

Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы

Насонов Е.Л., Галушко Е.А., Гордеев А.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Андреевна Галушко; Orgcom@irramn.ru

Contact: Elena Galushko; orgcom@irramn.ru

Поступила 03.03.15



Е.А. Галушко – заведующая учебно-методическим отделом с центром информационных технологий ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



А.В. Гордеев – профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории микроциркуляции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В настоящее время одним из основных звеньев патогенеза спондилоартритов (СПА) считается нарушение иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника у генетически предрасположенных лиц, что приводит к развитию системного хронического воспаления. Результаты исследований последних лет позволяют говорить о ключевой роли оси интерлейкин 23/интерлейкин 17 (ИЛ23/ИЛ17) в развитии этих заболеваний. Многофакторные звенья патогенеза СПА характеризуются не только гиперпродукцией ИЛ23, но и изменением чувствительности к этому цитокину клеток-мишеней с параллельным увеличением их числа, что приводит к хроническому аутовоспалительному процессу, который реализуется через широкий спектр клинических проявлений различных вариантов СПА.

Ключевые слова: спондилоартриты; иммунный гомеостаз; интерлейкины.

Для ссылки: Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299–307.

MODERN IDEA ON THE PATHOGENESIS OF SPONDYLOARTHRITIS: MOLECULAR MECHANISMS Galushko E.A., Gordeev A.V.

As of now, impaired immune homeostasis of the intestinal mucosa in genetically predisposed individuals is considered to be one of the major components in the pathogenesis of spondyloarthritis (SpA), which leads to systemic chronic inflammation. The results of recent studies may suggest that the interleukin-23/interleukin-17 (IL-23/IL-17) axis plays a leading role in the development of these diseases. The multifactorial components of the pathogenesis of SpA are characterized by not only the hyperproduction of IL-23, but also by the change in cell target susceptibility to this cytokine with a concurrent increase in their number, resulting in the chronic autoinflammatory process that occurs via a wide spectrum of clinical manifestations of different types of SpA.

Keywords: spondyloarthritis; immune homeostasis; interleukins.

For reference: Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):299–307 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-299-307>

Последнее десятилетие отмечено серьезным интересом клиницистов, микробиологов, иммунологов, иммуногенетиков к изучению проблемы спондилоартритов (СПА), к числу которых в настоящее время относят: анкилозирующий спондилит (АС), псориазирующий артрит (ПсА), реактивные артриты (РеА), энтеропатические артропатии (артриты при воспалительных заболеваниях кишеч-

ника – ВЗК) и недифференцированные спондилоартриты [1, 2].

Отражением несовершенства представлений о природе СПА, а также их клинического многообразия и существования недифференцированных форм являются не только продолжающиеся с 70-х годов XX в. до настоящего времени споры по поводу собственно определения СПА, но и дискуссии о подходах

к диагностике и лечению этих заболеваний [2, 3]. Не в последнюю очередь это связано с отсутствием единого взгляда на мультиморбидные звенья патогенеза СпА, в результате которого в воспалительный процесс вовлекаются не только осевой скелет, энтезисы, периферические суставы, но и кожа, глаза, кишечник, крупные сосуды (аортит), клапаны сердца.

На примере многофакторного патогенеза СпА ученые и клиницисты пытаются решить в наши дни не только множество практически важных для ревматологии задач, но и понять некоторые важнейшие процессы, лежащие в основе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, а также наметить новые подходы к их успешной терапии и эффективной профилактике.

В частности, это касается изучения проблемы патологии кишечника при СпА. Диапазон различных вариантов поражения кишечника при СпА крайне широк: от субклинических изменений до манифестных проявлений болезни Крона (БК) и язвенного колита.

На основании результатов проведенных за последние годы генетических, микробиологических и иммунологических исследований показано, что роль кишечника в патогенезе СпА может иметь ключевое значение. Не исключено, что ее изучение в дальнейшем позволит ответить на многие дискуссионные вопросы о заболеваниях, входящих в эту группу воспалительных артропатий [4–7].

Нарушения иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника в патогенезе спондилоартритов

В настоящее время одним из основных звеньев патогенеза СпА считается нарушение иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника у генетически предрасположенных лиц, что приводит к развитию хронического воспаления [4].

Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов всей иммунной системы человека. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% площади слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани, обладающей уникальной способностью регулировать иммунопосредованный ответ на бактериальные антигены с помощью лимфоидных фолликулов тонкой кишки, которые содержат антиген-презентирующие клетки [8].

Физиологическое состояние кишечника характеризуется сбалансированным взаимодействием эффекторных (Th1, Th2, Th17) и регуляторных (T_{reg}) клеток, определяющих наличие иммунной толерантности к антигенам резидентной микрофлоры кишечника.

По современным представлениям, CD4+ Т-хелперные (Th) клетки занимают центральное место в инициации, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа в патогенезе широкого спектра ревматических заболеваний (РЗ) у взрослых и детей. Образование Th-клеток связано со стимуляцией наивных Т-клеток посредством Т-клеточных рецепторов, костимуляторных молекул и цитокинов, образующихся в процессе врожденного иммунного ответа. В 1989 г. T.R. Mosmann и R.L. Coffman [9] выдвинули концепцию о существовании двух популяций Th-кле-

ток, в основе которой лежали данные о различном профиле синтеза цитокинов этими клетками и их функциональной активности.

Th1-клетки, активированные интерлейкином (ИЛ) 12, синтезируют интерферон γ (ИФН γ) и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ4 и ИЛ13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции. Вскоре была открыта еще одна субпопуляция Th-клеток, так называемые Th17-клетки, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ21 и ИЛ22.

