

УДК: 615.1+637.146.21:577.114  
DOI

Ю.М. ХАЙДАРОВА, Г. М.КУРМАНОВА, К. С.ОМАРОВА, А. Е.АБДРАХМАНОВА  
Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби

## РОЛЬ АНТИГЕНОВ HLA B-27 В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРОНЕГАТИВНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТОВ И ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЕЗА (ОБЗОР)

**Резюме:** Генетические исследования внесли ключевую роль в понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний. В данном обзоре будут обсуждены генетические аспекты развития серонегативных спондилоартритов: роль и значимость антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов, теории и гипотезы патогенности классических и неклассических форм HLA-B27 в отношении нового понимания патогенеза Анкилозирующего спондилоартрита (АС). Это нужно для представления полной картины уникальности антигена HLA-B27 для обоснованности включения данного маркера как одного из двух важных диагностических критериев для ранней диагностики СпА, потому что исследования геномных ассоциаций выявили роль генов восприимчивости вне основного локуса комплекса гистосовместимости, таких как аминопептидазы эндоплазматического ретикулума 1 и 2 (ERAP1, ERAP2), которые отвечают за 26% общего генетического риска развития АС. Обсуждены возможные триггеры инфекционного характера, включающие патогенные эффекты антигена HLA-B27, в том числе гипотезы о возможности и роли данного антигена в развитии бруцеллезного спондилита.

**Ключевые слова:** HLA-B27, антигены главного комплекса гистосовместимости, анкилозирующий спондилит, хронический бруцеллез.

Yu.M.Khaidarova, G. M.Kurmanova, K. S.Omarova,  
A. E.Abrakmanova  
Al-Farabi Kazakh National University

### THE ROLE OF HLA B27 ANTIGENS IN THE PATHOGENESIS OF SERONEGATIVE SPONDYLOARTHRITIS AND CHRONIC BRUCELLOSIS (REVIEW)

**Resume:** Genetic research has played a major role in understanding the pathogenesis of autoimmune diseases. This review will discuss the genetic aspects of the development of seronegative spondyloarthritis (SpA): the role and significance of antigens of the major histocompatibility complex of classes I and II, theories and hypotheses of the pathogenicity of classical and non-classical forms of HLA-B27 in relation to a new understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS). This is necessary to provide a complete picture of the uniqueness of the HLA-B27 antigen to justify the inclusion of this marker as one of the two important diagnostic criteria for the early diagnosis of SpA, because studies of genomic associations have revealed the role of susceptibility genes outside the main locus of the histocompatibility complex, such as endoplasmic reticulum aminopeptidases 1 and 2 (ERAP1, ERAP2), which are responsible for 26% of the total genetic risk of developing AS. Possible infectious triggers are discussed, including the pathogenic effects of the HLA-B27 antigen, including hypotheses about the possibility and role of this antigen in the development of brucellosis spondylitis.

**Key words:** HLA-B27, major histocompatibility complex antigens, ankylosing spondylitis, chronic brucellosis.

Ю.М.Хайдарова, Г.М.Құрманова, Қ.С.Омарова,  
А.Е.Абдрахманова  
Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті

### СЕРОНЕГАТИВТІ СПОНДИЛОАРТРИТТЕР МЕН СОЗЫЛМАЛЫ БРУЦЕЛЛЕЗДІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ HLA B27 АНТИГЕНДЕРІНІҢ РӨЛІ (ШОЛУ)

**Түйін:** Генетикалық зерттеулер аутоиммунды аурулардың патогенезін түсінуде шешуші рөл атқарды. Бұл шолуда серонегативті спондилоартрит (СпА) дамуының генетикалық аспектілері талқыланады: I және II класстардың негізгі гистосәйкестік кешенінің антигендерінің рөлі мен маңызы, HLA B27- классикалық және классикалық емес түрлерінің патогенділігінің теориялары мен гипотезалары анкилозды спондилит (АС) патогенезінің жаңа түсінігіне қатысты. Бұл СпА ерте диагностикасының екі маңызды диагностикалық критерийлерінің бірі ретінде осы маркерді қосуды негіздеу үшін HLA-B27 антигенінің бірегейлігінің толық бейнесін беру үшін қажет, өйткені геномдық ассоциацияларды зерттеу сезімталдықтың рөлін анықтады. АС дамуының жалпы генетикалық қаупінің 26%-ына жауапты эндоплазмалық ретикулум аминопептидазалары 1 және 2 (ERAP1, ERAP2) сияқты гистосәйкестік кешенінің негізгі локусынан тыс гендер. Ықтимал жұқпалы триггерлер, соның ішінде HLA-B27 антигенінің патогендік әсері, бруцеллез спондилитінің дамуындағы осы антигеннің мүмкіндігі мен рөлі туралы гипотезалар талқыланады.  
**Түйінді сөздер:** HLA-B27, негізгі гистосәйкестік кешені антигендер, анкилозды спондилит, созылмалы бруцеллез.

**Введение.**

Анкилозирующий спондилит (АС) является прогрессирующим хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием, поражающим около 0,5% людей во всем мире (2-4), которое приводит к значительной инвалидизации и снижению качества жизни. Было замечено, что при некоторых заболеваниях число людей с носительством определенных HLA-антигенов значительно выше, чем в общей популяции, что свидетельствует о наличии генетической предрасположенности человека к тому или иному заболеванию. Из-за полиморфизма и компактности локализации, гены HLA приобрели значение в качестве генетического маркера. Многолетние исследования показали, что антигены гистосовместимости являются многофункциональными. Спектр заболеваний, предрасположенность к которым они кодируют могут быть иммунозависимыми, такие как аутоиммунная патология, инфекционные заболевания, аллергические реакции, и даже такие патологии как атеросклероз и гипертоническая болезнь. За последнее десятилетие произошли фундаментальные изменения в ранней диагностике серонегативных спондилоартритов (СПА) путем эволюционирования и оптимизации диагностических критериев. Например, были предложены диагностические критерии аксиального спондилоартрита основанные всего лишь на двух диагностических составляющих: наличия генетического маркера – HLA-B27 и сакроилеита, подтвержденного с помощью магнитно-резонансной томографии или рентгенографии. Но достаточно ли этих двух критериев? Перед тем как оценить эффективность и функциональность всех диагностических критериев по сравнению с критериями ASAS (2009, 2011), хотелось бы обратить внимание на роль и значимость антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов в развитии аутоиммунных заболеваний, в том числе в возникновении СПА.

**Материалы и методы.** Целью нашего исследования является определить роль и значимость антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов в развитии серонегативного спондилоартрита. Для достижения цели мы провели всеобъемлющий поиск литературы в базах данных PubMed, EMBASE и Web of Science до 1 августа 2020 года. Поиск был выполнен с использованием терминов «анкилозирующий спондилит» и «HLA B27», «анкилозирующий спондилит» и «основной комплекс гистосовместимости», «анкилозирующий спондилит» и генетическая предрасположенность, «анкилозирующий спондилит» и «роль человеческого лейкоцитарного антигена», «анкилозирующий спондилит» и полногеномный поиск ассоциаций, «хронический бруцеллез» и генетическая предрасположенность, «хронический бруцеллез» и «HLA B27». Кроме того, были тщательно изучены списки ссылок на соответствующие статьи и обзоры, чтобы выявить дополнительные подходящие статьи.

**Результаты. Связь между АС и HLA-B27**

Сильная генетическая предрасположенность к АС ви-

де высокой ассоциации между АС и человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)-B27 установлена еще в 1973 году [1], и это событие послужило началом целого направления в клинической иммуногенетике, получившего международное название "HLA и болезни" (Svejgaard A., 1976; Dausset J., 1976). Содержание точно отражено в его названии и заключается в том, что предрасположенность человека к целому ряду заболеваний генетически преддетерминирована, а сама детерминированность связана с главным комплексом гистосовместимости человека - системой HLA. АС является высоко генетически обусловленным заболеванием, причем почти 70% риска АС связано с наследственными факторами: с присутствием аллелей HLA-B27 и эндоплазматического ретикулума аминопептидазы-1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 - ERAP1) [4,6,7]. Например, наличие аллеля HLA-B27 отвечает за 40–50% всей генетической восприимчивости к АС [2-4].

