

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА (АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА) В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Б.А. Скляр, студент

Б.В. Павлов, ассистент

Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
(Россия, г. Тамбов)

DOI:10.24412/2500-1000-2023-6-2-83-86

Аннотация. Болезнь Бехтерева (далее ББ) является хроническим воспалительным заболеванием, которое может привести к деформации и ограничению движений позвоночника. В настоящее время причины возникновения ББ неизвестны, однако существующие исследования и гипотезы позволяют сделать выводы о значимости генетических, окружающих и иммунологических факторов. Эта статья посвящена изучению генетических факторов, влияющих на возникновение ББ в российской популяции.

Ключевые слова: болезнь Бехтерева, анкилозирующий спондилит, медицина, генетические факторы, российская популяция, воспалительные заболевания, анализ, пациенты, позвоночник, суставы.

Болезнь Бехтерева является пожизненным заболеванием, которое представляет собой редкий вид артрита, вызывающий боль и скованность в позвоночнике. Распространенность заболевания во всем мире составляет от 0 до 1,5-2%, причем возраст начала заболевания обычно достигает пика во втором и третьем десятилетиях жизни. По данным, полученным из разных стран, скорректированная по возрасту и полу заболеваемость ББ составляет 0,4-14 случаев на 100000 человек [1, 2]. В России в настоящее время страдают болезнью Бехтерева около 1 млн человек, и до 1,5 млн находятся на разных стадиях ремиссии. Эта болезнь может проявляться различными симптомами, такими как боли в спине, суставах, сильное утреннее сковывание. Преимущественно поражаются крестцово-подвздошные сочленения, дугоотростчатые суставы, фиброзная часть межпозвоковых дисков и крупные суставы конечностей [3]. Несмотря на то, что причины возникновения ББ неизвестны, генетические факторы считаются одними из главных причин. В настоящее время наблюдается возросшее количество случаев ББ в Российской Федерации. Целью этой статьи является выяснение роли генетических факторов в возникновении ББ в российской популяции.

ББ является полигенным заболеванием, которое может возникнуть при сочетании нескольких генетических факторов. На данный момент большинство исследований, связанных с генетическими факторами ББ, были проведены в европейских популяциях. Выявлено более 30 редких и общих вариантов наследственных изменений, ассоциированных с риском развития ББ. Наиболее изученным геном является HLA-B27 (англ. Human Leukocytes Antigen B27), вместе с ним будут рассмотрены гены ERAP1 (англ. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) и IL-23R (англ. Recombinant Interleukin 23 Receptor).

ББ является единственным заболеванием из группы спондилоартритов, имеющим тесную связь с HLA-B27 антигеном. У людей, у которых есть копия гена HLA-B27, риск развития болезни Бехтерева увеличивается на порядок по сравнению с общей популяцией. Выявляемость HLA-B27 антигена среди пациентов с ББ составляет от 90 до 100% [4, 5]. Ген HLA-B27 связан с наибольшим риском для развития ББ в западноевропейских популяциях. Несмотря на то, что точный механизм, по которому HLA-B27 сочетается развитием ББ, неизвестен, считается, что аномальное наличие белка на поверхности определенных клеток может вызвать воспали-

тельную реакцию на суставы и позвоночник. Это приводит к высокому уровню тканевых повреждений, что, в конечном итоге, влечёт за собой нарушение структуры и функции суставов и позвоночника. Степень связи между геном HLA-B27 и риском ББ среди российской популяции является актуальным вопросом.

Следующий ген ERAP1 находится в тесной корреляции со снижением функции пептидазы, что может отрицательно влиять на иммунитет. Аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума, кодируемая геном ERAP1, является многофункциональным ферментом, который участвует в регуляции воспалительных реакций [6, 7]. В частности, наличие определенных генетических вариантов ERAP1, связанных со сниженной активностью фермента, повышает риск развития ББ по сравнению с нетронутыми вариантами гена. Это связано с тем, что изменения в работе фермента могут повлиять на обработку антигенов и их представление иммунной системе, что может спровоцировать возникновение воспаления. Происхождение этого гена связано с центральной и южной Азией, однако его распространение по всему миру достигло нескольких процентов. Таким образом, ген ERAP1 играет важную роль в развитии ББ, и его изучение может позволить выявить

новые подходы к диагностике и лечению этого заболевания.

