

Эпидемиология и генетика васкулитов крупных сосудов. Сообщение 1. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты артериита Такаясу

Гусева И.А.¹, Болотбекова А.М.², Егорова О.Н.^{1,3}, Тарасова Г.М.¹,
Койлубаева Г.М.², Чанышев М.Д.⁴, Самаркина Е.Ю.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁴Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А

Артериит Такаясу (АТ) — редкое системное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением, которое поражает крупные артерии, преимущественно аорту и ее ветви. Впервые АТ был описан в Японии, где наблюдается его высокая распространенность, позднее немногочисленные случаи АТ были выявлены и в других этнических группах. Редкие случаи семейной агрегации заболевания позволили предположить вовлечение генетических факторов в патогенез АТ. Почти за 45-летнюю историю изучения генетики АТ не только установлена выраженная взаимосвязь заболевания с антигеном HLA-B5(52)/аллелем HLA-B*5201, но и определены другие HLA и не-HLA молекулярно-генетические маркеры.

Ключевые слова: артериит Такаясу; эпидемиология; HLA-B52; генетические полиморфизмы.

Контакты: Ирина Анатольевна Гусева; irrgus@yandex.ru

Для цитирования: Гусева ИА, Болотбекова АМ, Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ, Чанышев МД, Самаркина ЕЮ. Эпидемиология и генетика васкулитов крупных сосудов. Сообщение 1. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты артериита Такаясу. Современная ревматология. 2025;19(5):7–12. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-7-12>

Epidemiology and genetics of large-vessel vasculitides. Report 1. Epidemiological and molecular genetic aspects of Takayasu arteritis

Guseva I.A.¹, Bolotbekova A.M.², Egorova O.N.^{1,3}, Tarasova G.M.¹, Koylubaeva G.M.²,
Chanyshev M.D.⁴, Samarkina E.Yu.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek; ³M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁴Central Research Institute of Epidemiology, Moscow
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3, Togolok Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic;
³61/2, Schepkina Street, Moscow 129110, Russia; ⁴3A, Novogireevskaya Street, Moscow 111123, Russia

Takayasu arteritis (TA) is a rare systemic disease characterized by granulomatous inflammation affecting large arteries, primarily the aorta and its branches. First described in Japan, where the disease has a high prevalence, TA was subsequently reported, though less frequently, in other ethnic groups. Rare cases of familial aggregation suggest the involvement of genetic factors in the pathogenesis of TA. During nearly 45 years of genetic research on TA, a strong association has been established with the HLA-B5(52) antigen/HLA-B*5201 allele, as well as with other HLA and non-HLA molecular genetic markers.

Keywords: Takayasu arteritis; epidemiology; HLA-B52; genetic polymorphisms.

Contact: Irina Anatolyevna Guseva; irrgus@yandex.ru

For citation: Guseva IA, Bolotbekova AM, Egorova ON, Tarasova GM, Koylubaeva GM, Chanyshev MD, Samarkina EYu. Epidemiology and genetics of large-vessel vasculitides. Report 1. Epidemiological and molecular genetic aspects of Takayasu arteritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(5):7–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-7-12>

Согласно современной классификации системных васкулитов [1], артериит Такаясу (АТ) и гигантоклеточный артериит (ГКА) относятся к системным васкулитам крупных сосудов (ВКС), характеризующимся гранулематозным воспалением с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей. В последние 5 лет обсуждаются вопросы сходства и различия этих двух заболеваний [2–6]. В настоящее время эти васкулиты считаются двумя самостоятельными нозологиями, как это представлено в классификационных критериях ACR (American College of Rheumatology) 1990 г. [7–10].

В отличие от диагностических критериев, цель классификационных критериев заключается в обеспечении однородности выборок больных для включения в клинические испытания и другие исследования, например эпидемиологические [11, 12]. Более чем за 30 лет, прошедших со времени разработки критериев ACR 1990 г., благодаря прогрессу в области сосудистой визуализации и внедрению неинвазивных подходов в клиническую практику расширилось понимание клинической гетерогенности ВКС, особенно при сравнении этих заболеваний у пациентов различных рас и популяций. Заболевание экстракраниальных артерий все чаще распознается у пациентов с ГКА, что делает разграничение АТ и ГКА более сложным. Основным классификатором для дифференциации АТ и ГКА обычно служит возраст, однако конкретные возрастные пороги для определения каждого заболевания не стандартизированы. Так, в случае ВКС у пациента 40–50 лет не всегда ясно, вызвано ли поражение крупных сосудов поздним началом АТ или ранним началом ГКА. Предполагается, что внедрение новых классификационных критериев позволит более точно охарактеризовать распространенность и заболеваемость ВКС, особенно АТ.

