

## Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом

Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, Ю.В. Скобова, В.А. Щербак, С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России  
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

### Резюме

Цель исследования – выявить частоту встречаемости артериальной ригидности (АР) у нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом (АС) в Забайкальском крае, изучить полиморфизм генов некоторых цитокинов и прогностические факторы повышения АР при данном заболевании. **Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов с АС, HLA-B27-позитивных, уроженцев Забайкальского края, и 100 здоровых лиц контрольной группы (КГ), HLA-B27-негативных; все включенные в исследование были европеоидной расы. Артериальные гипертензии являлись критерием исключения. Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL1B* (–31T/C, rs1143627), *IL10* (–592C/A, rs1800872), *IL10* (–819C/T, rs1800871), *TNF* (–308G/A, rs1800629) проведено всем пациентам с АС и лицам КГ. 74 больным АС и 40 лицам КГ выполнена аппланационная тонометрия с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). **Результаты.** Скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте у больных АС составила 6,5 [4,1; 11,7] м/с, у лиц КГ – 5,2 [3,9; 7,0] м/с ( $p = 0,0001$ ). У 18 пациентов с АС (24,32 %) она была больше возрастной нормы, эти пациенты составили группу с повышенной АР. У больных АС носительство гомозиготного генотипа AA гена *IL10* (полиморфизм rs1800872, позиция –592C/A) встречалось в 2,18 раза чаще, гомозиготного генотипа GG гена *TNF* – в 1,23 раза чаще, гетерозиготного генотипа CT гена *IL10* (полиморфизм rs1800871, позиция –819C/T) – в 1,5 раза чаще, чем в КГ. Прогностическими факторами повышения АР у больных АС явились носительство полиморфизма rs1143627 гена, кодирующего ИЛ-1 $\beta$ , возраст и рентгенологическая стадия изменений в крестцово-подвздошных суставах. **Заключение.** Повышенная АР выявлена у 24,3 % нормотензивных больных АС. Генотип CT гена *IL10* (полиморфизм rs1800871, позиция –819C/T), AA гена *IL10* (полиморфизм rs1800872, позиция –592C/A), аллель G и генотип GG гена *TNF* (полиморфизм rs1800629, позиция –308G/A) ассоциированы с развитием АС у лиц европеоидной расы. Многофакторным регрессионным анализом выявлены клиничко-генетические факторы, прогнозирующие повышение АР у больных АС, уроженцев Забайкальского края.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, однонуклеотидный полиморфизм генов цитокинов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Аксенова Т.А., e-mail: tatianaks@mail.ru

**Для цитирования:** Аксенова Т.А., Иващенко Н.Ф., Скобова Ю.В., Щербак В.А., Царенок С.Ю., Горбунов В.В. Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):126–133. doi: 10.18699/SSMJ20240414

## Arterial stiffness and genetic polymorphism of some cytokines in normotensive patients with ankylosing spondylitis

T.A. Aksenova, N.F. Ivashchenko, Yu.V. Skobova, V.A. Shcherbak, S.Yu. Tsarenok, V.V. Gorbunov

Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia  
672000, Chita, Gorkogo st., 39a

## Abstract

Aim of the study was to identify the incidence of arterial stiffness in normotensive patients with ankylosing spondylitis (AS) in the Trans-Baikal region, to study polymorphism of genes for some cytokines and prognostic factors for increased arterial stiffness in this disease. **Material and methods.** We examined 100 patients with AS, natives of the Transbaikal region, HLA-B27 positive and 100 healthy controls, HLA-B27 negative; all included in the study were Caucasian. Arterial hypertension was an exclusion criterion. Determination of single nucleotide polymorphisms of the genes *IL1B* (–31T/C, rs1143627), *IL10* (–592C/A, rs1800872), *IL10* (–819C/T, rs1800871), *TNF* (–308G/A, rs1800629) was carried out in all patients with AS and healthy individuals. 74 patients with AS and 40 patients in the control group underwent applanation tonometry using SphygmoCor (AtCor Medical, Australia). **Results.** Pulse wave velocity on the carotid-femoral segment in patients with AS was 6.5 [4.1; 11.7] m/s, in the control group – 5.2 [3.9; 7.0] m/s ( $p = 0.0001$ ). In 18 patients with AS (24.32 %) it was more than the age norm, these patients made up the group with elevated arterial stiffness. In patients with AS, carriage of the homozygous AA genotype of the *IL10* gene (rs1800872, –592C/A) was 2.18 times more common, the homozygous GG genotype of the *TNF* gene (rs1800629, –308G/A) was 1.23 times more common, and the heterozygous ST genotype of the *IL10* gene (rs1800871, –819C/T) was 1.5 times more common than in the control group. Prognostic factors for increased arterial stiffness in patients with AS were carriage of the *IL10* rs1800871 polymorphism, age, and the radiological stage of changes in the sacroiliac joints. **Conclusions.** Increased arterial stiffness was detected in 24.3 % of normotensive patients with AS. The CT genotype of the *IL10* gene (rs1800871, –819C/T), AA genotype of the of the *IL10* gene (rs1800872, –592C/A), the G allele and the GG genotype of the *TNF* gene (rs1800629, позиция –308G/A) are associated with the development of AS in Caucasians. Multivariate regression analysis identified clinical and genetic factors that predict an increase in arterial stiffness in patients with AS, natives of the Trans-Baikal Territory.

