет MASES, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 5]

Россия). Полученные данные были проверены на соответствие наблюдаемого распределения генотипов теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (PXB) [18].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Для описания количественных переменных использовали методы описательной статистики с вычислением медианы (Ме) и межквартильного диапазона [25-й; 75-й перцентили]. Значимость различий частот аллельных вариантов по отдельным полиморфным маркерам и соответствующих генотипов определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона, величин отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ результатов идентификации генотипов ОНП у больных АС и лиц группы контроля показал, что распределение генотипов изучаемых полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* не отклонялось от PXB [18] как у пациентов с АС, так и у здоровых в группе контроля.

По данным статистического анализа, мажорные аллельные варианты С маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* значимо чаще встречались у пациентов с АС, чем у здоровых лиц группы контроля (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,22–7,41; $p=0,014$ и ОШ 3,10; 95% ДИ 1,33–7,22; $p=0,007$ соответственно). Частоты генотипов данных полиморфных маркеров также значимо различались у больных АС и здоровых лиц (табл. 2) и вносили вклад в ассоциацию с АС. Так, у пациентов с АС носительство гомозигот С/С маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* отмечалось в 1,3 раза чаще, чем у здоровых лиц (ОШ 2,67; 95% ДИ 0,92–7,77; $p=0,067$ и ОШ 2,76; 95% ДИ 0,97–7,83; $p=0,052$ соответст-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *ERAP1* и *IL23R*, ассоциированных с АС
 Table 2. The frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers in the *ERAP1* and *IL23R* genes associated with AS

Ген, ОНП	Аллель, генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
		больные АС	здоровые (контроль)			
<i>ERAP1</i> rs10050860	C	126 (0,9)	30 (0,75)	6,06	0,014*	3,00 (1,22–7,41)
	T	14 (0,1)	10 (0,25)			0,33 (0,14–0,82)
	C/C	56 (0,80)	12 (0,60)	8,52	0,015*	2,67 (0,92–7,77)
	C/T	14 (0,20)	6 (0,30)			0,58 (0,19–1,79)
	T/T	—	2 (0,10)			0,00
<i>ERAP1</i> rs17482078	C	123 (0,88)	28 (0,7)	7,34	0,007*	3,10 (1,33–7,22)
	T	17 (0,12)	12 (0,3)			0,32 (0,14–0,75)
	C/C	54 (0,77)	11 (0,55)	7,99	0,019*	2,76 (0,97–7,83)
	C/T	15 (0,22)	6 (0,30)			0,64 (0,21–1,94)
	T/T	1 (0,010)	3 (0,15)			0,08 (0,01–0,84)
<i>IL23R</i> rs11209026	G	138 (0,99)	35 (0,88)	10,20	0,002*	9,86 (1,84–52,96)
	A	2 (0,01)	5 (0,12)			0,10 (0,02–0,55)
	G/G	68 (0,97)	15 (0,75)	10,63	0,002*	11,33 (2,00–64,09)
	G/A	2 (0,03)	5 (0,25)			0,09 (0,02–0,50)
	A/A	—	—			—

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: p — уровень статистической значимости различий качественных данных по критерию χ^2 Пирсона;

* — значимые различия.

Note. Here and in Tables 3–5: p — the level of statistical significance of differences in qualitative data according to Pearson's χ^2 test; * significant differences.

венно), при этом уровень различий был близок к статистической значимости. Носительство гетерозиготных генотипов C/T полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* в группах больных АС и здоровых лиц было сопоставимым (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,19–1,79; p=0,34 и ОШ 0,64; 95% ДИ 0,21–1,94; p=0,43 соответственно). У пациентов с АС носительство гомозигот T/T полиморфного маркера rs17482078 гена *ERAP1* было статистически значимо снижено по сравнению с таковым в контрольной группе (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,01–0,84; p=0,01). Гомозиготы T/T по минорному аллелю маркера rs10050860 гена *ERAP1* были обнаружены только в группе контроля.

