

# Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом

М.Ю. Крылов, Ш.Ф. Эрдес

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye shosse, 34A

Контакты: Крылов Михаил Юрьевич, mekry@yandex.ru

Contacts: Mikhail Krylov, mekry@yandex.ru

Поступила 14.09.2020  
Принята 16.03.2021

**Цель исследования** — изучить возможную ассоциацию полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами (СМФ) позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

**Материалы и методы.** В исследование включены 100 больных АС (79 мужчин, 21 женщина). Все пациенты были HLA-B27-позитивны; средний возраст составил  $39,6 \pm 10,0$  года, средняя длительность заболевания —  $60,4 \pm 28,4$  мес. Изучена ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Для генотипирования полиморфизма rs7574865 использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

**Результаты.** Корреляционный анализ Спирмена показал статистически значимую слабую положительную связь между СМФ в грудном отделе позвоночника (гСМФ) и полиморфизмом rs7574865 гена *STAT4* ( $r=0,23$ ;  $p=0,022$ ). Частота носителей генотипа GT в группе пациентов с гСМФ была статистически значимо ниже, чем в группе без гСМФ (28,2% и 50,8% соответственно;  $p=0,025$ ). Носительство генотипа GT у пациентов с АС снижало риск образования гСМФ (отношение шансов (ОШ)=0,31), и этот генотип являлся протективным. Не выявлено статистически значимой связи изученного полиморфизма с СМФ шейного и поясничного отделов позвоночника. Пациенты с гСМФ были статистически значимо старше по возрасту, имели большую длительность заболевания и более высокий функциональный индекс BASFI по сравнению с пациентами без гСМФ.

**Заключение.** Генетическое тестирование полиморфизма rs7574865 G/T гена *STAT4* у пациентов с АС открывает возможность его использования в качестве предиктора рентгенологического прогрессирования структурных изменений в грудном отделе позвоночника.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, полиморфизм гена *STAT4*, синдесмофиты

**Для цитирования:** Крылов МЮ, Эрдес ШФ. Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):152–157.

## ASSOCIATION OF RS7574865 POLYMORPHISM OF THE *STAT4* GENE WITH SYNDESMOPHYTES OF THE SPINE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Mikhail Yu. Krylov, Shandor F. Erdes

**Objective.** The aim of the investigation was to study the possible association of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene with syndesmophytes (SMP) of the spine in patients with ankylosing spondylitis (AS).

**Subjects and methods.** The study included a cohort of 100 patients, 79 men and 21 women with a diagnosis of AS. All patients were positive for the HLA-B27 antigen, had a mean age of  $39.6 \pm 10.9$  years and a mean disease duration of  $60.4 \pm 28.4$  months. The association of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene with the SMP of the cervical, thoracic and lumbar spine was studied. For genotyping of the rs7574865 polymorphism, the method of allele-specific polymerase chain reaction in real time (RT-PCR) was used.

**Results.** Spearman's correlation analysis showed a statistically significant positive relationship between SMP in the thoracic spine and rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene ( $r=0.23$ ;  $p=0.022$ ). The frequency of GT genotype carriers in the group of patients with thoracic spine trSMP(+) was statistically significantly lower than in the alternative group trSMP(–) (28.2% and 50.8%, respectively;  $p=0.025$ ). Carriage of the GT genotype in patients with AS reduced the risk of trSMP(+) formation in the thoracic spine (OR=0.31) and this genotype was protective. No reliably significant association of the studied polymorphism with SMP of the cervical and lumbar spine was found. Patients with trSMP(+) were statistically significantly older in age, had a longer duration of the disease and a higher functional BASFI index compared with patients without trSMP(–).

**Conclusion.** Genetic testing of the rs7574865 G/T polymorphism of the *STAT4* gene in patients with AS opens up the possibility of using this polymorphism as a genetic marker-predictor — X-ray progression of structural changes in the thoracic spine.