**Key words:** ankylosing spondylitis, arterial stiffness, pulse wave velocity, single nucleotide polymorphisms of cytokine's genes.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Aksenova T.A., e-mail: tatianaks@mail.ru

**Citation:** Aksenova T.A., Ivashchenko N.F., Skobova Yu.V., Shcherbak V.A., Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V. Arterial stiffness and genetic polymorphism of some cytokines in normotensive patients with ankylosing spondylitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):126–133. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240414

## Введение

Ассоциация развития анкилозирующего спондилита (АС) с носительством лейкоцитарного антигена HLA-B27 является общепризнанной [1]. Исследованы генетические полиморфизмы ряда цитокинов у лиц азиатской популяции [2, 3]. У больных АС европейской расы в определенной мере исследована распространенность однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) ФНО- $\alpha$  [4], тогда как работы о полиморфных генотипах ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 у этой когорты больных практически отсутствуют. Вместе с тем данные провоспалительные цитокины играют большую роль в развитии воспалительного ответа. Имеются литературные данные об ассоциации носительства ОНП ИЛ-10, –1082G/A, с ранними и/или тяжелыми проявлениями ИБС [5], участии ИЛ-1  $\beta$  [6] и ФНО- $\alpha$  в процессах образования атеросклеротических бляшек [7].

Таким образом, не только системное воспаление, присущее АС, но и ускоренный атерогенез влияет на жесткость сосудистой стенки, приводя к ее повышению. Консенсус экспертов в 2006 г. признал аппланационную тонометрию с контурным анализом пульсовой волны эталонным мето-

дом изучения артериальной ригидности (АР) [8]. Параметры жесткости сосудов у пациентов с АС в исследованиях порой демонстрируют разнонаправленные результаты, однако большинство авторов придерживаются взаимосвязи повышения АР с активностью системного воспаления, характерного для данного заболевания [9, 10]. Следует отметить, что повышение артериального давления способствует развитию АР, вместе с тем в проведенных ранее исследованиях артериальная гипертензия (АГ) не являлась критерием исключения. Вышеизложенное делает актуальным исследование параметров сосудистой жесткости у пациентов с АС, а также поиск генетических предикторов повышения АР у данной когорты больных.

Цель исследования – выявить частоту встречаемости АР у нормотензивных больных АС в Забайкальском крае, изучить полиморфизм генов некоторых цитокинов и прогностические факторы повышения АР при данном заболевании.

## Материал и методы

Исследовано 100 пациентов в возрасте  $37,5 \pm 9,9$  года, 88 % мужчин, уроженцев Забай-

кальского края, европеоидной расы, с диагнозом АС, выставленным в соответствии с Российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984, HLA-B27-позитивных. Все больные соответствовали данным критериям, пациенты с нерентгенологическим АС не включались в исследование. Среди обследованных пациентов с АС 21 человек – настоящие или бывшие курильщики, индекс курения, рассчитанный по формуле стаж курения (годы)  $\times$  количество сигарет, выкуриваемых в сутки / 20, составил  $22,05 \pm 8,57$  пачки-лет. В контрольную группу вошли 100 здоровых лиц уроженцев Забайкальского края, европеоидной расы, HLA-B27 негативных, 77 % мужчин, средний возраст составил  $31,5 \pm 2,9$  года. Среди группы контроля – 10 настоящих или бывших курильщиков, индекс курения  $18,05 \pm 5,52$  пачки-лет.

