

Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAI1* в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и его клинических проявлений

М.Ю. Крылов¹, И.А. Гусева¹, К.В. Сахарова¹, Е.Ю. Самаркина¹, Ш.Ф. Эрдес¹,
Н.В. Коновалова², Д.А. Варламов²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии» 127550, Российская Федерация, Москва, ул. Тимирязевская, 42

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology 127550, Russian Federation, Moscow, Timiryazevskaya str., 42

Контакты: Крылов Михаил Юрьевич, mekry@yandex.ru
Contacts: Mikhail Krylov, mekry@yandex.ru

Поступила 10.11.2021
Принята 31.12.2021

Цель исследования — изучить участие полиморфизмов генов *TNF* (-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAI1* (-13T/C, rs12218) в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита (АС) и клинических фенотипов АС.

Материалы и методы. В исследование были включены 122 пациента с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям. 109 (89,3%) из них были позитивны по HLA-B*27. Периферический артрит выявлен у 71 (58,2%), энтезиты — у 92 (75,4%), коксит — у 82 (67,2%) больных. Все пациенты имели высокую степень активности по BASDAI, который в среднем составлял 5,6±1,2. В контрольную группу вошли 142 практически здоровых донора крови. Полиморфизмы были изучены с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия по частоте генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена *TNF* а также аллелей полиморфизма -13T/C гена *SAI1* между пациентами и контрольной группой ($p=0,01$, $p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что присутствие не менее одного аллеля -308A в генотипе пациента снижало риск развития АС в 4,4 раза по сравнению с генотипом GG ($p=0,01$). У носителей генотипа GA вероятность предрасположенности к развитию энтезитов была в 2,2 раза ниже по сравнению с носителями генотипа GG ($p=0,01$). Установлена связь полиморфизма +1846C/T гена *CRP* с предрасположенностью к периферическому артриту. Носительство аллеля T в 2 раза повышало предрасположенность к артриту по сравнению с аллелем C ($p=0,02$). Носительство не менее одного аллеля rs12218 C гена *SAI1* в 2 раза повышало предрасположенность к АС ($p=0,01$).

Заключение. Полученные данные подтверждают участие полиморфизмов генов *TNF* (-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAI1* (-13T/C, rs12218) в формировании предрасположенности к развитию АС. Полиморфизм гена *TNF* ассоциирован с возникновением энтезитов, а полиморфизм гена *CRP* — с предрасположенностью к периферическому артриту.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, полиморфизм, гены *TNF*, *CRP*, *SAI1*, энтезиты, периферический артрит

Для цитирования: Крылов МЮ, Гусева ИА, Сахарова КВ, Самаркина ЕЮ, Эрдес ШФ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAI1* в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и его клинических проявлений. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):64–71.

INVOLVEMENT OF POLYMORPHISMS OF *TNF*, *CRP* AND *SAI1* GENES IN THE PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS

Mikhail Yu. Krylov¹, Irina A. Guseva¹, Ksenia V. Sakharova¹, Elena Yu. Samarkina¹, Shandor F. Erdes¹,
Nina V. Kononova², Dmitry A. Varlamov²

Objective. To study the involvement of the rs1800629 G/A polymorphisms of the *TNF-α* gene, rs1205C/T of the *CRP* gene, and rs12218T/C of the *SAI1* gene in the predisposition to ankylosing spondylitis (AS) and their role in the formation of clinical phenotypes of AS.

Materials and methods. 122 patients with AS were included in the study. All patients had a diagnosis of AS based on the modified New York criteria. The presence of the HLA-B27 antigen was detected in 109 (89.3%) patients, the presence of peripheral arthritis — in 71 (58.2%), enthesitis — in 92 (75.4%), coxitis — in 82 (67.2%) patients. All patients had a high degree of activity with an average BASDAI index of 5.6±1.2. The control group consisted of 142 healthy blood donors. Polymorphisms were studied using allele-specific real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results. Significant differences were found in the frequencies of genotypes and alleles of the -308G/A polymorphism of the *TNF* gene and the frequencies of alleles of the rs12218 T/C polymorphism of the *SAI1* gene between patients and the control group ($p=0,01$, $p=0,01$ and $p=0,03$ respectively). Logistic regression analysis showed that the presence of at least one -308A allele in the patient's genotype reduced the risk of developing AS by 4.4 times compared with the GG genotype ($p=0,006$). In carriers of the GA genotype, the probability of a predisposition to the development of enthesitis was 2.2 times lower than in carriers of the GG genotype ($p=0,01$). The relationship between the rs1205 polymorphism of the *CRP* gene and the predisposition to peripheral arthritis has been established. Carriage of the rs1205T allele doubled the susceptibility to arthritis compared with the rs1205C allele ($p=0,013$). Carriage of at least one rs12218C allele of the *SAI1* gene doubled the susceptibility to AS ($p=0,018$).