И АТ, и ГКА являются иммуопосредованными заболеваниями крупных сосудов, в генезе которых значительную роль играет совокупность генетических и внешнесредовых факторов. Отмечая сходство некоторых клинических проявлений АТ и ГКА, все авторы в то же время указывают на существенные эпидемиологические и молекулярно-генетические отличия этих двух васкулитов.

В настоящем обзоре будет представлена эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика АТ.

Эпидемиология

АТ – редкий вариант ВКС, поэтому эпидемиологические данные ограничены. История открытия этого заболевания,

начальные этапы генетических и эпидемиологических исследований увлекательно описаны в статье известного японского ученого F. Numano [13].

Диагностика АТ может быть сложной и отложенной во времени, поскольку течение заболевания может то усиливаться, то ослабевать, а сосудистые ишемические нарушения могут проявляться неспецифическими симптомами. Небольшое количество случаев АТ в сочетании с длительным временем его диагностики влияет на точность расчетов заболеваемости. Поэтому данные о распространенности и заболеваемости АТ, полученные в эпидемиологических исследованиях до внедрения таких методов неинвазивной визуализации сосудов, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, были не вполне точными. Это связано с тем, что, по данным японских авторов, у многих пациентов диагноз АТ был установлен через несколько лет или даже десятилетий после возникновения заболевания [14].

Известно, что самая высокая распространенность АТ регистрируется в Японии, а также в странах Восточной Азии, однако в последнее время в связи с миграционными процессами эти показатели возросли и в других странах [15, 16].

Метаанализ 11 исследований, проведенных в Турции, Дании, Норвегии, Польше, Австралии, Швеции, Израиле, Южной Корее, Испании и Великобритании, позволил определить усредненный показатель заболеваемости АТ как 1,11 на 1 млн человек в год [17]. Анализ выявил более высокие усредненные показатели заболеваемости у женщин (2 на 1 млн в год) по сравнению с таковыми у мужчин (0,28 на 1 млн в год). Только одно из включенных в анализ исследований было из Азии (Южная Корея), большая же часть данных поступила из Европы. При разделении по географическим регионам было обнаружено, что заболеваемость в европейских странах ниже, чем в «неевропейских» (соответственно 0,85 и 1,53 на 1 млн).

В недавних исследованиях, выполненных авторами из Швейцарии и Италии, установлено, что ежегодная заболеваемость в этих странах составляет 0,3 и 0,5 на 1 млн населения в год соответственно, что согласуется с более низкими показателями заболеваемости, наблюдаемыми в Европе [18, 19].

В табл. 1 приведены обобщенные данные о заболеваемости АТ в разных географических регионах [12, 17, 20, 21].

Самая высокая распространенность АТ (40 на 1 млн населения) отмечена в Японии, а самая низкая (0,9 на 1 млн) –

Таблица 1. Заболеваемость АТ в разных регионах
Table 1. Incidence of TA in different countries

Заболеваемость на 1 млн в год	Некоторые макрорегионы мира	Страны
1–2,4	Восточная Азия	Гонконг, Япония, Южная Корея, Китай
2,1–2,2	Ближний Восток	Турция, Израиль, Кувейт
2,6	Северная Америка	США (Аляска), Канада
0,94	Южная Америка	Бразилия
0,3–3,4	Южная Европа	Италия, Испания
0,4–1,5	Северная Европа	Норвегия, Великобритания, Дания, Швеция
0,4	Центральная Европа	Швейцария, Польша, Словения
0,4	Океания	Австралия, Новая Зеландия

в США. Вероятно, эти различия объясняются географическими и генетическими особенностями популяций.

Молекулярно-генетические маркеры

Впервые предположение о возможной аутоиммунной патологии, лежащей в основе поражения сосудов при АТ, высказано в 1962 г. в статье R.D. Judge и соавт. [22], однако в то время роль генетических факторов при АТ даже не обсуждалась, так как не было зарегистрировано семейных случаев заболевания. Поскольку наибольшая распространенность АТ наблюдалась в Японии, то закономерно, что первый случай семейной агрегации болезни также был выявлен и описан в этой стране. В конце прошлого столетия F. Numano и соавт. [23] и S. Enomoto и соавт. [24] сообщили об АТ у сестер-близнецов.

