

# Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах

Е.А. Василенко<sup>1</sup>, академик РАН В.И. Мазуров<sup>1</sup>, д.м.н. И.З. Гайдукова<sup>1</sup>, А.М. Дадалова<sup>1</sup>,  
к.м.н. М.А. Королев<sup>2</sup>, Е.К. Гайдукова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** критическое значение интерлейкина (ИЛ) 17 в патогенезе спондилоартритов (SpA) привело к появлению новых генно-инженерных биологических препаратов, ингибирующих ИЛ-17, при этом не исключено, что ИЛ-17 может иметь определенное значение в модификации риска сердечно-сосудистых заболеваний при SpA.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь сердечно-сосудистых рисков, оцененных посредством расчета шкал кардиоваскулярного риска: индекса систематической оценки коронарного риска (Systematic COronary Risk Evaluation — SCORE), модифицированного алгоритма оценки сердечно-сосудистого риска (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm — QRISK3) и шкалы оценки сердечно-сосудистого риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score — RRS) у пациентов с аксиальными спондилоартритами (аксSpA), с полиморфизмами генов, ответственных за синтез ИЛ-17.

**Материал и методы:** обследовали 48 пациентов с достоверным аксSpA, отвечающих критериям ASAS (2009), в т. ч. имеющих внескелетные поражения (псориаз), в возрасте от 25 до 69 лет (мужчин — 74,6%). Оценили сердечно-сосудистые риски с помощью шкал QRISK3, SCORE и RRS. Провели генетическое типирование включенных пациентов по ИЛ17A-197 AG, ИЛ17-F7 His/Arg, ИЛ17F-11139 CG, определили концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ).

**Результаты исследования:** при проведении факторного анализа были выявлены корреляционные взаимосвязи между рисками возникновения значимых сердечно-сосудистых событий, уровнем СРБ и носительством различных аллелей ИЛ-17A и ИЛ-17F. Наибольшая мощность и прямая взаимосвязь с повышением риска возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий достигнута у лиц, гомозиготных по аллели AA ИЛ-17A и гетерозиготных по CG ИЛ-17F. Обратная взаимосвязь была выявлена при наличии гомозиготных по аллелями GG ИЛ-17A и ИЛ-17F. В ходе работы получены данные о наличии прямой взаимосвязи между увеличением сердечно-сосудистого риска и уровнем СРБ.

**Заключение:** повышение сердечно-сосудистого риска при аксSpA может быть взаимосвязано с генетически детерминированной измененной секрецией подтипов ИЛ-17, что в перспективе может определить обоснованность применения блокады ИЛ-17 у лиц с аксSpA, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, аксиальные спондилоартриты, псориатический артрит, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, QRISK, шкала рисков Рейнольдса, интерлейкин-17.

**Для цитирования:** Василенко Е.А., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах. РМЖ. 2020;11:39–42.

## ABSTRACT

Interleukin-17 effect on the pathogenesis and risks of cardiovascular diseases in spondylarthritis

E.A. Vasilenko<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>1</sup>, I.Z. Gaidukova<sup>1</sup>, A.M. Dadalova<sup>1</sup>, M.A. Korolev<sup>2</sup>, E.K. Gaidukova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (NIKEL), the branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk

<sup>3</sup>Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint-Petersburg

**Background:** the critical value of the IL-17 for the pathogenesis of spondyloarthritis (SpA) led to the emergence of new genetic engineering biological drugs that inhibit IL-17. At the same time, it is possible that IL-17 may have a certain value in modifying the risk of cardiovascular diseases in SpA.

**Aim:** to study the association of cardiovascular risks in patients with axial spondylitis (axial SpA) and genetic polymorphism responsible for IL-17 synthesis, assessed by various scales: Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm (QRISK3), Reynolds Risk Score (RRS).

**Patients and Methods:** 48 patients aged 25 to 69 years (74.6% men) were examined with confirmed axial SpA who met the ASAS (2009) criteria, including those with extra-skeletal lesions (psoriasis). Cardiovascular risks were assessed using the QRISK3, SCORE, and RRS scales. Genetic typing was performed according to IL17A-197 AG, IL17-F7 His/Arg, IL17F-11139 CG, and the concentration of highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) was determined.

