



Оригинальная статья

Влияние олигонуклеотидного полиморфизма Arg25Pro гена TGFB1 на клинико-лабораторные особенности и формирование коморбидной патологии, ассоциированной с кардиоваскулярным риском

А.С. Гаффарова✉, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Е.С. Агеева, А.В. Петров

СП «Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉anife.gaffarova96@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить влияние полиморфизма Arg25Pro гена трансформирующего фактора роста-β1 (TGFB1) на клинико-лабораторные параметры и формирование кардиоваскулярного риска у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы. Пациентам с анкилозирующим спондилитом (n=176) проводилось генотипирование по полиморфизму Arg25Pro гена SELE методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, статистический анализ осуществлялся с использованием критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты. Фенотип Arg/Pro определял большие значения индекса массы тела ($p=0,012$), креатинина ($p=0,02$), мочевины ($p=0,031$), мочевой кислоты ($p<0,05$), вариант Arg – глюкозы ($p=0,027$). У гомозигот Arg/Arg чаще встречались энтезиты ($p=0,043$) и поражения глаз ($p=0,024$). Идентификация генотипа Arg/Pro была связана с большей частотой артериальной гипертензии II стадии ($p=0,05$) и 2-й степени ($p=0,02$). Пиелонефрит чаще регистрировался при фенотипе Pro/Pro ($p=0,05$), заболевания желудочно-кишечного тракта – при Arg/Arg ($p=0,001$).

Заключение. Продemonстрирована роль олигонуклеотидного полиморфизма Arg25Pro гена TGFB1 в развитии внеаксиальной и внескелетной манифестации анкилозирующего спондилита, артериальной гипертензии, метаболических эффектов и патологии почек и желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, кардиоваскулярный риск, коморбидность, TGFB1, олигонуклеотидный полиморфизм Arg25Pro.

Для цитирования: Гаффарова А.С., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Агеева Е.С., Петров А.В. Влияние олигонуклеотидного полиморфизма Arg25Pro гена TGFB1 на клинико-лабораторные особенности и формирование коморбидной патологии, ассоциированной с кардиоваскулярным риском. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 7 (6): 60–66. DOI: 10.47407/kr2026.7.6.00864

Original Article

The effect of the single nucleotide polymorphism Arg25Pro of TGFB1 gene on clinical and laboratory features and the formation of comorbid pathology associated with cardiovascular risk

Anife S. Gaffarova✉, Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Elizaveta S. Ageyeva, Andrey V. Petrov

Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

✉anife.gaffarova96@yandex.ru

Abstract

Aim. To evaluate the influence of the Arg25Pro polymorphism of the TGFB1 gene on the clinical and laboratory parameters of ankylosing spondylitis (AS) and the formation of CVR in patients with AS.

Materials and methods. 176 patients with AS underwent genotyping for the Arg25Pro polymorphism of the SELE gene using allele-specific PCR; statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test.

Results. Genotyping for the Arg25Pro polymorphism of the SELE gene was performed in 176 patients with AS using allele-specific PCR. Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test.

Results. The Arg/Pro phenotype was associated with higher values of BMI ($p=0,012$), creatinine ($p=0,02$), urea ($p=0,031$), uric acid ($p<0,05$), and the Arg-glucose variant ($p=0,027$). Arg/Arg homozygotes had a higher incidence of enthesitis ($p=0,043$) and eye lesions ($p=0,024$). Identification of the Arg/Pro genotype was associated with a higher incidence of stage 2 ($p=0,05$) and stage 2 ($p=0,02$) arterial hypertension (AH). Pyelonephritis was more often recorded with the Pro/Pro phenotype ($p=0,05$), gastrointestinal diseases – Arg/Arg ($p=0,001$).

Conclusion. The role of the Arg25Pro SNP of the TGFB1 gene in the development of extra-axial and extra-skeletal manifestations of AS, metabolic effects, and pathology of the kidneys and gastrointestinal tract has been demonstrated.

