

Современные этиопатогенетические представления об анкилозирующем спондилите

А.С. Голикова¹, В.В. Шалин², И.М. Вашуркина³, Ю.К. Дедкова³, А.В. Потапов³, П.Н. Паркин³, Е.А. Богатырев³, В.С. Малышева³

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

²Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза 440060, Российская Федерация

³Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск 430032, Российская Федерация

Резюме. Анкилозирующий спондилит (АС) или болезнь Бехтерева (ББ) — это аутоиммунное заболевание, относящееся к группе ревматических, поражающее суставы позвоночного столба, крестцово-подвздошное сочленение и прилегающие к ним мягкие ткани, в результате чего могут возникать миалгии, тендиниты и энтезопатии. При прогрессировании и неэффективности лечения заболевание может привести к фиброзу и кальцификации, что приводит к потере гибкости и сращению позвоночника, напоминающего “бамбук”. Основные клинические проявления включают боль в спине и прогрессирующее снижение подвижности суставов позвоночника, а также воспаление тазобедренных и плечевых суставов, периферических суставов и пальцев рук/ног. Кроме того, существуют внесуставные проявления, такие как острый передний увеит и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Как любое аутоиммунное заболевание, оно развивается в результате сложных взаимосвязей между генетическим фоном и факторами окружающей среды. Хотя за последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении ББ, этиология остается до конца неизвестной. На сегодняшний день исследования выявили несколько факторов, тесно связанных с возникновением АС, включая генетику, иммунные реакции, микробные инфекции и влияние эндокринной системы.

Ключевые слова: спондилоартрит, позвоночник, генетика, препараты, гистосовместимость.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Голикова АС, Шалин ВВ, Вашуркина ИМ, Дедкова ЮК, Потапов АВ, Паркин ПН, Богатырев ЕА, Малышева ВС. Современные этиопатогенетические представления об анкилозирующем спондилите. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(3):19-26. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-19-26

Modern aetiopathogenetic ideas on ankylosing spondylitis

A.S. Golikova¹, V.V. Shalin², I.M. Vashurkina³, Yu.K. Dedkova³, A.V. Potapov³, P.N. Parkin³, E.A. Bogatyrev³, V.S. Malysheva³

¹National Research Medical Research Center. V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg 197341, Russian Federation

²Penza Institute for Advanced Training of Doctors - branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, Penza 440060, Russian Federation

³National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk 430032, Russian Federation

Abstract. Ankylosing spondylitis (AS) or Bekhterev's disease (BD) is an autoimmune rheumatic disease affecting spinal column joints, sacroiliac joint and adjacent soft tissues, resulting in myalgia, tendinitis and enthesopathy. With progression and in case of treatment failure, the disease may lead to fibrosis and calcification, resulting in loss of flexibility and bamboo-like spinal fusion. The main clinical manifestations include back pain and progressive decrease in mobility of spinal joints as well as inflammation of the hip and shoulder joints, peripheral joints, and fingers / toes. In addition, there are extra-articular manifestations such as acute anterior uveitis and inflammatory bowel disease (IBD). Like any autoimmune disease, it develops as a result of complex relationships between the genetic background and environmental factors. Although significant progress has been made in the study of BD in recent decades, the aetiology remains completely unknown. To the date, research has identified several factors closely related to the onset of AS, including genetics, immune responses, microbial infections, and endocrine system influence.

Key words: spondyloarthritis, spine, genetics, drugs, histocompatibility.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Golikova AS, Shalin VV, Vashurkina IM, Dedkova YuK, Potapov AV, Parkin PN, Bogatyrev EA, Malysheva VS. Modern aetiopathogenetic ideas on ankylosing spondylitis. *Siberian Medical Review*. 2023;(3):19-26. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-19-26

Введение

Анкилозирующий спондилит или болезнь Бехтерева (ББ) – хроническое прогрессирующее заболевание позвоночника, затрагивающее как тела позвонков, так и апофизарные части, образующие фасеточные суставы. Характеризуется прогрессиру-

ющим патологическим кифозом и сколиозом, наличием тендинитов, тендовагинитов и энтезитов. Прогрессирование связано с пролиферацией костной ткани, в результате чего увеличивается рост синдесмофитов. В конечном итоге это приводит к полному анкилозированию позвоночника и суставов. В последние годы

клиническая медицина достигла большого прогресса в изучении этиопатогенеза данного заболевания. Однако полностью он до сих пор не изучен.

Цель. Изучить и систематизировать известные литературные данные об этиопатогенезе анкилозирующего спондилита.

Были проанализированы научные статьи в следующих базах данных: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, eLIBRARY за период 2017-2022 гг. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «анкилозирующий спондилит», «болезнь Бехтерева», «анкилоз позвоночника», «патогенез спондилита», «ankylosing spondylitis», «bekhterev 's disease», «ankylosis of the spine», «pathogenesis of spondylitis».

Этиопатогенез. Генетические факторы

Исходя из данных, опубликованных в источниках, главными в этиологии анкилозирующего спондилита (АС) признаны генетические факторы. Их корреляция была постоянной темой с момента выявления семейных случаев заболевания [1]. Проведенные исследования показали значительно более высокую конкордантность между монозиготными близнецами (63%), чем между дизиготными близнецами (23%).