По данным Hanson A et. al человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) -B27 вносит вклад в ~ 20,1% наследуемости АС, а локусы генов восприимчивости вне основного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex - MHC) дают еще ~ 10%, хотя общегеномные исследования ассоциаций и исследования, включающие массивы Immunochip, подтвердили, что развитие АС в значительной степени определяется генами, расположенными вне локуса MHC. К ним относятся локусы оси IL-23/IL-17, включая IL23R, IL12B, тирозинкиназу 2, сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3, IL6R, IL27, а также несколько генов аминопептидазы, включая аминопептидазу эндоплазматического ретикулума (ERAP) 1 и 2, гены, чувствительные к лейцил- и цистиниламинопептидазе (LNPEP) и аминопептидазе к пуromицину (NPEPPS) [8].

В результате нескольких крупных исследований полногеномного поиска ассоциаций в различных популяциях был выделен ERAP1 как ген, который вносил наибольший риск развития АС, а также идентифицировали другие гены-кандидаты, такие как IL-23R, ANTXR2, IL1R2, PTGER4, TBKBP1, CARD9, RUNX3, LTBR-TNFRSF1a, IL12B, EDIL3 и HAPLN1 (1, 2, 4), а также было выявлено, что гены ERAP1 отвечают за 26% общего генетического риска развития АС (3,5,6).

Другие исследования геномных ассоциаций выявили более 150 генетических локусов, влияющих на развитие АС, но это позволяет объяснить <30% случаев наследования АС [9]. Позднее стало известно о доле случаев АС, не связанных с HLA-B27, однако многие исследования показали, что позитивность HLA-B27 тесно связана с развитием АС, причем 90% пациентов с АС имеют этот аллель HLA, однако наличие антигена HLA-B27 само по себе не является причиной болезни, поскольку только у 1-5% HLA-B27-позитивных людей развивается АС [10]. Кроме того аллель HLA-B27 обнаруживается приблизительно у 70% пациентов с РеА и около 50% пациентов с острым передним уве-

итом. HLA-B27 обнаруживается у 60-70% больных с псориатическим спондилитом и у 25% больных с псориатическим артритом преимущественно с периферическими проявлениями. По данным исследования на основе «омиксных» технологий у 70% пациентов с ВЗК-ассоциированным спондилитом был выявлен HLA-B27, хотя никакая ассоциация HLA-B27 не определена с бессимптомным сакроилеитом [11]. Распространенность HLA-B27 гена в США составляет в целом 6,1%, наиболее высока у молодых людей (7,5% в возрасте до 50 лет) и этот показатель быстро падает в возрасте старше 50 лет (3,3%). Аллели данного гена были найдены у 6-8% здоровых европеоидов. Он имеет одну из самых высоких частот генов и очень полиморфен. К 2019 году описано более 146 молекулярных подтипов HLA-B27 (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/nomenclature/index.html>), кодируемых 132 аллелями, которые демонстрируют разнообразную расовую / этническую распространенность в мире.

Согласно литературным данным, в Индии HLA-B-27:05 является наиболее распространенным подтипом, за которым следует HLA-B-27:04 (Таблица 1) [12]. Эти подтипы отличаются одной или несколькими аминокислотными заменами в антиген-связывающей щели. Не каждый аллельный вариант связан с заболеванием и сила ассоциации варьирует в зависимости от типа спондилоартропатии и этнической принадлежности носителей. Сообщалось, что HLA-B27:06 и HLA-B27:09 не связаны с АС и даже считаются защитными. HLA-B27:06 является относительно редким подтипом HLA-B27. Мета-анализ семи исследований с использованием HLA-B27-позитивных пациентов с АС и контрольной группы, показал защитный эффект HLA-B27:06 на развитие АС у лиц с HLA-B27 (отношение шансов = 0,128, 95% ДИ = 0,043–0,378, P<0,001)[13]

Многие факты позволяют предположить, что ген HLA-B27 был положительно отобран в ходе эволюции и должен выполнять множество важных функций в иммунном ответе. Основной функцией молекул МНС

является борьба против инфекции, а именно представлять множественные эпитопы инфекционных агентов для активации Т-клеток, для запуска клональной пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулировать В клетки к продукции антител для элиминации инфекционного агента. HLA-B27 может эффективно презентовать одни инфекционные антигены, и не очень эффективно – другие, что приводит к детерминации иммунного ответа к определенным возбудителям с развитием неблагоприятных эффектов и дисрегуляцией иммунного ответа, что может привести к аутоиммунному заболеванию. В настоящее время предложено несколько теорий, объясняющих роль HLA B27 в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

**Строение антигена HLA-B27** Для того чтобы понять все теории возникновения патологии необходимо подробно изучить строение этого антигена. Молекулы главного комплекса гистосовместимости I представляют на поверхности пептид, образующийся в цитозоле клетки. Классическая гетеротримерная молекула МНС I (HLA-B27) состоит из трех нековалентно связанных отдельных полипептидов: легкая цепь с высокой полиморфной тяжелой цепью (HC), β2-микроглобулина (β2m) и олигопептид, обычно длиной от 8 до 10 остатков.

Этот комплекс необходим для презентирования антигенов CD8+ лимфоцитам для индукции специфического иммунного ответа.

Пептиды, доставляемые к поверхности молекулами МНС I, активно транспортируются из цитозоля в люмен эндоплазматической сети (ЭС), где собирается молекула МНС I. Вновь синтезированные молекулы МНС I не покидают ЭС до тех пор, пока они не свяжутся с пептидом. До этого момента белки-шапероны (кальретикулин и тапасин) стабилизируют МНС I до тех пор, пока не будет получена конформация, подходящая для связывания β2m и пептида подходящей длины. Далее антигенные пептиды связываются с гетерокомплексом белка-переносчика - Transporters associated with Antigen processing (TAP1 и TAP2), который проходит

**Таблица 1** - Ассоциация аллелей HLA-B с предрасположенностью к АС у пациентов европейского происхождения  
Association of HLA-B alleles with susceptibility to AS in European descent patients [14]

Round	HLA-B Allele	Odds Ratio (95% CI)	P-value
1	27:05	62.41	< 10 <sup>-321</sup>
2	27:02	43.41	1.07 × 10 <sup>-122</sup>
3	07:02	0.82	5.04 × 10 <sup>-6</sup>
4	57:01	0.75	5.13 × 10 <sup>-4</sup>
5	51:01	1.33	2.14 × 10 <sup>-3</sup>
6	47:01	2.35	2.25 × 10 <sup>-3</sup>
7	40:02	1.59	4.65 × 10 <sup>-3</sup>
8	13:02	1.43	4.29 × 10 <sup>-3</sup>
9	40:01	1.22	4.93 × 10 <sup>-3</sup>
1	27:05	62.41	< 10 <sup>-321</sup>

через мембрану ЭС и связывается с молекулой МНС класса I, которая транспортирует их на клеточную поверхность для представления Т-клеточным рецепторам (TCR) на Т-лимфоцитах [15]. HLA-B27 проявляет тенденцию к неправильному складыванию и склонность к образованию димеров или мультивомеров [16]. Результаты исследований указывают, что неправильное сворачивания белка происходит в ЭС до соединения b2m и оптимизации пептидов и проявляется в образовании aberrантных меж- и внутрипептидных дисульфидных связей и накоплении тяжелой цепи, связанной с шапероном иммуноглобулин связывающего белка (Binding immunoglobulin protein - BiP) [17]. **Иммуноглобулин связывающий белок (BiP)** представляет собой молекулярный шаперон, расположенный в просвете ЭС, который связывает вновь синтезированные белки по мере их перемещения в ЭС и поддерживает их в состоянии, подходящем для последующего сворачивания и олигомеризации. BiP также является важным компонентом механизма транслокации и играет роль в ретроградном транспорте через мембрану ЭС aberrантных белков, предназначенных для деградации протеасомой.

Увеличенное накопление неправильно свернутых тяжелых цепей во время индукции экспрессии класса I цитокинами, может вызывать стресс ЭС, приводя к активации реакции развернутого белка – unfolded protein response (UPR). Реакция развернутого белка также играет ключевую роль в расширении ER во время дифференцировки определенных типов клеток, таких как плазматические клетки, которые становятся высокоспециализированными для производства и секреции большого количества иммуноглобулинов [18]. HLA-B27 связывается с иммунорегуляторными рецепторами, включая рецепторы семейства иммуноглобулиноподобных на клетках-киллерах (killer cell immunoglobulin (Ig)-like receptors) - KIR3DL1 and KIR3DL2 и иммуноглобулиноподобных рецепторов семейства лейкоцитов (Ig-like transcripts) - LILRB1 и LILRB2. B27 свободные тяжелые цепи связывается с KIR3DL2 и LILRB2 иммунным рецептором более сильно, чем другие  $\beta 2m$ -ассоциированные лиганды HLA-класса I. Таким образом, пациенты с AC имеют повышенный уровень KIR3DL2 CD4+ Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. HLA-B27 может образовывать гетеротримеры, ассоциированные с бета-2-микроглобулином (бета2m) (HLA-B27) и гомодимеры, не содержащие бета2m (B27 (2)). По результатам исследований было доказано, что взаимодействие гомодимеров HLA-B27 с KIR3DL1 и KIR3DL2, в отличие от гетеротримеров HLA-B27, не зависит от последовательности связанного пептида, и сделан вывод, что, возможно, различия в связывании KIR с классическими HLA B27 (2) могут быть связаны с патогенезом спондилоартрита [19].

