

УДК 616.711-002-092

ЧТО МОЖЕТ ОСТАНОВИТЬ РАЗВИТИЕ СПОНДИЛОАРТРИТОВ?**Е.А. ГАЛУШКО, А.В. ГОРДЕЕВ, Е.Л. НАСОНОВ**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», РАМН, г. Москва, Россия



Галушко Е.А.

Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза спондилоартритов (SpA) позволяют ревматологам выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа» как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу SpA. В этом процессе задействованы индивидуальные генетические и иммунные факторы, приводящие к повреждению поверхностного эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, который служит первым защитным барьером врожденного иммунитета и находится в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов (микробиомом) и патоген-ассоциированными молекулярными структурами.

Ключевые слова: спондилоартриты, анкилозирующий спондилит, микробиом, псориаз, воспалительные заболевания кишечника.

Для цитирования: Галушко Е.А., Гордеев А.В., Насонов Е.Л. Что может остановить развитие спондилоартритов? // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 67-72

Т Ы Ж Ы Р Ы М**СПОНДИЛОАРТРИТТЕРДІҢ ДАМУЫН НЕ ТОҚТАТА АЛАДЫ?****Е.А. ГАЛУШКО, А.В. ГОРДЕЕВ, Е.Л. НАСОНОВ**

ФМБФМ "В.А. Насонова атындағы РФЗИ", Мәскеу қ., Ресей

Спондилоартриттер патогенезінің (SpA) жасушалық-молекулярлық механизмдері туралы заманауи деректер ревматологтарға SpA тобына енетін аурулардың клиникаға дейінгі даму сатысы ретіндегі «бөгеттеуші орган ауруы» концепциясы туралы гипотезаны ұсынуға мүмкіндік бермек. Бұл процеске шырышты қабықша мен эпидермистің беткі эпителиясының зақымдануына әкеп соғатын генетикалық және иммунды факторлар қосылған, ол туа біткен иммунитеттің бірінші қорғаушы бөгеттеушісі болмақ және микроорганизмдер (микробиомдар) мен патоген-ассоциирленген молекулаларлы құрылымдардың өте үлкен мөлшерімен қатынаста болады.

Негізгі сөздер: спондилоартриттер, анкилозирлеуші спондилит, микробиом, псориаз, ішектің қабыну аурулары.

S U M M A R Y**WHAT CAN STOP THE DEVELOPMENT OF SPONDYLOARTHRITIS?****EA GALUSHKO, AV GORDEEV, EL NASONOV**

"V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology", Moscow c., Russia

An update on cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of SpA permits rheumatologists to offer a hypothesis of the concept of barrier organ disease as a preclinical stage of the diseases included in the SpA group. There is reason to think that this process involves individual genetic and immune factors leading to damage of the superficial epithelium of the mucosal membranes and epidermis that serves as the first protective barrier for innate immunity and is in contact with huge numbers of microorganisms (a microbiome) and with the pathogen-associated molecular patterns. The microbiome may affect the preclinical phase of the disease in several ways, including those to change the composition of the microflora (dysbiosis) and to act as targets for immunological dysregulation.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; microbiome; psoriasis; inflammatory bowel diseases.

For reference: Galushko EA, Gordeev AV, Nasonov EL. What can stop the development of spondyloarthritis? *Meditisina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):67-72 (In Russ.)

Контакты: Галушко Елена Андреевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой", г. Москва, Каширское ш., 34А, индекс 115522. E-mail: egalushko@mail.ru

Contacts: Elena Galushko A., Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Early Arthritis "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology", Moscow c., Kashirskoe highway, 34A, index 115522. E-mail: egalushko@mail.ru

Поступила: 22.02.2018

Несмотря на разработку и широкое внедрение концепции ранней диагностики спондилоартритов (SpA), основанной на классификационных критериях ASAS, заболевания из группы SpA (анкилозирующий спондилит (AC), псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты (РеА) и др.), по-прежнему являются одним из дискуссионных разделов ревматологии [1].

Постоянный интерес к SpA обусловлен тем, что на мере этой группы болезней, требующей междисциплинарного подхода, ученые и клиницисты пытаются разрешить в наши дни не только множество практически важных для ревматологии задач, но и понять некоторые важнейшие процессы, лежащие в основе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, а также наметить новые подходы

к их успешной терапии и эффективной профилактике.