Ген IL-23R связан с иммунологическими процессами и играет важную роль в развитии энтеропатических артритов. IL-23R представляет собой гетеродимерный цитокин, который продуцируется антиген-презентирующими клетками, включая дендритные клетки, макрофаги и кератиноциты [8]. Избыточная стимуляция рецептора IL-23R при ББ приводит также к медленному и неправильному фолдингу тяжелой цепи HLA-B27, который, по данным некоторых авторов, объясняет патогенез ББ. Это указывает на то, что функциональный дисбаланс в регуляции воспаления, связанный с геном IL-23R, может быть связан с механизмами развития ББ. Необходимо отметить, что не все исследования подтверждают данную связь, этот вопрос требует дальнейшего изучения. Работы посвященные изучению влияния гена IL-23R на клинический полиморфизм ББ, до настоящего времени не проводилось [9, 10].

Кроме того, некоторые исследования связывают риск ББ с наличием генов, связанных с функционированием иммунной системы, метаболизмом и аутоиммунным заболеваниями.

Таблица 1. Сравнительная оценка генов представленных в статье

Критерии	HLA-B27	ERAP1	IL-23R
Ассоциация с болезнью Бехтерева	высокая	умеренная	умеренная
Количество вариантов генов	один	множественные	множественные
Гены	кодирует белок главного комплекса гистосовместимости	кодирует фермент, который разрезает пептиды	кодирует рецептор интерлейкина-23
Влияние на развитие других заболеваний	ревматоидный артрит	бронхиальная астма, рак	псориаз

Подводя итоги изучения генетических факторов, влияющих на возникновение ББ, можно сделать вывод, что риск для развития заболевания может находиться в тесной корреляции с наследственными факторами. Несмотря на то, что наиболее изученные гены, такие как HLA-B27, могут играть важную роль в возникновении ББ, дополнительные исследования требуются для определения роли других генов в российской популяции.

Выводы. Болезнь Бехтерева является хроническим воспалительным заболеванием, которое может привести к ограничению движений позвоночника и дальнейшей инвалидизации пациентов. Несмотря на то, что причины возникновения ББ доподлинно неизвестны, генетические факторы играют важную роль в развитии данного заболевания. Наиболее изученным геном, связанным с ББ, является HLA-B27, но также следует уделять большое внимание и изучать гены ERAP1, и IL-23R. В

настоящее время знание об этих генах находится на стадии развития и требует дополнительных исследований научного сообщества. Важность таких исследований состоит в возможности интеграции знаний

о генетических механизмах болезни в процессе разработки новых лечебных подходов и протоколов раннего скрининга, в том числе и в российской популяции.

Библиографический список

1. Скляр, Б.А. Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) / Б.А. Скляр // Студенческий. – 2022. – № 12-2(182). – С. 59-62. – EDN QFCLGU.
2. Влияние НПВП терапии при анкилозирующем спондилите на развитие воспалительных заболеваний в кишечнике. Клинический случай / Ю.Б. Черкасова, Б.А. Скляр, Б.В. Павлов [и др.] // International Journal of Medicine and Psychology. – 2022. – Т. 5, № 7. – С. 173-176. – EDN MSBXSK.
3. Бурдейный А.П., Жарков П.Л. Бехтерева болезнь // Малая Медицинская Энциклопедия. Том 1. – М., 1991. – С. 232-234.
4. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной клинической практике ревматолога в России. Ч. 1 / Е.В. Волнухин, Е.А. Галушко, А.Г. Бочкова и др. // Научно-практ. ревматология. – 2012. – № 51(2). – С. 44-49.
5. Khan, M.A. Diagnostic value of HLAB27 testing ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome / M.A. Khan, M.K. Khan // Ann. Intern. Med. – 1982. – № 96. – P. 70-76.
6. 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 USA. 2011 May 10; 108(19):7745-50. doi:10.1073/pnas.1101262108. Epub 2011 Apr 20.
7. Якубова У.А., Бугрова О.В., Нагорнова К.А. Ассоциация полиморфизмов генов ERAP1 и IL23R с анкилозирующим спондилитом // Современная ревматология. – 2020. – №14(3). – С. 39-44. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-39-44>.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

THE STUDY OF GENETIC FACTORS INFLUENCING THE OCCURRENCE OF ANKYLOSING SPONDYLITIS (ANKYLOSING SPONDYLITIS) IN THE RUSSIAN POPULATION

B.A. Sklyarov, *Student*

B.V. Pavlov, *Assistant*

**Tambov State University named after G.R. Derzhavin
(Russia, Tambov)**

***Abstract.** Bekhterev's disease (hereinafter referred to as BB) is a chronic inflammatory disease that can lead to deformation and restriction of spine movements. Currently, the causes of BB are unknown, but existing studies and hypotheses allow us to draw conclusions about the significance of genetic, environmental and immunological factors. This article is devoted to the study of genetic factors influencing the occurrence of BB in the Russian population.*

***Keywords:** Bekhterev's disease, ankylosing spondylitis, medicine, genetic factors, Russian population, inflammatory diseases, analysis, patients, spine, joints.*