ИЛ17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоящий из 155 аминокислот. Его биологическая функция направлена на обеспечение взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом [10, 11]. Он является представителем структурно близких цитокинов (ИЛ17→ИЛ17F), среди которых ИЛ17F имеет 50% гомологию с ИЛ17А. В кровяном русле ИЛ17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17А, или гетеродимера, включающего ИЛ17F. ИЛ17А и ИЛ17А/F связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ17 рецептора А-типа (ИЛ17РА) и ИЛ17 рецептора С-типа (ИЛ17РС). Эта система рецепторов открыта относительно недавно и обеспечивает сигнализацию посредством особого пути, связанного с активацией Act1 (также известной как CIKS – Connection to IKK and SAPK/JNK), регулирующей продукцию иммунных медиаторов, ассоциирующихся с врожденным иммунитетом: ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ8 [1, 10, 11].

В регуляции образования и активации Th17-клеток особую роль играют члены семейства ИЛ12-цитокинов – ИЛ12 и ИЛ23 (см. далее).

Наряду с этими цитокинами в формировании Th17 (по крайней мере, у мышей) важную роль играют трансформирующий фактор роста β (ТФР β), ИЛ1 и ИЛ6. На молекулярном уровне дифференцировка Th17-клеток регулируется факторами транскрипции, включая STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), ROR α (retinoic acid-receptor-related orphan receptor), IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like) и Runx1 (runt-related transcription factor 1) [1, 10]. Наряду с ИЛ17А, Th17-клетки синтезируют ИЛ22, ИЛ26, хемокиновый лиганд 20 и экспрессируют хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR6). Существенную роль в функционировании Th17-клеток могут играть так называемые CD4+ Т-регуляторные (T_{reg}) клетки, которые, с одной стороны, подавляют экспрессию ROR γ t, но под влиянием провоспалительных цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки [1, 12].

У больных СпА, помимо общей генетической предрасположенности, имеются нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника, включая барьерные функции эпителия, распознавание антигена; передачу сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами; презентацию антигена HLA, функционирование моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [4, 13].

Результаты исследований последних лет позволяют говорить о ключевой роли оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии хронического воспаления. Показано, что многофакторные звенья патогенеза СпА характеризуются не только гипер-

продукцией ИЛ23, но и изменением чувствительности к этому цитокину клеток-мишеней с параллельным увеличением их числа [14–17].

Источники секреции ИЛ23 при спондилоартритах

Слизистая оболочка кишечника является ключевым местом образования ИЛ23 у больных СпА, а воспаление кишечника — одним из морфологических и/или клинических проявлений всей группы заболеваний [17].

Н. Mielants и соавт. [18] еще в 1995 г. показали, что у больных СпА, включая недифференцированные формы, в 65% случаев (у здоровых лиц — в 3%) при илеоколоноскопии выявляются воспалительные изменения в кишечнике, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений кишечного заболевания, что было подтверждено позже в ряде других исследований [19, 20]. Как оказалось, это было связано с повышенным образованием ИЛ23. Частота выявления микроскопического субклинического воспаления кишечника [5, 6, 21] составляет: 60% — при АС, 90% — при постэнтероколитическом РеА, 20% — при урогенитальном РеА, 16% — при ПсА, 65% — при недифференцированном СпА и 80% у больных с дебютом заболевания в подростковом возрасте.

Эта ассоциация явилась основанием для выдвижения гипотезы о наличии тесной патогенетической взаимосвязи/общности между воспалительным поражением кишечника и различными вариантами СпА.

Экспрессия ИЛ23 повышается при СпА, так же как и при БК, в клетках Панета — клетках тонкой кишки, обеспечивающих антибактериальную защиту и функционально схожих с нейтрофилами [19, 22]. В спокойном состоянии постоянная продукция небольшого количества ИЛ23 и ИЛ17 в слизистой оболочке кишечника способствует укреплению эпителиального барьера за счет синтеза α -дефенсина (противомикробных пептидов) и уменьшению бактериальной колонизации. При нарушении иммунного ответа у генетически предрасположенных лиц активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое количество ИЛ23, который стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6). ИЛ23 также увеличивает продукцию ИЛ17. В воспалительном окружении основное действие ИЛ17 — это запуск дополнительных воспалительных каскадов за счет хемокинов, притягивающих гранулоциты. Образуется замкнутый круг, что ведет к развитию хронического воспаления, важнейшей черты как СпА, так и ВЗК [23].

Не случайно при СпА описаны следующие гистологические характеристики поражения кишечника: *острое* (по типу бактериального энтероколита с преобладанием нейтрофилов) и *хроническое* воспаление, которое характеризуется смешанным воспалительным инфильтратом и структурным ремоделированием слизистой оболочки кишечника, морфологически напоминающим раннюю стадию БК [24]. Именно у этих 30% больных при многолетнем динамическом наблюдении развивается БК, т. е. можно полагать, что больные изначально имели субклиническую форму ВЗК (стадия стриктур), при которой аксиальное или периферическое поражение суставов, псориаз и рецидивирующие увеиты были единственными клиническими проявлениями БК [6, 25].