Впоследствии немногочисленные сообщения о семейной агрегации АТ (в связи с редкостью самого заболевания) и открытия в области «HLA и болезни» позволили предположить возможную роль генетических факторов в патогенезе АТ и выявить ассоциацию заболевания с антигеном HLA-B5 и его субтипом — HLA-B5(52) [25–27]. Данная взаимосвязь была подтверждена не только у японских пациентов, но и в других популяциях и этнических группах, особенно после внедрения молекулярных методов исследования [28–31]. Забегая немного вперед, следует подчеркнуть, что данная взаимосвязь была доказана во всех исследованиях, выполненных на больших выборках пациентов с контрольными группами при использовании полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) [32–36]. С прогрессом в области молекулярной генетики расширились сведения и о взаимосвязи АТ не только с аллелем *HLA-B*52:01*, но и с другими локусами системы *HLA* (*A*, *C*, *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*), хотя эти ассоциации были выявлены в отдельных исследованиях и по силе связи оказались гораздо слабее связи с *HLA-B52*. Очень подробный перечень большого числа найденных ассоциаций полиморфизмов генов с АТ как в регионе *HLA*, так и в других генных локусах представлен в работах С. Terao [37] и Р. Renauer и А.Н. Sawalha [38].

Необходимо подчеркнуть, что ряд генетических исследований при АТ был проведен с использованием предвзятой стратегии гена-кандидата, когда изучаемые гены и их полиморфизмы выбирают на основе предшествующих знаний об их возможной связи с заболеванием или тем или иным его признаком (фенотипом). Как и при других аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваниях, большинство исследований генов-кандидатов при АТ были сосредоточены либо на регионе *HLA*, либо на генах, связанных с иммунным ответом: *IL2*, *IL6*, *TNFA*, *IL12*, *IL18* [39–42].

Последующие крупномасштабные генетические исследования (GWAS), обеспечили беспристрастный подход и значительно расширили понимание генетической основы АТ (табл. 2).

Первые два GWAS при АТ были опубликованы в 2013 г. [32, 33]. Одно из этих исследований [32] включало пациентов с АТ и контрольную группу, в которую вошли турки и американцы европейского происхождения. Локусы со значимыми ассоциациями ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) были идентифицированы в регионе *HLA*, а также в регионах, включающих гены *FCGR2A* и *FCGR3A* (члены семейства рецепторов иммуноглобулина Fc), и *IL12B*, который кодирует субъединицу р40 интерлейкина (ИЛ) 12 и ИЛ23. Ассоциация, описанная в регионе *HLA*, соответствовала

двум независимым локусам, расположенным в *HLA-B/MICA* и *HLA-DQB1/HLA-DRB1*. Анализ классических аллелей *HLA* подтвердил надежную ассоциацию с *HLA-B*52:01*. Второе исследование GWAS, опубликованное в 2013 г., было проведено в японской популяции [33]. Самая сильная ассоциация обнаружена в регионе *HLA*, соответствующем *HLA-B*52:01*, что подтверждает связь этого классического аллеля с АТ. За пределами региона *HLA* исследование также выявило генетическую связь с полиморфизмами гена *IL12B* при уровне значимости для GWAS $p < 5 \cdot 10^{-8}$.

Технологический прогресс в области генотипирования массивов исследуемой ДНК и внедрение в практику анализа импутации данных позволили идентифицировать большее число генетических ассоциаций при иммуноопосредованных заболеваниях. Последующее GWAS выиграло от этих улучшений и наряду с увеличением размера выборки привело к идентификации новых локусов, связанных с АТ, что было отражено в публикации 2015 г. [34]. В этом GWAS были идентифицированы новые значимые генетические ассоциации в генах *IL6*, *RPS9/LILRB3* (рибосомальный белок S9/лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B3) и регионе chr21q22. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs2069837 в гене *IL6* позже был функционально охарактеризован [43]. Этот SNP расположен в межгенной области гена *IL6*, хотя было показано, что он влияет на регуляторную область противовоспалительного гена *GPNUMB* (Glycoprotein NmB), которая находится на расстоянии ~520 кб. Это исследование продемонстрировало, что аллель риска АТ в этом SNP снижает экспрессию *GPNUMB* в макрофагах через белковый комплекс миоцит-специфичного фактора усиления 2-гистондеацетилазы (MEF2-HDAC) и хроматиновую петлю. Результаты этого исследования выявили функциональную роль локуса *IL6* при АТ, на основе данных GWAS были предложены новые терапевтические подходы. И действительно, ингибитор ИЛ6 тоцилизумаб внедрен в клиническую практику как один из эффективных препаратов для терапии АТ [44].