**Key words:** ankylosing spondylitis, *STAT4* gene polymorphism, syndesmophytes

**For citation:** Krylov MYu, Erdes SF. Association of rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene with spinal syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):152–157 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-152-157

Анкилозирующий спондилит (АС) – один из представителей группы гетерогенных воспалительных ревматических заболеваний, преимущественно поражающий осевую скелет и ассоциированный с хронической воспалительной болью в спине [1, 2]. Наиболее характерной особенностью повреждения позвоночника при АС является образование синдесмофитов (СМФ). Рост СМФ происходит очень медленно, и не все СМФ приводят к образованию костных мостиков между соседними телами позвонков. Полное сращение позвонков в поясничном и шейном отделах позвоночника развивается примерно у 40% больных при длительности болезни более 40 лет [3]. Лечение таких пациентов преследует несколько целей: контроль над болью; сохранение функции и качества жизни; предотвращение сопутствующих заболеваний и новых структурных повреждений позвоночника. Существует несколько предикторов прогрессирования структурных изменений позвоночника. К их числу относятся мужской пол, курение, большая длительность заболевания, более старший возраст на момент начала терапии, выраженные функциональные нарушения по индексу BASFI [4]. В обзоре, посвященном механизмам патогенеза АС, были проанализированы генетические компоненты, биомаркеры воспаления и ремоделирования тканей, цитокины и другие иммунные медиаторы, включая параметры ангиогенеза и аутоантитела, которые могут улучшить диагностику, прогноз и результаты лечения АС [5]. Показано, что в развитии АС, кроме *HLA-B27*, участвуют и другие гены, такие как *ERAP1,2*, *IL23R*, *IL-12*. Медиаторы костного ремоделирования и гомеостаза привлекают внимание исследователей как системные биомаркеры роста СМФ. Сигнальный путь Wingless (Wnt) является ключевым регулятором клеточной пролиферации и эмбриогенеза, причем некоторые Wnt-белки способствуют образованию остеобластов и усиливают формирование костной ткани. Ингибиторами этого пути являются белок Dickkopf-1 (DKK-1), склеростин и секретируемые Frizzled-родственные белки. Белок DKK-1 также стимулирует остеопротегерин, что способствует усилению остеокластогенеза. На экспериментальных моделях артрита повышение уровня DKK-1 приводит к резорбции кости [6], а блокада DKK-1 вызывает анкилоз крестцово-подвздошных суставов [7]. Помимо своей основной роли в ангиогенезе, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) способствует восстановлению кости. По нашим данным, у пациентов с АС носители генотипа ТТ полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* имели статистически значимо более высокие показатели активности, чем носители генотипов GG и GT при сравнении уровня С-реактивного белка (СРБ) ( $p=0,001$  и  $p=0,005$  соответственно), индексов Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ( $p=0,0001$  и  $p=0,009$  соответственно) и Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-СРБ) ( $p=0,009$  и  $p=0,001$  соответственно) [8]. Высокая активность заболевания (BASDAI >4 и ASDAS-СРБ >3,5) ассоциировалась с высокой частотой аллеля Т ( $p=0,046$  и  $p=0,004$  соответственно). На этом основании нами было выдвинуто предположение о наличии связи между полиморфизмом rs7574865 (G/T) гена *STAT4* и структурными костными изменениями позвоночника.

**Цель исследования** – изучить возможную ассоциацию полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с наличием синдесмофитов у больных анкилозирующим спондилитом.

## Материалы и методы

Обследовались больные, находившиеся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016–2017 гг. В группе было 100 пациентов (79 мужчин, 21 женщина) с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям [9]. Все больные были HLA-B27-позитивны, их возраст составлял в среднем  $39,6 \pm 10,9$  года, длительность заболевания –  $60,4 \pm 28,4$  мес. Для оценки активности АС использовались индексы BASDAI, ASDAS и Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Регистрировались скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень СРБ. Наличие СМФ, их количество в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника оценивалось по рентгенограммам.

### Характеристика больных

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из исследования были исключены больные моложе 18 лет, с двумя и более аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями печени и щитовидной железы.

**Рентгенологическое исследование.** СМФ на рентгенограммах определялись как костные образования, ассоциированные с телами позвонков без вовлечения межпозвоночных дисков. На основании рентгенологической картины были выделены группы больных с наличием или отсутствием СМФ в шейном (шСМФ), грудном (гСМФ) и поясничном (пСМФ) отделах.

**Иммунологические исследования.** СОЭ определялась по Вестергрелю, уровень СРБ – высокочувствительным иммунонефелометрическим методом.