Однако, в отличие от БК, у больных идиопатическим АС избыточная экспрессия ИЛ23 является очень

специфичной, поскольку активация данного цитокина не повышает уровень ИЛ17. Было высказано предположение, что отсутствие индукции ИЛ17 в тонкой кишке может быть связано с присутствием высоких уровней ТФР β в отсутствие ИЛ1 β и ИЛ6 [19, 22]. Считается, что ТФР β играет важную роль в регуляции работы иммунной системы. Через белок Foxp3 он влияет на регуляторные Т-клетки и Т-хелперы 17 (в том числе за счет преобразования эффекторных Т-клеток в регуляторные). Это может приводить к супрессии иммунного ответа и усиленному ангиогенезу, что делает заболевание более «агрессивным» [14, 26]. Помимо СпА, также доказано участие ТФР β в развитии онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, синдрома Марфана, синдрома Лойеса–Дитса, болезни Паркинсона и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), при котором чаще, чем в популяции, встречаются клинические проявления ревматических синдромов, в том числе относящиеся к группе СпА: ПсА и РеА, характеризующиеся более тяжелым течением, нежели их «идиопатические» варианты [27].

Учитывая отсутствие индукции ИЛ17 в кишечнике у больных АС, дальнейшие исследования были сосредоточены на изучении ИЛ22 (опосредованного индуктора ИЛ23), который также синтезируется в тонкой кишке у больных СпА. Основными клетками, экспрессирующими ИЛ22, считаются NKp44 + NKp46S естественные киллеры (ЕК), являющиеся эффекторными клетками врожденной иммунной системы и осуществляющие прямую цитотоксическую функцию без предварительной активации, потому что в периферической крови человека ЕК-клетки составляют 10–12% от общего числа лимфоцитов. В значительном количестве эти клетки обнаруживаются также в селезенке и легких, несколько меньше — в печени и кишечнике и совсем мало — в костном мозге [28, 29].

Еще одним источником экспрессии ИЛ23 в кишечнике у больных СпА являются ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (РАМР), характеризующиеся способностью распознавать консервативные структуры микроорганизмов посредством клеточных Toll-подобных рецепторов (TLR) и цитоплазматических NOD-подобных рецепторов [14, 30]. В роли паттернов могут выступать самые разнообразные структуры микроорганизмов различных групп [31], которые через РАМР могут активировать дендритные клетки и моноциты, тем самым вызывая гиперпродукцию ИЛ23.

Нарушение баланса между ингибирующими рецепторами NKG2A и активирующими рецепторами NKG2D является также важным компонентом патогенеза СпА. Поэтому ЕК (компонент врожденного иммунитета) вместе с Т-регуляторными клетками (Т-киллерами) можно рассматривать как два взаимодополняющих инструмента иммунного ответа организма, направленного против патологических клеток [17, 31, 32].

В острой фазе патологического процесса бактериальные агенты могут вызвать острое воспаление кишечника с нарушением микробиома [7, 31]. Некоторые бактерии не погибают внутри макрофагов, что может не только приводить к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного хронического воспаления слизистой оболочки кишечника, но и опосредованно вызывать развитие РеА у генетически предрасположенных лиц (рис. 1).

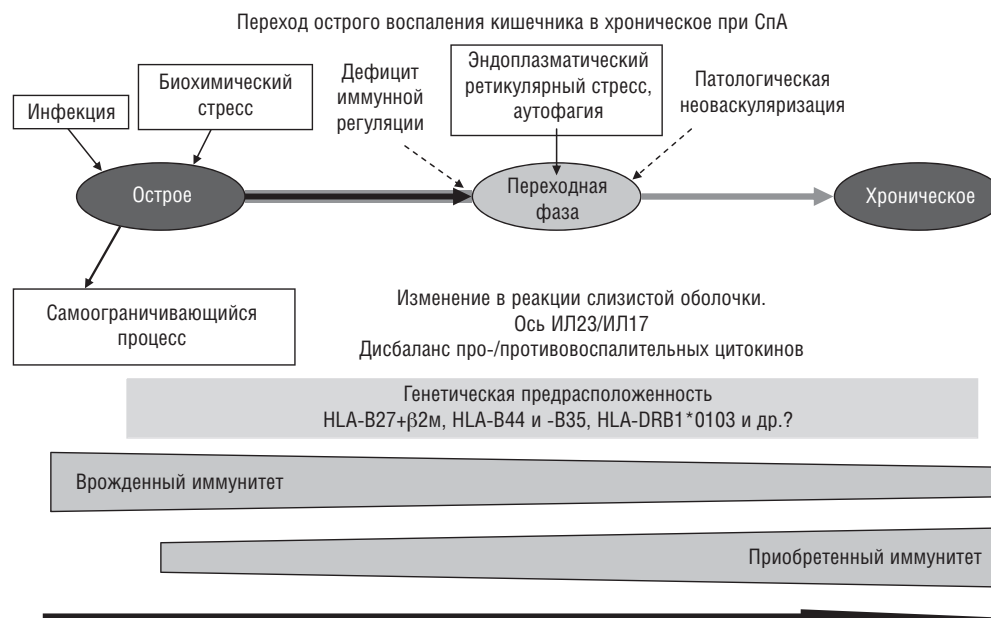


Рис. 1. Основные звенья многофакторного патогенеза СпА

Имеющиеся данные показывают, что даже без явной клинической картины поражения кишечника у больных СпА существуют выраженные иммунологические изменения в слизистой оболочке кишечника, что приводит к активации и повышению выработки ИЛ23 с активизацией оси ИЛ17/ИЛ23 [12, 17].

Одним из первых клинических подтверждений взаимосвязи микроорганизмов с воспалением кишечника и поражением суставов явились клинические наблюдения, показывающие развитие периферического артрита у генетически предрасположенных лиц на фоне перенесенной бактериальной инфекции, вызванной такими штаммами, как *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* и *Campylobacter jejuni* [33–35].