Conclusion. The data obtained confirm the involvement of polymorphisms rs1800629 of the *TNF* gene, rs1205 of the *CRP* gene, and rs12218 of the *SAI1* gene in the predisposition to AS. *TNF* gene polymorphism is associated with the formation of the clinical phenotype of enthesitis, and *CRP* gene polymorphism is associated with a predisposition to peripheral arthritis.

Key words: ankylosing spondylitis, polymorphism, *TNF- α* gene, *CRP* gene, *SAAI* gene, enthesitis, peripheral arthritis

For citation: Krylov MYu, Guseva IA, Sakharova KV, Samarkina EYu, Erdes ShF, Kononova NV, Varlamov DA. Involvement of polymorphisms of *TNF*, *CRP* and *SAAI* genes in the predisposition to the development of ankylosing spondylitis and its clinical manifestations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):64–71 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-64-71

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. По своей природе АС является мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого, помимо средовых параметров, большую роль играют наследственные факторы, в том числе генетическая предрасположенность [2].

Семейные и близнецовые исследования показали четкую наследственную природу АС, сопровождающуюся сильной связью с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, который относится к антигенам/генам локуса В класса I системы HLA [3]. При этом АС развивается только у 1–5% носителей HLA-B27, что указывает на существование других, не-HLA-B27-генетических детерминант, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию [4, 5].

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) — это многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезируемый в основном моноцитами и макрофагами и кодируемый геном *TNF* (Tumor Necrosis Factor). Важная роль ФНО- α при воспалении и его связь с АС, а также картирование гена *TNF* в области МНС класса III (между локусами HLA-B и HLA-DR) вызвали большой интерес среди исследователей, предполагая наличие определенной связи вариантов этого гена с восприимчивостью к заболеванию. К настоящему времени в промоторной области гена *TNF* идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), среди которых лучше всего изучен ОНП -308G/A (rs1800629). В нем имеется замена нуклеотида G на нуклеотид A в положении -308 последовательности промоторной области гена [6]. В нескольких исследованиях изучался потенциальный вклад полиморфизма -308G/A гена *TNF* в предрасположенность к АС, однако результаты этих работ не позволяют однозначно оценить наличие связи между ними [7, 8]. Одним из биологических эффектов ФНО- α , помимо цитотоксической активности, является его иммуномодулирующее действие на гранулоциты, макрофаги и гепатоциты, приводящее к усилению продукции острофазовых факторов, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоидный белок А (САА).

СРБ является наиболее чувствительным лабораторным маркером инфекции, воспаления и тканевого повреждения [9], который синтезируется гепатоцитами в результате стимуляции интерлейкином 6. Увеличение концентрации СРБ в сыворотке крови отмечено у 50–54% больных АС [10], и этот показатель входит в число классификационных критериев ASAS для аксиального спондилоартрита [11, 12].

В ряде больших по выборке ассоциативных исследований было показано, что значительная часть межиндивидуальной вариабельности воспалительных биомаркеров, включая СРБ, генетически детерминирована [13, 14]. Однако имеющиеся данные довольно противоречивы. Установлено, что наиболее изученный полиморфизм +1846C/T (rs1205)

гена *CRP* (C-Reactive Protein) был ассоциирован с уровнями СРБ. J. Shen и соавт. [15] установили, что носительство минорного аллеля rs1205 Т ассоциировано с низкими уровнями СРБ среди белых американцев. Е. Wypasek и соавт. [16] обнаружили связь минорного аллеля rs1205 Т с высокими уровнями СРБ среди больных со стенозом аортального клапана по сравнению с мажорным rs1205 СС генотипом. В наших исследованиях, проведенных ранее, отмечалась связь повышенных уровней СРБ с фенотипами системной склеродермии: диффузной формой, длительностью дебюта, серопозитивностью по антителам к топоизомеразе I и генетическими вариантами полиморфизма rs1205 C/T гена *CRP* [17]. Высокий риск развития АС был показан у носителей генотипа СС другого полиморфизма rs3091244 C/T гена *CRP* [18].