**Генотипирование rs7574865 полиморфизма гена *STAT4*.** У всех пациентов при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. ДНК выделяли из свежих или замороженных образцов крови с помощью коммерческого набора «ГС-генетика» (ДНК Технология, Москва). Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* был изучен с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Дизайн праймеров и меченных зондов, их синтез и условия амплификации были разработаны в компании «ЗАО СИНТОЛ» (Москва).

**Таблица 1.** Характеристика больных

Параметры	Значение
Пол: мужчины/женщины, <i>n</i>	79/21
Возраст, лет, <i>M</i> ± <i>δ</i>	39,6±10,0
Длительность заболевания, <i>M</i> ± <i>δ</i> (мес.)	60,4±28,4
СМФ (+), <i>n</i> (%)	75 (75)
СМФ (–), <i>n</i> (%)	25 (25)
СМФ (+) в шейном, грудном и поясничном отделах одновременно, <i>n</i> (%)	18 (24)
СМФ (+) только в шейном отделе, <i>n</i> (%)	12 (16)
СМФ (+) только в грудном отделе, <i>n</i> (%)	19 (25,3)
СМФ (+) только в поясничном отделе, <i>n</i> (%)	26 (34,7)
BASDAI, <i>M</i> ± <i>δ</i>	4,9±2,2
ASDAS-СРБ, <i>M</i> ± <i>δ</i>	3,4±1,7
BASFI, <i>M</i> ± <i>δ</i>	6,0±2,7
СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мм/ч)	15 [7; 35]
СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг/л)	14,1 [5; 45]

**Примечание:** СМФ (+) – синдесмофиты обнаружены; СМФ (–) – синдесмофиты не обнаружены

**Таблица 2.** Демографические и клинко-инструментальные показатели пациентов при наличии и отсутствии СМФ

Показатели	СМФ (+) (n=75)	СМФ (-) (n=25)	p
Возраст, M±δ (годы)	42,0±10,8	32,3±7,4	<0,001
Длительность заболевания, M±δ (мес.)	58,4±28,3	39,6±24,0	0,004
СОЭ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мм/ч)	16 [8; 36]	8 [6; 35]	нз
СРБ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мг/л)	16,7 [6,1; 47]	10,9 [2,8; 29,5]	нз
BASDAI, M±δ	5,0±2,1	5,6±2,6	нз
ASDAS, M±δ	3,0±1,5	3,5±1,8	нз
BASFI, M±δ	5,4±2,5	4,8±3,0	нз

**Примечание:** СМФ (+) – синдесмофиты обнаружены; СМФ (-) – синдесмофиты не обнаружены; нз – различия статистически не значимы

**Таблица 3.** Демографические и клинические параметры при наличии и отсутствии СМФ в разных отделах позвоночника, M±δ

Показатели	шСМФ (+) (n=30)	шСМФ (-) (n=70)	гСМФ (+) (n=39)	гСМФ (-) (n=61)	пСМФ (+) (n=44)	пСМФ (-) (n=56)
Возраст, годы	44,9±10,4 p=0,001	37,3±10,4	43,9±10,2 p=0,001	36,8±10,5	40,1±11,0 нз	37,1±9,9
Длительность заболевания, мес.	69,6±24,6 p=0,001	46,7±27,3	61,0±23,3 p=0,037	48,9±29,8	53,3±32,0 нз	48,7±27,4
BASDAI	5,3±2,3 нз	5,1±2,2	4,9±2,2 нз	5,3±2,2	4,7±2,1 нз	5,2±2,3
ASDAS	3,7±1,7 нз	3,5 ±1,5	3,4±1,7 нз	3,6±1,5	3,4 ±1,4 нз	3,5±1,5
BASFI	6,3±2,6 p=0,008	4,8±2,5	6,0±2,7 p=0,025	4,8±2,5	5,1±2,7 нз	4,9±2,6

**Примечание:** шСМФ (+), гСМФ (+), пСМФ (+) – наличие СМФ в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника соответственно; шСМФ (-), гСМФ (-), пСМФ (-) – отсутствие СМФ в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника соответственно; нз – различия статистически не значимы