**Results:** factor analysis revealed correlations between the risk of significant cardiovascular events, CRP level, and the carrier of various IL-17A and IL-17F alleles. The highest capacity and direct association with an increased risk of fatal cardiovascular outcomes was achieved in individuals homozygous for the AA IL-17A allele and heterozygous for the CG IL-17F allele. An inverse relationship was

found in the presence of homozygous for the GG IL-17A and CC IL-17F alleles. In the course of the study, data were obtained on the presence of a direct association between an increase in cardiovascular risk and the CRP level.

**Conclusion:** increased cardiovascular risk in axial SpA may be associated with genetically determined altered secretion of IL-17 subtypes, which in the future may determine the validity of IL-17 blockade use in patients with axial SpA with a high cardiovascular risk.

**Keywords:** cardiovascular risk, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, prevention of cardiovascular diseases, SCORE, QRISK, Reynolds Risk Score, interleukin-17.

**For citation:** Vasilenko E.A., Mazurov V.I., Gaidukova I.Z. et al. Interleukin-17 effect on the pathogenesis and risks of cardiovascular diseases in spondylarthritis. *RMJ*. 2020;11:39–42.

## ВВЕДЕНИЕ

Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) — это хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания, при которых генетические изменения приводят к изменению функционирования иммунной системы с активацией Т-клеток, вызывающей секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины ИЛ-17, ИЛ-22 и интерферон  $\gamma$  (ИНФ $\gamma$ ) [1].

ИЛ-17 играет особо важную роль в развитии и прогрессии заболевания. Центральная роль ИЛ-17 в патогенезе аксСпА привела к появлению новых генно-инженерных биологических препаратов [2]. В России зарегистрировано три препарата, влияющих на различные фракции и рецепторы ИЛ-17: секукинумаб (Козэнтикс®), нетакимаб (Эфлейра®) и иксекизумаб (ТАЛС®) [3]. Вместе с тем неизвестно, насколько блокада ИЛ-17 влияет на сердечно-сосудистый риск (ССР) у пациентов с аксСпА, для которых показано увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Изучение этого вопроса представляется особенно актуальным в связи с наличием данных об отсутствии снижения ССР при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$  и ранее повышенной концентрации ИЛ-17 на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  [4].

**Цель исследования** — изучить взаимосвязи ССР, оцененных посредством расчета шкал кардиоваскулярного риска, таких как индекс систематической оценки коронарного риска (Systematic COronary Risk Evaluation — SCORE), модифицированный алгоритм оценки ССР (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm — QRISK3) и шкала оценки ССР Рейнольдса (Reynolds Risk Score — RRS), у пациентов с аксСпА и полиморфизмами генов, ответственных за синтез ИЛ-17.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 пациентов с достоверным диагнозом аксСпА, соответствующего критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (the Assessment Spondyloarthritis International Society — ASAS) (2009) [5], не менее 1 года получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$ : голimumаб, адалимумаб и этанерцепт.

Степень активности аксСпА для всех обследованных оценивали при помощи расчета индексов активности ASDAScрб (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — индекс активности анкилозирующего спондилита, рассчитанный с применением концентрации С-реактивного белка) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — Батский индекс оценки активности анкилозирующего спондилита) [6, 7]. У всех пациентов был определен уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (уровень считался нормальным, если не превышал 1,0 мг/л).

У всех пациентов было проведено генетическое типирование по аллелям ИЛ17А-197, ИЛ17F7 His/Arg, ИЛ17F-11139 CG с последующим выявлением их взаимосвязей с острофазовыми показателями и ССР, который оценили с применением шкал SCORE, RRS и QRISK3.

**Этические аспекты.** Пациенты, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия на участие в нем. Все данные анализировали после присвоения пациенту рандомизационного номера, не позволяющего идентифицировать пациента как личность. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

**Статистическая обработка данных** проводилась при помощи пакета прикладных статистических программ R версии 3.4.1 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical Computing, Вена, Австрия) с графическим интерфейсом пользователя jamovi и пакетов jmv (Ravi Selker, Jonathon Love and Damian Dropmann (2018). Jmv: The 'jamovi' Analyses. Версия 0.9.5.0).