Генетические факторы были идентифицированы как патогенные факторы, которые вносят вклад в более чем 90% популяционной дисперсии проявлений АС [2,3]. Одним из наиболее важных является аллель основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I HLA-B27, который был открыт в 1973 году [4]. В дополнение к ассоциации с этиологией ББ, у HLA-B27-позитивных пациентов манифестация заболевания пришлась на более молодой возраст, а также чаще всего диагностировался острый передний увеит, чем у HLA-B27-негативных пациентов [5].

HLA-B27 обладает высокой степенью полиморфизма. К настоящему времени было идентифицировано более 100 подтипов среди различных этнических групп, особенно среди лиц восточноазиатского и кавказского происхождения. Наиболее распространенными подтипами АС являются HLA-B2705 (кавказские популяции), HLA-B2704 (китайские популяции) и HLA-B2702 (средиземноморские популяции) [6,7]. Выяснилось, что два других подтипа, HLA-B2706 и HLA-B2709, не связаны с АС [8,9].

Иммунологические факторы

Кроме того, генетика – это не единственный фактор, влияющий на развитие АС. Заболевание относится к ряду аутоиммунных, наряду с ревматоидным артритом и псориазом, что позволяет считать возможным общую генетическую основу и некоторые иммунологические процессы, имеющие определенную роль в патогенезе ББ. В периферической крови пациентов с АС и здоровых HLA-B27-позитивных людей, уровень Т-клеток, секретирующих фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа и интерферон (ИФН) - гамма, были ниже нормы. CD8+ Т-клетки у пациентов с АС имели тенденцию секретировать больше интерлейкин-10 (ИЛ-10) [11].

Другие факторы

В начале 1973 года была выдвинута гипотеза об этиологической связи между эндокринной системой и АС, поскольку наличие HLA-B27 и ББ различалось в зависимости от пола [14]. При исследовании тестисов, было выявлено снижение резерва тестостерона яичек (Т), повышенный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), инверсия соотношения эстрадиол/тестостерон (Е2:Т) и незначительное повышение уровня эстрадиола (Е2) [15]. Результаты исследований функции яичников также показали различия в половых гормонах у менструирующих и менопаузальных пациенток по сравнению со здоровыми [16]. Уровень эстрадиола у пациенток с активным АС значительно ниже, чем у пациенток с неактивным АС в период менструации. Низкие уровни половых гормонов, особенно дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), также могут способствовать потере костной массы у пациентов с АС [17]. Исследование, с применением низких доз аденокортикотропного гормона (АКТГ) (ЛДСТ), показало, что после низких доз АКТГ прирост кортизола был значительно ниже у пациентов с АС [18]. Субклинический дефицит глюкокортикоидов указывал на нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой связи у пациентов с АС. Судя по вышеизложенным фактам, мы можем судить о вовлечении эндокринной системы в этиологию АС.

HLA комплекс

Известно, что человеческий главный комплекс гистосовместимости (ГКГ), также называемый комплексом HLA, относится к поверхностным белкам, обеспечивающим приобретенный иммунитет.

ГКГ класса I кодирует HLA-A, HLA-B и HLA-C и присутствует во всех ядрах клеток человека и тромбоцитах, представляя эпитопы к Т-клеточным рецепторам на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов [20]. Гетеродимерная подгруппа ГКГ класса I состоит из полиморфной тяжелой цепи. Цепь содержит три домена: альфа1, альфа2 и альфа3, а также бета2-микροглобулина (Б2М). Домен альфа1 нековалентно связывается с не-ГКГ молекулой Б2М, в то время как альфа3 охватывает плазматическую мембрану и взаимодействует с CD8-корцептором Т-клеток [25,26]. Стабильная молекула ГКГ должна быть должным образом упакована и затем свернута в эндоплазматическом ретикулуме клеточной органеллы под руководством белков-шаперонов (кальретикулин и тапасин) [21]. Несмотря на то, что классический ГКГ класса I содержит одну тяжелую цепь, существуют три различные структуры ГКГ-I, включающие гомодимеры HLA-B27 на клеточной поверхности и внутриклеточные и экзосомальные димеры ГКГ I [22]. Эти компоненты могут функционировать в различных патофизиологических процессах, на что мы и обращаем внимание.

HLA-B27

HLA-B27, в основном принадлежащий к поверхностному белку ГМГ-I, кодируемому геном ГКГ на шестой хромосоме, является наиболее значимым в возникновении АС у человека. Он представляет

пептидные антигены Т-клеткам защитного иммунитета человеческого организма и считается значительно связанным с АС и ассоциированными воспалительными заболеваниями. Связь между HLA-B27 и ББ еще не полностью выяснена, хотя и доказано, что необходимо рассмотреть весь внутриклеточный процесс образования HLA-B27. Существует несколько теорий относительно данного механизма, включая гипотезу артритогенного пептида, гипотезу неправильного свертывания, гипотезу молекулярной мимикрии, а также гипотезу гомодимера клеточной поверхности HLA-B27. Рассмотрим некоторые из них.

Гипотеза артритогенного пептида, основанная на роли антигенной пептидной презентации молекул HLA класса I, постулирует, что структурные пептидно-ГКГ-комплексы могут непосредственно инициировать HLA-B27-специфические аутоиммунные ответы [23]. Некоторые микробные пептиды подобны собственным пептидам организма и могут активировать ответ определенных HLA-B27-специфических CD8+ Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты реагируют с этими HLA-B27-пептидными комплексами, приводя к аутореактивности и аутоиммунным заболеваниям [24]. Согласно изученной литературе, можно предположить, что хрящ, особенно протеогликан агрекан, является основной иммунологической мишенью при спондилоартропатиях [25].