Keywords: ankylosing spondylitis, cardiovascular risk, comorbidity, TGFB1 gene, SNP Arg25Pro.

For citation: Gaffarova A.S., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Ageyeva E.S., Petrov A.V. The effect of the single nucleotide polymorphism Arg25Pro of TGFB1 gene on clinical and laboratory features and the formation of comorbid pathology associated with cardiovascular risk. *Clinical review for general practice*. 2025; 7 (6): 60–66 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.6.00864

Введение

Спондилоартриты – группа хронических ревматических заболеваний, характеризующихся поражением аксиального скелета, периферических суставов и околосуставного аппарата с развитием системных проявлений [1, 2].

У пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) отмечается персистирование воспаления, что обуславливает повышение риска кардиоваскулярной патологии [3, 4] и смертности на 20–40%, превышающую общепопуляционную [5, 6]. Половина всех летальных исходов при спондилоартритах связана с недостаточным контролем модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска – артериальной гипертензии (АГ), курения, дислипидемии, сахарного диабета и ожирения [7].

Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) – цитокин, участвующий в регуляции ангиогенеза посредством воздействия на эндотелиоциты и их взаимодействия с гладкомышечными клетками, что является основой осуществления дальнейшего контроля функции сосудов. Нарушение TGF-опосредованной сигнализации у человека и у мышей вызывает эндотелиальную дисфункцию сосудов, что становится основой развития кардиоваскулярной патологии [8].

Ген TGFB1, кодирующий TGF $\beta 1$, расположен на длинном плече хромосомы 19, продуктом экспрессии гена является белок pro-TGF- β . Pro-TGF- β является предшественником белков LAP (latency associated peptide – пептид, ассоциированный с задержкой) и TGF- β . Существуют три изоформы TGF β – TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$ и TGF- $\beta 3$, во внеклеточном пространстве существуют в неактивной форме, нековалентно связанные с другими белками [9]. В результате образования комплекса малой латентности и комплекса большой латентности способность цитокина связываться с рецепторными белками утрачивается. Из-за присутствия комплексов во внеклеточном пространстве наблюдается избыток неактивного TGF- β , который может использоваться при повышенной потребности (эмбриогенез, заживление ран, фиброз или канцерогенез) [10].

Учитывая многофакторный характер кардиоваскулярного риска и участие TGF $\beta 1$ в регуляции ангиогенеза, изучение олигонуклеотидного полиморфизма (ОНП) 74G>C (p.Arg25Pro) rs1800471 гена TGFB1 у пациентов с АС позволит пролить свет на генетические механизмы формирования кардиоваскулярного риска и выработать персонализированные стратегии их регуляции и терапии.

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма Arg25Pro гена TGfb на клинико-лабораторные параметры и формирование коморбидной патологии, в том числе ассоциированной с кардиоваскулярным риском, у пациентов с АС.

Материалы и методы

В исследование включены 176 пациентов с установленным диагнозом «анкилозирующий спондилит», госпитализированные в ревматологическое отделение ГБУЗ

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АС
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with AS

Признаки	Пациенты с АС (n=176)
Пол	
• муж., абс (%)	115 (65,3)
• жен., абс. (%)	61 (34,7)
Возраст, полных лет	44 [38; 49]
Стаж заболевания, полных лет	11 [8; 20]
ИМТ, кг/м ²	26,1 [24; 30]
BASDAI	7,4 [6,8; 7,9]
ASDAS-CRP	4,2 [3,8; 4,465]
BASMI	4,0 [3,0; 6,0]
Гемоглобин, г/л	141,0 [128,0; 151,0]
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,1 [5,45; 8,82]
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,655 [4,3; 5,1]
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	273,0 [231,5; 312,0]
СОЭ, мм/ч	20,5 [10,0; 29,5]
СРБ, мг/л	6,65 [2,85; 14,65]
Холестерин, ммоль/л	5,6 [4,6; 6,32]
ЛПНП, ммоль/л	3,425 [2,67; 3,995]
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,28; 1,8]
Триглицериды, ммоль/л	1,24 [0,89; 1,715]
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,5; 5,68]
Мочевая кислота, мкмоль/л	307,0 [242,0; 422,5]
Креатинин, мкмоль/л	81,0 [70,4; 91,5]
Мочевина, ммоль/л	5,01 [4,2; 5,94]
Железо, мкмоль/л	14,9 [11,3; 20,5]