**Механизм процессинга и презентации антигена HLA-B27** Первоначально многие белки расщепляются на пептидные фрагменты длиной до 25 аминокислот

в цитоплазме с помощью многокомпонентного протеасомного комплекса. Также ранее было доказано, что белок - чувствительный к аминопептидазе пурамицину (aminopeptidase puromycin sensitive - NPEPPS) локализуется в цитоплазме и он участвует в обработке пептидов, полученных из протеасом, до их транспорта в ЭС. Антигенные пептиды и их N-концевые удлиненные предшественники впоследствии транспортируются в ЭС при помощи транспортера, который преимущественно транспортирует пептиды длиной 8-16 остатков. Транспортер (transporter, ATP binding cassette subfamily B - TAP), представляет собой переносчик, управляемый аденозинтрифосфатом, хорошо приспособленный для переноса пептидов-предшественников, которые непрерывно генерируются протеасомой или другими цитозольными протеазами. Оставшиеся более длинные пептиды дополнительно расщепляются до длины, оптимальной для связывания с HLA-B27, при помощи ферментов - аминопептидаза эндоплазматического ретикулума 1,2 (endoplasmic reticulum aminopeptidase - ERAP1 / ERAP2 и лейцил-цистинил-аминопептидаза (leucyl-cystinyl-aminopeptidase-LNPEP), находящимся в ЭС. Далее эти комплексы «пептид-HLA-B27» поступают в аппарат Гольджи для генерации зрелых эпитопов (A) (Рисунок 1) [20].

Однако различные более длинные пептиды могут связываться с HLA-B27, где они находятся в пептидной щели HLA-B27 с выступающим С-концом (B) или с выпуклостью в центре (C). Эти HLA-B27-связанные пептиды могут быть высокоиммуногенными и могут стимулировать чрезвычайно агрессивный Т-клеточный ответ [20].

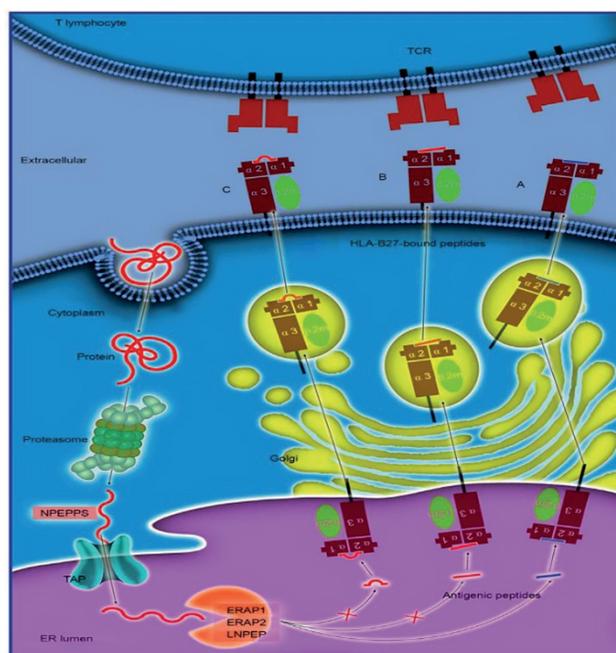


Рисунок 1 - Механизм процессинга и презентации антигена HLA-B27

Figure 1 - Processing and presentation mechanism of the HLA-B27 antigen

Если у человека имеются мутации TAP1 и TAP2, это означает MHC I слабо экспрессируются на поверхности клеток, поскольку большая часть MHC I транспортируется обратно в цитозоль и деградирует, и это приводит к иммунодефициту. В отсутствие патогена MHC I связывается, по-видимому, с пептидами своих белков (аутоантигенами), что объясняет одну из причин возникновения аутоиммунного процесса, связанного с молекулой MHC I класса, к которой относится антиген HLA-B27.

Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что ERAP1, связаны с AC [21] и генетически взаимодействуют как с AC-ассоциированными аллелями HLA-B27, так и с HLA-B4-001 [22, 23]. Однако нужно отметить, что ERAP1 ассоциируется с AC только в HLA-B27-положительных случаях или в HLA-B27-отрицательных / HLA-B4-001-положительных случаях, тогда как ассоциация ERAP2 с AC присутствует как при HLA-B27-позитивным, так и при негативных вариантах заболевания [24], что свидетельствует о наличии разницы в его функциональном механизме возникновения AC. Теории участия антигена HLA B27 в патогенезе SpA. Процесс переработки антигенного пептида и представления его рецепторам на иммунных клетках может происходить различными путями. Известны 2 основных и несколько неканонических теорий.

**Артритогенная пептидная теория.** Триггерные инфекционные агенты такие как Salmonella, Yersinia, Shigella выделяют пептиды как результат их жизнедеятельности, так называемые артритогенные пептиды, чьи эпитопы презентуются фагоцитами цитотоксическим Т лимфоцитам на синовиальной мембране. HLAB27-зависимый MHC I связывает отдельные белки микробного или собственного происхождения и затем презентует их CD8+ Т лимфоцитам. [25-27]

**Теория молекулярной мимикрии.** Молекулярная мимикрия - это когда последовательность пептидов HLA-B27 структурно схожа с бактериальными или другими повреждающими антигенами. Основой данной теории является активизация выработки антител против этих инфекционных антигенов с последующей перекрестной реакцией этих антител с HLAB27, либо снижение иммунной реакции на вызывающий заболевание белок (феномен иммунологической толерантности) [29]. Известно, что отдельные участки HLA B27 антигена гомологичны пептидам кишечных бактерий, хламидий и цитокератину [30].

Свободные цепи HLA-B27 (гомодимер) также экспрессируются в тимусе, где они могут связывать многие собственные пептиды с низкой аффинностью и активировать аутореактивные CD4+ Т-клетки. Интактная молекула B27 активировала бы CD8+ Т-клетки. Эти аутореактивные CD4+ Т-клетки на периферии могут быть активированы различными механизмами, включая молекулярную мимикрию, чтобы вызвать аутоиммунитет.

**Существуют неканонические теории роли антиге-**

**на HLA B27 в патогенезе SpA:**

- под воздействием различных триггеров (воспаление, инфекция, повреждение) замедляется процесс складывания (фолдинга) тяжелых цепей HLA-B27, приводя к неправильному их сворачиванию и накоплению. В результате чего развивается стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к «развернутому белковому ответу», тем самым активируется процесс аутофагии и гиперсекреции цитокина интерлейкина (ИЛ)-23, который индуцирует синтез Т-хелперами-17 цитокина ИЛ17;

- возникновение патологических форм HLA-B27 – таких как гомодимеры (без легкой цепи  $\beta$ 2-микроглобулина), вызывает активацию специфических иммуноглобулин-подобных рецепторов, расположенных на поверхности натуральных киллеров и CD4+Т-клеток, что приводит к aberrантным иммунологическим реакциям и развитию аутоиммунитета [25, 28]

Многие формы HLA-B27 могут активировать множество различных популяций Т-клеток. Аберрантный перенос тяжелых цепей HLAB27 приводит к увеличению его поверхностной экспрессии и активации ряда провоспалительных механизмов. Как сказано выше HLAB27 обладает уникальной способностью образовывать свободные тяжелые цепи - гомодимеры в результате неправильного свертывания B27 в эндоплазматическом ретикулуме клетки. Накопление неправильно свернутого белка приводит к стимуляции интерферона 1, который приводит к провоспалительному внутриклеточному стрессовому ответу. Кроме того, гомодимеры HLA-B27 обнаруживаются на поверхности клеток у пациентов с SpA и они способны связывать пептиды и более обильно экспрессируются при нарушении антигенпрезентирующей функции клетки. Они являются лигандами для ряда естественных киллеров (NK) и связанных с ними поверхностных рецепторов клеток. Эти гомодимеры могут выступать в качестве провоспалительной мишени или рецептора для гуморальных или клеточно-опосредованных аутоиммунных реакций. Также свободные тяжелые цепи  $\beta$ 2m могут непосредственно взаимодействовать и активировать антиген презентующие клетки, например, В-клетки. Однако до сих пор не известно, является ли образование гомодимера HLA-B27 специфичным или имеется ли корреляция с наличием SpA, так как заболевание не развивается у большинства HLA-B27-позитивных людей [31].