Внеаксиальные проявления АС (атриты и энтезиты в настоящее время и в анамнезе) имели 63 % пациентов, внескелетные поражения – 15 % пациентов, во всех случаях увеит в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника не регистрировались. У обследуемых пациентов индекс ASDAS-CPB составил 3,16 (от 1,4 до 6,4), индекс BASDAI –  $6,03 \pm 1,69$  (от 1,0 до 9,0), что соответствовало высокой активности заболевания. На момент обследования индекс MASES равнялся  $1,88 \pm 1,53$ , в подавляющем большинстве случаев энтезиальное поражение было представлено ахиллитами. Содержание С-реактивного белка составляло  $18,3 \pm 16,6$  мг/мл, общего холестерина –  $4,74 \pm 1,20$  ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности –  $2,2 \pm 1,14$  ммоль/л, СОЭ –  $21,8 \pm 14,5$  мм/ч.

Все пациенты получали базисную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (нимесулид, ацеклофенак, эторкоксиб, целекоксиб) в средних суточных дозах. 15 человек, имеющих периферический артрит, принимали сульфасалазин в средней дозе 2 грамма в сутки. Семеро больных ранее (более шести месяцев до

включения в исследование) получали генно-инженерную биологическую терапию инфликсимабом, на момент исследования данное лечение не проводилось.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (протокол № 74 от 06.11.2015). Все включенные в исследование до его начала подписали информированное согласие.

Критериями исключения служили возраст старше 60 лет и младше 18 лет, гипертоническая болезнь и симптоматические АГ, ИБС, ожирение, соматические заболевания с нарушением функции органов. Для исключения АГ исследовано не только офисное артериальное давление (АД), но и основные показатели суточного мониторирования АД, не показавшие различий в основной и контрольной группах, данные приведены в табл. 1.

Определение ОНП *IL1B* (–31T/C, rs1143627), *IL10* (–592C/A, rs1800872), *IL10* (–819C/T, rs1800871), *TNF* (–308G/A, rs1800629), аллеля HLA-B27 осуществлялось методом ПЦР с использованием наборов ООО «Тест-ген» (Россия). Выбор данных цитокинов обусловлен их малой изученностью при АС и возможной ассоциацией с атерогенезом.

У 74 пациентов с АС и 40 лиц контрольной группы исследованы центральное аортальное давление и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-фemorальном сегменте при помощи прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Поскольку 26 больных АС имели ограничения подвижности в шейном и грудном отделах позвоночника, им аппланационная тонометрия не проводилась ввиду возможности искажения ее результатов вследствие позвоночных деформаций, так как расстояние между бедренной и каротидной артериями у данных лиц было укорочено. Кроме того, эти пациенты не могли принять строго горизонтальное

Таблица 1. АД и ЧСС обследованных ( $M \pm \sigma$ )

Table 1. Blood pressure and heart rate parameters in groups ( $M \pm \sigma$ )

| Показатель                             | Группа АС<br>(n = 74) | Группа контроля<br>(n = 40) | p    |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------|
| Систолическое АД, мм рт. ст.           | 120,7 $\pm$ 10,1      | 119,3 $\pm$ 7,1             | 0,64 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.          | 69,2 $\pm$ 9,9        | 65,0 $\pm$ 5,3              | 0,72 |
| ЧСС, уд. в мин                         | 74,7 $\pm$ 5,2        | 71,6 $\pm$ 7,1              | 0,51 |
| Систолическое АД за сутки, мм рт. ст.  | 119,1 $\pm$ 12,6      | 120,7 $\pm$ 16,2            | 0,68 |
| Диастолическое АД за сутки, мм рт. ст. | 75,1 $\pm$ 11,2       | 74,9 $\pm$ 9,5              | 0,73 |
| Среднее АД за сутки, мм рт. ст.        | 90,6 $\pm$ 8,9        | 88,61 $\pm$ 7,56            | 0,38 |
| Пульсовое АД за сутки, мм рт. ст.      | 44,5 $\pm$ 4,5        | 43,6 $\pm$ 2,5              | 0,67 |

Примечание. ЧСС – число сердечных сокращений,  $M \pm \sigma$  – среднеквадратическое отклонение.