В GWAS в японской популяции с большим размером выборки были обнаружены генетические ассоциации в гене *DUSP22* (фосфатаза двойной специфичности 22), гене *PTK2B*, кодирующем протеинтирозинкиназу 2β, и гене *KLHL33*, отвечающим за синтез члена kelch-подобных белков семейства 33 [35].

GWAS, проведенное в самых больших по численности выборках больных АТ (n=1226) и контрольной группе (n=5444), включало пять различных популяций: турок, американцев из Северной Америки — потомков североамериканцев, — китайцев хань, южноазиатов, проживающих в Америке, и итальянцев. [36]. В этом исследовании подтверждена связь ранее зарегистрированных локусов с АТ [32, 34] и, кроме того, выявлены новые ассоциированные с АТ генные локусы на уровне значимости всего генома: *MUC21* (муцин 21, связанный с клеточной поверхностью), *VPS8* (субъединица VPS8 комплекса CORVET), *SVEP1* (суши, фактор фон Виллебранда типа А, EGF и домен 1 пентраксина) — ген, кодирующий белок с несколькими функциональными доменами, включая домены суши, домены фактора фон Виллебранда типа А, повторы, подобные EGF, и домен пентраксина, а также chr13q21 и *CFL2* (кофилин 2). Для некоторых из этих генов ранее была установлена связь с миопатиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими аутоиммунными заболеваниями [36].

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 2. Полиморфизмы генов с высоким уровнем значимости ($p < 5 \cdot 10^{-8}$), выявленные в полногеномных исследованиях
 Table 2. Gene polymorphisms with high level of significance ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) identified in genome-wide association studies

Хромосома	Пациенты/ контроль	Гены (однонуклеотидные полиморфизмы, SNPs)	Источник
1	451/1115* 633/5928**	<i>FCGR2A</i> , <i>FCGR3A</i> (rs10919543, rs2099684)	G. Saruhan-Direskeneli и соавт., 2013 [32], C. Terao и соавт., 2018 [35]
3	1226/5444***	<i>VPS8</i> (rs58693904)	L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
5	451/1115* 167/663* 1226/5444***	<i>IL12B</i> (rs6871626, rs4379175, rs56167332)	G. Saruhan-Direskeneli и соавт., 2013 [32], C. Terao и соавт., 2013 [33], L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
6	451/1115* 693/1536** 1226/5444***	<i>HLA-B/MICA</i> (rs12524487, rs17193507, rs12526858)	G. Saruhan-Direskeneli и соавт., 2013 [32], P.A. Renauer и соавт., 2015 [34], L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
6	451/1115*	<i>HLA-DQB1/HLA-DRB1</i> (rs113452171)	G. Saruhan-Direskeneli и соавт., 2013 [32]
6	1226/5444***	<i>HLA-G</i> (rs28749167)	L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
6	1226/5444***	<i>5' MUC21</i> (rs2844678)	L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
6	167/663*	<i>CCHCR1</i> (rs9263739)	C. Terao и соавт., 2013 [33]
6	633/5928**	<i>DUSP22</i> (rs17133698)	C. Terao и соавт., 2018 [35]
7	693/1536**	<i>IL6</i> (rs2069837)	P.A. Renauer и соавт., 2015 [34]
8	633/5928** 1226/5444***	<i>PTK2B</i> (rs28834970, rs2322599)	C. Terao и соавт., 2018 [35], L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
9	1226/5444***	<i>SVEP1</i> (rs7038415)	L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
14	1226/5444***	<i>CFL2</i> (rs76457959)	L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]
14	633/5928**	<i>KLHL33</i> (rs1713450)	C. Terao и соавт., 2018 [35]
19	633/5928**	<i>LILR3A</i> (rs103294)	C. Terao и соавт., 2018 [35]
19	693/1536**	<i>RPS9/LILRB3</i> (rs11666543)	P.A. Renauer и соавт., 2015 [34]
21	693/1536** 633/5928** 1226/5444***	<i>chr21q22</i> (rs4817983, rs4817988, rs2836878)	P.A. Renauer и соавт., 2015 [34], C. Terao и соавт., 2018 [35], L. Ortiz-Fernandez и соавт., 2021 [36]

Примечание. * — смешанная популяция 1: турки, американцы европейского происхождения; ** — смешанная популяция 2: турки, американцы европейского происхождения (более крупная выборка); *** — смешанная популяция 3: турки, американцы европейского происхождения, китайцы, проживающие в Америке, итальянцы; # — японцы; ## — японцы (более крупная выборка).