В частности, это касается изучения доклинического периода течения болезни, который имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к профилактике, ранней диагностике и персонализированному лечению широкого спектра потенциально смертельных РЗ, к числу которых относятся и СпА [2, 3].

Доклиническая стадия болезни состоит из нескольких этапов. К ним относятся период генетического риска, воздействия факторов окружающей среды, а затем возникновение бессимптомной аутоиммунной реакции с развитием неспецифических клинических симптомов (таких как субклиническое воспаление кишечника, феномен Кебнера, мукостаз и т.д.), приводящих к дальнейшей активации системного иммуно-воспалительного ответа, и, в конечном итоге, формирование окончательных специфических клинических проявлений заболевания, входящих в диагностические критерии [3, 4].

Именно СпА, характеризующиеся многогранностью клинической картины, наличием перекрестных форм, протекают с периодами обострения и ремиссий, где каждый пик обострения имеет свою доклиническую и послеклиническую фазы, которые связаны с активной деятельностью компенсаторно-приспособительных механизмов. Поэтому неслучайно такие заболевания, как псориаз, ВЗК, увеиты, могут задолго предшествовать возникновению основных клинических (осевых и периферических) проявлений СпА [5].

Появились доказательства в поддержку теории, что измененная синантропная микрофлора (микробиом) является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при этих болезнях [6, 7, 8, 9]. Спектр иммунных ответов в отношении факторов окружающей среды (микробов, чужеродных белков и т.д.) условно можно разделить на 3 типа – это неспецифическая резистентность, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет, которые так или иначе связаны между собой, но имеют определенную специфичность.

Существуют пять основных биотопов человека, которые обильно населены различными видами микробов: кишечник, полость рта, дыхательные пути, кожный покров и мочеполовая система. Считается, что 29% всех микробов, которые сосуществуют с человеком, находятся в кишечнике [10].

К настоящему времени наиболее изучена микрофлора кишечника. В норме взаимодействие между бактериями кишечника и макроорганизмом носителя является симбиотическим. Микробиом играет важную роль в поддержании гомеостаза кишечника, обеспечивая три важнейшие функции: метаболическую, защитную (иммунитет организма носителя) и алиментарную (участие в обеспечении функций иммунной системы, влияние на дифференциацию и рост клеток) [11, 12].

По современным представлениям, в основе патогенеза СпА лежит сложное сочетание генетически детерминированных (система HLA, полиморфизм генов цитокинов и др.) и приобретенных (включая эпигенетические) дефектов, «дисбаланс» иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды - инфекции, нарушение микробиома кишечника, курение и др. [13, 14].

Этиология большинства системных аутоиммунных заболеваний, в том числе и СпА, до сих пор остается неизвестной. Однако, проведенные в последние годы исследования указывают на то, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением микробиома, который может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в разнообразии и составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишеней иммунологической дисрегуляции [3, 22].

С развитием метода секвенирования был проведен ряд исследований по изучению отклонения в разнообразии микрофлоры кишечника у больных анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА), псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [3, 7, 8, 15, 16, 17]. Механизмы появления измененных микробных сообществ (дисбиоза) при СпА остаются до конца не ясными. Есть обоснованные предположения, что в этом процессе задействованы индивидуальные генетические и иммунные факторы, приводящие к повреждению поверхностного эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, являющегося первым защитным барьером врожденной иммунной системы и находящегося в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов (микробиомом) и их патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP – pathogen-associated molecular pattern) [6, 7, 18].

Механизмы повреждения эпителиального барьера

За последнее десятилетие роль кишечника в патогенезе СпА приобрела ключевое значение [19, 20, 21]. Выявлены нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника: начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена; передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами; презентации антигена HLA и заканчивая нарушением функционирования моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [21]. Кроме того, получены доказательства, позволяющие утверждать, что СпА являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, который обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый барьерной функцией эпителия [4, 5, 14].