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, BASDAI – Bath AS Disease Activity Index, ASDAS-CRP – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с расчетом СРБ, BASMI – Bath AS Metrology Index, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

РК «РКБ им. Н.А. Семашко» (г. Симферополь). Забор биологического материала (цельная кровь) проводился у всех пациентов при поступлении. Критерии включения: возраст 18–55 лет, стационарные и амбулаторные пациенты с верифицированным диагнозом «анкилозирующий спондилит», соответствующие модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. и классификационным критериям группы экспертов ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г., продолжительность симптомов на момент включения до 20 лет, информированное согласие, позитивность по HLA-B27. Критерии не включения: отсутствие информированного согласия, возраст до 18 лет и старше 55 лет, продолжительность симптомов на момент включения более 20 лет, хроническая легочно-сердечная недостаточность III стадии, хроническая болезнь почек V стадии, печеночная недостаточность декомпенсированная, острые или хронические инфекции, онкологические заболевания, негативность по HLA-B27.

Информация о сопутствующих заболеваниях была извлечена из медицинских документов пациентов, ко-

Таблица 2. Клиническая характеристика в зависимости от проявлений АС Table 2. Clinical characteristics depending on ankylosing spondylitis manifestations	
Признаки	Пациенты с АС (n=176)
Сacroилеит, рентгенологическая стадия	
• I	0
• II	108 (61,4%)
• III	30 (17,0%)
• IV	34 (19,3%)
Коксит, рентгенологическая стадия	
• 0	30 (17,0%)
• I	44 (25,0%)
• II	74 (42,1%)
• III	26 (14,8%)
• IV	2 (1,1%)
Артрит	156 (88,6%)
Энтезит	100 (56,8%)
Дактилит	4 (2,3%)
Спондилит	54 (30,7%)
Внескелетные проявления	40 (22,7%)
Поражения глаз	
• увеит	20 (11,4%)
• иридоциклит	6 (3,4%)
• эписклерит	4 (2,3%)
Псориаз	18 (10,2%)
Воспалительное заболевание кишечника	6 (3,4%)

торые были госпитализированы ранее и имеют амбулаторные карты.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от проявления и течения АС представлена в табл. 2.

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от коморбидной патологии пациентов с АС представлена в табл. 3.

Из цельной крови пациентов с АС была проведена экстракция ДНК с использованием набора «ДНК-экспресс кровь» от НПФ «Литех» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для анализа полиморфизма гена Arg25Pro гена TGFB1 применялись аллель-специфические ПЦР-наборы от НПФ «Литех» из России. Детекция продуктов амплификации осуществлялась через горизонтальный электрофорез на 3% агарозном геле.

Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013 г.). Обследование пациентов с применением генотипирования было одобрено локально-этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (Протокол №8 заседания «Комитета по биомедицинской этике» от 27.11.2025), проведено с соблюдением этических принципов и наличием информированного согласия на обследование. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 3. Клиническая характеристика в зависимости от коморбидной патологии с АС Table 3. Clinical characteristics of patients with AS depending on comorbidities	
Признаки	Пациенты с АС (n=176)
АГ, абс. (%)	60 (34,1%)
• I стадия, абс. (%)	16 (10,8%)
• II стадия, абс. (%)	34 (19,3%)
• III стадия, абс. (%)	10 (5,7%)
• 1-й степени, абс. (%)	14 (8,0%)
• 2-й степени, абс. (%)	44 (25,0%)
• 3-й степени, абс. (%)	2 (1,1%)
• риск 1, абс. (%)	0 (0,0%)
• риск 2, абс. (%)	8 (4,5%)
• риск 3, абс. (%)	44 (25,0%)
• риск 4, абс. (%)	8 (4,5%)
Дислипидемия, абс. (%)	90 (51,1%)
Сахарный диабет, абс. (%)	4 (2,3%)
ИБС, абс. (%)	6 (3,4%)
Гиперурикемия, абс. (%)	20 (11,4%)
Подагра, абс. (%)	6 (3,4%)
Заболевания ЖКТ, абс. (%)	30 (17,0%)
• НПВП-гастропатия, абс. (%)	18 (10,2%)
• эрозивная гастропатия, абс. (%)	12 (6,8%)
• ЯБЖ/ЯБДПК, абс. (%)	2 (1,1%)
• ГЭРБ, абс. (%)	2 (1,1%)
Заболевания почек, абс. (%)	12 (6,8%)
• хронический пиелонефрит, абс. (%)	6 (3,4%)
• мочекаменная болезнь, абс. (%)	6 (3,4%)
Остеопороз, абс. (%)	6 (3,4%)
Ожирение, абс. (%)	38 (21,6%)
• 1-я степень, абс. (%)	26 (14,8%)
• 2-я степень, абс. (%)	12 (6,8%)
• 3-я степень, абс. (%)	0 (0,0%)
Избыточная масса тела, абс. (%)	44 (25,0%)
Дефицит массы тела, абс. (%)	2 (1,1%)
Курение, абс. (%)	18 (10,2%)
Примечания. ЯБЖ/ЯБДПК – язвенная болезнь желудка / язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.	

Данные были проанализированы с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовался тест Шапиро–Уилка. Для сравнения групп был выбран Критерий Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость была установлена на уровне менее 0,05. Для анализа частоты качественных признаков применялись тест χ^2 Пирсона или критерий Фишера. Нормальное распределение считалось при $p \geq 0,1$ в случае использования критерия W Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

У пациентов с АС с генотипом Arg/Pro определялся больший ИМТ (Arg/Arg 24,9 [24,5; 28,1] кг/м² против Arg/Pro 28,3 [25,7; 32,7] кг/м² против Pro/Pro 25,4 [21,6; 30,8] кг/м², $p=0,012$). При наличии варианта Arg в фе-

Таблица 4. Сравнение клинико-лабораторных показателей у пациентов с АС и различными вариантами полиморфизма гена Arg25Pro гена TGFB1

Table 4. Comparison of clinical and laboratory indicators in patients with AS and different variants of the TGFB1 gene Arg25Pro polymorphism