положение, необходимое для аппланационной тонометрии. Из 100 человек контрольной группы аппланационная тонометрия проведена 40 лицам, сравнимым по полу и возрасту с пациентами с АС, поскольку данное количество обследованных обеспечивало достаточную мощность статистических исследований. При проведении аппланационной тонометрии мы придерживались возрастных норм СРПВ, рассчитываемой программным обеспечением SphygmoCor индивидуально для каждого обследуемого.

Рентгеновская стадия изменений в крестцово-подвздошных суставах по Kellgren соответствовала II стадии с обеих сторон у 60 % пациентов, III стадии – у 21 % пациентов, IV стадия определялась в 19 % случаев. Рентгенологическое исследование было проведено на момент включения в исследование либо не позднее чем за 3 месяца до исследования ОНП и проведения аппланационной тонометрии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Сравнение частот аллелей и генотипов выполнено по качественному бинарному признаку с применением  $\chi^2$ . Также оценивали

величину отношения шансов (ОШ) с расчетом 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ).

## Результаты

СРПВ, измеренная методом аппланационной тонометрии, у нормотензивных больных АС и в контрольной группе составила 6,5 [4,1; 11,7] и 5,2 [3,9; 7,0] м/с соответственно (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) ( $p = 0,0001$ ), таким образом, у больных АС она была больше на 24,5 %. При проведении исследования прибором SphygmoCor автоматически рассчитываются индивидуальные нормы СРПВ в зависимости от возраста. У 18 больных АС (24,32 %), не имеющих АГ, СРПВ была выше возрастной нормы, из этих пациентов сформирована группа с повышенной АР. Следует отметить, что другие ключевые параметры ригидности сосудов, такие как центральное систолическое, диастолическое и пульсовое АД, у больных АС были на 14,5, 8,4 и 32,5 % больше, чем у лиц контрольной группы ( $p = 0,001$  во всех случаях).

Распределение частот аллелей и генотипов всех исследуемых ОНП соответствовало закону Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Различий распределения генотипов гена *IL1B* (–31T/C,

**Таблица 2.** Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма генов *IL1B* (–31T/C, *rs1143627*), *IL10* (–819C/T, *rs1800871*), *IL10* (–592C/A, *rs1800872*), *TNF* (–308G/A, *rs1800629*)

**Table 2.** Frequency distributions of genotypes and alleles of polymorphism of the genes *IL1B* (–31T/C, *rs1143627*), *IL10* (–819C/T, *rs1800871*), *IL10* (–592C/A, *rs1800872*), *TNF* (–308G/A, *rs1800629*)

| Полиморфизм                                 | Аллель (P)<br>Генотип (%) | Больные АС<br>( $n = 100$ ) | Контрольная группа<br>( $n = 100$ ) | ОШ (95 % ДИ)     | $\chi^2$ ( $p$ ) |
|---------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|
| <i>IL1B</i> (–31T/C,<br><i>rs1143627</i> )  | Аллель С                  | 0,370                       | 0,370                               | 1,00 (0,67–1,50) | 0,0001<br>(1)    |
|                                             | Аллель Т                  | 0,630                       | 0,630                               | 1,00 (0,67–1,50) |                  |
|                                             | Генотип С/С               | 13                          | 14                                  | 0,92 (0,41–2,07) | 0,09<br>(0,95)   |
|                                             | Генотип С/Т               | 48                          | 46                                  | 1,08 (0,62–1,89) |                  |
|                                             | Генотип Т/Т               | 39                          | 40                                  | 0,96 (0,54–1,69) |                  |
| <i>IL10</i> (–819C/T,<br><i>rs1800871</i> ) | Аллель С                  | 0,620                       | 0,720                               | 0,63 (0,42–0,97) | 4,52<br>(0,03)   |
|                                             | Аллель Т                  | 0,380                       | 0,280                               | 1,58 (1,04–2,40) |                  |
|                                             | Генотип С/С               | 38                          | 56                                  | 0,48 (0,27–0,85) | 6,8<br>(0,03)    |
|                                             | Генотип С/Т               | 48                          | 32                                  | 1,96 (1,10–3,49) |                  |
|                                             | Генотип Т/Т               | 14                          | 12                                  | 1,19 (0,52–2,73) |                  |
| <i>IL10</i> (–592C/A,<br><i>rs1800872</i> ) | Аллель С                  | 0,620                       | 0,700                               | 0,70 (0,46–1,06) | 2,85<br>(0,09)   |
|                                             | Аллель А                  | 0,380                       | 0,300                               | 1,43 (0,94–2,17) |                  |
|                                             | Генотип С/С               | 48                          | 51                                  | 0,89 (0,51–1,54) | 6,43<br>(0,04)   |
|                                             | Генотип С/А               | 28                          | 38                                  | 0,63 (1,35–1,15) |                  |
|                                             | Генотип А/А               | 24                          | 11                                  | 2,56 (1,18–5,55) |                  |
| <i>TNF</i> (–308G/A,<br><i>rs1800629</i> )  | Аллель G                  | 0,915                       | 0,820                               | 2,36 (1,28–4,37) | 7,85<br>(0,005)  |
|                                             | Аллель А                  | 0,085                       | 0,180                               | 0,42 (0,23–0,78) |                  |
|                                             | Генотип G/G               | 85                          | 69                                  | 2,55 (1,27–5,09) | 7,28<br>(0,03)   |
|                                             | Генотип G/A               | 13                          | 26                                  | 0,43 (0,20–0,89) |                  |
|                                             | Генотип А/А               | 2                           | 5                                   | 0,39 (0,07–2,05) |                  |