**Статистический анализ.** Клинические фенотипы были представлены как дихотомические вариабельности. Нормальность распределения изученных количественных переменных определялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Базовые количественные переменные (возраст и длительность заболевания) были представлены как M±δ, остальные – как Ме [25-й; 75-й процентиля]. Различия между двумя группами пациентов оценивались с помощью парного критерия χ<sup>2</sup>. Ассоциации между полиморфизмом rs7574865 гена STAT4 и количественными вариабельностями были изучены с использованием непараметрических тестов (критерий Манна – Уитни или Краскела – Уоллиса). Корреляционная связь между полиморфизмом гена STAT4 и клиническими вариабельностями была изучена с помощью непараметрического метода Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. При малых значениях вариабельностей был использован двухсторонний критерий Фишера. Различия в распределении частот генотипов в разных группах больных были оценены с помощью критерия χ<sup>2</sup>. Определялось отношение шансов (ОШ) наличия СМФ в зависимости от носительства исследованных генотипов. Для статистического анализа использовался пакет программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

### Результаты

СМФ в каком-либо отделе позвоночника были обнаружены у 75 из 100 пациентов (табл. 2).

Данные, представленные в таблице, позволяют говорить о значимой связи наличия СМФ с возрастом и длительностью заболевания.

Сравнение демографических и клинко-инструментальных показателей пациентов при наличии и отсутствии

СМФ в разных отделах позвоночника представлено в таблице 3. Больные с шСМФ были значимо старше, имели большую длительность заболевания и более высокий функциональный индекс BASFI, чем пациенты без шСМФ (p=0,001, p=0,0001 и p=0,008 соответственно). Сходные различия отмечались при наличии и отсутствии гСМФ (p=0,001, p=0,038 и p=0,023 соответственно). У пациентов, имевших и не имевших пСМФ, статистически значимые различия анализируемых параметров не выявлены. Мы не нашли связи наличия СМФ с уровнем СРБ и СОЭ. Наши данные подтвердили связь мужского пола с образованием СМФ: они выявлялись у 83% мужчин и 17% женщин.

Пациенты с шСМФ и гСМФ были статистически значимо старше, имели большую длительность заболевания и более высокий функциональный индекс BASFI по сравнению с пациентами без СМФ. Корреляционный анализ показал статистически значимую слабую положительную связь наличия гСМФ с полиморфизмом rs7574865 гена STAT4 (r=0,23; p=0,022). Частота полиморфизма STAT4 гена в зависимости от наличия СМФ в разных отделах позвоночника представлена в таблице 4.

Распределение частот генотипов в группах контроля и пациентов находилось в соответствии с законом Харди – Вайнберга при использовании χ<sup>2</sup>-теста. В общей группе пациентов с СМФ частота гетерозиготного генотипа GT (37,3%) была ниже по сравнению с группой больных без СМФ (референс-группа), однако различия были статистически не значимы (p=0,101). В группе пациентов с гСМФ в частота генотипа GT была статистически значимо ниже по сравнению с общей группой больных без СМФ, и этот генотип был оценен нами как протективный, снижающий вероятность возникновения СМФ в грудном отделе позвоночника (ОШ=0,33; 95% ДИ: 0,10–1,08; p=0,038). Отмечен

**Таблица 4.** Распределение частот генотипов полиморфизма rs7574865 гена STAT4 в общей группе больных с СМФ и без них и в группах с СМФ в разных отделах позвоночника

Исследуемые группы	Генотипы, n (%)			ОШ (95% ДИ)	p
	GG	GT	TT		
СМФ (+) (n=75)	41 (54,7)	<b>28 (37,3)</b>	6 (8,0)	0,47 (0,17–1,29)	0,101
СМФ (–) (n=25)	10 (40,0)	<b>14 (56,0)</b>	1 (4,0)	референс-группа	
шСМФ (n=30)	16 (53,3)	10 (33,3)	4 (13,3)	0,39 (0,11–1,34)	0,157
гСМФ (n=37)	22 (61,5)	<b>11 (28,2)</b>	4 (10,2)	0,33 (0,10–1,08)	0,038
пСМФ (n=44)	25 (56,8)	15 (34,1)	4 (9,1)	0,41 (0,13–1,25)	0,129

**Примечание:** СМФ (+) – синдесмофиты обнаружены; СМФ (–) – синдесмофиты не обнаружены; шСМФ – синдесмофиты шейного отдела позвоночника; гСМФ – синдесмофиты грудного отдела позвоночника; пСМФ – синдесмофиты поясничного отдела позвоночника; **сравниваемые частоты выделены полужирным шрифтом; ДИ – доверительный интервал**

тренд более низкой частоты этого генотипа в группах с шСМФ и пСМФ по сравнению с пациентами без СМФ, однако различия не достигали статистической значимости.