Гипотеза молекулярной мимикрии утверждает, что антигенные компоненты инфекционных бактериальных патогенов, частично или перекрестно реагируют с молекулами HLA. Они могут стимулировать CD8+ Т-лимфоциты с последующим ответом на один соответствующий HLA-B27 собственный пептид или пептиды, непосредственно продуцируемые HLA-B27 [33].

Например, *K. pneumoniae* - это выделенный микроорганизм, который может участвовать в патогенезе АС в качестве триггерного фактора [34]. Некоторые компоненты *K. pneumoniae* имеют структурное сходство со специфическими генетическими или соматическими последовательностями у человека и проявляют молекулярную мимикрию. Аналогичным образом, молекулярное моделирование показало, что додекамер, полученный из HLA-B27, естественный лиганд, ассоциированный с поражением подтипов В27, поразительно гомологичен белковым последовательностям артритогенных бактерий, в частности *Chlamydia trachomatis* [26]. Пул Д, секретлируемый пуллуланазой, может перекрестно реагировать с HLA-B27 и миозином, в то время как компоненты пула А могут перекрестно реагировать с коллагенами I, III и IV типов, доказывая обоснованность гипотезы молекулярной мимикрии [27]. Эти перекрестные реакции приводят к образованию большого количества антибактериальных антител, которые связываются с молекулами HLA на иммуноцитах, хондроцитах и фибробластах, а также запускают каскад воспалительных реакций с образованием большого количества цитокинов, белков комплемента, протеиназ и тому подобного [28]. Эти последовательные реакции приводят к возникно-

ванию артрита и внесуставных или даже системных симптомов и признаков АС.

Нам известно, что зрелый комплекс HLA-B27 представляет собой четвертичную структуру с тремя важными компонентами. Правильная сборка HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме имеет важное значение для его функционирования. После синтеза в виде свободных тяжелых цепей HLA-B27 нековалентно связывается и сворачивается с В2М и антигенным пептидом, а затем транспортируется на поверхность клетки в виде тримолекулярного комплекса [29]. Тем не менее, HLA-B27 проявляет предрасположенность к неправильному сворачиванию и созданию димеров и даже мультимеров. Эти характерные изменения могут возникнуть в его структуре, которая включает цистеин (Ц) в участках 67 (Ц67), 101 (Ц101), 164 (Ц164) и 325 (Ц325) [30]. Без правильного сворачивания HLA-B27 будет продуцироваться и передаваться на поверхность клетки просто как гомодимеры, состоящие из тяжелых цепей.

Кроме того, было обнаружено, что связанные с болезнью структуры HLA-B27, включая HLA-B2705, HLA-B2704 и HLA-B2702, демонстрируют относительно более низкую скорость сворачивания по сравнению с таковыми у HLA-B2706 и HLA-B2709, которые обычно не считаются связанными с АС [31]. Из-за остатка цистеина С67 и других причин HLA-B27 имеет тенденцию сворачиваться медленнее, чем другие аллели HLA, и без надлежащего сворачивания, эти дефектные белки HLA-B27 постоянно собираются в эндоплазматическую сеть (ЭПС) [32]. Неправильно свернутые белки HLA-B27 накапливаются в ЭПС и активируют аутофагию и интерлейкины -23/-17 [33]. Кроме того, эти неправильно свернутые молекулы могут вмешиваться в функцию ЭПС, приводя к стрессу и даже вызывая провоспалительный белковый ответ эндоплазматического ретикулума (ПБОЭПР), который дополнительно активирует путь ИЛ-23/ИЛ-17 [34]. Из этого мы делаем вывод, что нарушается функционирование HLA-B27.

Однако существуют также конфликты относительно того, происходит ли HLA-B27-активированный ПБОЭПР у пациентов с АС. Повышенная продукция ИЛ-23 без значительной индукции ПБОЭПР происходит в макрофагах при ББ [35]. Связанные с болезнью полиморфизмы локуса HLA-B27 не изменяют интенсивности стресса, что также не доказано в других исследованиях [36]. Неправильное сворачивание HLA-B27 приводит к аутофагии и запускает путь ИЛ-23/ИЛ-17 вместо ПБОЭПР.

Оказалось, что тяжелые цепи HLA-B27 имеют тенденцию образовывать гомодимеры без В2М через дисульфидные связи цистеина при Ц67 [37]. Димерные комплексы HLA-B27, в основном обнаруживаемые в кишечнике и синовиальной оболочке суставов пациентов, вносят свой вклад в генез АС и некоторых других СПА. Эти димеры HLA-B27 могут возникать на антигенпрезентирующих клетках, стимулируя таким образом рецептор ИЛ-23 + Т-лимфоциты к продуцированию ИЛ-17 [38].

Была вынесена гипотеза образования гомодимера HLA-B27 на клеточной поверхности. Она предполагает, что димеры HLA-B27 могут способствовать развитию АС. Гомодимеры HLA-B27 были связаны с рецепторами, экспрессируемыми на нормальных киллерных (NK) иммунocyтах, миеломоноцитах и лимфоцитах. Связывание осуществляется через иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (КК) и лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецепторы (ЛИР), связанные с аутоиммунными нарушениями [39]. Домены трех иммуноглобулинов и рецептор длинного цитоплазматического хвоста 2 (РДЦХ 2), экспрессируемый некоторыми иммунными клетками, включая NK-клетки и T17-клетки, могут распознавать гомодимеры клеточной поверхности HLA-B27 лучше, чем у классических гетеротримеров HLA-B27 [40]. Поэтому было обнаружено, что связывание РДЦХ 2с гомодимерами HLA-B27 стимулирует выживаемость и дифференцировку РДЦХ 2+CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с СПА. [41]. По сравнению с РДЦХ 2-лимфоцитами эти Т-клетки значительно увеличивают выработку цитокинов, в том числе ИЛ-17 [42].