Резюмируя результаты последних исследований, можно предположить, что в основе патогенеза AC лежит aberrантное представление пептида [32,33], неправильное свернутые молекул HLA-B27 [34], димеров HLA-B27 [35,36] или кумуляция и осаждение  $\beta$ 2m [37,38]. Аберрантный процессинг и презентация структурно уникальных пептидов были первоначально предложены для объяснения потенциального патогенеза AC. Димеры HLA-B27 на клеточной поверхности могут распознаваться различными иммуноре-

цепторами и могут играть важную роль в патогенезе аутоиммунных нарушений. Накопление белков в ЭС, включая ЭС-резидентные димеры, неправильно свернутые тяжелые цепи и  $\beta 2m$ , может привести к стрессу ЭС, активируя ответ развернутого белка, который связан с дисрегуляцией провоспалительных цитокинов. Кумуляция  $\beta 2m$  в синовиальной оболочке для диссоциации и / или сверхэкспрессии может привести к синтезу и секреции белков, участвующих в деструкции ткани у пациентов с АС. Экзосомальные свернутые димеры HLA-B27 участвуют в межклеточной коммуникации, играя важную роль в патогенезе АС [20]. Рисунок 2

Позже было продемонстрировано участие цитокинов IL-23 / IL-17 в патогенезе АС и эти две основные мысли: aberrantное распознавание и нарушение регуляции цитокинов являются связанными процессами и скорее всего последний является результатом первого процесса [20].

В настоящее время существуют три основные гипотезы, демонстрирующие связь между HLA-B27 и АС, над которыми до сих пор ведутся различные исследования для формирования полной картины патогенеза. **Во-первых**, aberrantный процессинг и презентация пептида могут быть вовлечены в патогенез АС вследствие взаимодействия между HLA-B27 и ERAP1 [32,33].

**Во-вторых**, неправильно свернутые молекулы HLA-B27 в ЭС могут вызвать стресс в эндоплазматическом ретикулуме и активировать реакцию развернутого белка – unfolded protein response (UPR) [34]. И это приводит к последующей активации различных ци-

токинов, в частности IL-23 и IL-17, приводящей к нарушению регуляции иммунного ответа.

Одним из наиболее сильных стимулов для моноцитов является бактериальный эндотоксин (липополисахарид), который происходит из наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий. В ответ на липополисахарид моноциты продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1) и IL-6, IL-10, которые обладает провоспалительными свойствами. Несмотря на большую выработку IL-23 макрофагами у пациентов с АС в ответ на липополисахарид значимой индукции реакции развернутого белка не наблюдалось [39]

Активации реакции развернутого белка зависит от величины и продолжительности стресса ЭС, а также от типа клеток, которые поражаются. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, по-разному ли клетки обрабатывают неправильно свернутые момеры, внутриклеточные гомодимеры HLA-B27 или  $\beta 2m$  в ЭС, и могут ли они быть связаны с реакцией развернутого белка и дальнейшей дисрегуляцией цитокинов. **В-третьих**, димеры HLA-B27 на клеточной поверхности могут играть важную роль в патогенезе АС вследствие их роли в связывании с рецепторами иммунных клеток [40,41]. Распознавание димеров HLA-B27 KIR3DL2, связано с выработкой KIR3DL2+ IL-17 CD4+ Т-клеток, экспрессией рецептора IL-23 и продукцией IL-17, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ .

**Триггеры для активации антигена HLA — B27** В дополнение к антигену HLA - B27 были определены другие гены, роль которых до сих пор изучается: 70 ге-

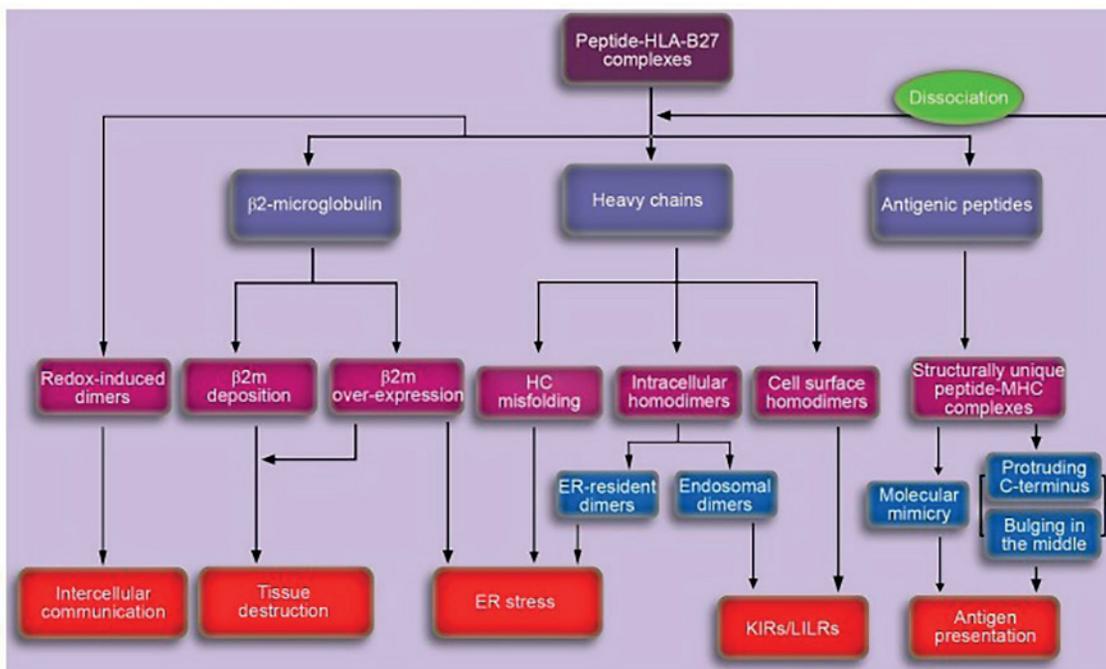


Рисунок 2 - Роль антигена HLAB27 в патогенезе анкилозирующего спондилита  
 Figure 2 - The role of the HLAB27 antigen in the pathogenesis of ankylosing spondylitis

нов для АС, 60 генов для псориаза/псориатического артрита и 130 генов для воспалительного заболевания кишечника [11]. Популяция с разнообразными аллелями HLAII класса способна генерировать иммунный ответ на различные инфекции, однако наличие определенных аллелей II класса было связано с развитием аутоиммунных заболеваний. Ген HLA-B27 является главным фактором риска развития некоторых заболеваний, включая анкилозирующий спондилит, острый передний увеит, реактивный артрит и псориатический артрит, но его механизм повышения риска полностью не изучен [42].

В 2014 году Phoebe Lin et. al. выявили различия в цитальной микробиоте крыс Льюиса, трансгенных по HLA-B27 и человеческому  $\beta 2$ -микроглобулину (h $\beta 2$ m), по сравнению с дикими крысами Льюиса, используя биом репрезентативное кариотипирование *in situ* (BRISK) и секвенирование генов 16S рПНК. Таким образом доказали роль HLA-B27 в формировании микробиома кишечника, в дальнейшем в развитии ВЗК [43]. Бактерии, включая шигеллы, сальмонеллы, иерсинии и камбиллобактерии являются триггерами для HLA-B27-ассоциированного реактивного артрита [44-47]. Повышение уровня HLA-B27 трансгенных крыс в среде, свободной от микробов, предотвращало как кишечное, так и суставное воспаление, которое в спонтанно возникало у этих крыс [48]. Последующие исследования показали, что моноассоциация HLA-B27 трансгенных крыс с *Bacteroides vulgatus* в среде, свободной от микробов, была достаточной для восстановления колита у этих животных [49-50].