Частота мажорного аллельного варианта G маркера rs11209026 гена *IL23R* у пациентов с АС была почти в 3 раза выше, чем у здоровых лиц (ОШ 9,86; 95% ДИ 1,84–52,96; p=0,002), что свидетельствует о том, что указанный аллель исследуемого полиморфизма гена *IL23R* в изучаемой выборке пациентов является сильным фактором риска предрасположенности к АС (см. табл. 2). Генотип G/G полиморфного маркера rs11209026 гена *IL23R* у пациентов с АС встречался почти в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц (ОШ

11,33; 95% ДИ 2,00–64,09; p=0,002). Гетерозиготный генотип G/A данного полиморфного маркера достоверно реже выявлялся в группе пациентов с АС, чем в контроле (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,02–0,50; p=0,002). Гомозиготы A/A по минорному аллелю маркера rs11209026 гена *IL23R* не обнаружены ни в основной, ни в контрольной группе.

При подробном исследовании взаимосвязи особенностей клинических проявлений АС и генетических аспектов выявлено, что гетерозиготный генотип C/T полиморфного маркера rs10050860 гена *ERAP1* в 1,5 раза чаще встречался у пациентов с периферическим артритом в анамнезе, чем у пациентов без данного внеаксиального проявления АС (ОР 1,60; 95% ДИ 1,16–2,21; p=0,029). Дополнительно нами была установлена ассоциация генотипа C/T данного полиморфизма с артритом височно-нижнечелюстного сустава (p=0,044), однако ОР не достиг значимых параметров. Гетерозиготный генотип C/T ОНП rs10050860 гена *ERAP1* в 8 раз чаще обнаруживался у пациентов с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) по сравнению с пациентами без данного нарушения проводящей системы сердца (ОР 8,0; 95% ДИ 1,63–39,36; p=0,003; табл. 3).

Таблица 3. Распределение генотипов ОНП rs10050860 гена *ERAP1* в зависимости от клинических проявлений АС
 Table 3. Distribution of the genotypes of *ERAP1* SNP rs10050860 according to the clinical manifestations of AS

Клинические проявления АС	Носители генотипа		χ²	p	ОР (95% ДИ)
	C/C (n=56)	C/T (n=14)			
Внеаксиальные проявления АС, n (%):					
периферический артрит	19 (33,93)	5 (35,71)	0,02	0,90	1,05 (0,48—2,32)
периферический артрит в анамнезе	30 (53,57)	12 (85,71)	4,82	0,029*	1,60 (1,16—2,21)
энтезит	33 (58,93)	8 (57,14)	0,02	0,90	0,97 (0,59—1,61)
коксит	3 (5,36)	1 (7,14)	0,07	0,80	1,33 (0,15—11,87)
коксит в анамнезе	8 (14,29)	1 (7,14)	0,51	0,48	0,50 (0,07—3,68)
дактилит	7 (12,5)	—	1,94	0,16	0,00
дактилит в анамнезе	17 (30,36)	2 (14,29)	1,46	0,23	0,47 (0,12—1,80)
Внескелетные проявления АС, n (%):					
НБПНПГ	2 (3,57)	4 (28,57)	8,93	0,003*	8,0 (1,63—39,36)
синусовая тахикардия	4 (7,14)	3 (21,43)	2,54	0,11	3,0 (0,76—11,90)
увейт	3 (5,36)	1 (7,14)	0,07	0,80	1,33 (0,15—11,87)
псориаз	5 (8,93)	—	1,35	0,25	0,00
болезнь Крона	1 (1,79)	—	0,25	0,62	0,00

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Распределение генотипов ОНП rs17482078 гена *ERAP1* в зависимости от клинических проявлений АС
Table 4. Distribution of the genotypes of *ERAP1* SNP rs17482078 according to the clinical manifestations of AS