Известно, что основная роль врожденного иммунитета состоит в распознавании PAMP, синтеза антибактериальных пептидов (дефенсинов) и хемокинов, организации воспалительного ответа для изоляции патогенов, их выведения, усиления апоптоза и активации специфического адаптивного иммунитета, обеспечивая ответ на повторное внедрение патогенов. Эффекторная функция врожденного иммунитета неспецифична, но благодаря стимулирующей активности врожденных иммунных реакций сформировавшийся адаптивный иммунитет, в свою очередь, способен активировать клетки врожденной иммунной системы [3, 22]. Первые этапы взаимодействия с патогенами и активация воспалительного процесса стали понятными в результате открытия молекулярных структур распознавания различных типов микроорганизмов – паттернраспознающих рецепторов (PRR pattern recognition receptors). К ним относят трансмембранные TLR (toll-like receptors, Toll-подобные рецепторы), а также внутриклеточные рецепторы NLR (NOD like receptors, NOD-подобные рецепторы), входящие

в систему CATERPILLER и обеспечивающие у здоровых людей «первую линию обороны» против патогенных микроорганизмов с поддержанием баланса между местным иммунным ответом и микробиомом [23]. Эти рецепторы представляют собой структуры, закодированные в геноме человека. В норме ингибиторные молекулы (Tollip, PPAR- γ , SIGIRR или TIR8, A20, ИЛ-10, IFN- α/β , TGF- β , ингибиторы COX-2 и др.) подавляют провоспалительные механизмы, ассоциированные с функциями TLR и NLR, блокируя избыточные воспалительные реакции по отношению к аутологичной микрофлоре (дисбиозу), с развитием обратимого локального иммунного ответа [24]. Поэтому в нормальных условиях отсутствует реакция на резидентную кишечную микрофлору, и экспрессия в эпителиальных клетках PRR-рецепторов снижена или не выявляется.

В последнее время одно из центральных мест в патогенезе СПА, псориазе и ВЗК отводят именно системе TLR [5]. Она включает экзогенные (липополисахариды, гликолипиды, липопроотеины, флагеллин, ДНК бактерий и РНК вирусов) и эндогенные лиганды (фибронектин, дефенсины и др.), сами рецепторы (гены, кодирующие TLRs, мПНК, белок), молекулы, осуществляющие трансдукцию сигнала (адаптерные белки), а также эффекторные молекулы, вырабатываемые в результате активации TLR и опосредующие их дальнейшие эффекты [3, 4, 25].

В ряде исследований показано, что в толстой кишке больных СПА с субклиническим воспалением кишечника количество дендритных клеток, экспрессирующих TLR-2 и TLR-4-рецепторы, увеличивается, соответственно, в 2,5 и 5 раз [5]. Аналогичные изменения наблюдаются и в области псориазических папул и бляшек, где не только повышена экспрессия TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 и TLR-9, но и изменена локализация TLR-2 и TLR-4 рецепторов по сравнению со здоровой кожей [25]. Подобные изменения Toll-подобных рецепторов могут быть связаны с нарушением «проницаемости» эпителиального барьера и необходимостью усиления локального иммунного ответа [26].

Подобно TLR, функциональная важность NOD-сигналов, входящих в NLR систему, также была выявлена у пациентов со СПА. Проведенные исследования выявили различную степень влияния полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 на восприимчивость не только к болезни Крона, но и к псориазу, ХОБЛ и энтеропатическому СПА [27]. Также генные мутации NOD2 / CARD15 были найдены и в некоторых случаях раннего начала саркоидоза, при синдроме Блау, характеризующемся гранулематозным воспалением с клиническими проявлениями артрита, увеита, и поражением кожных покровов [6].

С другой стороны, в популяции больных с классическим вариантом АС (соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям) этот ген не обнаруживается [28]. Данный факт предполагает наличие других генов чувствительности, ответственных за распознавание бактериальных лигандов [28], к которым может относиться ген, связанный с аутофагией ATG16L1 (autophagosome-related proteins). Следует обратить внимание, что аутофагия рассматривается как один из центральных механизмов антибактериальной резистентности организма. У больных АС мутации в генах и снижение экспрессии белков аутофагии ведут к дисфункции

собственно аутофагии и дефекту киллинга бактерий, нарушению процессинга и презентации антигенов в дендритных клетках, которая предрасполагает к неадекватному ответу организма на микроорганизмы-комменсалы, а следовательно, и хроническому воспалению [5, 7]. Кроме того, аутофагия участвует в гомеостазе клеток Панета [3]. Показано, что у больных АС отмечается дисфункция клеток Панета, представляющих важный компонент ранних изменений в иммунной защите и характеризующих стадии субклинического воспаления кишечника с нарушением секреции дефенсинов [29]. При остром субклиническом воспалении кишечника у больных АС наблюдается недостаточность выработки дефенсинов, а при хроническом – гиперсекреция этих антимикробных пептидов. Интересно, что при высокой активности болезни Крона дисфункция клеток Панета также приводит к уменьшению синтеза дефенсинов [5].