Таким образом, настоящее исследование показало, что наличие СМФ у пациентов с АС связано со статистически значимо более старшим возрастом и большей длительностью заболевания по сравнению с пациентами без СМФ. Сходные статистически значимые различия указанных параметров, включая более высокий показатель BASFI, наблюдались у пациентов с шСМФ и гСМФ по сравнению с больными без СМФ в этих отделах. Сравнение частот генотипов полиморфизма rs7574865 гена STAT4 в группах пациентов с гСМФ и без гСМФ выявило статистически значимо более низкую частоту носительства GT генотипа у больных с гСМФ ( $p=0,038$ ). Гетерозиготный генотип GT, возможно, определяет протективный эффект в отношении образования СМФ в грудном отделе позвоночника (ОШ=0,33), и, следовательно, его наличие у пациента снижает вероятность возможного прогрессирования костных изменений позвоночника.

Генетическое тестирование полиморфных вариантов полиморфизма rs7574865 гена STAT4 может быть дополнительным инструментом мониторинга вероятного прогрессирования костных изменений позвоночника у пациентов с АС.

### Обсуждение

В патогенезе АС участвуют генетические, средовые и демографические факторы, однако генетический фон индивидуума остается главной детерминантой при этом заболевании. Исследования показали наследственную природу АС, в основе которой лежит сильная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27. В то же время АС развивается только у 1–5% носителей аллеля HLA-B27, что указывает на существование других не-HLA-B27 генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию.

Эти данные получили подтверждение в экспериментальных работах и исследованиях, в которых были получены доказательства участия гена STAT4 при многих аутоиммунных заболеваниях [10–13]. STAT4 является важной сигнальной молекулой для генов IL-12, IL-23 и IFN- $\gamma$ , которые играют основную роль в развитии аутоиммунных заболеваний [14, 15].

Существует лишь ограниченное число исследований, изучавших связь полиморфизмов гена STAT4 с предрасположенностью к АС, и в русской популяции они малочисленны [8]. Рентгенологическое прогрессирование

костных изменений в позвоночнике значительно варьирует среди пациентов с АС. В исследованиях, проведенных ранее, изучались предикторы, влияющие на образование СМФ у этих пациентов. Сильным предиктором прогрессирования рентгенологических изменений позвоночника является наличие СМФ в начале исследования [4, 16]. Н. R. Kim и соавт. [17] показали, что низкая минеральная плотность (МПК) костной ткани и наличие СМФ являются независимыми предикторами развития новых СМФ через 2 года у молодых пациентов с АС. В начале исследования 16% пациентов с АС имели низкую МПК. Через 2 года новые СМФ образовались у 22% пациентов и чаще выявлялись у больных с низкой МПК по сравнению с нормальной. Многофакторный анализ показал, что наличие СМФ и низкая МПК в начале исследования были ассоциированы через 2 года после начала наблюдения с рентгенологическим прогрессированием костных изменений в позвоночнике (ОШ=5,5 и ОШ=3,5 соответственно). Мы не нашли связи между наличием СМФ и уровнем СРБ. Наши данные подтвердили связь мужского пола с образованием СМФ, которые встречались у 80% мужчин и 20% женщин. Нам не удалось найти исследований, связанных с участием генетических факторов в образовании СМФ. Вместе с тем ряд исследователей изучали роль медиаторов развития скелета и гомеостаза как системных биомаркеров, участвующих в росте СМФ. Ключевым регулятором клеточной дифференцировки и эмбриогенеза является сигнальный путь Wnt. Помимо других функций, Wnt-белки участвуют в дифференцировке остеобластов и усилении костеобразования. Ассоциации образования СМФ с сывороточными уровнями белков сигнального пути Wnt противоречивы, как и результаты обсервационных исследований ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  [18]. Среди других биомаркеров, ассоциированных с прогрессированием костных изменений позвоночника при АС, был изучен сывороточный уровень СЭФР [19]. Авторы показали, что его повышение является предиктором формирования новых СМФ. Изучалось также значение сывороточной матричной металлопротеиназы-3 (ММР3) как предиктора прогрессирования структурных изменений позвоночника при АС [20]. Эти работы показали, что увеличение уровня в крови цитруллинированного и ММР3-деградированного фрагментов виментина может быть предиктором образования СМФ [21]. Уровень виментина сыворотки был статистически значимо повышен у больных АС по сравнению с контролем. При изучении содержания адипокинов при АС выявлено повышение уровня резистина и вистафина у пациентов с АС по сравнению с контролем [22].