Дальнейшее подтверждение общности патогенеза СпА и поражения кишечника было показано в исследовании R.E. Hammett и соавт. [36], которые проводили исследования на трансгенных линиях мышей, позитивных по HLA-B27. Оказалось, что у особей, находившихся в среде, свободной от бактериальных инфекций, не развивалось воспаление кишечника и суставов, в то время как у других, находящихся в контакте с окружающей средой, формировалась классическая картина СпА с поражением кишечника, периферическим артритом, сакроилиитом, увеитом и псориазом. Важным результатом данного исследования, подтвержденным в последующих работах, стало выявление участия микроорганизмов в патогенезе этих заболеваний [37–39]. В самом деле, повышение титра антител к различным микроорганизмам было выявлено более чем у 50% пациентов с АС [40]. Кроме того, найдено сходство между *Klebsiella nitrogenase* и HLA-B27, а также между *Klebsiella pullulanase* и коллагеновыми волокнами I, III и IV типов. Интересно, что повышенные уровни антител против *Klebsiella* и I, III, IV и V типов коллагеновых волокон были обнаружены у пациентов как с БК, так и с АС [41, 42].

В недавних исследованиях [14, 17, 43] было продемонстрировано, что за экспрессию ИЛ23 у больных СпА отвечает не только кишечник, но и слизистая оболочка

урогенитального тракта мужчин. Давно известно, что у больных АС встречаются эпидидимит и орхит. В 2012 г. были проведены исследования на HLA-B27 трансгенных линиях мужских особей крыс, которые подтвердили гипотезу о том, что уrogenитальный тракт у мужчин представляет собой еще одну очень важную анатомическую зону для гиперпродукции ИЛ23 с последующей активацией оси ИЛ23/ИЛ17. В патогенезе СпА воспаление уrogenитального тракта имеет большое значение не только для индукции, но и для прогрессирования СпА [43].

Роль генетических маркеров в патогенезе спондилоартритов

В работах, посвященных изучению генетических маркеров, также было показано участие ИЛ23 в патогенезе СпА.

Общеизвестно, что многие аутоиммунно-воспалительные заболевания имеют генетически обусловленную природу, связанную с присутствием в генотипе определенных аллельных вариантов генов, продукты которых прямо или опосредованно участвуют в регуляции иммунного ответа. Вклад отдельных локусов в риск развития заболевания, как правило, модулируется влиянием всего генетического окружения, а также воздействием различных факторов окружающей среды (триггеров) [1, 4–7].

О важной роли HLA-B27 антигена в патогенезе СпА и ВЗК известно достаточно давно. За последние десятилетия были предложены несколько теорий влияния HLA-B27 на возникновение и развитие воспаления кишечника при СпА. Первыми из них были теории элиминации и мимикрии [6, 7, 44]. Однако сегодня они представляют лишь исторический интерес. В настоящее время широко обсуждается теория **биохимического полиморфизма**, основанная на таких биологических внутриклеточных феноменах, как стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и аутофагия.

Важнейшей функцией ЭПР является фолдинг (сворачивание) протеинов. Благодаря транслокации в ЭПР

линейные последовательности аминокислот приобретают необходимую трехмерную структуру, после чего функционально зрелые протеины перемещаются в цитозоль. Значительным достижением конца XX в. явилась кристаллизация трехмерной структуры пептид-связывающего участка молекулы антигена B27, в частности наиболее распространенного на планете субтипа 05, который, как и ряд других субтипов, ассоциируется со СпА. Известно, что в нормальных условиях белки класса HLA I связываются с β 2-микроглобулином (β 2m) в клеточном ЭПР [45].

Нарушение нормального фолдинга под влиянием различных «триггеров» (ишемия, воспаление, вирусная и бактериальная инфекции и др.) и накопление в просвете ЭПР измененных или неправильно свернутых протеинов с их последующей агрегацией получило название «стресс ЭПР», а система контроля за качеством скручивания белков – UPR (unfolded protein response) [46, 47].

При СпА под влиянием избыточной продукции ИЛ23 процесс складывания (фолдинга) тяжелой цепи HLA-B27 происходит медленнее, чем у других HLA-аллелей, что приводит к образованию неправильно свернутых цепей (misfolding) [48]. При ЭПР-стрессе происходит их избыточное накопление, приводя к активации не только UPR, но и ядерного фактора NF- κ B, ключевого транскрипционного регулятора синтеза провоспалительных цитокинов, включая ИЛ17 и ФНО α , которые также играют важную роль в развитии воспаления как в кишечнике при БК, так и при СпА [7, 14, 49].

Важно, что система UPR включается только после начала болезни и экспрессия ИЛ23 совпадает с началом морфологически очевидного воспаления кишечника [50]. Эти временные и причинно-следственные корреляции с высокой долей вероятности могут являться убедительным доказательством роли воспаления кишечника в развитии СпА.

Имеются данные о том, что отложение β 2m, вызванное высокой скоростью диссоциации между тяжелой цепью HLA-B27 и β 2m, происходит в синовиальной ткани, что может привести к хронизации воспалительного процесса [49, 51].

Накапливаются также сведения, что ЭПР-стресс и UPR индуцируют экспрессию гена множественной лекарственной резистентности (MDR), выявляемую при воспалительном поражении кишечника [52]. С другой стороны, существует мнение, что UPR может вносить вклад в описанные механизмы и другим путем – через стимуляцию ангиогенеза, запуская экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), мощного регулятора ангиогенеза при гипоксии [53].