**HLA-B27 и бруцеллезная инфекция** В 1978 году Hodinka et. al. сообщили о положительной связи между наличием антигена HLA-B27 и спондилоартритом при хроническом бруцеллезе, вызванном *B. abortus*. 44% из 27 пациентов со спондилоартритом имели данный антиген, но при этом у 41 пациента с позитивностью HLA-B27 не был выявлен спондилоартрит [51]. Alarcon et. al. (14 пациентов, 1985 год, Перу) исследовали возможность влияния антигенов В27 и В7 на возникновение бруцеллезного спондилита и не обнаружили связи заболеваемости спондилита с наличием антигена HLA любого типа HLA у пациентов с острым бруцеллезом. Также они отметили низкую частоту HLA-A2 в группе заболеваний в целом по сравнению с популяцией в целом, что доказывало отсутствие защиты от бруцеллеза при наличии антигена HLA A2. [52]

В 1985 году под руководством Р. Т. DAWES и SALIL K. GHOSH (12 пациентов, Англия) проводилось исследование по поводу HLA-типирования (A1, A2, В7 и В27) пациентов с бруцеллезом, целью которого являлось определить связь HLA В27 с инфицированием *Brucella abortus* у пациентов с реактивным артритом на фоне данной инфекции и выявить роль HLAA2 в иммунном ответе. Два случая из 12 (16,7%) имели реактивный артрит на фоне острого бруцеллеза, и у них была вы-

явлена позитивность по HLA В27. Два других пациента с бруцеллезом также имели HLAB 27 позитивный статус без суставного синдрома. Таким образом четыре из 12 пациентов (33%) были носителями В27 и восемь пациентов (67%) HLA A2. Последняя находка продемонстрировала, что наличие HLA-A2 не является генетически защитным фактором от развития всех типов бруцеллеза [53].

В 2003 году в Турции проводилось исследование, целью которого являлось изучение возможной связи между костно-суставными проявлениями бруцеллеза с антигеном HLA-B27. В рамках данного исследования были анализированы результаты антигена HLA-B27 у 78 пациентов с бруцеллезом и 100 контрольной группы здоровых людей. Костно-суставные проявления были выявлены у 25 из 78 пациентов (32,1%). Общая частота выявления HLA-B27 в основной группе составила 14,1% (11/78) и 16% (4/25) у пациентов с поражением костно-суставной системы, тогда как в контрольной группе она составила 8% (8/100). Хотя частота выявления антигена HLA-B27 с вовлечением костно-суставной системы была немного выше, чем в двух других группах, разница не была статистически существенной ( $p > 0,05$ ). [54]

Известно, что частота костно-суставного поражения при бруцеллезной инфекции колеблется от 10% до 85%, которые продемонстрированы в виде спондилита, сакроилеита, остеомиелита, периферического артрита, бурсита и теносиновита, а сакроилеит является наиболее распространенным остеоартикулярным проявлением у взрослых. [57,58]

Мы предполагали, что высокая частота развития спондилитов при хронической бруцеллезной инфекции связана с длительной персистенцией *Brucella abortus* в макрофагах и они могут выступать в роли триггера в развитии серонегативных спондилоартритов, но наше предположение было опровергнуто более ранними исследованиями. Бруцеллез вызывает спондилит независимо от HLA-B27 статуса пациента.

Но у нас появилась другая гипотеза – возможно у носителей HLA-B27 бруцеллез в хронической стадии протекает с клинической картиной, сходной с СпА. Не исключается, что клиническая картина бруцеллезного спондилита у HLA-B27+ пациентов более похожа на дебют СпА, особенно у пациентов с преимущественным поражением позвоночника, сакроилеальных сочленений и негативных по ревматоидному фактору, при условии отрицательных серологических и иммуноферментных анализов на выявление бруцеллезной инфекции. В данном конкретном случае ранняя диагностика кардинально изменит тактику лечения пациента и последующий прогноз. Хронический бруцеллез со спондилитом в отличие от СпА, излечивается при правильном подходе к терапии, но клинически он похож на проявления СпА, и возможно именно у HLA-B27+ пациентов более схож, чем у HLA-B27- пациентов. Это дает нам повод думать о том, что триггерная роль бруцел-

лы в развитии СпА у HLA-B27 позитивных пациентов возможна, но менее вероятна.

Для подтверждения данной гипотезы требуется более глубокое изучение данного вопроса в будущем.

**Может ли HLA-B27+ быть диагностическим критерием СпА?** Несмотря на имеющиеся данные о роли HLA-B27 в организме и теории патогенности в развитии АС, есть необходимость обсудить насколько оправдано внесение данного антигена в классификационные критерии для ранней диагностики СпА. Кроме того, имеется ли различие в дебюте заболевания, клинических проявлениях, эффективности лечения и прогнозе между пациентами с HLA-B27 негативными и HLA-B27 позитивными с различными нозологическими формами СпА.

В 1985 году Aaron S. et al. (59 пациентов с АС) обсуждалась роль группы антигенов HLA класса II в развитии СпА, была обнаружена связь между периферической артропатией и 2 антигенами, HLA-A11 и HLA-DR7 ( $p > 0,05$ ) [59].

В 1987 году проводилось интересное исследование, целью которого являлось изучение антигенов HLA класса II (локусы DR, DQ) у пациентов с АС и периферическим артритом. Участвовали 51 пациент с диагнозом АС и 2 контрольные группы: первая – 200 человек рандомизированно выбранных из общей популяции и вторая группа - 50 несвязанных между собой людей, выбранных из общей популяции, имеющей антиген HLA-B27. Все пациенты прошли HLA-типирование для определения различных типов антиген: HLA-A, B, C, DR и DQ антигены (таблица 13). У 98% пациентов с АС (50) был положительный HLA B27

антиген. Была найдена неустойчивая положительная связь между Cw1, Cw2, DR1 и антигеном B27. Частота встречаемости DQw2 антигена у пациентов с АС была выше, чем у контрольной группы с положительным B27. У пациентов с периферическими и аксиальными поражениями никаких различий в антигенных частотах не наблюдалось. Семь из девяти пациентов (78%) с эрозивным периферическим артритом были DR7-положительными, предполагая, что наличие антигена DR7 или гена тесно связаны с более агрессивным поражением периферических суставов у пациентов с АС. Таким образом ученые сделали вывод о том, что антиген HLA-B27 является наиболее важным маркером АС, но не исключали возможности других генов основного комплекса гистосовместимости в способствовании восприимчивости и развития клинической гетерогенности заболевания [60].

По данным Ernst Feldtkeller et al. (1080 пациентов, Германия и США, 2003 год) имеется несколько отличий между этими двумя группами пациентов (HLA B27– и B27 +): дебют болезни у B27-пациентов с АС немного позднее, чем B27+ (27,7 лет у B27– и 24,8 лет у B27+). Частота позднего дебюта заболевания (после 40 лет) значительно выше у B27 негативных пациентов с АС. Кроме этого было выявлено, что распространенность острого переднего увеита у B27– (26%) реже чем у B27 + (41%) пациентов с АС [61].

В 2000 году проводилось исследование в Сингапуре на основе собранных данных по поводу ассоциации генов HLA 1,2 классов с развитием СпА. Для этого произведен поиск в базе данных MEDLINE по ключевым словам: HLA-B27, спондилоартропатия, моле-

Table 1 - HLA class I (A, B, C loci) and class II (DR, DQ loci) antigens in AS

HLAantigen	AS(n =51)		Randomcontrols (n=200)		HLA-B27controls(n=50)	
	No	%	No	%	No	%
B 27	50	98	10	5	50	100
Cw1	27*	52.9	10	5	22	44
Cw2	20*	39.2	10	5	19	38
DR1	23*	45	39	19.5	19	38
DR2	3	5.8	34	17	6	12
DR3	14	27.4	48	24	12	24
DR4	8	15.6	40	20	12	24
DR5	15	29.4	59	29.5	11	22
DR6	3	5.8	19	9.5	4	8
DR7	18	35.2	72	36	10**	20
DR8	8	15.6	10	5	4	8
DQw1	26	50.9	111	55.5	32	64
DQw2	24 ***	47	98	49	8	16
DQw3	17	33.3	89	44.5	24	48

Values of DR and DQ antigen frequencies and those class I antigens showing changes are included.

\* $p < 0.101$  and \*\* $p < 0.05$  both compared with the random controls;

\*\*\* $p < 0.001$  compared with the B27 control group.