В 2025 г. была опубликована статья D. Casares-Marfil и A.H. Sawalha [45], посвященная анализу 5 GWAS и попытке осмыслить данные о функциональности ассоциированных с АТ генов. Авторами были использованы различные методы анализа, что позволило выявить 9 кластеров генных путей: регуляция иммунитета, опосредованного Т-клетками; адаптивный иммунный ответ; адаптивный иммунный ответ, основанный на соматической рекомбинации иммунных рецепторов, построенных из доменов суперсемейства иммуноглобулинов; позитивная регуляция продукции цитокинов;

процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена; регуляция активации НК-клеток; регуляция продукции ИЛ6; негативная регуляция развития клеток [45].

Таким образом, генетические исследования являются первым шагом к идентификации соответствующих молекулярных путей и типов клеток при АТ. Полученные данные о подтвержденных генетических регионах, мощные методы анализа информации и использование различных баз данных позволят приступить к функциональным исследованиям роли генетических регионов (вариаций генов) в патогенезе АТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Harky A, Fok M, Balmforth D, Bashir M. Pathogenesis of large vessel vasculitis: Implications for disease classification and future therapies. *Vasc Med.* 2019 Feb;24(1):79-88. doi: 10.1177/1358863X18802989.
- Kermani TA. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: are they a spectrum of the same disease? *Int J Rheum Dis.* 2019 Jan;22 Suppl 1:41-48. doi: 10.1111/1756-185X.13288.
- Stamatis P. Giant Cell Arteritis versus