Таблица 3. Значимость показателей прогностической модели

Table 3. Significance of indicators of the prognostic model

| Модель                                                             | B      | Средне-<br>квадратичная<br>ошибка | Вальд  | Степень<br>свободы | Значимость | Exp (B) |
|--------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------|------------|---------|
| Возраст, лет                                                       | 0,142  | 0,044                             | 10,184 | 1                  | 0,001      | 1,152   |
| Рентгенологическая стадия изменений крестцово-подвздошных суставов | 0,485  | 0,271                             | 3,196  | 1                  | 0,074      | 1,625   |
| ОНП ИЛ1β –31TC rs1143627                                           | –0,456 | 0,361                             | 1,600  | 1                  | 0,206      | 1,578   |
| Константа                                                          | –9,078 | 2,248                             | 16,300 | 1                  | 0,000      | 0,000   |

rs1143627) у пациентов и здоровых лиц не выявлено. Среди больных АС в полтора раза чаще выявлялся гетерозиготный генотип СТ гена *IL10* (–819C/T, rs1800871), в 2,18 раза – гомозиготный генотип АА гена *IL10* (–592C/A, rs1800872), т. е. их носительство соответственно в 1,96 и 2,18 раза повышает риск развития АС. Установлено, что у больных АС статистически значимо чаще выявлялись аллель G гена *TNF* и гомозиготный генотип GG (–308G/A, rs1800629) по сравнению с группой контроля (см. табл. 2).

Для разработки модели вероятности развития АР у больных АС был применен метод бинарной логистической регрессии (табл. 3). В прогностическую модель вошли носительство ОНП гена *IL1B* (–31T/C, rs1143627), возраст, рентгенологическая стадия изменений крестцово-подвздошных сочленений.

Рассчитана формула условного коэффициента, определяющего артериальную ригидность:

$$AP = \frac{1}{1 + e^{9,078 - 0,142 \times \text{возраст} - 0,485 \times \text{рент. стадия} - 0,456 \times IL1B(-31T/C, rs1143627)}},$$

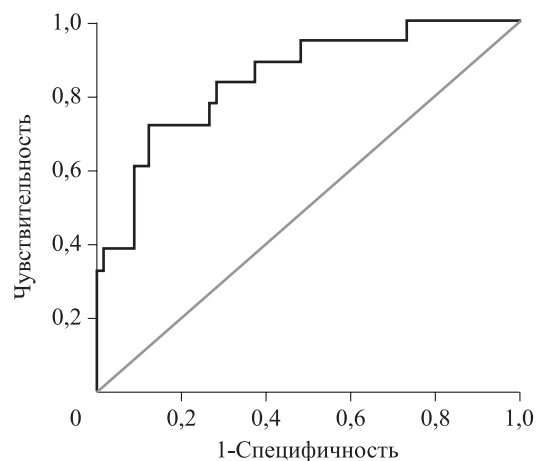
где 1 – константа (регрессионный коэффициент  $b_0$ ), возраст, лет; рентгенологическая стадия изменения в крестцово-подвздошных суставах, от 1 до 4 стадии; *IL1B* (–31T/C, rs1143627) – полиморфизм –31T/C, rs1143627 гена *IL1B*, при носительстве генотипа C/T определяемый как «1», генотипа C/C – «2», генотипа T/T – «3»;  $e$  – основание натурального логарифма. Чувствительность данной модели составила 0,72, специфичность – 0,71, площадь под ROC-кривой – 0,85 (95 % ДИ 0,74–0,95),  $p = 0,01$ , стандартная ошибка – 0,053 (рисунок). Значение коэффициента 0,18 и выше сопряжено с риском повышения ригидности сосудов у больных АС.