Под влиянием ЭПР-стресса также происходит активация феномена аутофагии [7, 54] – внутриклеточного процесса, играющего важную роль как в поддержании клеточного гомеостаза, так и в процессах врожденного иммунитета, особенно в защите от вирусов и внутриклеточных бактерий [55]. Аутофагии могут подвергаться различные макромолекулы, а также дефектные, частично денатурированные и неправильно свернутые белки, в том числе неправильно свернутые цепи HLA-B27 и β 2m у больных СпА [56].

Важным с точки зрения нового взгляда на механизмы развития воспаления кишечника стало открытие ассоциа-

ции между повышенным риском развития БК и генами, связанными с аутофагией, поскольку для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome-related proteins). Первым таким геном стал *ATG16L1* [57]. Окончательно роль мутаций в этом гене пока неизвестна, но данные экспериментов с участием *S. typhimurium* и эпителиальных клеток тонкой кишки свидетельствуют о том, что при наличии мутации *ATG16L1* нарушаются клиренс патогенов и элиминация бактерий.

За последние годы с открытием новых генетических маркеров наше понимание генетической составляющей в развитии СпА значительно расширилось.

В настоящее время в патогенезе СпА доказана роль и других генетических маркеров, взаимодействующих с HLA-B27, продукты которых участвуют в процессах презентации и распознавания пептидов организма и антигенов клетками иммунной системы, а также ряда аллелей генов цитокинов и рецепторов к ним. Одним из них является ген аминопептидазы *ERAP1* (endoplasmic reticulum amino peptidase-1), отвечающий в том числе и за биохимический полиморфизм HLA-B27 [58].

Аминопептидаза *ERAP1* локализуется в основном в ЭПР и играет основную роль в функционировании иммунопротеосомного комплекса. Она индуцирует протеолитическую активность в отношении ряда рецепторов провоспалительных цитокинов (ИЛ23, ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α), приводя к образованию растворимых форм данных рецепторов [17, 59]. Вариации структуры белка *ERAP1*, определяемые заменами в кодирующей части гена *ERAP1*, могут приводить к образованию функциональных продуктов, различающихся по средству или специфичности к субстрату, скорости его расщепления, а также уровню экспрессии данного белка [6, 17].

Другим ключевым генетическим маркером является ген, кодирующий субъединицу рецептора ИЛ23 (IL23R locus, 381 Gln (R381Q)) и отвечающий за активацию пути распространения ИЛ23 и ИЛ17 (ось ИЛ23/ИЛ17). Этот ген встречается не только при АС, но и при БК [60].

Было показано, что те пациенты со СпА, которые имеют высокий уровень полиморфизма аллелей гена, отвечающих за функционирование оси ИЛ23/ИЛ17, экспрессировали самые высокие уровни рецептора ИЛ23 (ИЛ23р), участвующего в дифференцировке Th17- и Th1-клеток, в то время как присутствие защитных аллелей было связано с низким уровнем экспрессии этих рецепторов. И более того, изменения в локусах, которые были генетически связаны со СпА, но не связаны с осью ИЛ23/Th17, не влияли на экспрессию Th17- и Th1-специфических генов [61].

Ось ИЛ23/ИЛ17 в патогенезе спондилоартритов

В начале XXI в. было установлено, что именно поляризация иммунного ответа в направлении образования субпопуляции Th17-клеток, синтезирующих широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ21 и ИЛ22, играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе как СпА, так и других иммуновоспалительных заболеваний человека, включая псориаз, ВЗК, аллергические заболевания, ожирение, канцерогенез и атерогенез [1, 10]. Сегодня уже очевидно, что некоторые стереотипные изменения функционирования иммунной системы могут реализовываться крайне разнообразными клиническими прояв-

лениями, формирующими типичные нозологические ассоциации у конкретного больного [62].

Активация созревания недифференцированных Th-клеток до форм Th1 и Th17 происходит под воздействием ИЛ12 и ИЛ23, которые высвобождаются антиген-презентирующими клетками (АПК) [32, 63]. При этом ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез ИЛ17.

ИЛ12 и ИЛ23 представляют собой гетеродимерные цитокины, состоящие из двух субъединиц гликозилированных протеинов, связанных дисульфидными мостиками и имеющих общую для обоих цитокинов субъединицу р40. При ее связывании с субъединицей р35 образуется ИЛ12, а с субъединицей р19 – ИЛ23. Каждая из этих субъединиц названа в соответствии со своей молекулярной массой [17]. Эти цитокины оказывают воздействие путем связывания с двухцепочечными гетеродимерными рецепторными комплексами, экспрессируемыми на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов и ЕК. Через общую субъединицу р40 ИЛ12 и ИЛ23 связываются с цепью 1 рецептора к ИЛ12, обеспечивая первичное взаимодействие цитокина с рецептором. Специфичность сигнала обеспечивается связыванием уникальной субъединицы каждого цитокина с уникальной субъединицей рецепторного комплекса: ИЛ12р35 связывается с рецептором 2 к ИЛ12, а ИЛ23р19 связывается с рецептором к ИЛ23, запуская внутриклеточную сигнализацию и активируя клетки, несущие рецепторы [64, 65]. При СпА, как и при многих других заболеваниях, сопровождающихся иммунными нарушениями, наблюдается патологическое образование ИЛ12 и ИЛ23.