Уровень САА коррелирует с концентрацией липопротеинов высокой плотности. Содержание САА в сыворотках больных АС значительно выше, чем у здоровых лиц, и статистически значимо коррелирует с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания (скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и оценкой по Батскому индексу активности АС (BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)) [19–21]. Концентрация САА в плазме при острых воспалительных состояниях *in vivo* может увеличиваться в 1000 раз [21]. Повышение исходного уровня САА у больных АС в сочетании с увеличением концентрации СРБ служит предиктором хорошего ответа на терапию ингибиторами ФНО- α [22]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что полиморфизм -13T/C (rs12218) гена *SAAI* (Serum Amyloid A1) был связан с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: увеличением толщины комплекса «интима — медиа» сонных артерий [23], снижением содержания липопротеина высокой плотности С [24] и лодыжечно-плечевого индекса [25]. Концентрация САА при этих заболеваниях является более чувствительным маркером воспаления, чем уровень СРБ. Мы предположили, что полиморфизм rs12218 гена *SAAI* также может быть связан с предрасположенностью к АС и ассоциированных с ним клинических фенотипов.

Цель исследования состояла в изучении роли полиморфизмов генов *TNF* (-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAAI* (-13T/C, rs12218) в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и клинических фенотипов АС.

Материалы и методы

В исследование было включено 122 пациента с АС, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2020 г. Все больные имели диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года [26]. Для выявления и определения стадии сакроилиита использовались рекомендации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [27]. Все пациенты обследовались согласно рекомендациям Экспертной группы по спондилоартритам Ассоциации ревматологов России [28]. СОЭ

Таблица 1. Характеристика больных

Показатели	Значение
Мужчины/женщины, <i>n</i>	70/52
Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	
на момент включения в исследование	38,3±12,8
на момент начала заболевания	23,8±9,6
BASDAI, <i>M</i> ± <i>σ</i>	5,6 ± 1,3
ASDAS-CPB <i>M</i> ± <i>σ</i>	2,9±0,9
COЭ (мм/ч), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	16 [7; 34]
CPБ (мг/л), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [6,7; 23,6]
SAAI (мг/л), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	12 [11,6; 60,3]
HLA-B*27+, <i>n</i> (%)	109 (89,3)
Периферический артрит, <i>n</i> (%)	71 (58,2)
Энтезит, <i>n</i> (%)	92 (75,4)
Коксит, <i>n</i> (%)	82 (67,2)

Примечание: BASDAI – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); ASDAS-CPB – индекс активности анкилозирующего спондилита с С-реактивным белком (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); COЭ – скорость оседания эритроцитов; CPБ – С-реактивный белок; SAAI – serum amyloid A1

определялась с помощью метода Вестергрена, уровни CPБ и САА – иммунофлуориметрическим методом.

Общая клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

Данные по распределению генотипов гена *TNF* (rs1800629) в контрольной группе, в которую включен 301 здоровый неродственный донор крови в возрасте от 18 до 76 лет, были взяты из статьи Д.Д. Абрамова и соавт. [29]. Контрольную группу (наши данные) для генетического анализа полиморфизма гена *CRP* составили 142 здоровых субъекта, для анализа полиморфизма гена *SAAI* – 95 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, жителей Москвы и Московской области. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Генетический анализ

У всех участников исследования при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. ДНК от 122 больных и 142 здоровых индивидов выделена из свежих или замороженных образцов крови. Полиморфизмы генов *TNF*, *CRP* и *SAAI* изучались с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Полиморфизм rs1800629 гена *TNF* был изучен с помощью коммерческого набора компании «Синтол», согласно рекомендациям производителя. Полиморфизмы rs1205 гена *CPБ* и rs12218 гена *SAAI* были исследованы с помощью наборов, разработанных по нашей просьбе компанией «Синтол».

Статистический анализ

Различия в распределении частот генотипов и аллелей среди пациентов и контрольных лиц были анализированы с помощью критерия χ^2 . Проводилась проверка распределения частот аллелей для выявления соответствия закону Харди – Вайнберга. Клинические фенотипы были представлены как дихотомические переменные. Для сравнения нормальных распределений использовался *post hoc*

анализ дисперсии ANOVA, или критерий Стьюдента, или χ^2 , результаты представлены как средние ± стандартное отклонение (*M*±*σ*). Для каждого полиморфизма были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительными интервалами (ДИ) предрасположенности к АС и клиническим фенотипам в зависимости от носительства исследованных генотипов или аллелей. При малых значениях вариабельностей был использован критерий Фишера. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрический метод анализа Манна – Уитни. Уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым. Анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Ассоциация полиморфизмов генов *TNF*

(-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAAI* (-13T/C, rs12218)

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов исследованных генов среди больных и в контрольной группе представлено в таблице 2. Распределение генотипов среди пациентов АС соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

Полиморфизм -308G/A (rs1800629) гена *TNF* у пациентов с АС

Обнаружены статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A ($p = 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно) между пациентами и контрольной группой. Выявлены более высокая частота аллеля -308G среди пациентов по сравнению с контролем (93% и 86%) и более низкая частота аллеля -308A у больных по сравнению с контролем (7% и 14% соответственно; $p = 0,01$). У пациентов чаще выявлялся гомозиготный генотип GG (86%) и реже – гетерозиготный GA (14%) по сравнению с контролем (73,1% и 25,9% соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что носительство хотя бы одного аллеля -308A (генотипы AA+GA) ассоциировано со снижением риска развития АС в 4,6 раза по сравнению с генотипом GG (ОШ=0,46; $p = 0,006$). Эти результаты свидетельствуют о том, что присутствие минорного -308 A аллеля в генотипе может обладать протективным эффектом в отношении восприимчивости к АС.