Аллели ГКГ, не относящиеся к HLA-B27

Помимо основного иммуногенетического маркера, с патогенезом АС также были связаны другие аллели ГКГ, не относящиеся к HLA-B27 и включающие другие локусы МНС-I или II. Данные гены, вместе с HLA-B40, HLA-B60, HLA-A, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DPB1 и другими, функционируют через взаимодействие с ЛИР и РДЦХ 2, экспрессируемыми на NK-клетках и некоторых лимфоцитах, либо участвуют в презентации антигена в других воспалительных процессах.

Было доказано, что HLA-G продуцирует гомодимеры в эндосомах клеточных органелл через полностью свернутую B2M-родственную форму [43]. Гены, не относящиеся к HLA-B27, могут действовать независимо или через неустойчивые связи с HLA-B27. Кроме того, HLA-A0201 связан с ББ тем, что он не зависит от HLA-B27 для HLA-B27-позитивных или HLA-B27-негативных пациентов [44]. Механизмы, с помощью которых эти не-HLA-B27 гены ГКГ влияют на болезнь Бехтерева, остаются неизвестными.

Аминопептидазы

Перейдем к рассмотрению аминопептидаз и оценим их влияние на развитие АС. Известно, что три ранее идентифицированные аминопептидазы были признаны генетически связанными с патогенезом ББ, включая АПЭР1 (кодирующую аминопептидазу 1 эндоплазматического ретикулума), АПЭР2 и ПАП (кодирующую чувствительную к пуромицину аминопептидазу) [56,60]. Межаллельные взаимодействия между HLA-B27 и АПЭР1 и последующая аномальная презентация пептидов, вероятно, имеют отношение к прогрессированию АС. Вариации АПЭР1 и АПЭР2 могут снижать скорость образования HLA-B27, влияя на количество доступного соответствующего пептида, тем самым увеличивая стресс [46].

Как АПЭР1, так и АПЭР2 участвуют в обрезке пептидов в ЭПС до девяти аминокислот для презент-

тации антигена молекулами HLA-I [47]. В дополнение к обработке и презентации антигенов, АПЭР1 все еще может обрезать несколько цитокиновых рецепторов на поверхности клеток, таких как ИЛ-1R2, ФНО1 и ИЛ-6Ra, тем самым снижая их способность передавать сигналы клеткам. АПЭР1 связан с HLA-B27 и HLA-B40+, в то время как АПЭР2 связан с HLA-B27+ и HLA-B27- [64]. Следует отметить, что АПЭР1 также участвует в развитии ювенильного идиопатического артрита, псориаза и болезни Бехтерева, в то время как АПЭР2 связан с болезнью Крона и псориазом, а также хориоретинопатией птичьего полета [48].

Путь ИЛ-23/ИЛ-17

Мы знаем, что среди других воспалительных цитокинов дифференцировка клеток T17 у человека может быть вызвана именно ИЛ-23, ФНО-бета и ИЛ-1бета. Дифференцированные иммунocyты дополнительно генерируют ИЛ-17А, ИЛ-17Ф, ИЛ-22, ИЛ-26 и ССЛ20 [49]. Дисфункция пути ИЛ-23/ИЛ-17 была выявлена при многих заболеваниях, связанных с иммунологическими процедурами человека, включая псориаз, ревматоидный артрит и другие спондилоартропатии. Значимым фактором является то, что ИЛ-17 и ИЛ-23 действуют как основные цитокины для спондилоартропатий и псориазического артрита. Кроме того, исследования показали более высокие уровни ИЛ-23 и ИЛ-17 в сыворотке крови и наличие клеток ИЛ-17+ в фасеточных суставах у пациентов с АС.

Стоит обратить внимание, что общее самочувствие пациентов с АС может быть улучшено путем блокирования пути ИЛ-23/ИЛ-17. При АС дифференцированные Т-лимфоциты могут генерировать ИЛ-17, а затем запускать активацию остеокластов, подавляя тем самым регенерацию костной ткани. Стало ясно, что лимфоциты могут вырабатывать ИЛ-22 при воздействии ИЛ-23 для стимуляции остеопролиферации [50].

Активация и дифференцировка лимфоцитов

Перейдем к другим важным генетическим факторам, не связанным с ГКГ. Ими являются гены, модулирующие активацию и дифференцировку CD4+ или CD8+ Т-лимфоцитов. Фактор транскрипции 3 относится к семейству факторов транскрипции, имеющих решающее значение для регуляции экспрессии генов, что может стимулировать дифференцировку Т-клеток в CD8+ Т-лимфоциты в тимопоэзе. Полиморфизмы были связаны со многими человеческими иммунными заболеваниями или воспалительными процессами, включая системную красную волчанку, псориазический артрит, и болезнь Бехтерева, являющейся основной в нашей статье. Определенные аллели стимулируют экспрессию эомезодермина и выступают фактором транскрипции, связанным с дифференцировкой CD8. Получается, что полиморфизм молекул, участвующих в активации или подавлении лимфоцитов, таких как запрограммированная гибель клеток 1 (ЗГК1), кодирующая PD-1, или антиген Т-лимфоцитов 4 (АТЛ-4), кодирующий АТЛ-4, влияет непосредственно на возникновение ББ [51].