Показатель	Варианты полиморфизма Arg25Pro гена TGFB1			p
	Arg/Arg (n=20)	Arg/Pro (n=58)	Pro/Pro (n=98)	
Возраст, лет	41,5 [28,0; 50,0]	44,0 [42,0; 48,0]	42,5 [38,0; 49,0]	>0,05
Пол				
• муж., абс. (%)	34 (58,6%)	34 (58,6%)	66 (67,3%)	>0,05
• жен., абс. (%)	24 (41,4%)	24 (41,4%)	32 (32,7%)	
Стаж заболевания, лет	9,0 [5,0; 20,0]	13,0 [8,0; 16,0]	12,0 [9,0; 20,0]	>0,05
BASDAI	7,5 [6,8; 8,0]	7,6 [7,2; 8,2]	7,2 [6,8; 7,75]	>0,05
ASDAS-CRP	4,15 [3,9; 4,8]	4,2 [4,0; 4,7]	4,15 [3,75; 4,4]	>0,05
BASMI	3,5 [3,0; 5,0]	5,0 [3,0; 7,0]	4,0 [3,0; 6,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	24,9 [24,5; 28,1]	28,3 [25,7; 32,7]	25,4 [21,6; 30,8]	0,012
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,9 [4,6; 7,1]	7,5 [6,0; 9,1]	7,6 [5,4; 8,8]	0,026
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,7 [4,5; 5,2]	4,6 [4,3; 5,0]	4,7 [4,3; 5,1]	>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	312 [244; 338]	278 [236; 298]	264 [230; 308]	>0,05
Гемоглобин, г/л	145,0 [126,0; 150,0]	140,0 [128,0; 153,0]	141,0 [128,0; 151,0]	>0,05
СОЭ, мм/ч	25,0 [8,0; 27,0]	18,0 [9,0; 30,0]	21,0 [10,0; 30,0]	>0,05
СРБ, мг/л	9,1 [8,0; 18,5]	5,2 [2,2; 13,2]	6,8 [3,3; 13,8]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,1; 6,0]	5,2 [4,6; 5,8]	4,8 [4,4; 5,4]	0,027
Холестерин, ммоль/л	5,1 [4,4; 6,2]	5,7 [4,8; 6,3]	5,6 [4,2; 6,7]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,2; 3,4]	3,5 [2,6; 4,2]	3,4 [2,9; 4,1]	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 2,3]	1,5 [1,1; 1,8]	1,5 [1,3; 1,8]	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,7]	1,3 [1,0; 1,7]	1,1 [0,7; 1,8]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	65,7 [57,0; 90,6]	83,0 [77,0; 95,0]	79,1 [67,0; 90,0]	0,02
Мочевина, ммоль/л	4,4 [4,0; 4,9]	5,3 [4,4; 6,5]	5,0 [4,3; 5,8]	0,031
Мочевая кислота, мкмоль/л	272,0 [257,0; 346,5]	344,5 [221,5; 442,5]	304,0 [218,8; 433,8]	<0,05
Железо, мкмоль/л	12,2 [8,8; 14,8]	17,0 [11,9; 21,8]	14,3 [11,1; 21,0]	0,03

Таблица 5. Сравнение ИМТ, BASDAI, глюкозы, креатинина, мочевины и железа у пациентов с АС и различными вариантами полиморфизма гена Arg25Pro гена TGFB1

Table 5. Comparison of BMI, BASDAI, glucose, creatinine, urea, and iron levels in patients with AS and different variants of the TGFB1 gene Arg25Pro polymorphism

Показатель	Arg/Arg (n=20)	Arg/Pro (n=58)	Pro/Pro (n=98)	p	p (общее)
ИМТ, кг/м ²	24,9 [24,5; 28,1]	25,4 [21,6; 30,8]	28,3 [25,7; 32,7]	$p_{1,2}>0,5; p_{1,3}=0,016; p_{2,3}=0,009$	0,012
Глюкоза	5,4 [5,1; 6,0]	4,8 [4,4; 5,4]	5,2 [4,6; 5,8]	$p_{1,2}=0,011; p_{1,3}=0,125; p_{2,3}=0,149$	0,027
Креатинин	65,7 [57,0; 90,6]	79,1 [67,0; 90,0]	83,0 [77,0; 95,0]	$p_{1,2}=0,23; p_{1,3}=0,017; p_{2,3}=0,025$	0,02
Мочевина	4,4 [4,0; 4,9]	5,0 [4,3; 5,8]	5,3 [4,4; 6,5]	$p_{1,2}=0,05; p_{1,3}=0,009; p_{2,3}=0,217$	0,031
Железо, мкмоль/л	12,2 [8,8; 14,8]	14,3 [11,1; 21,0]	17,0 [11,9; 21,8]	$p_{1,2}=0,12; p_{1,3}=0,024; p_{2,3}=0,29$	0,03

Примечание. $p_{1,2}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Arg и Arg/Pro, $p_{1,3}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Arg и Pro/Pro, $p_{2,3}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Pro и Pro/Pro.