Полиморфизм +1846C/T (rs1205) гена *CRP* у пациентов с АС

Не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* между группой пациентов и контролем. Однако частота минорного генотипа TT у больных была выше, чем в контрольной группе (16,5% и 8,0% соответственно), и его носительство в 2,36 раза повышало риск развития АС (ОШ=2,36; $p = 0,04$).

Полиморфизм -13T/C (rs12218) гена *SAAI* у пациентов с АС

Обнаружены статистически значимые различия в частотах аллелей полиморфизма rs12218 T/C гена *SAAI* ($p = 0,035$). Логистический регрессионный анализ показал, что носительство по крайней мере одного минорного аллеля 12218 C (генотипы CC+TC) в 2,1 раза увеличивает риск

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAA1* в русской когорте пациентов с АС

Генотипы/аллели	АС, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)	ОШ [95% ДИ]	<i>p</i>
<i>TNF</i> (rs1800629)				
Генотипы	<i>n</i> =122	<i>n</i> =301 [#]		
GG	105 (86,0)	220 (73,1)	1,00 (референс)	
GA	17 (14,0)	78 (25,9)	0,46 [0,24–0,84]	0,011
AA	0 (0,0)	3 (1,0)	–	
GA+AA	17 (14,0)	81 (26,9)	0,44 [0,23–0,80]	0,01
Аллели	2 <i>n</i> =244	2 <i>n</i> =602		
G	227 (93,0)	518 (86,0)	1,00	
A	17 (7,0)	84 (14,0)	0,46 [0,25–0,81]	0,01
<i>CRP</i> (rs1205)				
Генотипы	<i>n</i> =122	<i>n</i> =142		
CC	48 (39,7)	63 (44,0)	1,00 (референс)	
CT	53 (43,8)	68 (48,0)	1,02 [0,59–1,78]	0,9
TT	20 (16,5)	11 (8,0)	2,36 [1,02–5,64]	0,04
Аллели	2 <i>n</i> =244	2 <i>n</i> =284		
C	149 (61,6)	194 (68,3)	1,00 (референс)	
T	93 (38,4)	90 (31,7)	1,35 [0,92–1,96]	0,1
<i>SAA1</i> (rs12218)				
Генотипы	<i>n</i> =122	<i>n</i> =95		
TT	30 (24,6)	39 (41,1)	1,00 (референс)	
TC	67 (54,9)	42 (44,2)	2,07 [1,07–4,01]	0,03
CC	25 (20,5)	14 (14,7)	2,32 [0,97–5,55]	0,06
CC+TC	93 (76,2)	56 (58,9)	2,16 [1,16–4,02]	0,01
Аллели	2 <i>n</i> =244	2 <i>n</i> =190		
T	127 (52,0)	120 (62,5)	1,00 (референс)	
C	117 (48,0)	70 (36,8)	1,58 [1,05–2,37]	0,03

Примечание: АС – анкилозирующий спондилит; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; [#] – данные из статьи Д.Д. Абрамова и соавт. [29]; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфизмов генов *TNF* и *CRP* в зависимости от клинических проявлений АС