Клинические проявления АС	Носители генотипа		χ^2	p	ОР (95% ДИ)
	C/C (n=54)	C/T (n=15)			
Внеаксиальные проявления АС, n (%):					
периферический артрит	18 (33,33)	6 (40)	0,23	0,63	1,20 (0,58–2,48)
периферический артрит в анамнезе	29 (53,70)	12 (80)	3,37	0,07	1,49 (1,05–2,12)
энтезит	32 (59,26)	9 (60)	0,01	0,96	1,01 (0,63–1,62)
коксит	3 (5,56)	1 (6,67)	0,03	0,87	1,20 (0,13–10,72)
коксит в анамнезе	8 (14,81)	1 (6,67)	0,69	0,41	0,45 (0,06–3,32)
дактилит	7 (12,96)	—	2,16	0,14	0,00
дактилит в анамнезе	16 (29,63)	3 (20)	0,55	0,46	0,68 (0,23–2,01)
Внескелетные проявления АС, n (%):					
НБПНПГ	2 (3,70)	4 (26,67)	7,80	0,006*	7,20 (1,46–35,59)
синусовая тахикардия	4 (7,41)	2 (13,33)	0,52	0,47	1,80 (0,36–8,90)
увейт	3 (5,56)	—	0,87	0,35	0,00
псориаз	5 (9,26)	—	1,50	0,22	0,00
болезнь Крона	1 (1,85)	—	0,28	0,60	0,00

Таблица 5. Распределение генотипов ОНП rs11209026 гена *IL23R* в зависимости от клинических проявлений АС
Table 5. Distribution of the genotypes of *IL23R* SNP rs11209026 according to the clinical manifestations of AS

Клинические проявления АС	Носители генотипа		χ^2	p	ОР (95% ДИ)
	G/G (n=68)	G/A (n=2)			
Внеаксиальные проявления АС, n (%):					
периферический артрит	24 (35,29)	—	1,07	0,30	0,00
периферический артрит в анамнезе	40 (58,82)	2 (100)	1,37	0,24	1,70 (1,39–2,07)
энтезит	40 (58,82)	1 (50)	0,06	0,80	0,85 (0,21–3,45)
коксит	4 (5,88)	—	0,13	0,72	0,00
коксит в анамнезе	9 (13,24)	—	0,30	0,58	0,00
дактилит	7 (10,29)	—	0,23	0,63	0,00
дактилит в анамнезе	18 (26,47)	1 (50)	0,54	0,46	1,89 (0,45–7,98)
Внескелетные проявления АС, n (%):					
НБПНПГ	5 (7,35)	1 (50)	4,51	0,03*	6,80 (1,34–34,45)
синусовая тахикардия	7 (10,29)	—	0,23	0,63	0,00
увейт	4 (5,88)	—	0,13	0,72	0,00
псориаз	4 (5,88)	1 (50)	5,70	0,017*	8,50 (1,58–45,64)
болезнь Крона	1 (1,47)	—	0,03	0,86	0,00

Так как гомозиготный генотип Т/Т по минорному аллелю Т полиморфного маркера rs17482078 в исследуемой выборке был обнаружен только у 1 (1,43%) пациента, мы исключили его из дальнейшего анализа ассоциации внеаксиальных и внескелетных проявлений АС с данным ОНП. Согласно результатам, представленным в табл. 4, гетерозиготный генотип С/Т полиморфного маркера rs17482078 гена *ERAP1* значимо чаще выявлялся у пациентов с НБПНПГ (ОР 7,20; 95% ДИ 1,46–35,59; $p=0,006$).

Гетерозиготный генотип G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* был достоверно ассоциирован с НБПНПГ (ОР 6,80; 95% ДИ 1,34–34,45; $p=0,03$) и в 8,5 раз чаще встречался у пациентов с псориазом кожи по сравнению с больными без данного внескелетного проявления АС (ОР 8,50; 95% ДИ 1,58–45,64; $p=0,017$; табл. 5).