Клетки иммунной системы и цитокины

Не везде была указана роль иммунной системы и цитокинов в развитии данного заболевания. Широко известно, что болезнь Бехтерева является одним из видов серонегативного спондилита, который обычно связан с хроническим воспалением. В него включают дендритные клетки, макрофаги, NK-клетки и адаптивные иммунные клетки. Они продуцируют различные цитокины, которые играют решающую роль в патогенезе. Дендритные клетки человека, расположенные в различных органах, делятся на CD1c-положительные (обычные DC1) или CD141-положительные (обычные DC2). Другая группа дендритных клеток, называемых плазмацитоидными дендритными клетками (ПЦДК), продуцирует CD56+, HLA-DR, производный антиген дендритных клеток 2 (АДК-2), Toll-подобный рецептор 7 (TLR7), CD123 и TLR9. Она может быть отдифференцирована от других дендритных клеток человека, моноцитов и обычных NK из-за отсутствия экспрессии CD14 и CD11c.

В дополнение к их участию в формировании врожденного и приобретенного иммунитета, можно указать данные о роли клетки в В-клеточно-опосредованном гуморальном иммунитете. Исследования показали повышенную продукцию ИЛ-1В и ИЛ-6 у пациентов с болезнью Бехтерева, поскольку уменьшение количества циркулирующих CD1c+ DC увеличивает количество мононуклеарных клеток CD14-CD16+. Что опосредованно активирует экспрессию рецептора 6 хемокина СС (CCR6). Эти процессы запускают иммунный ответ Т17 и продукцию ИЛ-17, которые участвуют в аутоиммунных и воспалительных реакциях. В то же время, CD1c-позитивные дендритные клетки могут стимулировать Т1-и Т2-реакции. Однако неясно, действуют ли клетки Тх1 и Тх7 синергически во время воспалительного процесса. Некоторые ученые считают, что клетки Тх17 участвуют в острой фазе воспаления, в то время как клетки Тх1 функционируют на поздней воспалительной реакции [52].

Проведем обзор корреляции количества макрофагов от тяжести заболевания. Больше количество CD68-позитивных макрофагов или остеокластов локализуется в крестцово-подвздошном сочленении. Основную роль играют CD163+ макрофаги. Следует отметить, что количество макрофагов уменьшается после медикаментозной терапии. В клинике же экспрессия ИЛ-23 была значительно повышена в тканях синовиальной оболочки и сыворотке крови. Повышенные уровни ИЛ-8 и СДФ-1 у пациентов с АС повышают экспрессию ингибирующих рецепторы NK-клеток молекулы клеточной адгезии карциноэмбрионального антигена (МКАКЭА1), тем самым снижая активность NK-клеток. NK-клетки, в свою очередь, распознают молекулы HLA-B27 через NK-ингибирующий рецептор KIR3DL1. Таким образом, эти два типа клеток играют важную роль в экспрессии хемокинов и развитии АС [53].

Мононуклеарные клетки в периферическом кровообращении при АС и HLA-B27-позитивных нор-

мальных когортах показали повышенный уровень ИЛ4+CD8+ Т-клеток. В сравнении выступали клетки в HLA-B27-негативных контрольных когортах, сопровождающиеся увеличением доли ИЛ-4+ к ИФН-гамма+ клеткам. HLA-B27 Т-клетки могут реагировать на собственные антигены и антигены, связанные с артритом, что приводит к аутоиммунному воспалению [54]. Исследователи обнаружили, что CD8+ Т-клетки могут реагировать на пептиды LMP2 236-244 и VIP1R 400-408 для людей с HLA-B2705 и HLA-B2709 с помощью этого патогенетического механизма. CD8+ Т-клетки могут вызывать прямой лизис клеток-мишеней CTLs через секрецию перфорина/гранзима. Эти клетки также участвуют в генерации продуктов воспаления, включая ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-17, для поддержания хронических иммунных реакций [55].

Выяснено, что участие В-клеток кардинально отличается от Т-клеток. Повышенное количество плазматических клеток и плазменных бластов было обнаружено в кровеносной системе и крупных суставах. Основываясь на современных знаниях, мы можем предполагать, что В-клетки функционируют как эффекторы. Во-первых, В-лимфоциты имеют возможность дифференцироваться в плазматические клетки, которые секретируют антитела и влияют на иммунные реакции, даже активируя остеокластогенез. Во-вторых, В-лимфоциты продуцируют цитокины, такие как ИЛ-6 и активатор рецептора лиганда ядерного фактора капта-В (RANKL), которые стимулируют образование плазматических клеток и генез остеокластов отдельно. Кроме того, В-лимфоциты могут представлять антигены, которые в дальнейшем служат ко-стимуляторами при соответствующей активации Т-лимфоцитов. И последнее, но не менее важное: В-лимфоциты помогают в формировании эктопической лимфоидной ткани, подобной зародышевому центру, для генерации плазматических клеток [56,57].

Выводы

В статье были проанализированы основные этиопатогенетические факторы, влияющие на возникновение и развитие АС. Изучив современную литературу по данной теме, мы выяснили, что нельзя выделить лишь один из них. В формировании заболевания участвуют генетические, иммунологические факторы и другие. Судя по исследованию гормональной регуляции, мы выдвигаем гипотезы о вовлечении эндокринной системы в этиологию АС.