Изложенные выше данные о дефектах функции рецепторов врожденной иммунной системы приводят к формированию первой фазы патологического процесса – возникновению острого воспаления кишечника с нарушением микробиома [30]. Некоторые бактерии не погибают внутри макрофагов, приводя не только к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного хронического воспаления слизистой кишечника, но и опосредованно вызывают избыточную активацию Th17-клеток с дисбалансом Treg клеток, которые могут рассматриваться как вторичное событие, направленное на компенсацию дефекта врожденной иммунной системы [31].

Одним из контролирующих механизмов является синтез провоспалительных и/или противовоспалительных цитокинов, функция которых заключается в ограничении продолжительности и степени воспалительного эффекта для поддержания нормального уровня гомеостаза [68]. Интенсивность синтеза цитокинов может быть генетически обусловлена. Специфическое взаимодействие PRR с их лигандами, через NF- κ B инициирует активацию, прежде всего плейотропного цитокина ФНО- α (TNF- α), являющегося одним из трех главных провоспалительных цитокинов (наряду с ИЛ-1 и ИЛ-6). ФНО- α оказывает воздействие на эндотелиальные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, синовиоциты и многие другие клетки организма человека, что обуславливает разнообразие клинических проявлений его действия [4, 5, 7].

Не случайно, что в раннем неспецифическом ответе большое значение придается эндотелиальным клеткам сосудов, а ремоделирование кровеносных и лимфатических сосудов является одним из ключевых компонентов патологического процесса при заболеваниях, входящих в систему «барьерных органов», включая не только СПА, псориаз, ВЗК, но и астму, хронический бронхит, хроническую obstructивную болезнь легких (ХОБЛ) [32].

Таким образом, недостаточность функционирования любого из компонентов врожденного иммунного ответа (TLR, NOD-рецепторов, NK-клеток и др.), с формированием дефекта «барьерных органов» (кишечник, кожа) вызывает ряд последовательных молекулярных и клеточных взаимодействий, ведущих к активации Th17, являющегося ключевым компонентом патогенеза всех заболеваний из группы СПА [14, 20].

Концепция болезни «барьерного органа»

Изложенные выше данные позволяют ревматологам выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа», как доклинической стадии развития СпА, в основе которой лежит нарушение иммунной толерантности к аутологичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц.

Следует отметить, что впервые термин «барьерный орган» был предложен гастроэнтерологами в 2005 году [33], при анализе различных фенотипов болезни Крона. В дальнейшем этот термин стал широко использоваться дерматологами при описании патогенетических механизмов не только псориаза, но и других заболеваний кожи (атомический дерматит, болезнь Гансена, кандидоз кожи и др.) [25]. Такое совпадение не случайно, поскольку клинический опыт ведения пациентов с ВЗК и псориазом уже давно показал, что эти диагнозы могут быть сопутствующими, а эпидемиологические исследования продемонстрировали значительное увеличение частоты встречаемости как псориаза при ВЗК, так и ВЗК при псориазе, по сравнению с популяцией [34].

Формированию этой гипотезы способствовали также эпидемиологические исследования, а также данные регистров больных со СпА с разной длительностью и стадиями болезни, которые показали разнообразие фенотипических вариантов [7, 35, 36]. Кроме того, такие клинические проявления с нарушением целостности «барьерных органов», как хроническое воспаление кишечника, феномен Кебнера, не входящие в классификационные критерии СпА, могут слу-

жить основой для определения потенциальных фенотипов болезни. Следует также помнить, что отдельные клинические признаки и даже развитие классической картины АС могут появиться и при ряде других заболеваний, не относящихся к СпА: саркоидозе, синдроме Блау, болезни Такаеясу и, особенно, заболеваниях кишечника (болезни Уиппла, при так называемом синдроме слепой петли кишечника - jejunoleal bypass, амебиазе, жирардиазе).