Клинические проявления	Гены и генотипы			ОШ [95% ДИ], <i>p</i>
	<i>TNF</i> (rs1800629)			
	GG, <i>n</i> (%)	GA, <i>n</i> (%)	AA, <i>n</i> (%)	
Энтезит (+), <i>n</i> =92	84 (91,3)	8 (8,7)	0 (0,0)	0,22 [0,07-0,75] <i>p</i>=0,003 (для GA vs GG)
Энтезит (–), <i>n</i> =30	21 (70,0)	9 (30,0)	0 (0,0)	
Артрит (+), <i>n</i> =71	59 (83,1)	12 (16,9)	0 (0,0)	>0,05
Артрит (–), <i>n</i> =51	46 (90,2)	5 (9,8)	0 (0,0)	
Коксит (+), <i>n</i> =82	67 (81,7)	15 (18,3)	0 (0,0)	>0,05
Коксит (–), <i>n</i> =40	38 (90,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	
Клинические проявления	<i>CRP</i> (rs1205)			ОШ [95% ДИ], <i>p</i>
	CC, <i>n</i> (%)	CT, <i>n</i> (%)	TT, <i>n</i> (%)	
Энтезит (+), <i>n</i> =92	36 (32,7)	43 (46,7)	13 (14,1)	>0,05
Энтезит (–), <i>n</i> =30	12 (40,0)	11 (36,7)	7 (23,3)	
Артрит (+), <i>n</i> =71	23 (32,4)	32 (45,1)	16 (22,5)	3,42 [0,98–13,08]
Артрит (–), <i>n</i> =51	25 (49,0)	22 (43,1)	4 (7,8)	0,056 (для TT+ CT vs CC)
				1,97 [1,11–3,50]
Коксит (+), <i>n</i> =82	33 (40,2)	34 (41,5)	15 (18,3)	>0,05
Коксит (–), <i>n</i> =40	15 (37,5)	20 (50,0)	5 (12,5)	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; (+) – присутствие энтезита, артрита или коксита; (–) – отсутствие энтезита, артрита или коксита; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

наличия предрасположенности к АС (ОШ=2,16; $p=0,01$). Сходный показатель риска был установлен и при сравнении частот С и Т (ОШ=1,58; $p=0,01$).

Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAI1* в развитии клинических проявлений заболевания

Изучалась роль полиморфизмов в формировании таких клинических проявлений АС, как периферический артрит, энтезит и коксит (табл. 3). Все больные были разделены на группы с наличием (+) и отсутствием (–) энтезита, артрита и коксита. По таким показателям, как пол, возраст начала, длительность болезни, активность по BASDAI и индексу активности анкилозирующего спондилита с СРБ (ASDAS-СРБ, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), группы были сопоставимыми.

Проведенный анализ установил статистически значимую ассоциацию полиморфизма -308G/A с наличием энтезитов. Частота генотипа GA в группе энтезит (+) была статистически значимо ниже, чем в альтернативной группе (8,7% и 30,0% соответственно; $p=0,003$). Протективный эффект для носителей генотипа GA соответствовал ОШ=0,22. Носительство мутантного аллеля -308A почти в 2,1 раза снижало риск развития энтезитов (ОШ=0,21; $p=0,006$). Суммируя полученные результаты, можно сказать, что минорный аллель -308A гена *TNFA* в 4,6 раза снижает риск предрасположенности к АС и в 2,1 раза – риск развития ассоциированного с ним энтезита.

Аналогичный анализ не выявил статистически значимых ассоциаций -308G/A полиморфизма с наличием артрита и коксита.

При изучении роли полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* в формировании клинической картины АС выявлена его связь с наличием периферического артрита. Частоты генотипов CC, CT и TT в группе артрит (+) составляли 32,4%, 45,1% и 22,5% соответственно и статистически значительно отличались от соответствующих частот в группе артрит (–) – 49,0%, 43,1% и 7,8% соответственно ($p=0,049$). Частота гомозиготного мутантного генотипа 1205TT была выше в группе пациентов с артритом, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,056$). При анализе частот аллелей было установлено, что в группе с артритами носительство мутантного аллеля 1205T почти в 2 раза повышает риск развития периферического артрита по сравнению с группой без артрита (ОШ=1,97; $p=0,02$).

Проведенный анализ не установил статистически значимых ассоциаций полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* с наличием энтезитов или коксита (табл. 2).

Нам не удалось найти ассоциаций полиморфных вариантов rs12218 гена *SAI1* с изученными внеаксиальными клиническими проявлениями АС (данные не представлены).

Обсуждение

Ген *TNF* кодирует один из наиболее сильных провоспалительных цитокинов и является иммуномодулятором деструкции суставов. Благодаря его локализации в регионе МНС, в непосредственной близости от локуса HLA-B, он является важным кандидатом для определения генетической предрасположенности к воспалительным ревматическим заболеваниям, таким как АС. Связь полиморфизма -308G/A гена с АС изучалась довольно интенсивно, но исследования показали противоречивые результаты [7, 8, 30–36], что побудило нас провести настоящее исследование.

Ранее исследований, посвященных изучению связи полиморфизма -308G/A гена *TNF* с предрасположенностью к развитию АС, в России не проводилось.