Хотя вышеперечисленные исследования показали связь этих медиаторов с рентгенологическим прогрессированием, однако их независимые и комбинированные эффекты остаются неясными.

### Заключение

Данные, полученные в исследовании, показывают, что полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* ассоциирован с СМФ, наличие которых во многом определяет статус больных АС. Носительство генотипа GT полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* у пациентов с АС, возможно, является протективным фактором в отношении образования гСМФ. Генетическое тестирование полиморфных вариантов полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* может быть дополнительным инструментом мониторинга вероятности прогрессирования костных изменений позвоночника у пациентов с АС. Полученные предварительные данные следует трактовать с осторожностью: они требуют дальнейшего

подтверждения на больших группах пациентов из разных этнических популяций, а также изучения других полиморфизмов гена *STAT4*.

### 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 получили гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (регистрационный № АААА-А19-119021190147-6).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Гайдюкова ИЗ, Годзенко АА, и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-660 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-2137. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8
3. Jang H, Ward MM, Rucker AN, Reveille JD, Davis JC Jr, Weisman MH, et al. Ankylosing spondylitis: Patterns of radiographic involvement – A re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology*. 2011;258(1):192-198. doi: 10.1148/radiol.10100426
4. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: A longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):518-523. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200411
5. Pedersen S, Maksymowich W. The pathogenesis of ankylosing spondylitis: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(10):58. doi: 10.1007/s11926-019-0856-3
6. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-163. doi: 10.1038/nm1538
7. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):592-597. doi: 10.1136/ard.2008.102046
8. Крылов МЮ, Старкова АС, Самаркина ЕЮ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской популяции пациентов с rs7574865-полиморфизмом гена *STAT4*. *Современная ревматология*. 2019;13(2):55-60. [Krylov MYu, Starkova AS, Samarkina EY, Dubinina TV, Erdes ShF. Association of indicators of ankylosing spondylitis activity in the Russian population of patients with rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene. *Sovremennaya revmatologia = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):55-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-55-60
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
10. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEM), Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet*. 2008;40(2):204-210. doi: 10.1038/ng.81
11. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, et al. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthr Rheum*. 2008;58(7):1940-1946. doi: 10.1002/art.23494
12. Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun*. 2008;9(3):267-270. doi: 10.1038/gene.2008
13. Zhao Y, Liu X, Liu X, Su Y, Li Y, Zhang X, et al. Association of STAT4 gene polymorphism with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in a northern Chinese Han subpopulation. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(2):17884. doi: 10.1111/1756-185X.12093
14. Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, Stritesky GL, Yu Q, O'Malley JT, et al. STAT3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells. *J Immunol*. 2007;178(8):4901. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4901
15. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, Kanno Y, Muul L, O'Shea JJ. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004;202:139-156. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4901
16. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthr Rheum*. 2012;64(5):1388-1398. doi: 10.1002/art.33465
17. Kim HR, Hong YS, Park SH, Ju JH, Kang KY. Low bone mineral density predicts the formation of new syndesmophytes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthr Res Ther*. 2018; 20(1):231. doi: 10.1186/s13075-018-1731-8
18. Tan S, Wang R, Ward MM. Review: Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):326-332. doi: 10.1097/BOR.0000000000000179
19. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, Syrbe U, Appel H, Braun J, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137-2143. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824
20. Maksymowich WP, Landewe R, Conner-Spady B, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, et al. Serum matrix metallopro-

- teinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum.* 2007;56(6):1846-1853. doi: 10.1002/art.22589
21. Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Vassiliadis E, Wichuk S, Marcher-Mikkelsen K, Lories R, et al. Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression. *Arthr Rheum.* 2013;65(4):972-980. doi: 10.1002/art.37843
22. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, Poddubnyy D, Haibel H, Junker S, et al. Adipokine serum levels in patients with ankylosing spondylitis and their relation to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthr Rheum.* 2015;67(3):678-685. doi: 10.1002/art.38968

**Крылов М.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-512>

**Эрдес Ш.Ф.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>