Применяли традиционные методы описательной статистики с указанием средних значений признака и стандартного отклонения, минимальных и максимальных его значений  $M \pm SD$  [мин.; макс.]. Для сравнения качественных переменных использовали точный тест Фишера. Для количественных использовался t-тест или тест Уилкоксона — Манна — Уитни, в зависимости от нормальности распределения (проверка проводилась при помощи теста Шапиро — Уилка). Для выявления корреляции между полученными результатами использовался многофакторный анализ с ротацией 'varimax' с расчетом коэффициента мощности (R).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов, включенных в исследование, включая средние значения шкал оценки ССР, представлена в таблице 1. Результаты генетического типирования пациентов представлены в таблице 2.

При проведении факторного анализа были выявлены корреляционные взаимосвязи между рисками возникновения значимых сердечно-сосудистых событий, уровнем СРБ и носительством различных аллелей ИЛ-17А и ИЛ-17F. Наибольшая мощность и прямая взаимосвязь с повышением риска возникновения фатальных кардиоваскулярных заболеваний достигались у лиц, гомозиготных по аллели АА ИЛ-17А и гетерозиготных по CG ИЛ-17F. Обратная взаимосвязь была выявлена при наличии гомозиготных по аллелям GG ИЛ-17А и CC ИЛ-17F.

В ходе работы получены данные о наличии прямой взаимосвязи между увеличением ССР и уровнем СРБ (табл. 3).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с аксиальными спондилоартритами

Показатель	Значение
Возраст, годы	45,1±14,2 [33,1; 55,6]
Мужчины, n (%)	35 (74,46)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	6,5±1,65
Относительное число пациентов с повышением СРБ, %	89,4%
Длительность симптомов аксСпА, годы	12,5±9,4 [5,2; 17,4]
Длительность получаемой терапии ГИБП, годы	3,6±3,1 [1,4; 4,7]
Среднее значение индекса ASDASкрб, баллы	2,29±0,16 [1,6; 2,8]
Среднее значение индекса BASDAI, баллы	2,99±0,28 [1,6; 3,5]
Среднее значение индекса BASFI, баллы	2,02±0,28 [0,7; 2,9]
Среднее значение SCORE, %	1,9±1,3 [0,7; 3,2]
Среднее значение RRS, %	7,2±5,1 [4,0; 8,0]
Среднее значение QRISK3, %	8,1±7,9 [1,0; 13,4]

**Примечание.** СРБ — С-реактивный белок, аксСпА — аксиальный спондилоартрит, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ASDASкрб — индекс активности аксСпА, рассчитанный с применением СРБ, BASDAI — Батский индекс оценки активности анкилозирующего спондилита, BASFI — Батский функциональный индекс при анкилозирующем спондилите. Значения представлены в виде  $M \pm SD$  [мин.; макс.].

**Таблица 2.** Генетическое типирование пациентов с аксиальными спондилоартритами

Показатель	Количество пациентов с выявленным признаком
ИЛ17А-197 AA	14
ИЛ17А-197 AG	18
ИЛ17А-197 GG	16
ИЛ17F-11139 CC	22
ИЛ17F-11139 CG	26
ИЛ17F-11139 GG	0
ИЛ17-F7 His/His	45
ИЛ17-F7 His/Arg	2
ИЛ17-F7 Arg/Arg	1

**Таблица 3.** Взаимосвязи между риском возникновения значимых сердечно-сосудистых событий и генетическими аллелями, ответственными за синтез ИЛ-17 (факторный анализ)

Параметр	Факторная нагрузка
QRISK3	0,67255
RRS	0,7623
SCORE	0,55375
СРБ	0,82089
ИЛ17А-197 AA	0,61004
ИЛ17А-197 GG	-0,40385
ИЛ17F-11139 CC	-0,47654
ИЛ17F-11139 CG	0,47654

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинических исследований *in vitro* демонстрируют, что ИЛ-17А является критическим эффекторным цитокином, отвечающим за изменения в пораженных при аксСпА тканях [8]. Помимо ИЛ-17А семейство ИЛ-17 включает в себя еще четыре фракции: ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17F [9]. Известно, что ИЛ-17А, ИЛ-17С и ИЛ-17F участвуют в патогенезе псориаза и псориатического артрита — их экспрессия увеличивается до восьмикратной при псориатических поражениях [10]. Хотя в псориатических очагах присутствует больше ИЛ-17С и ИЛ-17F, ИЛ-17А является наиболее биологически активным (в 30 раз активнее, чем ИЛ-17F) [8]. При аксСпА ключевую роль играют ИЛ-17А и ИЛ-17F. Вместе с тем лечение, направленное на блокаду ИЛ-17А, изменяет экспрессию генов других цитокинов и хемокинов, задействованных в патогенезе аксСпА, и эффективно снижает воспаление в суставах и позвоночнике [11].