В изученной когорте пациентов с АС мы обнаружили статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена *TNF* между пациентами и контрольной группой. У пациентов была выявлена низкая частота аллеля -308A (обнаружен только гетерозиготный генотип GA; гомозиготный генотип AA отсутствовал), и носительство этого аллеля было ассоциировано со сниженным в 4,6 раза риском развития АС по сравнению с генотипом GG, что позволяет считать аллель -308A протективным. Наши данные согласуются с результатами, полученными болгарскими коллегами, которые изучили 58 пациентов с АС и нашли статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена *TNF* по сравнению с контролем и также выявили протективный эффект аллеля -308A [35]. Было показано, что присутствие -308A аллеля в генотипе пациента в 3,3 раза снижало риск развития АС по сравнению с -308GG генотипом. Эти данные свидетельствуют о том, что в болгарской популяции аллель -308A является защитным фактором. Помимо этого, он был связан с ранним возрастом возникновения АС (до 29 лет) и высокой активностью заболевания (BASDAI $\geq$ 4). Описана также протективная роль аллеля A в полиморфизмах -238G/A и -308G/A гена *TNF* при АС [7, 33, 34]. Другие данные были получены в исследовании F. McGarry и соавт. [8], которые при обследовании 167 больных обнаружили повышенную частоту аллеля -308G у HLA-B27-позитивных пациентов из Северной Шотландии. Сходные данные приводят G. Vargas-Alarcon и соавт. [37], наблюдавшие 116 мексиканских больных АС. В других работах связь полиморфизма -308G/A с АС не обнаружена [30, 31, 32]. Мы не выявили статистически значимых различий по возрасту начала АС и активности АС по BASDAI между пациентами с носительством генотипа -308GA и генотипа -308GG.

Кроме того, в настоящем исследовании было установлено, что носительство мутантного генотипа 1205TT гена *CRP* в 2,36 раза повышает риск развития АС ($p=0,04$). Мы также оценили роль полиморфизма rs12218 гена *SAI1* в формировании предрасположенности к АС. Исследований, посвященных изучению роли гена *SAI1* в развитии АС, крайне мало [38]. Мы установили, что носительство по крайней мере одного минорного аллеля 12218 С в 2,1 раза увеличивало риск развития АС в нашей когорте пациентов. Эти данные согласуются с результатами последнего исследования, в котором было показано большое значение мутантного аллеля 12218 С в формировании предрасположенности к клиническим вариантам ювенильно идиопатического артрита [39]. Основная часть работ по изучению роли гена *SAI1* сконцентрирована на средиземноморской лихорадке и амилоидозе. Показано, что повышенные уровни САА ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [40].

В настоящем исследовании была изучена связь полиморфизмов трех генов с формированием у пациентов внепозвоночных клинических фенотипов, ассоциированных с АС. Наиболее распространенные внесуставные проявления при АС представлены увеитом, заболеваниями кишечника, поражением сердца, легких, кожи, костей и почек. Мы впервые установили, что у больных АС при наличии клинического фенотипа – энтезита – частота генотипа

GA была ниже, чем у пациентов без энтезита. У носителей генотипа -308GA энтезит развивался в 2,2 раза реже, чем при его отсутствии (ОШ=0,22; $p=0,01$). Наши результаты подтверждают данные авторов, которые показали, что минорный аллель -308A также коррелировал с внеаксиальным клиническим проявлением в виде переднего увеита [41]. В другом исследовании генотип -308GA/AA обнаружен у 14% больных АС и был связан со снижением риска возникновения увеита и меньшей активностью заболевания [33]. В нашей когорте пациентов мы не выявили связи полиморфизма -308G/A с другими внеаксиальными клиническими проявлениями.

Предыдущие исследования показали связь полиморфизмов гена *CRP* с воспалительными изменениями. Так, полиморфизм rs3091244 гена *CRP* был связан с повышенным риском развития АС [18]. В голландском исследовании изучались влияние некоторых полиморфизмов в гене *CRP* на уровень СРБ и их связь с индексом активности BASDAI [42]. Авторы показали, что у больных АС с высокой активностью заболевания часто не наблюдается соответствующего высокого уровня СРБ. Уровни СРБ варьируют в зависимости от генотипа пациента. Носительство различных генетических вариантов может играть определенную роль у некоторых пациентов с низким уровнем СРБ.

В нашем исследовании было установлено, что носительство мутантного генотипа 1205TT в 2,36 раза повышает риск развития АС ($p=0,04$). Высокий риск возникновения АС был обнаружен у носителей генотипа дикого типа CC другого полиморфизма rs3091244 гена *CRP* [18]. Увеличение индекса ASDAS-СРБ было связано с аллелем rs3091244C [43]. При изучении роли полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* в формировании ассоциированных с АС клинических фенотипов мы впервые выявили связь rs1205C/T с наличием периферического артрита у пациентов с АС. Носительство мутантного аллеля 1205T почти в 2 раза повышает риск развития периферического артрита ($p=0,013$). В других работах связь этого аллеля с воспалением оценивается неоднозначно [15, 16]. ASDAS-СРБ в группе артрит (+) был статистически значимо выше, чем в группе артрит (–) ($p<0,001$). Сходные результаты были получены в работе М. К. Aksoy и соавт. [43]. Повышение

ASDAS-СРБ было связано с аллелем С другого полиморфизма rs3091244C/T.