Возможно, для ревматологов дальнейшее изучение гипотезы о концепции «болезни барьерного органа» позволит не только ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные со СпА, но и найти новые возможности для персонализированного подхода в лечении больных с недифференцированными формами СпА (как аксиальными, так и периферическими), а также улучшить методы ранней диагностики и профилактики этой группы тяжелых и социально значимых заболеваний.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Эрдес Ш.Ф. Новая концепция спондилоартритов: компромисс между ASAS и GRAPPA? // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(6). – С. 698-700. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-698-700>
- 2 Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №53(3). – С. 230-237 DOI: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
- 3 Raza K., Gerlag D.M. Preclinical inflammatory rheumatic diseases // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2014. – Vol. 40(4). – P. 569-580. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001
- 4 Goldblatt F., O'Neill S.G. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – P. 797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- 5 Wendling D. et al. Spondyloarthritis: A concept or a disease? // *Joint Bone Spine.* – 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.06.006>
- 6 Kriegel M.A. Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases // *Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 159(2). – P. 119-121. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.010
- 7 Costello M.E., Robinson P.C., Benham H., Brown M.A. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2015. – Vol. 29(2). – P. 202-212. doi: 10.1016/j.berh.2015.08.001
- 8 Huttenhower C., Kostic A.D., Xavier R.J. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome // *Immunity.* – 2014. – Vol. 40. – P. 843–854
- 9 Gao Z., Tseng C.H., Strober B.E., Pei Z., Blaser M.J. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic

REFERENCES

- 1 Erdes ShF. A new concept of spondyloarthritis: a compromise between ASAS and GRAPPA? *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):698-700 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-698-700>
- 2 Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: results and prospects for researches. *Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):230-237 (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2015-230-237
- 3 Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(4):569-80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001
- 4 Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382:797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- 5 Wendling D, et al. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine.* 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.06.006>
- 6 Kriegel MA. Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases. *Clin Immunol.* 2015;159(2):119-21. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.010
- 7 Costello ME, Robinson PC, Benham H, Brown MA. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(2):202-12. doi: 10.1016/j.berh.2015.08.001
- 8 Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity.* 2014;40:843-54
- 9 Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions.

- lesions // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3(7):e2719. doi: 10.1371/journal.pone.0002719
- 10 Consortium H.M.P. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. – 2012. – Vol. 486. – P. 207-214
- 11 Koren O., Knights D., Gonzalez A. et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets // *PLoS Comput Biol*. – 2013. – Vol. 9(1):e1002863.
- 12 Gomez A., Luckey D., Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters // *Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 159(2). – P. 154-162. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.016. Epub 2015 May 6.
- 13 Ruff W.E., Kriegel M.A. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond // *Trends Mol Med*. – 2015. – Vol. 21(4). – P. 233-244. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006.
- 14 Stoll M.L., Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis // *Clin. Immunol*. – 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.001>
- 15 Costello M.E., Ciccio F., Willner D. et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheumatol*. – 2015. – Vol. 67(3). – P. 686-691
- 16 Scher J.U., Ubeda C., Artacho A. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease // *Arthritis Rheumatol*. – 2015. – Vol. 67(1). – P. 128-139
- 17 Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature*. – 2012. – Vol. 491(7422). – P. 119-124
- 18 Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation // *Cell*. – 2014. – Vol. 157. – P. 121-141
- 19 Jacques P., Van Praet L., Carron P. et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides // *Rheum Dis Clin North Am*. – 2012. – Vol. 38(3). – P. 569-582. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012.
- 20 Насонов Е.Л., Галушко Е.А., Гордеев А.В. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. - №53(3). – С. 299-307. DOI:10.14412/1995-4484-2015-299-307
- 21 Van Praet L., Van den Bosch F.E., Jacques P. et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Vol. 72(3). – P. 414-417
- 22 Pancer Z., Cooper M.D. The evolution of adaptive immunity // *Annu Rev Immunol*. – 2006. – Vol. 24. – P. 497. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090542>
- 23 Fukata M., Vamadevan A.S., Abreu M.T. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders // *Semin Immunol*. – 2009. – Vol. 21. – P. 242. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2009.06.005>
- 24 Ting J.P., Kastner D.L., Hoffman H.M. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders // *Nat Rev Immunol*. – 2006. – Vol. 6. – P. 183 <http://dx.doi.org/10.1038/nri1788>
- 25 Mattozzi C., Richetta A.G., Cantisani C., Macaluso L., Calvieri S. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATERPILLER family genes and microbial flora // *J Dermatol*. – 2012. – Vol. 39(9). – P. 752-760. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01606.
- 26 Bos J.D. Psoriasis, innate immunity, and gene pools // *J Am Acad Dermatol*. – 2007. – Vol. 56, No. 3. – P. 468-471
- 27 Laukens D., H. Peeters, D. Marichal, et al. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease // *Ann. Rheum. Dis*. – 2005. – Vol. 64. – P. 930-935
- PLoS One*. 2008;3(7):e2719. doi: 10.1371/journal.pone.0002719
- 10 Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14
- 11 Koren O, Knights D, Gonzalez A, et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863.
- 12 Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol*. 2015;159(2):154-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.016. Epub 2015 May 6.
- 13 Ruff WE, Kriegel MA. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med*. 2015;21(4):233-244. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006.
- 14 Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin. Immunol*. 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.001>
- 15 Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):686-91
- 16 Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):128-39
- 17 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24
- 18 Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121-41
- 19 Jacques P, Van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):569-82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012.
- 20 Nasonov E.L., Galushko E.A., Gordeev A.V. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307. (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2015-299-307
- 21 Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-17
- 22 Pancer Z, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:497. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090542>
- 23 Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol*. 2009;21:242. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2009.06.005>
- 24 Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:183. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri1788>
- 25 Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C, Macaluso L, Calvieri S. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATERPILLER family genes and microbial flora. *J Dermatol*. 2012;39(9):752-60. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01606.
- 26 Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):468-71
- 27 Laukens D, Peeters H, Marichal D, et al. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann. Rheum. Dis*. 2005;64:930-5
- 28 Faustini F, Zoli A, Ferraccioli GF. Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(1):1-9