кулярная мимикрия, артритогенные пептиды, реактивный артрит и анкилозирующий артрит. Таким образом авторы пришли к следующим выводам: генетические подтипы и восприимчивость к развитию заболевания различны в разных группах населения; другие гены HLA и не-HLA-гены также играют роль в развитии SpA, особенно у тех, у кого не был найден HLA-B27 антиген. Родственники пациентов с подтвержденным диагнозом SpA при наличии HLA-B27 антигена имеют более высокий риск развития подобного состояния; присутствие гена HLA-B27 может помочь клиницистам в диагностике или прогнозировании; у пациентов с ювенильным артритом наличие данного антигена является плохим прогностическим фактором: обычно это связано с тяжестью заболевания и с плохими исходами у пациентов с передним увеитом. Несмотря на это авторы не рекомендуют проводить скрининг бессимптомных лиц на ген HLA-B27 [62]. В связи с этим в 2019 году продемонстрированы результаты масштабного исследования, цель которого состояла в том, чтобы выяснить, соответствуют ли пациенты критериям mNY и критериям ASAS для аксиального SpA и наоборот. Вторая цель состояла в том, чтобы исследовать причины разногласий между критериями. Были отобраны 7636 пациентов с диагнозом аксиальный SpA, у которых были боли в спине в течение не менее 3 месяцев и с достоверным рентгенографическим сакроилеитом, в соответствии с рентгенографическими критериями mNY, из восьми когорт: ASAS (включены пациенты из 25 центров ASAS в 16 странах Западной Европы, Турции, Азии, Колумбии и Канады в период с 2005 по 2009 гг.), Esperanza (Испания), GESPIC (Германия), OASIS) (Нидерланды, Бельгия, Франция), Reuma.pt (Португалия), SCQM (Швейцария), SPACE (группы европейских пациентов с хронической болью в спине), UCSF (пациенты из университетской клиники Сан-Франциско). Из всей этой когорты 4041 пациент имели диагноз р-аксSpA (рентгенологический аксиальный SpA) и их данные были проанализированы. Из 3882 пациентов, удовлетворяющих критериям mNY, 93% (3607) также соответствовали критериям ASAS р-аксSpA. И наоборот, из 3434 пациентов, удовлетворяющих критериям ASAS р-аксSpA, 96% (3300) также соответствовали критериям mNY. В целом, 3607 (89%) пациентов соответствовали обоим критериям (mNY+/ASAS+); 275 (7%) только критериям mNY(mNY+/ASAS-); 134 (3%) только критериям ASAS (mNY-/ASAS+); и данные 25 пациентов (1%) не соответствовали обоим критериям (mNY-/ASAS-), что говорит о том, что нет совершенных и уникальных критериев диагностики и всегда есть к чему стремиться в этом направлении. Из 275 пациентов (mNY+/ASAS-), не соответствующих критериям ASAS (7% всех включенных пациентов), 265 (96%) случаев были обусловлены возрастным критерием (возраст пациентов был старше 45 лет), а 10 (4%) - отсутствием у пациентов характерных признаков SpA, включая воспалительную

боль в спине (ВБС), они имели ограничение подвижности позвоночника как единственный клинический признак. У 134 пациентов (mNY-/ASAS+) не было ограничения мобильности позвоночника или ВБС, но вместо этого были другие симптомы SpA, что позволило выставить диагноз «SpA» согласно критериям ASAS [11]. Основное различие между двумя наборами критериев было связано с возрастом пациентов в дебюте заболевания. Возрастной критерий был введен с внедрением критериев ASAS в 2009 году на основании данных Feldtkelleretal. [61], которые показали, что у 95% пациентов с AC дебют заболевания до 45 лет. Исходя из этого, можно ожидать, что около 5% пациентов, удовлетворяющих критериям mNY, не будут соответствовать критериям ASAS. В исследовании Boel A. et al. этот процент составил 7%. Были зарегистрированы интересные данные о носительстве антигена HLAB 27 у данных групп пациентов (таблица 2).

По результатам исследования Boel A. et al., антиген HLA-B27 в группе mNY + /ASAS- показала более низкий процент положительных HLA-B27. Позитивность по HLA-B27 связана с более ранним началом заболевания, (13–15), что может объяснить низкий процент позитивных результатов HLA-B27 в группе mNY + /ASAS- (46%) и соответствует наивысшей позитивности по HLA-B27 (72%) в группе mNY- /ASAS +. Альтернативным объяснением может быть то, что пациенты в группе mNY + /ASAS- ошибочно классифицированы как имеющие г-axSpA, так как у пациентов mNY + ожидается более высокий процент HLA-B27. Общий процент HLA-B27, обнаруженный в этом исследовании (68%), относительно низок, что может быть связано с такими причинами как неправильная расшифровка рентгенограмм местными исследователями, что могло привести к ложной постановке диагноза [11].

### Заключение

В заключении хотелось бы остановиться в основных моментах, разделяя его на 4 части:

**Антиген HLA-B27 не единственный маркер, ассоциированный с развитием SpA** Генетические исследования всех групп SpA достигло значительных успехов за последнее десятилетие и появившиеся новые технологии, позволяющие проводить полногеномные поиски, позволили получить основную информацию об этиопатогенезе заболевания, которая привела к эф-

**Таблица 2** - Частота наличие антигена HLAB 27 [Boel A. et al.]

Группа пациентов	Позитивность антигена HLA B 27
mNY + / ASAS +	68%
mNY - / ASAS +	72%
mNY + / ASAS -	46%
mNY - / ASAS -	42%

фективным терапевтическим инновациям, а также стало возможным появление новых терапевтических целей, например, направленных на «точечное» воздействие на новые цитокины ИЛ12 и ИЛ23 и провоспалительные агенты. Прорывом стал тот факт что, кроме антигена HLA-B27, который обеспечивает 40–50% всей генетической восприимчивости к АС, есть и другие гены основного комплекса гистосовместимости, которые позволяют объяснить <30% случаев наследования АС: аминопептидазы эндоплазматического ретикулума 1 и 2 (ERAP1, ERAP2), локусы оси интерлейкина (IL) -23 / IL-17 и другие гены.

**Всегда ли выявления антигена к HLA-B27 предиктор развития СпА?** Многие исследования показали, что позитивность HLA-B27 тесно связана с развитием СпА, причем у 90% пациентов с АС, приблизительно у 70% пациентов с реактивным артритом и ВЗК-ассоциированным спондилитом и 60-70% больных с псориазическим спондилитом обнаруживается именно эта аллель HLA-B27, однако позитивность по HLA-B27 сама по себе не является причиной болезни, поскольку только у 1-5% HLA-B27-позитивных людей развивается АС. С появлением новых диагностических критериев ранних СпА ASAS с включением нового диагностического критерия - определение антигена HLA B27, появилась возможность сравнить чувствительность и информативность с другими ранее известными диагностическими критериями для выявления диагностической ценности данного критерия. Доказано, что кроме огромной роли в ранней диагностике, позитивность по HLA-B27 связана с более ранним началом заболевания: дебют болезни у HLA-B27- пациентов с АС немного позднее, чем HLA-B27+. Кроме того наличие данного антигена может повлиять на развития внеосиальных проявлений, например передний увеит развивается чаще у HLA-B27+ (41%), чем HLA-B27- (26%), выступая в роли предиктора прогноза для пациента.

**Есть ли разница в развитии очаговых проявления хронического бруцеллеза статус пациента по антигену HLA B27?** Доказана триггерная функция различных инфекционных агентов (сальмонеллы, шигелла флекснера, иерсинии и кампилобактерии) для включения патогенных эффектов антигена HLA-B27, которые приводят к дисрегуляции иммунного ответа

с развитием аутоагрессии. Был проведен поиск материала, демонстрирующий наличие триггерной роли *Brucella abortus* для активации антигена HLA-B27, которая является пусковым механизмом для развития спондилоартрита, но результаты проведенных исследований не доказали эту теорию.

Одной из целей настоящего обзора является поиск доказательств наличия связи антигена HLA-B27 с развитием хронического бруцеллезного спондилита, и доступные нам исследования демонстрируют отсутствие существенной связи заболеваемости спондилита с наличием антигена HLA любого типа у пациентов с хроническим бруцеллезом. Другими словами, можно сказать, что для хронизации бруцеллезной инфекции и развития костно-суставных поражений не важен HLA-B27 статус пациента, но позитивность HLA-B27 у пациентов с хроническим бруцеллезным спондилитом может существенно затруднить раннюю диагностику в эндемичных зонах по бруцеллезу, поскольку мы считаем, что клиническая картина бруцеллезного спондилита у HLA-B27+ пациентов похожа на дебют болезни СпА. Трудность дифференциальной диагностики наблюдается особенно у пациентов с преимущественным поражением позвоночника, сакроилеальных сочленений и при наличии несимметричного олигоартрита, отрицательного результата РФ и при неинформативности серологических и иммуноферментных анализов на выявления бруцеллезной инфекции.