В нашей когорте пациентов мы не обнаружили связи изученного полиморфизма гена *SAAI* с внеаксиальными клиническими проявлениями у пациентов с АС. Вместе с тем в работе Y. Gozde и соавт. [38] было показано, что rs12218 гена *SAAI* статистически значимо чаще представлен у пациентов с АС, осложненным амилоидозом.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило важную роль полиморфизма -308G>A гена *TNF* в формировании предрасположенности к АС. У пациентов была выявлена низкая частота аллеля -308A, и носительство этого аллеля было ассоциировано со снижением предрасположенности к АС в 4,6 раза по сравнению с генотипом GG, что позволяет считать этот аллель к протективным. У носителей генотипа -308GA вероятность развития энтезита была в 2,2 раза ниже, чем у не носителей. Показано, что полиморфизм rs1205C>T гена *CRP* также влияет на восприимчивость к АС. Присутствие мутантного генотипа 1205TT повышает риск развития АС в 2,4 раза, а аллель 1205T в 1,97 раза увеличивает вероятность развития периферического артрита. Также впервые показано участие полиморфизма гена *SAAI* в формировании предрасположенности к АС. Наличие мутантного аллеля 12218 С почти в 1,5 раза увеличивает вероятность развития АС.

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.

Работа выполнена в рамках научной темы, регистрационный № НИОКТР АААА-А19-119021190147-6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):474-476. [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-476 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
2. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241-249. doi: 10.1002/art.1780270301-5
3. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:883-886.
4. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet*. 1973;1(7809):904-907. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3
5. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:675-690.
6. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Revirion D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1849-1852. doi: 10.1002/art.11168
7. Höhler T, Schäper T, Schneider PM, Meyer zum Büschenfelde KH, Märker-Hermann E. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum*. 1998;41(8):1489-1492. doi: 10.1002/1529-0131(199808)41:8<1489::AID-ART20>3.0.CO;2-5
8. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol*. 1999;26:1110-1116.
9. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2015. *Современная ревматология*. 2015;9(4):25-36. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All Russian Public Organization «Association