Обсуждение. На сегодняшний день проведено большое количество исследований, в которых была изучена ассоциация ОНП rs10050860 и rs 17482078 гена *ERAP1* и полиморфизма rs11209026 гена *IL23R* с риском развития АС. В нашем исследовании была подтверждена ассоциация данных молекулярно-генетических маркеров с риском развития АС в российской популяции, что согласуется с результатами большинства других работ [7, 10, 12]. При этом практически полностью отсутствуют сведения о влиянии генетических

аспектов, в том числе полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R*, на клинические проявления АС.

Аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума, кодируемая геном *ERAP1*, является многофункциональным ферментом, который участвует в регуляции иммунных и воспалительных реакций [19]. Одной из функций *ERAP1* является N-концевой протеолиз антигенных пептидов до оптимальной длины (8–9 аминокислотных остатков) для дальнейшей презентации их в контексте молекул HLA-B27 [20]. Однако молекулярно-генетические маркеры rs10050860 и rs17482078, представляющие собой однонуклеотидные несинонимичные замены в кодирующей части гена *ERAP1*, влияют на специфичность и активность аминопептидазы и могут приводить к образованию различных по длине пептидов, которые по-разному связываются с HLA-B27. Такие HLA-B27-связанные aberrантные пептиды проявляют высокоиммуногенные свойства и чрезмерно стимулируют цитотоксические Т-клетки, тем самым запуская провоспалительный каскад, повышая восприимчивость к АС и влияя на тяжесть его течения [12, 19, 21]. Полученные нами результаты согласуются с этими данными и указывают на то, что гетерозиготные генотипы С/Т маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* статистически значимо ассоциируются с таким внеаксиальным проявлением АС, как перифе-

рический артрит, и внескелетным проявлением в виде нарушения проводящей системы сердца, что свидетельствует о необходимости дополнительного изучения вклада генетических факторов в активность этого заболевания.

В проведенном исследовании было изучено влияние полиморфизма гена *IL23R* на клинические проявления АС. Ген *IL23R*, являясь ключевым генетическим маркером, кодирующим рецептор к интерлейкину (ИЛ) 23, отвечает за активацию оси ИЛ23/ИЛ17, играющей важную роль в патогенезе АС. Нами установлено, что гетерозиготный генотип G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* достоверно ассоциирован с такими внескелетными проявлениями АС, как нарушение проводящей системы сердца и псориаз. Общеизвестно, что ИЛ23 представляет собой гетеродимерный цитокин, который продуцируется антиген-презентирующими клетками, включая дендритные клетки, макрофаги и кератиноциты [22]. Сигналы ИЛ23 передаются через рецептор ИЛ23, кодируемый геном *IL23R*, приводя к дифференцировке CD4⁺ Т-хелперных клеток в провоспалительном контексте в особую субпопуляцию Th17-клеток, синтезирующих в основном ИЛ17А и фактор некроза опухоли α и поддерживающих воспаление и патологическую костную пролиферацию на границе хрящевой и костной ткани в условиях механического стресса [23]. Это проявлялось наличием псориаза у наших пациентов, являющихся носителями гетерозиготного генотипа G/A маркера rs11209026 гена *IL23R*. Избыточная стимуляция рецептора ИЛ23 при АС приводит

также к медленному и неправильному фолдингу тяжелой цепи HLA-B27, который, по данным некоторых авторов, объясняет патогенез АС [24–25]. Однако работ, посвященных изучению влияния гена *IL23R* на клинический полиморфизм АС, до настоящего времени не проводилось.

Принимая во внимание, что АС относится к мультифакторным заболеваниям, в дальнейшем при изучении влияния *ERAP1* и *IL23R* на клинические проявления АС необходимо определять функции аллельных вариантов генов, ассоциированных с заболеванием, а также учитывать возможное влияние дополнительных факторов окружающей среды.