## Обсуждение

Литературные данные последних лет не всегда выявляли повышенную АР у больных АС. Возможно, это связано с особенностями выборки,

без исключения АГ в исследуемой и контрольной группах [10]. В других работах, напротив, отмечалось повышение сосудистой жесткости и ее снижение при проведении генно-инженерной биологической терапии [9, 11, 12]. Несомненным является факт повышения риска развития атеросклероза коронарных и мозговых артерий у данной категории пациентов [13], в том числе как результата развития системного воспаления, обусловленного гиперпродукцией цитокинов, что ведет не только к общим проявлениям заболевания, но и ускоряет атерогенез и, следовательно, повышает АР [14].

В метаанализе 24 исследований с совокупной выборкой 19135 случаев установлена ассоциация носительства ОНП –1082G/A гена *IL10* и ранней или тяжелой ИБС посредством сравнения доминантных, рецессивных и аллельных генетических моделей [5]. В развитие атеросклероза вовлечены несколько сигнальных путей, связанных с воспалительной реакцией, таких как инфламмосомы, toll-подобные рецепторы, протеинконвертазы [15]. Инфламмосома способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1β, который имеет важное значение



Графическое изображение площади под ROC-кривой  
Display of the area under the ROC curve

для формирования атеросклеротической бляшки, отложения липидов в стенку артерии, что способствует увеличению жесткости сосуда [6]. Повышенный уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и определенные полиморфизмы его промотора связаны с возрастанием риска развития инфаркта миокарда [7]. Эти данные обусловили выбор включенных в наше исследование провоспалительных цитокинов.

С другой стороны, при АС имеются общепопуляционные факторы сердечно-сосудистого риска, также отрицательно сказывающиеся на жесткости сосудистой стенки. Возникающий порочный круг приводит к увеличению АР даже без развития АГ, что и было установлено в нашем исследовании. Из когорты нормотензивных больных АС выделена группа пациентов, имеющая повышенную в сравнении с возрастной нормой АР, эти лица составили 24,3 %.

Выраженность гиперпродукции цитокинов может быть обусловлена генетическими факторами, вместе с тем исследования о носительстве ОНП различных цитокинов у больных АС весьма немногочисленны. Китайские ученые сравнили генотипы более чем 250 пациентов с АС и людей без него и показали, что ОНП rs3783550 и rs3783546 ассоциированы с развитием АС в китайской популяции Хань [2]. Имеются данные, что полиморфизм гена, кодирующего ИЛ-10 (A1082G), связан с генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям кишечника [16] и сердечно-сосудистым заболеваниям [17], относительно АС таких сведений нет. Однако следует помнить, что сакроилеит является внекишечным проявлением язвенного колита и болезни Крона, с АС эти заболевания объединяет носительство HLA-B27.

Данные исследований о ФНО- $\alpha$  как генетическом маркере АС также немногочисленны и несколько разнонаправленны. Среди ОНП данного гена наиболее изучен -308G/A (rs1800629). В 2022 г. в нашей стране в исследовании 122 больных АС и 142 здоровых лиц установлено, что присутствие не менее одного аллеля А в генотипе пациента снижало риск развития АС в 4,4 раза по сравнению с генотипом GG ( $p = 0,01$ ). У носителей генотипа GA предрасположенность к поражению энтезисов была в 2,2 раза меньше, чем у носителей генотипа GG ( $p = 0,01$ ) [4], что в целом согласуется с нашими результатами [18]. В иранской популяции, напротив, показана взаимосвязь носительства ОНП гена *TNF* в положении -238 с развитием АС, но для положения -308 данного гена различий между больными АС и здоровыми лицами не найдено [19].

В нашем исследовании показано, что больные АС европеоидной расы, уроженцы Забайкальского края, чаще являются носителями гомозиготного генотипа AA гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), гомозиготного генотипа GG гена *TNF- $\alpha$*  (rs1800629), гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма 819СТ ИЛ-10 (rs1800871), чем здоровые люди. Наличие генотипа CC гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), аллели А и генотипа GA гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), напротив, снижают вероятность развития АС.