нотипе выявлено большее содержание глюкозы (Arg/Arg 5,4 [5,1; 6,0] ммоль/л против Pro/Pro 4,8 [4,4; 5,4] ммоль/л против Arg/Pro 5,2 [4,6; 5,8] ммоль/л, $p=0,027$), а у Arg/Pro – креатинина (Arg/Arg 65,7 [57,0; 90,6] мкмоль/л против Arg/Pro 83,0 [77,0; 95,0] мкмоль/л против Pro/Pro 79,1 [67,0; 90,0] мкмоль/л, $p=0,02$), мочевины (Arg/Arg 4,4 [4,0; 4,9] ммоль/л против Arg/Pro 5,3 [4,4; 6,5] ммоль/л против Pro/Pro 5,0 [4,3; 5,8] ммоль/л, $p=0,031$) и мочевой кислоты (Arg/Arg 272,0 [257,0; 346,5] мкмоль/л против Arg/Pro

344,5 [221,5; 442,5] мкмоль/л против Pro/Pro 304,0 [218,8; 433,8] мкмоль/л, $p<0,05$) синергически. Фенотип Arg/Pro был ассоциирован с большей концентрацией сывороточного железа (Arg/Arg 12,2 [8,8; 14,8] мкмоль/л против Arg/Pro 17,0 [11,9; 21,8] мкмоль/л против Pro/Pro 14,3 [11,1; 21,0] мкмоль/л, $p=0,03$). Относительно других исследованных параметров у пациентов статистически значимых различий не выявлено (табл. 4).

У пациентов с вариантом Arg/Pro BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) достоверно выше (Arg/Arg 7,5

Таблица 6. Сравнение частоты развития клинических проявлений АС при различных вариантах полиморфизма гена Arg25Pro гена TGFβ1

Table 6. Comparison of the rates of ankylosing spondylitis clinical manifestations associated with different variants of the TGFβ1 gene Arg25Pro polymorphism

Признаки	Arg/Arg (n=20)	Arg/Pro (n=58)	Pro/Pro (n=98)	p	p (общее)
Клинические проявления					
Артрит	18 (90,0%)	55 (93,1%)	84 (85,7%)	–	0,35
Энтезит	16 (80,0%)	30 (51,7%)	54 (55,1%)	$p_{1,2}=0,027; p_{1,3}=0,039$	0,043
Дактилит	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (4,1%)	–	0,2
Спондилит	4 (22,2%)	20 (24,5%)	30 (31,3%)	–	0,63
Рентгенологическая стадия сакроилеита					
II	12 (66,7%)	30 (51,7%)	66 (68,8%)	–	>0,05
III	2 (11,1%)	12 (20,7%)	16 (16,7%)	–	
IV	4 (22,2%)	16 (27,6%)	14 (14,6%)	–	
Рентгенологическая стадия коксита					
0	4 (20,0%)	6 (10,3%)	20 (20,4%)	–	>0,05
I	6 (30,0%)	10 (17,2%)	28 (28,6%)	–	
II	6 (30,0%)	28 (27,6%)	40 (40,8%)	–	
III	4 (20,0%)	14 (24,1%)	8 (8,2%)	–	
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)	–	
Внескелетные проявления					
Внескелетные проявления	4 (20,0%)	18 (31,0)	18 (18,4%)	–	0,036
Поражения глаз					
• увеит	2 (14,3%)	4 (4,8%)	14 (20,0%)	$p_{2,3}=0,024$	0,024
• иридоциклит	0 (0,0%)	2 (2,4%)	4 (5,7%)	–	
• эписклерит	6 (10,4%)	4 (7,1%)	2 (3,6%)	$p_{1,3}<0,001$	
Псориаз	0 (0,0%)	8 (13,8%)	10 (10,6%)	–	>0,05
Воспалительное заболевание кишечника	4 (22,2%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)	$p_{1,2}<0,001; p_{1,3}<0,001$	0,001

Примечание. $p_{1,2}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Arg и Arg/Pro, $p_{1,3}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Arg и Pro/Pro, $p_{2,3}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Pro и Pro/Pro.