Заключение. Таким образом, на репрезентативном клиническом материале российской популяции больных АС подтверждено, что мажорные аллели С маркеров rs10050860, rs17482078 гена *ERAP1* и минорный аллель А полиморфизма rs11209026 гена *IL23R* являются сильными факторами риска предрасположенности к АС.

Выявлена более высокая частота гетерозиготных генотипов С/Т маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* у пациентов с периферическим артритом в анамнезе и нарушениями проводящей системы сердца. Гетерозиготный генотип G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* был статистически значимо ассоциирован с НБППГ и псориазом у больных АС. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения молекулярно-генетических особенностей АС и определения прогностического значения выявленных различий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84–8. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Tерапевтический архив*. 2019; 91(5):84–8. (In Russ.)].
2. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604–8. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
3. Черенцова ИА, Оттева ЭН, Островский АБ. Новый взгляд на болезнь Бехтерева. Здравоохранение Дальнего Востока. 2016;67(1):93–101. [Cherentsova IA, Otteva EN, Ostrovskii AB. New insights into Bekhterev's disease. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2016;67(1): 93–101. (In Russ.)].
4. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):3–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298. Epub 2009 Sep 15.
5. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417–22. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417–22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
6. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):169–76. [Godzenko AA, Rummyantseva OA, Bochkova AG, et al. Extraskeletal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):169–76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-169-176
7. Wellcome Trust Case Control Consortium1; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007 Nov;39(11):1329–37. doi: 10.1038/ng.2007.17. Epub 2007 Oct 21.
8. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
9. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, et al. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):1020–5. doi: 10.1002/art.23389.
10. Harvey D, Pointon JJ, Evans DM, et al. Investigating the genetic association between ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet*. 2009 Nov 1;18(21):4204–12. doi: 10.1093/hmg/ddp371. Epub 2009 Aug 18.
11. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Feb;42(2):123–7. doi: 10.1038/ng.513. Epub 2010 Jan 10.
12. Szczypiorska M, Sanchez A, Bartolome N, et al. ERAP1 polymorphisms and haplotypes are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and functional severity in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):1969–75. doi: 10.1093/rheumatology/ker229. Epub 2011 Aug 24.
13. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–67. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013; 51(4):365–67. (In Russ.)]. doi: 10.14412/

- 1995-4484-2013-124514.
14. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
15. Годзенко АА, Корсакова ЮЛ, Бадоккин ВВ. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. Современная ревматология. 2012;6(2):66-76. [Godzenko AA, Korsakova YuL, Badokin VV. Methods for the evaluation of inflammatory activity and therapy efficiency in spondyloarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(2): 66-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-730
16. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2281-5.
17. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127.
18. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet.* 2005 May; 76(5):887-93. doi: 10.1086/429864. Epub 2005 Mar 23.
19. Kochan G, Krojer T, Harvey D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 May 10; 108(19):7745-50. doi: 10.1073/pnas.1101262108. Epub 2011 Apr 20.
20. Reeves E, Colebatch-Bourn A, Elliott T, et al. Functionally distinct ERAP1 allotype combinations distinguish individuals with Ankylosing Spondylitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Dec 9;111(49):17594-9. doi: 10.1073/pnas.1408882111. Epub 2014 Nov 24.
21. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, et al. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflamm.* 2013;2013:501653. doi: 10.1155/2013/501653. Epub 2013 Jul 21.
22. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2003 Dec 15; 198(12):1951-7. doi: 10.1084/jem.20030896. Epub 2003 Dec 8.
23. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 8;19(1):51. doi: 10.1186/s13075-017-1249-5.
24. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep; 60(9):2633-43. doi: 10.1002/art.24763.
25. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014 Jan;57(1): 44-51. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.013. Epub 2013 Aug 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.03.2020/10.06.2020/18.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Якубова У.А. <https://orcid.org/0000-0002-1032-0361>

Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7134-9598>

Нагорнова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>