Ускоренный атерогенез и системное воспаление, присущее АС, влияют на жесткость сосудистой стенки, приводя к ее повышению. Кроме этого воспалительный ответ приводит к прогрессированию остеогенеза у больных АС, что способствует активации процессов оссификации и образованию синдесмофитов. В литературе имеются данные о том, что ИЛ-1 $\beta$  способствует прогрессированию аутоиммунного артрита, индуцируя остеокластогенную способность [20]. В тканях пародонта ИЛ-1 $\beta$  также воздействует на остеокластогенез [21]. Эти данные сопоставимы с результатами разработанной нами прогностической модели, включающей рентгенологическую стадию изменений крестцово-подвздошных суставов, вместе с тем требуются дальнейшие исследования в данной области.

## Выводы

1. Повышенная АР выявлена у 24,3 % нормотензивных больных АС.
2. Генотип СТ гена *IL10* (-819C/T, rs1800871), AA гена *IL10* (-592C/A, rs1800872), аллель G и генотип GG гена *TNF* (-308G/A, rs1800629) ассоциированы с развитием АС у лиц европеоидной расы.
3. Прогностическими факторами повышения АР у больных АС европеоидной расы, уроженцев Забайкальского края, являются носительство полиморфизма *IL1B* (-31T/C, rs1143627), возраст и стадия рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах.

## Список литературы / References

1. Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S., Jamshidi A. HLA-B27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018;670:15–21. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.092
2. Lei L., Baolan S., Wenkai Z., Wenhua X., Yan Z., Feng L., Daqi X., Tianbo J., Yong Z., Xuejun Y. Association of IL-1A and IL-1B polymorphisms with ankylosing spondylitis among the Chinese Han population: a case-control study. *Oncotarget*. 2017;8(17):28278–28284. doi: 10.18632/oncotarget.16004

3. Yi X., Yan L., Shi G., Jie-Gen Y., Meng-Sha T., Peng-Hui X., Fen-Dui Q., Guo-Pin W. Association between cytokine gene polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.* 2018;94(1115):508–516. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135665
4. Крылов М.Ю., Гусева И.А., Сахарова К.В., Самаркина Е.Ю., Эрдес Ш.Ф., Коновалова Н.В., Варламов Д.А. Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAA1* в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и его клинических проявлений. *Научно-практ. ревматол.* 2022;60(1):64–71. doi: 10.47360/1995-4484-2022-64-71
- Krylov M.Yu., Guseva I.A., Sakharova K.V., Samarkina E.Yu., Erdes Sh.F., Konovalova N.V., Varlamov D.A. Involvement of polymorphisms of *TNF*, *CRP* and *SAA1* genes in the predisposition to the development of ankylosing spondylitis and its clinical manifestations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):64–71 [In Russian]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-64-71
5. Himanshu R., Joner M., Wilson H., McGovern L., Richards G., Colleran R., Byrne R. Interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and its association with early or severe presentation of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2023;162:156103. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156103
6. Hettwer J., Hinterdobler J., Miritsch B., Deutsch M.A., Li X., Mauersberger C., Moggio A., Braster Q., Gram H., Robertson A.A., ... Sager H.B. Interleukin-1 $\beta$  suppression dampens inflammatory leukocyte production and uptake in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(13):2778–2791. doi: 10.1093/cvr/cvab337
7. Bennet A.M., van Maarle M.C., Hallqvist J., Morgenstern R., Frostegård J., Wiman B., Prince J.A., de Faire U. Association of *TNF*-alpha serum levels and *TNFA* promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2006;187(2):408–414. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.022
8. van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., Backer T.D., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U.S., Protogerou A.D., ... European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012;30(3):445–453. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
9. Гуреева Н.А., Горяйнов И.И., Степченко М.А. Изменения параметров жесткости артериального русла у больных болезнью Бехтерева на фоне лечения инфликсимабом. *Вестн. нов. мед. технол.* 2012;19(4):94–96.
- Gureeva N.A., Goryanov I.I., Stepchenko M.A. The changes of vessel wall rigidity in patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2012;19(4):94–96. [In Russian].
10. Гайдукова И.З., Маслянский А.Л., Полянская О.Л., Колесова Е.П., Ребров А.П., Конради А.О. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования). *Клиницист.* 2015;9(3):28–33. doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-28-33
- Gaydukova I.Z., Maslyansky A.L., Polyanskaya O.L., Kolesova E.P., Rebrov A.P., Konradi A.O. Vascular wall stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter study. *Klinitsist = The Clinician* 2015;9(3):28–33. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-28-33
11. Karkucak M., Çapkin E., A Kiriş., Şahin M., Küçükali Türkyilmaz A., Karaca A., Gökmen F., Ayar A. Arterial stiffness and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis: results with long-term two year-follow-up. *Arch. Rheumatol.* 2014;29(4):250–256. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2014.4261
12. Tam L.S., Shang Q., Kun E.W., Lee K.L., Yip M.L., Li M., Li T.K., Zhu T.Y., Pui M.O., Li E.K., Yu C.M. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1065–1074. doi: 10.1093/rheumatology/ket469
13. Szabo S.M., Levy A.R., Rao S.R., Kirbach S.E., Lacaille D., Cifaldi M., Maksymowycz W.P. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3294–3304. doi: 10.1002/art.30581
14. Berg I.J., Heijde D., Dagfinrud H., Seljeflot I., Olsen I.C., Kvien T.K., Semb A.G., Provan S.A. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *J. Rheumatol.* 2015;42(4):645–653. doi: 10.3899/jrheum.141018
15. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F., Zhang D.D., Guo R.J., Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal. Transduct Target. Ther.* 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
16. Zhu H., Lei X., Liu Q., Wang Y. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine.* 2013;61(1):146–153. doi: 10.1016/j.cyto.2012.09.009
17. Lu S., Zhong J., Huang K., Zhou H. Association of IL-10-1082A/G polymorphism with cardiovascular disease risk: Evidence from a case-control study to an updated meta-analysis. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019;7(11):e888. doi: 10.1002/mgg3.888