В течение нескольких лет предполагалось, что основным источником ИЛ-17А при СпА были клетки Т-хелперы-17 (Th17), которые продуцируют широкий спектр цитокинов, включая ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-26 и ФНО- $\alpha$  [11]. Вместе с тем накапливается все больше данных о дополнительных клеточных источниках ИЛ-17А, которыми могут быть тучные клетки,  $\gamma\delta$  Т-клетки,  $\alpha\beta$  Т-клетки и врожденные лимфоидные клетки и нейтрофилы [12–14]. У пациентов с аксСпА высокие уровни ИЛ-17А и рецептора к ИЛ-17А присутствуют в синовиальных мембранах, энтезисах, внутрисуставной жидкости, которые впоследствии способствуют воспалению и ремоделированию воспаленной ткани [15].

Следует отметить, что исследования патогенеза хронических воспалительных заболеваний, включавших ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксСпА, воспа-

лительные заболевания кишечника, привели к выделению ФНО- $\alpha$  как ключевого цитокина, участвующего в патогенезе данной группы заболеваний [16]. Ингибирование ФНО- $\alpha$  при СпА может не ассоциироваться с торможением ремоделирования тканей и снижением ССР из-за наличия адаптивного влияния оси ИЛ-17А на указанные процессы [16]. Препараты группы ингибиторов ИЛ-17 показывают достаточный уровень эффективности у пациентов с недостаточным эффектом или неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Результаты исследований свидетельствуют о том, что ИЛ-17А и ФНО- $\alpha$  действуют через различные механизмы регуляции экспрессии нижестоящих генов, причем ось ИЛ-17А лежит в основе аксСпА, а ФНО- $\alpha$  стимулирует воспаление за счет синергизма с ИЛ-17А [16]. Эта гипотеза подтверждается данными о том, что только ингибирование ИЛ-17А является высокоэффективным при лечении СпА в отсутствие ингибирования ФНО- $\alpha$  [17].

ИЛ-17-опосредованная эндотелиальная дисфункция может способствовать развитию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний при СпА [18], приводя к развитию сосудистого воспаления, усугублению течения эндотелиальной дисфункции, тромбозов и артериальной гипертензии — состояний, которые, согласно ис-



следованию ASAS-COMOSPA (n=3923), встречаются при аксСпА много чаще, чем в популяции [19]. Повышение концентрации сывороточного ИЛ-17 наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (острый инфаркт миокарда и др.). Показано, что моноклональные антитела, нейтрализующие ИЛ-17, могут улучшать исходы у пациентов с псориатическим артритом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [20]. Эта гипотеза дополнительно подтверждается моделью атеросклероза, воспроизведенной на животных, в которой ингибирование ИЛ-17А приводило к предотвращению прогрессирования сердечно-сосудистого поражения и стабилизации атеросклеротических бляшек [21]. В другой модели при подавлении сверхэкспрессии генов, ответственных за синтез ИЛ-17А, было достигнуто улучшение состояния сосудистой стенки [22]. Анти-ИЛ-17А моноклональные антитела предотвращали сосудистые заболевания на мышинной модели псориаза [23]. Регистр пациентов с острым инфарктом миокарда продемонстрировал, что при уровне сывороточного ИЛ-17А выше 6,26 пг/мл увеличивался риск смерти и вероятность повторного инфаркта миокарда [24].

При обследовании пациентов со СпА выявлено, что значение уровня сердечно-сосудистой смертности превышает популяционное. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с аксСпА могут быть обусловлены не только воспалительной активностью [25], но и вкладом ИЛ-17 в атеросклеротический процесс. Появляется все больше исследований, посвященных независимой роли ИЛ-17 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями. Подтверждением вовлеченности ИЛ-17 в развитие сердечно-сосудистых заболеваний служат экспериментальные модели атеросклероза, в которых ингибирование ИЛ-17 приводило к предотвращению возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистого поражения [21]. Многочисленные исследования с применением секукинумаба показали возможность стабилизации течения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне лечения, в т. ч. возможность влияния на факторы риска их развития (снижение массы тела, гиперурикемия, инсулинорезистентность) [20].