**Может ли позитивность по HLA-B27+ быть критерием раннего СпА в дифференциальной диагностике с хроническим бруцеллезом? Результаты доступных для обзора исследований, которые изучали возможность влияния антигенов HLA-B27 на возникновение бруцеллезного спондилита, не доказали связи заболеваемости спондилита с наличием данного антигена HLA у пациентов с острым и хроническим формами бруцеллеза.** Так как *Brucella abortus* может вызывать спондилит независимо от HLA-B27 статуса пациента, можно сказать, что позитивность по HLA-B27+ не может быть критерием раннего СпА в дифференциальной диагностике с хроническим бруцеллезом, что еще больше затрудняет раннюю диагностику этих заболеваний и подбора своевременного лечения для предупреждения инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

#### REFERENCES

- 1 Tedeschi V, Paldino G, Paladini F, Mattorre B, Tuosto L, Sorrentino R, Fiorillo MT. The Impact of the 'Mis-Peptidome' on HLA Class I-Mediated Diseases: Contribution of ERAP1 and ERAP2 and Effects on the Immune Response. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 17;21(24):9608. doi: 10.3390/ijms21249608. PMID: 33348540; PMCID: PMC7765998.
- 2 Kavadiachanda CG, Geng J, Bulusu SN, Negi VS, Raghavan M. Spondyloarthritis and the Human Leukocyte Antigen (HLA)-B\*27 Connection. *Front Immunol.* 2021 Mar 8;12:601518. doi: 10.3389/fimmu.2021.601518. PMID: 33763060; PMCID: PMC7982681.
- 3 Su W, Du L, Liu S, Deng J, Cao Q, Yuan G, Kijlstra A, Yang P. ERAP1/ERAP2 and RUNX3 polymorphisms are not associated with ankylosing spondylitis susceptibility in Chinese Han. *Clin Exp Immunol.* 2018 Jul;193(1):95-102. doi: 10.1111/cei.13121. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29480940; PMCID: PMC6038008.
- 4 Vitulano C, Tedeschi V, Paladini F, Sorrentino R, Fiorillo MT. The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol.* 2017 Dec;190(3):281-290. doi: 10.1111/cei.13020. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28759104; PMCID: PMC5680067.
- 5 Kasper M, Heming M, Schafflick D, Li X, Lautwein T, Meyer Zu Horste M, Bauer D, Walscheid K, Wiendl H, Loser K, Heiligenhaus A, Meyer Zu Hörste G. Intraocular dendritic cells characterize HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Elife.* 2021 Nov 16;10:e67396. doi: 10.7554/eLife.67396. PMID: 34783307; PMCID: PMC8594918.
- 6 Martín-Esteban A, Sanz-Bravo A, Guasp P, Barnea E, Admon A, López de Castro JA. Separate effects of the ankylosing spondylitis associated ERAP1 and

- ERAP2 aminopeptidases determine the influence of their combined phenotype on the HLA-B\*27 peptidome. *J Autoimmun.* 2017 May;79:28-38. doi: 10.1016/j.jaut.2016.12.008. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28063628.
- 7 Burnard SM, Lea RA, Benton M, Eccles D, Kennedy DW, Lechner-Scott J, Scott RJ. Capturing SNP Association across the NK Receptor and HLA Gene Regions in Multiple Sclerosis by Targeted Penalised Regression Models. *Genes (Basel).* 2021 Dec 29;13(1):87. doi: 10.3390/genes13010087. PMID: 35052430; PMCID: PMC8774935.
- 8 Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):401-414. doi:10.1016/j.rdc.2017.04.006
- 9 Mordovsky V., Kapustina E., Chernova A. et al. Genetic aspects of ankylosing spondylitis // *Doctor.* – 2019; 30 (12): 71–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-19>
- 10 Furst DE, Louie JS. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun 4;21(1):135. doi: 10.1186/s13075-019-1885-z. PMID: 31164157; PMCID: PMC6549293.
- 11 Boel A, Molto A, van der Heijde D, et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts *Ann Rheum Dis* 2019;78:1545–1549
- 12 Chheda P, Warghade S, Mathias J, et al. HLA-B27 testing: A journey from flow cytometry to molecular subtyping. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(5):e22382. doi:10.1002/jcla.22382
- 13 Lu J, Yang J, Dong W, Tang B, Cao L, Lin Y, Huang B, Fu X. Predominant frequency of HLA-B\*27 in patients with ankylosing spondylitis in southeastern China. *Immun Inflamm Dis.* 2021 Dec;9(4):1696-1701. doi: 10.1002/iid3.524. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34499816; PMCID: PMC8589404.
- 14 Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):401-414. doi:10.1016/j.rdc.2017.04.006
- 15 Truong HV, Sgourakis NG. Dynamics of MHC-I molecules in the antigen processing and presentation pathway. *Curr Opin Immunol.* 2021 Jun;70:122-128. doi: 10.1016/j.coi.2021.04.012. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153556; PMCID: PMC8622473.
- 16 HLA-B27 неправильного складывания и анкилозирующего спондилита. Кольбер Р.А., Тран Т.М., Лай-Шмитт Г. *Мол Иммунол.* 2014 янв; 57 (1): 44-51.
- 17 Perrotta FM, Lories R, Lubrano E. To move or not to move: the paradoxical effect of physical exercise in axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2021 Feb;7(1):e001480. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001480. PMID: 33547227; PMCID: PMC7871344.
- 18 Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, Qiu G, Cao X, Weng X. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019 Aug 5;7:22. doi: 10.1038/s41413-019-0057-8. PMID: 31666997; PMCID: PMC6804882.
- 19 Yang KL, Lejeune A, Chang G, Scher JU, Korolov SB. Microbial-derived antigens and metabolites in spondyloarthritis. *Semin Immunopathol.* 2021 Apr;43(2):163-172. doi: 10.1007/s00281-021-00844-1. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33569635.
- 20 Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, Xu W. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep.* 2017 Apr;15(4):1943-1951. doi: 10.3892/mmr.2017.6248. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28259985; PMCID: PMC5364987.
- 21 Brown MA, Li Z. Polygenic risk scores and rheumatic diseases. *Chin Med J (Engl).* 2021 Oct 20;134(21):2521-2524. doi: 10.1097/CM9.0000000000001845. PMID: 34670250; PMCID: PMC8577662.
- 22 Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun.* 2015;6:7146. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 23 Wilbrink R, Spoorenberg A, Verstappen GMPJ, Kroese FGM. B Cell Involvement in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 11;22(24):13325. doi: 10.3390/ijms222413325. PMID: 34948121; PMCID: PMC8703482. Robinson PC, Costello ME, Leo P, et al. ERAP2 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2015. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 24 Meng F, Du N, Xu D, Kuai L, Liu L, Xiu M. Bioinformatics Analysis of the Molecular Mechanism and Potential Treatment Target of Ankylosing Spondylitis. *Comput Math Methods Med.* 2021 Jul 21;2021:7471291. doi: 10.1155/2021/7471291. PMID: 34335866; PMCID: PMC8321739.
- 25 Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S. et al. HLA-B\*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Gene.* – 2018; 670: 15–21. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.092.
- 26 Schittenhelm R., Sian T., Wilmann P. et al. Revisiting the Arthritogenic Peptide Theory: Quantitative Not Qualitative Changes in the Peptide Repertoire of HLA-B27 Allotypes // *Arthritis & Rheumatology.* – 2015; 67 (3): 702–13. DOI: 10.1002/art.38963.
- 27 Lin H., Gong Y.-Z. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a metaanalysis // *Rheumatol. Int.* – 2017; 37 (8): 1267–80. DOI: 10.1007/s00296-0173741-2.
- 28 Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S. et al. HLA-B\*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Gene.* – 2018; 670: 15–21. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.092.
- 29 Erdes ShF. Spondyloarthritis: evolution of a concept. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):474–476. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-574-576>
- 30 Gubar EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (Russian cohort of patients). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):507–12. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-507-512>
- 31 Sanz-Bravo A, Alvarez-Navarro C, Martín-Esteban A, Barnea E, Admon A, López de Castro JA. Ranking the Contribution of Ankylosing Spondylitis-associated Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 (ERAP1) Polymorphisms to Shaping the HLA-B\*27 Peptidome. *Mol Cell Proteomics.* 2018 Jul;17(7):1308-1323. doi: 10.1074/mcp.RA117.000565. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29632046; PMCID: PMC6030728.
- 32 López de Castro JA. How ERAP1 and ERAP2 Shape the Peptidomes of Disease-Associated MHC-I Proteins. *Front Immunol.* 2018 Oct 30;9:2463. doi: 10.3389/fimmu.2018.02463. PMID: 30425713; PMCID: PMC6219399.
- 33 Colbert RA, Tran TM and Layh Schmitt G: HLA B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 57: 44 51, 2014.
- 34 Lenart I, Guiliano DB, Burn G, Campbell EC, Morley KD, Fussell H, Powis SJ and Antoniou AN: The MHC Class I heavy chain structurally conserved cysteines 101 and 164 participate in HLA B27 dimer formation. *Antioxid Redox Signal* 16: 33 43, 2012.
- 35 Lim Kam Sian TCC, Indumathy S, Halim H, Greule A, Cryle MJ, Bowness P, Rossjohn J, Gras S, Purcell AW, Schittenhelm RB. Allelic association with ankylosing spondylitis fails to correlate with human leukocyte antigen B27 homodimer formation. *J Biol Chem.* 2019 Dec 27;294(52):20185-20195. doi: 10.1074/jbc.RA119.010257. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31740583; PMCID: PMC6937573.
- 36 Watad A, Rowe H, Russell T, Zhou Q, Anderson LK, Khan A, Dunsmuir R, Loughenbury P, Borse V, Rao A, Millner PA, Bragazzi NL, Amital H, Cuhtbert R, Wittmann M, Sharif K, Kenna T, Brown MA, Newton D, Bridgwood C, McGonagle DG. Normal human entheses harbours conventional CD4+ and CD8+ T cells with regulatory features and inducible IL-17A and TNF expression. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug;79(8):1044-1054. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217309. Epub 2020 May 13. PMID: 32404344; PMCID: PMC7392498.
- 37 Mandour M, Chen S, van de Sande MGH. The Role of the IL-23/IL-17 Axis in Disease Initiation in Spondyloarthritis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol.* 2021 Jun 29;12:618581. doi: 10.3389/fimmu.2021.618581. PMID: 34267743; PMCID: PMC8276000.
- 38 Xiao J, Zhang B, Su Z, Liu Y, Shelhite TR, Chang Q, Qiu Y, Bei J, Wang P, Bukreyev A, Soong L, Jin Y, Ksiazek T, Gaitas A, Rossi SL, Zhou J, Laposata M, Saito TB, Gong B. Intracellular receptor EPAC regulates von Willebrand factor secretion from endothelial cells in a PI3K/-eNOS-dependent manner during inflammation. *J Biol Chem.* 2021 Nov;297(5):101315. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101315. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678311; PMCID: PMC8526113.
- 39 N P, Shanmugam SG, Devi SS, Chinambedu Dandapani MP, S R, D'Cruze L. Detection of Human Leukocyte Antigen B27 by Flowcytometry in Patients With Suspected Ankylosing Spondylitis in a Tertiary Care Centre. *Cureus.* 2021 Feb 25;13(2):e13560. doi: 10.7759/cureus.13560. PMID: 33791178; PMCID: PMC8004549.
- 40 Syrbe U, Baraliakos X. Spondylarthritiden [Spondyloarthritis]. *Z Rheumatol.* 2018 Nov;77(9):783-788. German. doi: 10.1007/s00393-018-0475-9. PMID: 29767341.
- 41 Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;(2):43–8. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>
- 42 Callhoff J, Siepß A, et al. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr 9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. [Epub ahead of print]
- 43 Winnett V, Sirdaarta J, White A, Clarke FM, Cock IE. Inhibition of *Klebsiella pneumoniae* growth by selected Australian plants: natural approaches for the prevention and management of ankylosing spondylitis. *Inflammopharmacology.* 2017 Apr;25(2):223-235. doi: 10.1007/s10787-017-0328-1. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28239782.