В патогенезе же большое внимание уделяется трем подгруппам в семействе генов ГКГ: классу I, II и III, а также гипотезам артритагенного пептида, неправильного свертывания, молекулярной мимикрии и гомодимера клеточной поверхности HLA-B27. Судя по последней, было обнаружено, что связывание РДЦХ 2с гомодимерами HLA-B27 стимулирует выживаемость и дифференцировку РДЦХ 2+CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с СПА. По сравнению с РДЦХ 2-лимфоцитами эти Т-клетки значительно увеличивают выработку цитокинов, в том числе ИЛ-17. Но механизмы, с помощью которых не-HLA-B27 гены ГКГ влияют

на болезнь Бехтерева, остаются неизвестными. Получается, что полиморфизм молекул, участвующих в активации или подавлении лимфоцитов, таких как запрограммированная гибель клеток 1 (ЗГК1), кодирующая PD-1, или антиген Т-лимфоцитов 4 (АТЛ-4), кодирующий АТЛ-4, влияет непосредственно на возникновение ББ.

Литература / References

1. Águeda AF, Monti S, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dasgupta B. Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open*. 2019 5:e001020. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001020
2. Zhang L, Zhang Y, Chen J, Huang X, Fang G, Yang L, Duan Y, Wang J. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2018;(117):49–54. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.020
3. Faham M, Carlton V, Moorhead M, JZheng J, Klinger M, Pepin F, Asbury T, Vignali M, Emerson R, Robins H, Ireland J, Baechler-Gillespie E, Inman R. Discovery of T cell receptor beta motifs specific to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis by deep repertoire sequence analysis. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;(69):774–784. DOI: 10.1002/art.40028
4. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al.. Ixekizumab, an Interleukin-17A Antagonist in the Treatment of Ankylosing Spondylitis or Radiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Previously Untreated With Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (COAST-V): 16 Week Results of a Phase 3 Randomised, Double-Blind, Active-Controlled and Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018; 392(10163):2441–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9
5. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, Xu W. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (review). *Molecular Medicine Reports*. 2017;(15):1943–1951. DOI: 10.3892/mmr.2017.6248
6. Dulic S, Vasarhelyi Z, Bajnok A, Szalay B, Toldi G, Kovacs L, Balog A. The Impact of Anti-TNF Therapy on CD4+ and CD8+ Cell Subsets in Ankylosing Spondylitis. *Pathobiology*. 2018. 85(3):201–10. DOI: 10.1159/000484250
7. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis—recent advances and future directions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;(13):359–367. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.56
8. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;(12):81–91. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.133
9. Ellinghaus D. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nature Genetics*. 2016;(48):510–518. DOI: 10.1038/ng.3528
10. Wei JC, Chen HH, Hsieh TY, Lan HH, Tseng JC, Liu CH, Chen YC, Tsai WC, Wu H H, Chou CT. Clinical Practice Recommendations for the Use of Imaging in the Diagnosis and Management of Axial Spondyloarthritis in Taiwan. *International Journal Rheumatologic Disease*. 2020; 23(1):24–36. DOI: 10.1111/1756-185X.13679
11. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *The Journal of Rheumatology*. 2017;(27): 198–209. DOI: 10.1080/14397595.2016.1206174
12. Granja JM, Corces MR, Pierce SE, Bagdatli ST, Choudhry H, Chang HY. Author Correction: ArchR is a Scalable Software Package for Integrative Single-Cell Chromatin Accessibility Analysis. *Nat Genet*. 2021;(53):6–935. DOI: 10.1038/s41588-021-00850-x
13. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, Safarzadeh E, Rezaeiemanesh A, Salimi R, Baradaran B, Babaloo Z. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: new insights and updates. *Immunology Letters*. 2018;(196):52–62. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.014
14. Wang X, He Y, Zhang Q, Ren X, Zhang Z. Direct Comparative Analyses of 10X Genomics Chromium and Smart-Seq2. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2021. (19):253–66. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.02.005
15. Rezaeiemanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, Aghaei H, Pakdel F, Fatahi Y, Soleimanifar N, Zavvar M, Nicknam M. Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018; (100):198–204. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.108
16. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial Spondyloarthritis: Concept, Construct, Classification and Implications for Therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021; (17):2–109. DOI: 10.1038/s41584-020-00552-4
17. Shi H, Chen L, Ridley A, Zaarour N, Brough I, Caucci C. GM-CSF Primes Proinflammatory Monocyte Responses in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*. 2020; (11):1520. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01520
18. Trop-Steinberg S, Azar Y. AP-1 Expression and its Clinical Relevance in Immune Disorders and Cancer. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017; (353):5–474. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.01.019
19. Li H, Chen Y, Zhang J, Lin Y, Yang Z, Tan J, et al.. Identification of the Internal Ribosome Entry Sites in the 5'–Untranslated Region of the C-Fos Gene. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021; (47):4–1. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4889
20. Hoover AR, Liu K, Devette CI, Krawic JR, Chen WR. ScRNA-Seq Reveals Tumor Microenvironment Remodeling Induced by Local Intervention-Based Immunotherapy. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.02.323006
21. Quaden DH, de Winter LM, Somers V. Detection of novel diagnostic antibodies in ankylosing spondylitis:

- an overview. *Autoimmunity Reviews*. 2016;(15):820–832. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.06.001
22. American College of Rheumatology Releases New Ankylosing Spondylitis & Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Treatment Recommendations; 2015. Available from: <https://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ID/679> Accessed September 4, 2019.
 23. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. 2018. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(6):vi4-vi9. DOI: 10.1093/rheumatology/key001
 24. Han R, Xia Q, Xu S, Fan D, Pan F. Interleukin-23 receptor polymorphism (rs10889677 A/C) in ankylosing spondylitis: meta-analysis in Caucasian and Asian populations. *Clinica Chimica Acta*. 2018; (477): 53–59.
 25. Zhang L, Zhang YJ, Chen J, Huang XL, Fang GS, Yang LJ, Duan Y, Wang J. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2018; (117):49–54.
 26. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018; (670):15–21.
 27. Lim Kam Sian TCC, Indumathy S, Halim H, Greule A, Cryle MJ, Bowness P, Rossjohn J, Gras S, Purcell AW, Schittenhelm RB. Allelic association with ankylosing spondylitis fails to correlate with human leukocyte antigen B27 homodimer formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2019; (294):20185–20195.
 28. Cortes A, Gladman D, Raychaudhuri S, Cui J, Wheeler L, Brown MA. Imputation-based analysis of MICA alleles in the susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018; (77): 1691–1692.
 29. Tang Y, Yang P, Wang F, Xu H, Zong SY. Association of polymorphisms in ERAP1 and risk of ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Gene*. 2018; (646):8–11.
 30. Ruan WF, Xie JT, Jin Q, Wang WD, Ping AS. The diagnostic and prognostic role of interleukin 12B and interleukin 6R gene polymorphism in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018; (24):18–24.
 31. Zhai Z, Wang Z, Wang L, Chen S, Ren H, Wang D. Relationship between inducible NOS single-nucleotide polymorphisms and hypertension in Han Chinese. *Herz*. 2018; (43):461–465.
 32. Aita A, Basso D, Ramonda R, Moz S, Lorenzin M, Navaglia F, Zambon CF, Padoan A, Plebani M, Punzi L. Genetics in TNF-TNFR pathway: A complex network causing spondyloarthritis and conditioning response to anti-TNF α therapy. 2018. *PLoS One* 13.
 33. Park JS, Hong JY, Park YS, Han K, Suh SW. Trends in the prevalence and incidence of ankylosing spondylitis in South Korea, 2010–2015 and estimated differences according to income status. *Scientific Reports*. 2018; (8):7694.
 34. Zhang H, Wan W, Liu J, Dai S, Zou Y, Qian Q, Ding Y, Xu X, Ji H, He H, Zhu Q, Yang C, Ye S, Jiang L, Tang J, Tong Q, He D, Zhao D, Li Y, Ma Y, Zhou J, Mei Z, Chen X, Yuan Z, Zhang J, Wang X, Yang Y, Jin L, Gao Y, Zhou X, Reveille JD, Zou H, Wang J. Smoking quantity determines disease activity and function in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*. 2018; (37):1605–1616.
 35. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, Qiu G, Cao X, Weng X. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research*. 2019; (7):22.
 36. Reveille JD, Zhou X, Lee M, Weisman MH, Yi L, Gensler LS, Zou H, Ward MM, Ishimori ML, Learch TJ, He D, Rahbar MH, Wang J, Brown MA. HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; (78):66–73.
 37. Lim Kam Sian TCC, Indumathy S, Halim H, Greule A, Cryle MJ, Bowness P, Rossjohn J, Gras S, Purcell AW, Schittenhelm RB. Allelic association with ankylosing spondylitis fails to correlate with human leukocyte antigen B27 homodimer formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2019; (294):20185–20195.
 38. Sahlberg AS, Ruuska M, Colbert RA, Granfors K, Penttinen MA. Altered PKR signalling and C/EBP β expression is associated with HLA-B27 expression in monocytic cells. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2019; (75):184–192.
 39. Liu J, Pu W, Li Y, Ma Y, Zhu Q, Wan W, Yang C, Wang X, Chen X, Zhou X, Reveille JD, Jin L, Zou H, Wang J. Genetic association of non-MHC region with ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; (78):852–853.
 40. Yuan Y, Ma Y, Zhang X, Han R, Hu X, Yang J, Wang M, Guan SY, Pan G, Xu SQ, Jiang S, Pan F. Genetic polymorphisms of G protein-coupled receptor 65 gene are associated with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population: a case-control study. *Human Immunology*. 2019; (80):146–150.
 41. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, Karstens L, Diamond S, Martin TM, Li Z, Marshall MS, Spector TD, Cao KA, Rosenbaum JT, Brown MA. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis and Rheumatology*. 2019; (71):1642–1650.
 42. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2019; (33):101495.
 43. Cuthbert RJ, Watad A, Evangelos M, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Loughenbury P, Almas K, Millner P, Davison A, Marzo-Ortega H, Newton D, Bridgewood C, McGonagle D. Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; (78):1559–1565.
 44. Nikiphorou E, Ramiro S, Sepriano A, Ruysse-Witrand A, Landewé RBM, van der Heijde D. Do smoking and socioeconomic factors influence Imaging Outcomes in Axial Spondyloarthritis? Five-Year Data From the DESIR Cohort. *Arthritis and Rheumatology*. 2020; (72):1855–1862.
 45. Sharif K, Bridgewood C, Dubash S, McGonagle D. Intestinal and enthesitis innate immunity in early axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):iv67–iv78.

46. Gracey E, Yao Y, Qiayum Z, Lim M, Tang M, Inman RD. Altered cytotoxicity profile of CD8+ T cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020; (72):428–434.