- 28 Faustini F, Zoli A., Ferraccioli G.F. Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2009. – Vol. 13(1). – P. 1-9
- 29 Ciccia F, Accardo-Palumbo A., Rizzo A. et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 73(8). – P. 1566-1574
- 30 Ciccia F, Bombardieri, Rizzo A. et al. Over-expression of paneth cell-derived anti-microbial peptides in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical intestinal inflammation // *Rheumatology.* – 2010. – Vol. 49. – P. 2076–2083. doi:10.1093
- 31 Shih V.F., Cox J. Homeostatic IL-23 receptor signaling limits Th17 response through IL-22-mediated containment of commensal microbiota // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2014. – Vol. 111(38). – P. 13942-13947. doi: 10.1073/
- 32 Le C.T., Laidlaw G., Morehouse C.A. et al. Synergistic actions of blocking angiopoietin-2 and tumor necrosis factor- α in suppressing remodeling of blood vessels and lymphatics in airway inflammation // *Am J Pathol.* – 2015. - Vol. 185(11). – P. 2949-2968. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.010.
- 33 Schreiber S., Rosenstiel P., Albrecht M., Hampe J., Krawczak M. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease // *Nat Rev Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 376-388 [PMID:15861209 DOI: 10.1038/nrg1607
- 34 Skroza N., Proietti I., Pampena R. et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 983902. doi: 10.1155/2013/983902. Epub 2013 Jul 21.
- 35 D'Agostino M.A., Aegerter P., Dougados M. et al. Three phenotype profiles are revealed by cluster analysis in early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis (spa). Results from the devenir des spondyloarthropathies indifférenciées récentes (DESIR) cohort // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 411
- 36 Machado P., Landewe R., Braun J. et al. Ankylosing spondylitis patients with and without psoriasis do not differ in disease phenotype // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1104–1107
- 29 Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(8):1566-74
- 30 Ciccia F, Bombardieri, Rizzo A, et al. Over-expression of paneth cell-derived anti-microbial peptides in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical intestinal inflammation. *Rheumatology.* 2010;49:2076–83. doi:10.1093
- 31 Shih VF, Cox J. Homeostatic IL-23 receptor signaling limits Th17 response through IL-22-mediated containment of commensal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(38):13942-7. doi: 10.1073/
- 32 Le CT, Laidlaw G, Morehouse CA, et al. Synergistic actions of blocking angiopoietin-2 and tumor necrosis factor- α in suppressing remodeling of blood vessels and lymphatics in airway inflammation. *Am J Pathol.* 2015;185(11):2949-68. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.010.
- 33 Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, Hampe J, Krawczak M. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6:376-88 [PMID:15861209 DOI: 10.1038/nrg1607
- 34 Skroza N, Proietti I, Pampena R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:983902. doi: 10.1155/2013/983902. Epub 2013 Jul 21.
- 35 D'Agostino MA, Aegerter P, Dougados M, et al. Three phenotype profiles are revealed by cluster analysis in early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis (spa). Results from the devenir des spondyloarthropathies indifférenciées récentes (DESIR) cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:411
- 36 Machado P, Landewe R, Braun J, et al. Ankylosing spondylitis patients with and without psoriasis do not differ in disease phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1104–7