- Takayasu Arteritis: An Update. *Mediterr J Rheumatol*. 2020 Jun 30;31(2):174-182. doi: 10.31138/mjr.31.2.174.
5. Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, et al. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis-Similarities and Differences. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug 26;22(10):68. doi: 10.1007/s11926-020-00948-x.
6. Mortensen PW, Raviskanthan S, Chevez-Barrios P, Lee AG. Giant cell arteritis versus Takayasu's Arteritis: Two sides of the same coin? *Saudi J Ophthalmol*. 2022 Apr 18;35(3):198-203. doi: 10.4103/SJOPT.SJOPT_152_21.
7. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811.
8. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1122-8. doi: 10.1002/art.1780330810.
9. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482.
10. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1647-1653. doi: 10.1136/ard-2022-223480.
11. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):891-7. doi: 10.1002/acr.22583.
12. Ecclestone T, Watts RA. Classification and epidemiology of vasculitis: Emerging concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Mar;37(1):101845. doi: 10.1016/j.berh.2023.101845.
13. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jan;41(1):103-6. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.103.
14. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1855-60. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1855.
15. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Feb;69(2):278-285. doi: 10.1002/acr.22931.
16. Jiang Z, Lefebvre F, Ross C, et al. Variations in Takayasu arteritis characteristics in a cohort of patients with different racial backgrounds. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Apr;53:151971. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151971.
17. Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, et al. A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):4982-4990. doi: 10.1093/rheumatology/keab406.
18. Gloor AD, Chollet L, Christ LA, et al. Takayasu arteritis: Prevalence and clinical presentation in Switzerland. *PLoS One*. 2021 Jun 18;16(6):e0250025. doi: 10.1371/journal.pone.0250025.
19. Muratore F, Boiardi L, Mancuso P, et al. Incidence and prevalence of large vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) in northern Italy: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Aug;51(4):786-792. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.001.
20. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jan;18(1):22-34. doi: 10.1038/s41584-021-00718-8.
21. Ozguler Y, Esatoglu SN, Hatemi G. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2024 Jan 1;36(1):21-26. doi: 10.1097/BOR.0000000000000983.
22. Judge RD, Currier RD, Gracie WA, Figley MM. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Am J Med*. 1962 Mar;32:379-92. doi: 10.1016/0002-9343(62)90128-6.
23. Numano F, Isohisa I, Kishi U, et al. Takayasu's disease in twin sisters. Possible genetic factors. *Circulation*. 1978 Jul;58(1):173-7. doi: 10.1161/01.cir.58.1.173.
24. Enomoto S, Iwasaki Y, Bannai S, et al. Takayasu's disease in twin sisters. *Jpn Heart J*. 1984;25:147-52. doi: 10.1536/ihj.25.147.
25. Naito S, Arakawa K, Takeshita A, et al. HLA-B5 – Association with Takayasu disease. *Tissue Antigens*. 1977;10:220-30.
26. Isohisa I, Numano F, Maezawa H, Sasazuki T. HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens*. 1978;12(4):246-8. doi: 10.1111/j.1399-0039.1978.tb01332.x.
27. Naito S, Arakawa K, Saito S, et al. Takayasu's disease: association with HLA-B5. *Tissue Antigens*. 1978;12(2):143-5. doi: 10.1111/j.1399-0039.1978.tb01310.x.
28. Mehra NK, Jaini R, Balamurugan A, et al. Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol*. 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S127-32.
29. Sahin Z, Balcakgil M, Aksu K, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 6;14(1):R27. doi: 10.1186/ar3730.
30. Vargas-Alarcon G, Flores-Dominguez C, Hernandez-Pacheco G, et al. Immunogenetics and clinical aspects of Takayasu's arteritis patients in a Mexican Mestizo population. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4):439-43.
31. Yajima M, Numano F, Park YB, Sagar S. Comparative studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India – comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen. *Jpn Circ J*. 1994 Jan;58(1):9-14. doi: 10.1253/jcj.58.9.
32. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026.
33. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):289-97. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.024.
34. Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Inter-genic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1361-8. doi: 10.1002/art.39035.
35. Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, et al. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):13045-13050. doi: 10.1073/pnas.1808850115.
36. Ortiz-Fernandez L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet*. 2021 Jan 7;108(1):84-99. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.11.014.
37. Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis – where are we? *J Hum Genet*. 2016 Jan;61(1):27-32. doi: 10.1038/jhg.2015.87.
38. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017 Jul-Aug;46(7-8 Pt 2):e179-e187. doi: 10.1016/j.lpm.2016.11.031.
39. Saruhan-Direskeneli G, Bicakcigil M, Yilmaz V, et al. Interleukin (IL)-12, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms in Takayasu's arteritis from Turkey. *Hum Immunol*. 2006 Sep;67(9):735-40. doi: 10.1016/j.humimm.2006.06.003.
40. Chen S, Luan H, Li L, et al. Relationship of HLA-B*51 and HLA-B*52 alleles and TNF-α-308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):173-181. doi: 10.1007/s10067-016-3445-0.
41. Wen D, Zhou XL, Du X, et al. Association of interleukin-18 gene polymorphisms with Takayasu arteritis in a Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Oct 5;133(19):2315-2320. doi: 10.1097/CM9.0000000000001047.
42. Danda D, Goel R, Kabeerdoss J, et al. Angiogenesis related genes in Takayasu Arteritis (TAK): robust association with Tag SNPs of IL-18 and FGF-2 in a South Asian Cohort. *J Hum Genet*. 2024 Jan;69(1):13-18. doi: 10.1038/s10038-023-01198-2.
43. Kong X, Sawalha AH. Takayasu arteritis risk locus in IL6 represses the anti-inflammatory gene GPNMB through chromatin looping and recruiting MEF2-HDAC complex.

Ann Rheum Dis. 2019 Oct;78(10):1388-1397. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215567.

44. Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ и др. Современные подходы к терапии артериита Такаясу. Современная ревматология. 2024;18(1):101-108.

Egorova ON, Tarasova GM, Koylubaeva GM, et al. Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):101-108. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-101-108.

45. Casares-Marfil D, Sawalha AH. Functional and Practical Insights Into the Genetic Basis of Takayasu Arteritis. *ACR Open Rheumatol.* 2025 Jan;7(1):e11766. doi: 10.1002/acr2.11766.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.06.2025/12.09.2025/15.09.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№/№ государственных заданий РК 122040400024-7) и международного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) и Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики (Кыргызстан).

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 article was prepared within the framework of the research project (State Assignment of the Russian Federation № РК-122040400024-7) and international cooperation between the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Kyrgyzstan).

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.

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Болотбекова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Чанышев М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>