- 44 Singh N, Yadav H, Marotta F, Singh V. PROBIOTICS - A PROBABLE THERAPEUTIC AGENT FOR SPONDYLOARTHROPATHY. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2017;12(2):57-68. Epub 2017 Aug 21. PMID: 31007634; PMCID: PMC6474668.
- 45 Lin P, Bach M, Asquith M, Lee AY, Akieswaran L, Stauffer P, Davin S, Pan Y, Cambronne ED, Dorris M, Debelius JW, Lauber CL, Ackermann G, Baeza YV, Gill T, Knight R, Colbert RA, Taugro JD, Van Gelder RN, Rosenbaum JT. HLA-B27 and human  $\beta$ 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2016 Aug 20;9(8):e105684. doi: 10.1371/journal.pone.0105684. PMID: 25140823; PMCID: PMC4139385.
- 46 Honda K, Iwanaga N, Izumi Y, Tsuji Y, Kawahara C, Michitsugu T, Higashi S, Kawakami A, Migita K. Reactive Arthritis Caused by *Yersinia enterocolitica* Enteritis. *Intern Med*. 2017; 56(10):1239-1242. doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.56.7888. Epub 2017 May 15. PMID: 28502944; PMCID: PMC5491824.
- 47 Vural M, Gilbert B, Üstün I, Caglar S, Finckh A. Mini-Review: Human Microbiome and Rheumatic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 10;10:491160. doi: 10.3389/fcimb.2020.491160. PMID: 33304855; PMCID: PMC7693548.
- 48 Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29516402; PMCID: PMC5935613.
- 49 Tauzin AS, Pereira MR, Van Vliet LD, Colin PY, Laville E, Esque J, Laguerre S, Henrissat B, Terrapon N, Lombard V, Leclerc M, Doré J, Hollfelder F, Potocki-Veronese G. Investigating host-microbiome interactions by droplet based microfluidics. *Microbiome*. 2020 Oct 1;8(1):141. doi: 10.1186/s40168-020-00911-z. PMID: 33004077; PMCID: PMC7531118.
- 50 Hodinka L, Gomor B, Merétey K, et al. HLA-B27 associated spondyloarthritis in chronic brucellosis. *Lancet*, 1978, 1, 499-52.
- 51 Gheita TA, Sayed S, Azkalany GS, El Fishawy HS, Aboul-Ezz MA, Shaaban MH, Bassyouni RH. Subclinical sacroiliitis in brucellosis. Clinical presentation and MRI findings. *Z Rheumatol*. 2015 Apr;74(3):240-5. doi: 10.1007/s00393-014-1465-1. PMID: 25090956.
- 52 P T DAWES AND SALIL K GHOSH. Tissue typing in brucellosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015, 44, 526-528
- 53 Ertem GT, Tanyel E, Tulek N, Ulkar GB, Doganci L. Osteoarticular involvement of brucellosis and HLA-B27 antigen frequency in Turkish patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016 Apr;48(4):243-245. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2003.11.003.
- 54 Khurana SK, Sehrawat A, Tiwari R, Prasad M, Gulati B, Shabbir MZ, Chhabra R, Karthik K, Patel SK, Pathak M, Iqbal Yattoo M, Gupta VK, Dhama K, Sah R, Chaicumpa W. Bovine brucellosis - a comprehensive review. *Vet Q*. 2021 Jan 1;41(1):61-88. doi: 10.1080/01652176.2020.1868616. PMID: 33353489; PMCID: PMC7833053.
- 55 Pereira CR, Cotrim de Almeida JVF, Cardoso de Oliveira IR, Faria de Oliveira L, Pereira LJ, Zangerônimo MG, Lage AP, Dorneles EMS. Occupational exposure to *Brucella* spp.: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 May 11;14(5):e0008164. doi: 10.1371/journal.pntd.0008164. PMID: 32392223; PMCID: PMC7252629.
- 56 Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2669-72
- 57 Dog˘anay M, Mes, e Alp E. In: Topcu AW, So˘yletir G, Dog˘anay M, editors. *Infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3rd ed., Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 897-909
- 58 Rebrov AP, Nikitina NM, Gaidukova IZ. Risk factors for the development of cardiovascular diseases in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Therapeutic archive* 2011;(83)5:20-4. [Rebrov AP, Nikitina NM, Gaidukova IZ. The risk factors for cardiovascular disease
- 59 Arango MT, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):82-98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7. PMID: 27435705.
- 60 White E, Proudlove N, Kallon D. Improving turnaround times for HLA-B\*27 and HLA-B\*57:01 gene testing: a Barts Health NHS Trust quality improvement project. *BMJ Open Qual*. 2021 Sep;10(3):e001538. doi: 10.1136/bmjopen-2021-001538. PMID: 34518303; PMCID: PMC8438818.
- 61 Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, Bajpai P, Aggarwal A. HLA-B27 subtypes in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6):931-5. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26314893.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

*Сведения об авторах*

**Хайдарова Юлдуз Мадихановна** - PhD докторант, Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби; врач — ревматолог, Городской Ревматологический центр г. Алматы [duzka\\_0801@mail.ru](mailto:duzka_0801@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-5475-8410>

**Курманова Гаухар Медеубаевна** Д.м.н., профессор, Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби [gkurman@mail.ru](mailto:gkurman@mail.ru)

**Омарова Камка Сейдикеримовна**, врач — ревматолог, Городской Ревматологический центр г. Алматы [omarova.86@bk.ru](mailto:omarova.86@bk.ru)

**Абдрахманова Айым Ерболовна**, врач-резидент, Городской Ревматологический центр г. Алматы, [aimka\\_050796@mail.ru](mailto:aimka_050796@mail.ru)