Таблица 7. Частота коморбидной патологии у пациентов с АС при различных вариантах полиморфизма Arg25Pro гена TGFβ1

Table 7. Rate of comorbidities in patients with ankylosing spondylitis with different variants of the TGFβ1 gene Arg25Pro polymorphism

Коморбидная патология	Arg/Arg (n=20)	Arg/Pro (n=58)	Pro/Pro (n=98)	p
АГ	8 (44,4%)	22 (44,4%)	30 (35,7%)	>0,05
Дислипидемия	8 (44,4%)	30 (51,7%)	52 (56,5%)	>0,05
ИБС	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (6,5%)	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа	0 (0,0%)	4 (3,4%)	2 (2,2%)	>0,05
Гиперурикемия	0 (0,0%)	6 (10,3%)	14 (15,6%)	>0,05
Подагра	0 (0,0%)	2 (3,4%)	4 (4,4%)	>0,05
Поражение почек				0,05
• хронический пиелонефрит	0	0 (0,0%)	6 (6,5%)	>0,05
• МКБ	2 (12,5%)	2 (3,4%)	2 (2,2%)	>0,05
Заболевания ЖКТ				0,001
• НПВП-гастропатия	6 (37,5%)	8 (13,8%)	4 (4,3%)	$p_{1,3}<0,001$
• Эрозивная гастропатия	2 (12,5%)	2 (3,4%)	8 (8,7%)	>0,05
• ЯБЖ/ЯБДПК	4 (25%)	0 (0,0%)	4 (4,3%)	$p_{1,2}<0,001; p_{1,3}=0,01$
• ГЭРБ	0 (0,0%)	2 (3,4%)	6 (6,5%)	>0,05
Остеопороз	0 (0,0%)	2 (3,4%)	4 (4,4%)	>0,05
Курение	2 (11,1%)	2 (3,6%)	14 (15,6%)	>0,05

Примечание. $p_{1,2}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Arg и Arg/Pro, $p_{1,3}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Arg и Pro/Pro, МКБ – мочекаменная болезнь.

[6,8; 8,0] против Arg/Pro 7,6 [7,2; 8,2] против Pro/Pro 7,2 [6,8; 7,75] $p_{1,2}=0,078$, $p_{1,3}=0,175$, $p_{2,3}=0,001$; табл. 5.

Энтезиты чаще регистрировались у гомозигот Arg/Arg (Arg/Arg 16 [80,0%] против Arg/Pro 30 [51,7%])

Таблица 8. Сравнение частоты стадии, степени и риска АГ в зависимости от ОНП Arg25Pro гена TGFB1 у пациентов с АС
 Table 8. Comparison of the arterial hypertension stage, degree, and risk depending on the TGFB1 gene Arg25Pro SNP у patients with ankylosing spondylitis

Признаки	Arg/Arg (n=20)	Arg/Pro (n=58)	Pro/Pro (n=98)	p	p (общее)
Стадия АГ					
I	2 (11,1%)	4 (7,1%)	10 (11,1%)	>0,05	0,05
II	4 (22,2%)	18 (32,1%)	12 (13,3%)	$p_{2,3}=0,005$	
III	2 (11,1%)	0 (0,0%)	8 (8,9%)	$p_{1,2}=0,015; p_{2,3}=0,026$	
Степень АГ					
1	2 (11,1%)	0 (0,0%)	12 (13,3%)	$p_{1,2}=0,015; p_{2,3}=0,006$	0,02
2	6 (33,3%)	20 (34,5%)	18 (20,0%)	$p_{2,3}=0,024$	
3	0 (0,0%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)	>0,05	
Риск АГ					
1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	0,05
2	2 (11,1%)	0 (0,0%)	6 (6,4%)	–	
3	4 (22,2%)	20 (34,5%)	20 (21,3%)	–	
4	2 (11,1%)	2 (3,4%)	4 (4,3%)	–	
Примечание. $p_{1,2}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Arg и Arg/Pro, $p_{2,3}$ – различия, выявленные между генотипами Arg/Pro и Pro/Pro.					