Нами установлены достоверные взаимосвязи между носительством отдельных аллелей генов ИЛ-17 и ССР, в т. ч. не зависящие от острофазового ответа. Предположение о взаимосвязи повышения рисков развития значимых сердечно-сосудистых событий и генетически детерминированного повышения уровня ИЛ-17, обусловленных наличием различных аллелей ИЛ-17А и ИЛ-17F, может частично объяснять тот факт, что на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  не уменьшается риск фатальных сердечно-сосудистых событий. На основании полученных нами результатов можно предположить, что, несмотря на снижение концентрации ФНО- $\alpha$ , генетически детерминированная экспрессия ИЛ-17 может оставаться высокой у лиц с аксСпА, определяя как невозможность достижения безлекарственной ремиссии, так и сохраняющийся высоким ССР.

розыготным носительством аллеля СG ИЛ-17F и обратно взаимосвязано с гомозиготным носительством аллелей GG ИЛ-17A и СС ИЛ-17F.

Таким образом, повышение ССР при аксСпА может быть взаимосвязано с генетически детерминированными изменениями секреции разных субтипов ИЛ-17, что в перспективе определит обоснованность применения блокады ИЛ-17 у лиц с аксСпА, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий.

### Литература

- Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M. et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131:677–687.
- Simon T., Taleb S., Danchin N. et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013;34:570–577. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs263.
- Maroof A., Okoye R., Smallie T. et al. Bimekizumab dual inhibition of IL17A and IL-17F provides evidence of IL-17F contribution to chronic inflammation in disease-relevant cells. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(Suppl 10): Abstract 1571.
- Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В., Хондкрян Э.В. Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  в течение года. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):80–85. [Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Aparkina A.V., Khondkaryan E.V. Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors during a year. *Therapeutic archive.* 2017;89(4):80–85 (in Russ.).]
- Maroof A., Baeten D., Archer S. et al. IL17F contributes to human chronic inflammation in synovial tissue: preclinical evidence with dual IL-17a and IL-17F inhibition with bimekizumab in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76: A13.
- Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
- Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–2291. PMID: 7699630.
- Kirkham B.W., Kavanaugh A., Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* 2014;141:133–142. DOI: 10.1111/imm.12142.
- Gaffen S.L. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613–619. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.006.
- Chang S.H., Reynolds J.M., Pappu B.P. et al. Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor E. *Immunity.* 2011;35:611–621. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.010.
- Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. IL-23/IL-17 axis in spondyloarthritis-bench to bedside. *Clinical Rheumatology.* 2016;35(6):1437–1441. DOI: 10.1007/s10067-016-3263-4.
- Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:51. DOI: 10.1186/s13075-017-1249-5.
- Tamarozzi F., Wright H.L., Thomas H.B. et al. A lack of confirmation with alternative assays questions the validity of IL-17A expression in human neutrophils using immunohistochemistry. *Immunol Lett.* 2014;162:194–198. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.10.025.
- Noordenbos T., Blijdorp I., Chen S. et al. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J Leukoc Biol.* 2016;100:453–462. DOI: 10.1189/jlb.3HI1215-542R.
- Boutet M.A., Nerviani A., Gallo Afflitto G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):530. DOI: 10.3390/ijms19020530.
- Zaba L.C., Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J. et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:124 (5):1022–10.e1–395. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.046.
- Marinoni B., Ceribelli A., Massarotti M.S., Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights.* 2014;5:9–19. DOI: 10.1007/s13317-013-0057-4.
- Bouchnita A., Miossec P., Tosenberger A., Volpert V. Modeling of the effects of IL-17 and TNF- $\alpha$  on endothelial cells and thrombus growth. *C R Biol.* 2017;340(11–12):456–473. DOI: 10.1016/j.crvi.2017.10.002.
- Chiricozzi A., Nograles K.E., Johnson-Huang L.M. et al. IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model. *PLoS One.* 2014;9: e90284. DOI: 10.1371/journal.pone.0090284.
- Derakhshan M.H., Goodson N.J., Packham J.C. et al. Increased Risk of Hypertension Associated with Spondyloarthritis Disease Duration: Results from the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol.* 2019;46(7):701–709. DOI: 10.3899/jrheum.180538.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение рисков возникновения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аксСпА прямо взаимосвязано с гомозиготным носительством аллеля AA ИЛ-17A и гете-