О роли ИЛ12 в патогенезе артрита свидетельствует ряд клинических исследований [1, 17, 32, 66]. Было выявлено, что уровень ИЛ12 коррелирует с уровнями ФНОα, ИЛ8 и ИЛ10 [1, 26]. Повышенное содержание ИЛ1, ИЛ2, ИЛ10, ИФНγ и ФНОα обнаружено в синовиальной ткани у пациентов с ПсА [17]. Описаны случаи тяжелого обострения артрита в ответ на введение экзогенного ИЛ12 у пациентов с ревматоидным артритом [66].

Цитокин ИЛ23 стимулирует Th17-клетки, начинающие продуцировать провоспалительные факторы, включая ИЛ17, которые в свою очередь также стимулируют образование других провоспалительных агентов [14, 17, 32].

В кровяном русле ИЛ17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17А, или гетеродимера, включающего ИЛ17F. ИЛ17А и ИЛ17А/Ф связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ17-рецептора А-типа (ИЛ17РА) и ИЛ17-рецептора С-типа (ИЛ17РС). Установлено, что ИЛ17А синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги, ЕК [1, 65]. Мишенями для ИЛ17А, а также других цитокинов (ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ССЛ20) являются клетки, экспрессирующие ИЛ17R, включая кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Активация этих клеток индуцирует синтез цитокинов, усиливающих рекрутирование Th17-клеток и нейтрофилов в зону воспаления [17], что формирует столь разнообразные клинические проявления у больных СпА (рис. 2).

Клиническая взаимосвязь между спондилоартритом, поражением кишечника и ИЛ23

Клиническая взаимосвязь между ВЗК и СпА хорошо изучена за последние годы [5, 6]. Сегодня особый интерес представляет расшифровка многообразных причин подобной ситуации.

В недавно проведенном проспективном исследовании бельгийской когорты больных (GIANT) были получены новые данные о клинической взаимосвязи воспаления слизистой оболочки кишечника с ранним СпА (длительность болезни для аксиального СпА – 3,6 года, для периферического СпА – 1,3 года) [13]. Бессимптомное воспаление кишечника выявлено у 46,2% больных СпА и связано с мужским полом, молодым возрастом, скоростью прогрессирования и активностью заболевания (по BASDAI). В то же время не отмечалось ассоциа-

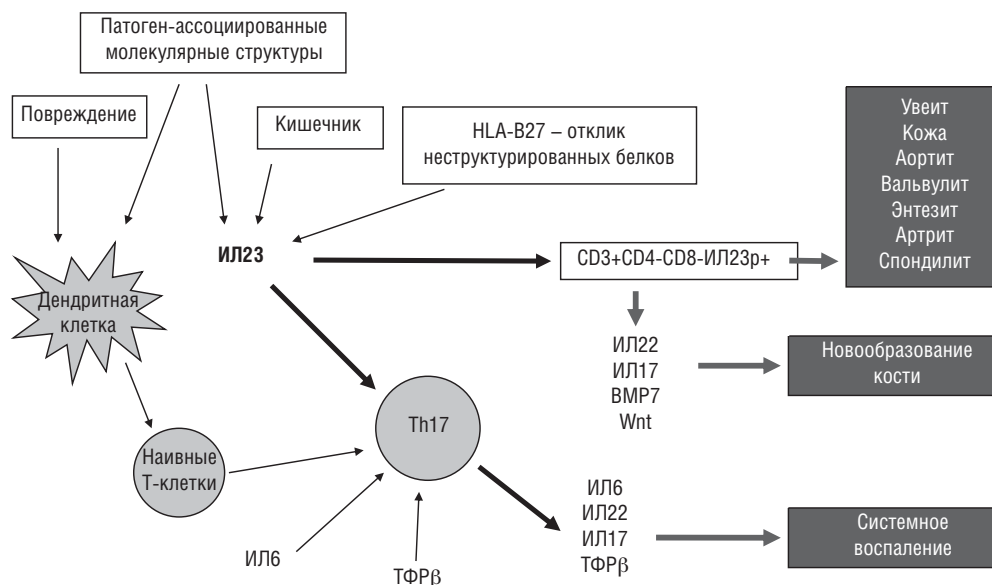


Рис. 2. Взаимосвязь оси ИЛ23/ИЛ17 и разнообразного спектра клинических проявлений СпА (цит. по [17], с изменениями и дополнениями)

Основные клинические исследования мАТ, ингибирующих активацию оси ИЛ23/ИЛ17 при СпА

Антитело	Характеристика	Исследование	Область применения
УСТ (Stelara)	Полностью человеческие IgG1 мАТ к р40-субъединице ИЛ12/23	PSUMMIT I [69] PSUMMIT II [70] TOPAS [71]	Зарегистрирован для псориаза. ПсА, АС, при болезни Крона
Бродалимумаб (AMG 827)	Полностью человеческие IgG2 мАТ к ИЛ17Р	Mease (ACR 2013) [1]	Псориаз, ПсА
Секукинумаб (AIN457)	Полностью человеческие IgG1 мАТ к ИЛ17А	McInnes I.B. et al. [72] (больные с ПсА) Baeten D. et al. [73] (больные с АС)	При псориазе, ПсА, АС, хроническом неинфекционном увеите
Иксекизумаб (LY2439821)	Гуманизированные, модифицированные IgG4 мАТ к ИЛ17А		Псориаз, ПсА

ций с наличием у больных позитивности по HLA-B27, с периферическим артритом в анамнезе и приемом НПВП. Также было показано, что хроническое воспаление кишечника связано с более выраженным отеком костного мозга в зоне крестцово-подвздошных сочленений по данным магнитно-резонансной томографии и, следовательно, может оказывать влияние на течение и прогноз СпА.