18. Иващенко Н.Ф., Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Скобова Ю.В., Царенок С.Ю. Генетические полиморфизмы интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-альфа у больных анкилозирующим спондилитом. *Забайк. мед. вестн.* 2021;(4):69–76. doi 10.52485/19986173\_2021\_4\_69

Ivashchenko N.F., Aksenova T.A., Gorbunov V.V., Skobova Yu.V., Tsarenok S.Yu. The influence of genetic polymorphism of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha on the development of ankylosing spondylitis. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021;4:69–76. [In Russian]. doi 10.52485/19986173\_2021\_4\_69

19. Nicknam M.H., Mahmoudi M., Amirzargar A.A., Jamshidi A.R., Rezaei N., Nikbin B. HLA-B27 subtypes

and tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter region polymorphism in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Eur. Cytokine Netw.* 2009;20(1):17–20. doi: 10.1684/ecn.2009.0143

20. Levescot J.A., Chang M.H., Schnell J., Nelson-Maney N., Yan J., Martínez-Bonet M., Grieshaber-Bouyer R., Lee P.Y., Wei K., Blaustein R.B., ... Nigrovic P.A. IL-1 $\beta$ -driven osteoclastogenic Tregs accelerate bone erosion in arthritis. *Clin. Invest.* 2021;131(18):e141008. doi: 10.1172/JCI141008

21. Huynh N.C., Everts V., Pavasant P., Ampornaramveth R.S. Interleukin-1 $\beta$  induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. *J. Oral. Sci.* 2017;9(12):e5. doi: 10.1038/ijos.2017.45

#### Сведения об авторах:

Аксенова Татьяна Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4957-5908, e-mail: tatianaks@mail.ru

Иващенко Наталия Федоровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1818-5325, e-mail: betsij@mail.ru

Скобова Юлия Владимировна, ORCID: 0000-0003-4340-4315, e-mail: yskobova@inbox.ru

Щербак Владимир Александрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2032-7612, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Царенок Светлана Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7065-5737, e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Горбунов Владимир Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3811-2943, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

#### Information about the authors:

Tatiana A. Aksenova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4957-5908, e-mail: tatianaks@mail.ru

Nataliya F. Ivashchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1818-5325, e-mail: betsij@mail.ru

Julia V. Skobova, ORCID: 0000-0003-4340-4315, e-mail: yskobova@inbox.ru

Vladimir A. Shcherbak, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2032-7612, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Svetlana Yu. Tsarenok, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7065-5737, e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Vladimir V. Gorbunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3811-2943, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

Поступила в редакцию 29.12.2023

После доработки 22.05.2024

Принята к публикации 27.05.2024

Received 29.12.2023

Revision received 22.05.2024

Accepted 27.05.2024