- of Rheumatology of Russia». *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25-36 (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-25-36
10. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-727. doi: 10.1002/art.24483
 11. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-776. doi: 10.1136/ard.2009.108217
 12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
 13. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet*. 2005;69(Pt 6):623-638. doi: 10.1111/j.1529-8817.2005.00210.x
 14. Ammitzbøll CG, Steffensen R, Bøgsted M, Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al. CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):475. doi: 10.1186/s13075-014-0475-3
 15. Shen J, Arnett DK, Parnell LD, Peacock JM, Lai CQ, Hixson JE, et al. Association of common C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms with baseline plasma CRP levels and fenofibrate response: The GOLDN study. *Diabetes Care*. 2008;31(5):910-915. doi: 10.2337/dc07-1687
 16. Wypasek E, Potaczek D, Undas A. Association of the C-reactive protein gene (CRP) rs1205 C>T polymorphism with aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):23745-23759. doi: 10.3390/ijms161023745
 17. Крылов МЮ, Ананьева ЛП, Гусева ИА, Конева ОА, Старовойтова МН, Самаркина ЕБ, и др. Связь уровней С-реактивного белка сыворотки с клиническими и серологическими фенотипами системной склеродермии и полиморфизмом rs1205 c/t гена С-реактивного белка. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;4(1):17-22. [Krylov MYu, Ananyeva LP, Guseva IA, Koneva OA, Starovoitova MN, Samarkina EB, et al. Association of the C-reactive protein levels with clinical and serological phenotypes of systemic scleroderma and CRP gene rs1205 C/T polymorphism. *RMJ. Medical Review*. 2019;4(1):17-22 (In Russ.)].
 18. Akbal A, Reşorlu H, Gökmen F, Savaş Y, Zateri Ç, Sargin B, et al. The relationship between C-reactive protein rs3091244 polymorphism and ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(1):43-48. doi: 10.1111/1756-185X.12619
 19. Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT. Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(4):335-348. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i4.40
 20. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klör HU, Neeck G. Serum amyloid A – An indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2000;19(4):119-122. doi: 10.1007/s002960050114
 21. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2007;48(2):218-224. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.218
 22. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1484-1490. doi: 10.1002/art.24838
 23. Xie X, Ma YT, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Huang D, et al. Polymorphisms in the SAA1/2 gene are associated with carotid intima media thickness in healthy Han Chinese subjects: The Cardiovascular Risk Survey. *PLoS One*. 2010;5(11):e13997. doi: 10.1371/journal.pone.0013997
 24. Xie X, Ma YT, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Ma X, et al. Association of genetic polymorphisms of serum amyloid protein A1 with plasma high density lipoproteins cholesterol. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(26):1824-1826.
 25. Xie X, Ma YT, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Zheng YY, et al. Polymorphisms in the SAA1 gene are associated with ankle-to-brachial index in Han Chinese healthy subjects. *Blood Press*. 2011;20(4):232-238. doi: 10.3109/08037051.2011.566244
 26. 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
 27. Смирнов АВ, Эрдеc ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175-181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175-181 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
 28. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
 29. Абрамов ДД, Кофиади ИА, Хайтов МР, Сергеев ИВ, Трофимов ДЮ, Гудима ГО, и др. Особенности полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа, в русской популяции. *Российский аллергологический журнал*. 2012;9(6):72-75. [Abramov DD, Kofiadi IA, Khaitov MR, Sergeev IV, Trofimov DY, Gudima GO, et al. Population specific characteristics of genetic polymorphism within immune response genes in Russia. *Russian Journal of Allergology*. 2012;(6):72-75. (In Russ.)].
 30. Lee YH, Song GG. Lack of association of TNF-alpha promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1359-1362. doi: 10.1093/rheumatology/kep260
 31. Bing Li, Wang P, Li H. The association between TNF-alpha promoter polymorphisms and ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(9):983-990. doi: 10.1007/s10067-010-1499-y
 32. Chung WT, Choe JY, Jang WC, Park SM, Ahn YC, Yoon IK, et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor-α promoter region for susceptibility to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis in Korean population. *Rheumatol Int*. 2011;31(9):1167-1175. doi: 10.1007/s00296-010-1434-1
 33. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Tumor necrosis factor-α promoter -308/238 polymorphism association with less severe disease in ankylosing spondylitis is unrelated to serum TNF-α and does not predict TNF inhibitor response. *J Rheumatol*. 2014;41(8):1675-1682. doi: 10.3899/jrheum.131315
 34. Shiau MY, Lo MK, Chang CP, Yang TP, Ho KT, Chang YH. Association of tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis in Taiwan. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):562-563. doi: 10.1136/ard.2006.065888
 35. Manolova I, Ivanova M, Stoilov R, Rashkov R, Stanilova S. Association of single nucleotide polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor-alpha gene with ankylosing spondylitis

- and rheumatoid arthritis. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014;28(6):1108-1114. doi: 10.1080/13102818.2014.972147
36. Hu N, Chen X, Wang S, Yuan G, Wang Q, Shu H, et al. The association of polymorphisms in TNF and ankylosing spondylitis in common population: A meta-analysis. *Eur Spine J.* 2021;30(6):1402-1410. doi: 10.1007/s00586-021-06845-w
 37. Vargas-Alarcón G, Casasola-Vargas J, Rodríguez-Pérez JM, Huerta-Sil G, Pérez-Hernández N, Londoño J, et al. Tumor necrosis factor- α promoter polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthritis. *Hum Immunol.* 2006;67(10):826-832. doi: 10.1016/j.humimm.2006.07.009
 38. Yildirim Cetin G, Ganiyusufoglu E, Solmaz D, Cagatay Y, Yılmaz Oner S, Erer B, et al. The rate and significance of type 1/type 2 serum amyloid A protein gene polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis and amyloidosis. *Amyloid.* 2015;22(3):207-208. doi: 10.3109/13506129.2015.1068751
 39. Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО. Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена SAA1 с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита. *Современная ревматология.* 2021;15(2):23-28. [Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO. Relationship of genetic polymorphism of the acute phase marker of inflammation rs12218 of the SAA1 gene with clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-23-28
 40. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: The National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109(6):726-732. doi: 10.1161/01.CIR.0000115516.54550.B1
 41. El-Shabrawi Y, Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Posch U, Ulrich S, et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor- α promoter region in patients with HLA-B27-associated uveitis: Association with susceptibility and clinical manifestations. *Ophthalmology.* 2006;113(4):695-700. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.004
 42. Claushuis TA, de Vries MK, van der Weijden MA, Visman IM, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):159-165.
 43. Kasapoğlu Aksoy M, Altan L, Görükmez O, Güner A, Ayar K. The relationship between CRP gene polymorphism (rs2794521, rs3091244), ASDAS-CRP and ASDAS-ESR in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2020;30(4):715-720. doi: 10.1080/14397595.2019.1639916

Крылов М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>

Гусева И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Сахарова К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Самаркина Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

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

Коновалова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>