У больных АС – наиболее изученным заболеванием из группы СпА – выявлено повышение уровня ИЛ23 по сравнению с больными ОА как в сыворотке крови, так и в суставной жидкости, что может косвенно свидетельствовать о местном воспалении [14, 67, 68].

Важным доказательством роли кишечника в патогенезе СпА является участие оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии энтезита, ключевого и начального патогенетического проявления всей группы СпА. Исследование, проведенное на модели артрита, индуцированного у мышей коллагеном II типа (СА1А), сопровождающегося энтезитами и выраженным синовитом, показало, что в месте прикрепления сухожилия к кости (анатомической области для развития как осевых, так и периферических энтезитов) были выявлены ROR-γtCD3+CD4–CD8–Т-клетки, экспрессирующие ИЛ23р. Эти клетки отвечают на ИЛ23 увеличением экспрессии ИЛ17А и ИЛ22, а также индуцируют костный морфогенетический белок 7 (BMP7), играющий ключевую роль в дифференцировке остеобластов [15]. Характерно, что ИЛ23 вызывал воспаление энтезиса даже при ингибировании Th17-клеток. При этом клиническое развитие энтезита было стремительным, в течение 6 дней, а длительная стимуляция ИЛ23 приводила к деструктивному артриту. Доказано, что Т-клетки, экспрессирующие ИЛ23р, обнаруживаются и в сосудистой оболочке дуги аорты. Гиперэкспрессия ИЛ23р также инициирует процессы, которые стимулируют пролиферацию кератиноцитов [17], что приводит к воспалительному поражению кожи [14] с развитием псориаза.

Таким образом, анализ научных исследований, проведенных за последние годы, подтверждает одну из ключевых ролей оси ИЛ23/ИЛ17 в патогенезе СпА, в основе которого лежит сложное взаимодействие между совокупностью генетических факторов, кишечником и факторами окружающей среды, что приводит к хроническому ауто-воспалительному процессу, который реализует себя через широкий спектр клинических проявлений различных вариантов СпА.

Изучение многофакторного патогенеза СпА, основанное на экспериментальных исследованиях и клинко-лабораторных данных, послужило обоснованием разработки новых терапевтических подходов к лечению больных СпА (см. таблицу).

Впервые терапевтическая эффективность ингибции Th17-клеток и синтеза ИЛ17А и ИЛ23 при СпА была продемонстрирована у пациентов с псориазом и ПсА, получавших лечение препаратом устекинумаб (УСТ), относящимся к новому классу медикаментов, обладающих селективным воздействием на цитокины ИЛ12 и ИЛ23 [69, 70]. УСТ является генно-инженерным биологическим препаратом и представляет собой полный человеческий иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ), моноклональные антитела (мАТ) к человеческому ИЛ12р40. Эти антитела с высокой аффинностью связываются с человеческими ИЛ12 и ИЛ23. В настоящее время опубликованы результаты 24-недельного исследования УСТ у больных с активным АС (TOPAS [71]), показавшие его высокую клиническую эффективность (20% улучшение по критериям ASAS – у 75%; 40% улучшение – у 65% и 50% ответ по BASDAI – у 55% больных). Другие препараты, влияющие на ось ИЛ23/ИЛ17, – мАТ, связанные с прямой ингибцией эффектов ИЛ17 (секукинумаб, бродалимумаб, иксекизумаб; см. таблицу) – находятся на последних стадиях клинических исследований и продемонстрировали свою эффективность не только при псориазе, но и при ПсА и АС [72, 73].