47. Jah N, Jobart-Malfait A, Emroza K, Noteuil A, Chiocchia G, Breban M, André C. HLA-B27 Subtypes Predisposing to Ankylosing Spondylitis Accumulate in an Endoplasmic Reticulum-Derived Compartment Apart From the Peptide-Loading Complex. *Arthritis and Rheumatology*. 2020; (72):1534–1546.

48. Huang XF, Li Z, De Guzman E, Robinson P, Gensler L, Ward MM, Rahbar MH, Lee M, Weisman M, Macfarlane G, Jones G, Klinberg E, Forsblad-d'Elia H, McCluskey P, Wakefield D, Coombes J, Fiatarone Singh M, Mavros Y, Vlahovich N, Hughes D, Marzo-Ortega H, Van der Horste-Bruinsma I, Rosenbaum J, Breban M, Jin Z, Leo P, Reveille J, Wordsworth P, Brown M. Genomewide association study of acute anterior uveitis identifies new susceptibility loci. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2020; (61):3.

49. Yin J, Stemes PR, Wang M, Song J, Morrison M, Li T, Zhou L, Wu X, He F, Zhu J, Brown MA, Xu H. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially crossreactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; (79):132–140.

50. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial Spondyloarthritis: New Advances in Diagnosis and Management. *BMJ*. 2021. (4):372. DOI: 10.1136/bmj.m4447

51. Rezaeiemanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, Aghaei H, Pakdel FD, Fatahi Y. Immune Cells Involved in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018; (100):198–204. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.108

52. Yu H, Wu H, Zheng F, Zhu C, Yin L, Dai W, Liu D, Tang D, Hong X, Dai Y. Gene-Regulatory Network Analysis of Ankylosing Spondylitis With a Single-Cell Chromatin Accessible as Say. *Scientific Reports*. 2020; (10):1–19411. DOI: 10.1038/s41598-020-76574-5

53. Watad A, Bridgewood C, McGonagle DG. Response to: ‘Correspondence to ‘Normal Human Enthesis Harbours Conventional CD4+ and CD8+ T Cells With Regulatory Features and Inducible IL-17A and TNF Expression’ by Wang and Ma. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022; 81 (12):e 255. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219047

54. Gracey E, Yao Y, Qiayum Z, Lim M, Tang M, Inman RD. Altered Cytotoxicity Profile of CD8+ T Cells in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatology*. 2020; (72):3–428. DOI: 10.1002/art.41129

55. Nakamura A, Borojoni SF, Haroon N. Aberrant Antigen Processing and Presentation: Key Pathogenic Factors Leading to Immune Activation in Ankylosing Spondylitis. *Seminars Immunopathology*. 2021; (43):2–245. DOI: 10.1007/s00281-020-00833-w

56. Xie Y, Yang KH, Lyu Q, Zheng Y, Huang CB, Li ZB. Practice Guideline for Patients With Ankylosing Spondylitis/Spondyloarthritis. *Chinese Journal of Internal Medicine*. 2020; (59):7–511. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200505-00448

57. Ranzoni AM, Tangherloni A, Berest I, Riva SG, Myers B, Strzelecka PM. Integrative Single-Cell RNA-Seq and ATAC-Seq Analysis of Human Developmental Hematopoiesis. *Cell Stem Cell*. 2021; (28):3–472. DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.015

Сведения об авторах

Голикова Анна Сергеевна, клинический ординатор Национального исследовательского медицинского центра им. В.А. Алмазова Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, тел.: +79061617808; e-mail: anitka19980811@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7016-5319>

Шалин Владислав Витальевич, клинический ординатор Пензенского института усовершенствования врачей – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8а, тел.: +79176984935; e-mail: vladshalin190@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Вашуркина Ирина Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79093286813; e-mail: impolyakova@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0434-9210>

Дедкова Юлия Константиновна, студентка 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79022347110, e-mail: jul.burm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-4830>

Потапов Артем Владимирович, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79961184247, e-mail: potapov.artiom.99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4803-4181>

Паркин Павел Николаевич, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79176907426, e-mail: parkin.p2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2654-0860>

Богатырев Евгений Александрович, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79176907426, e-mail: bogatirev1999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0860-5907>

Малышева Влада Сергеевна, студентка 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: +79271777315, e-mail: vmalysheva99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4143-2606>

Author information

Anna A. Golikova, clinical resident of the National Research Medical Research Center. V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia; address: Russian Federation; Address: 2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +79061617808, e-mail: anitka19980811@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7016-5319>

Vladislav V. Shalin, clinical resident of the Penza Institute for Postgraduate Medical Education - a branch of the state budgetary educational institution of additional professional education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of Russia; Address: 8a Stasova str., Penza, Russian Federation 440060; Phone: +79176984935, e-mail: vladshalin190@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Irina M. Vashurkina, Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarava; Phone: +79093286813, e-mail: impolyakova@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0434-9210>

Yulia K. Dedkova, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79022347110, e-mail: jul.burm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-4830>

Artem V. Potapov, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79961184247, e-mail: potapov.artiom.99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4803-4181>

Pavel N. Parkin, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79969605151, e-mail: parkin.p2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2654-0860>

Evgeniy A. Bogatirev, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79176907426, e-mail: bogatirev1999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0860-5907>

Vlada S. Malysheva, 6th-year student of the Medical Institute of the Ogarava National Research Mordovian State University; Address: 26 Ulyanova str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: +79271777315, e-mail: vmalysheva99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4143-2606>

Дата поступления: 14.02.2022

Дата рецензирования: 02.05.2023

Принято к публикации: 25.05.2023

Received 14 February 2022

Revision Received 02 May 2023

Accepted 25 May 2023