Таким образом, ингибция ИЛ23/ИЛ17А-зависимых иммунных реакций является перспективным направлением в лечении не только СпА, но и широкого круга иммуно-воспалительных РЗ. Истинное место этого направления терапии, а также биологические особенности различных типов мАТ, от которых могут зависеть эффективность и безопасность лечения, требуют дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
2. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474–6 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
3. Ребров АП, Гайдуква ИЗ. Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 г. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):228–9 [Rebrov AP, Gaidukova IZ. Comments on the article «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» published in №4, 2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):228–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-228-229
4. Jacques P, van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):569–82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
5. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408
6. Colombo E, Latiano A, Palmieri O, et al. Enteropathic spondyloarthritis: a common genetic background with inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2456–62. doi: 10.3748/wjg.15.2456
7. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):349–52. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.005
8. Lakatos P.L. Pathogenesis of IBD. *World J Gastroenterol*. 2006;12(12):235–40.
9. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145–73. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045
10. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci*. 2012;122(11):487–511. doi: 10.1042/CS20110496
11. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):556–67. doi: 10.1038/nri2586
12. Kimura A, Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830–5. doi: 10.1002/eji.201040391
13. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135
14. Sherlock JP, Cua DJ. Interleukin-23: a promising therapeutic target in seronegative spondyloarthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):445–8. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.002
15. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- β + CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76. doi: 10.1038/nm.2817
16. Smith JA, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheum*. 2014;66:231–41. doi: 10.1002/art.38291
17. Wendling D, Guillot X, Prati C. The IL-23/Th-17 pathway in spondyloarthritis: The Royal Road? *Joint Bone Spine*. 2014 Sep 19. pii: S1297-319X(14)00195-X. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.08.003
18. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol*. 1995;22:2273–8.
19. Ciccica F, Bombardieri M, Principato A, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:955–65. doi: 10.1002/art.24389
20. Mielants H, Veys E, Cuvelier C, de Vos M. Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10:147–64. doi: 10.1016/S0950-3579(96)80010-0
21. Simenon G, van Gossom A, Adler M, et al. Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1990;17:1491–4.
22. Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Giardina A, et al. Expansion of intestinal CD4+CD25(high) Treg cells in patients with ankylosing spondylitis: a putative role for interleukin-10 in preventing intestinal Th17 response. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3625–34. doi: 10.1002/art.27699
23. Maloy K. IL-23 / IL-17 axis in intestinal inflammation. *J Internal Med*. 2008;263:584–90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01950.x
24. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol*. 2008;1:364–71. doi: 10.1038/mi.2008.24
25. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, et al. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut*. 1987;28:394–401. doi: 10.1136/gut.28.4.394
26. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888–98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
27. Tang C, Chen S, Qian H, et al. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2011;135:112–24. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03522.x
28. Esin S, Batoni G, Counoupas C, et al. Direct binding of human NK cell natural cytotoxicity receptor NKp44 to the surfaces of mycobacteria and other bacteria. *Infect Immun*. 2008;76(4):1719e27.
29. Turner JE, Stockinger B, Helmby H. IL-22 mediates goblet cell hyperplasia and worm expulsion in intestinal helminth infection. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003698. doi: 10.1371/journal.ppat.1003698
30. Gaston JS, Goodall JC, Baeten D. Interleukin-23: a central cytokine in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3668–71. doi: 10.1002/art.30600
31. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330:1768–73. doi: 10.1126/science.1195568
32. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol*. 2010;11:7–13. doi: 10.1038/ni.1818
33. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(4):737e51.
34. Merilahti-Palo R, Soderstrom KO, Lahesmaa-Rantala R, et al. Bacterial antigens in synovial biopsy specimens in Yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(2):87e90.
35. Geczy AF, Alexander K, Bashir HV, et al. A factor(s) in *Klebsiella* culture filtrates specifically modifies an HLA-B27 associated cell-surface component. *Nature*. 1980;283(5749):782e4.
36. Hammer RE, Maika S.D, Richardson J.A, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63(5):1099–112. doi: 10.1016/0092-8674(90)90512-D
37. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exper Med*. 1994;180(6): 2359–64. doi: 10.1084/jem.180.6.2359
38. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal

- Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*. 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
39. Ge S, He Q, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular growth of *Salmonella* pathogenicity island 2 mutants and production of cytokines in infected monocytic U937 cells. *PLoS One*. 2012;7(3):e34093. doi: 10.1371/journal.pone.0034093
 40. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the fecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1395e401.
 41. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella* – the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6): 858e64.
 42. Rashid T, Wilson C, Ebringer A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, *Klebsiella*, and starch consumption. *Clin Dev Immunol*. 2013;(8):726–32. doi: 10.1155/2013/872632
 43. Taurog JD, Rival C, van Duivenvoorde LM, et al. Autoimmune epididymoorchitis is essential to the pathogenesis of male-specific spondylarthritis in HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2518–28. doi: 10.1002/art.34480
 44. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190–9 [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
 45. Kleizen B, Braakman I. Protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol*. 2004;16:343–9. doi: 10.1016/j.ceb.2004.06.012
 46. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep*. 2006;7(9):880–5. doi: 10.1038/sj.embor.7400779
 47. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(2):F323–F334. doi: 10.1152/ajprenal.00050.2008
 48. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2633–43. doi: 10.1002/art.24763
 49. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014;57(1):44e51.
 50. Kaser A, Adolph TE, Blumberg RS. The unfolded protein response and gastrointestinal disease. *Semin Immunopathol*. 2013;35(3):307e19.
 51. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. *Joint Bone Spine*. 2006;73:132–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2005.03.016
 52. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ. Characterization of the human MDR1 gene. *AAPS J*. 2005;7:E1–E5. doi: 10.1208/aapsj070101
 53. Abcouwer SF, Marjon PL, Loper RK, Vander Jagt DL. Response of VEGF expression to amino acid deprivation and inducers of endoplasmic reticulum stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2791–8.
 54. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(8):1566e74.
 55. Benjamin JL, Sumpter Jr R, Levine B, et al. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe*. 2013;13(6):723e34.
 56. Menendez-Benito V. Autophagy in MHC class II presentation: sampling from within. *Immunity*. 2007;26:1–3. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.005
 57. Duan Z, Pan F, Zeng Z, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32:1209–14. doi: 10.1007/s00296-010-1769-7
 58. Burton P, Clayton D, Cardon L, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007;39:1329–37. doi: 10.1038/ng.2007.17
 59. Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42:123–7. doi: 10.1038/ng.513
 60. Di Meglio P, di Cesare A, Laggner U, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS ONE* 2011;6:e17160. doi: 10.1371/journal.pone.0017160
 61. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M. Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Jun;65(6):1510–21. doi: 10.1002/art.37936
 62. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
 63. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129(3):311–21. doi: 10.1111/2Fj.1365-2567.2009.03240.x
 64. Adamopoulos I, Chao C, Geissler R, et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF- κ B on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R29. doi: 10.1186%2Far2936
 65. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203(12):2673–82. doi: 10.1084%2Fjem.20061775
 66. Suurmond J, Dorjee A, Boon M, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R150. doi: 10.1186%2Far3466
 67. Wendling D. IL-23 and IL-17 in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30:1547. doi: 10.1007/s00296-009-1226-7
 68. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc*. 2012;75:303–8. doi: 10.1016/j.jcma.2012.05.006
 69. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
 70. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumor necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990–9. doi: 1136/annrheumdis-2013-204655
 71. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof of concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:817–23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204248
 72. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349–56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
 73. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1705–13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4