против Pro/Pro 54 [55,1%], $p=0,043$, $p_{1,2}<0,05$, $p_{1,3}<0,05$; табл. 6. У пациентов с АС не выявлено статистически значимых различий частоты выявления рентгенологической стадии сакроилеита и коксита в зависимости от ОНП Arg25Pro гена TGFB1 ($p>0,05$); см. табл. 6.

Внескелетные проявления чаще развивались у носителей фенотипа Arg/Pro (Arg/Arg 4 [20,0%] против Arg/Pro 18 [31,0%] против Pro/Pro 18 [18,4%], $p=0,036$), поражение глаз – при фенотипе Arg/Arg ($p=0,024$), псориаз – Arg/Pro (Arg/Arg 0 [0,0%] против Arg/Pro 8 [13,8%] против Pro/Pro 10 [10,6%], $p=0,05$), воспалительные заболевания кишечника – Arg/Arg (Arg/Arg 4 [22,2%] против Arg/Pro 0 [0,0%] против Pro/Pro 2 [2,1%], $p=0,001$).

Носительство варианта Pro в фенотипе определяло более частое поражение почек ($p=0,05$), Arg – патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); $p=0,001$. Относительно коморбидности с АГ, дислипидемией, ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом 2-го типа, гиперурикемией, подагрой и остеопорозом статистических различий не выявлено (табл. 7).

Выявлены различия относительно стадии АГ в зависимости от вариантов ($p=0,05$) ОНП Arg25Pro гена TGFB1: у пациентов с фенотипом Arg/Arg зафиксирована наибольшая доля пациентов с III стадией (2 [11,1%]), Arg/Pro – II стадией АГ (18 [32,1%]). Также определялись различия в частоте выявления степени АГ ($p=0,02$): наличие варианта Arg в фенотипе определяло большую частоту 2-й степени АГ: AA 6 (33,3%) против PP 18 (20,0%) против AP 20 (34,5%); табл. 8.

Обсуждение

Ранее в исследовании M. van der Paardt и соавт. определялась связь ОНП G915C гена TGFB1 и развития АС со сравнением с группой контроля здоровых пациентов, в результате чего предрасположенности к АС не выявлено, но оценка влияния ОНП с клиническими проявлениями не проводилась [11]. В результатах систематиче-

ского обзора S. Liu и соавт. было показано, что генотип TT 869T>C, генотип CC -509C>T были связаны с предрасположенностью к ревматоидным артритом, с остеоартритом и АС связи не выявлено [12]. В исследовании Jaakkola и соавт. было показано, что полиморфизмы в положениях $\beta 869T/С$ и $\beta 915G/С$ в последовательности сигнального белка гена TGFB1, которые изменяют кодон 10 (Leu10-Pro) и кодон 25 (Arg25-Pro) и связаны с изменениями в выработке TGF-1 и требуется проведение дальнейших исследований для определения роли данного цитокина в развитии АС с определением его концентрации в КПС и энтезах [13].

В нашем исследовании впервые продемонстрированы различия внеаксиальной манифестации АС в зависимости от ОНП 74G>C (p.Arg25Pro) rs1800471 TGFB1: носители Arg/Arg характеризовались большей встречаемостью энтезитов и поражения глаз и кишечника, что проливает свет на возможные патогенетические мишени, воздействуя на которые можно будет профилировать развитие и контролировать отдельные клинические проявления АС, а именно на системные, так как до настоящего времени не разработаны специфические опции терапии, ингибирующие внескелетную манифестацию АС.

Более высокие значения ИМТ у пациентов с генотипом Arg/Pro и глюкозы у носителей варианта Arg указывают на значение ОНП гена TGFB1 в регуляции метаболических процессов, что немаловажно для пациентов с вероятным наличием гиподинамии в связи с функциональными нарушениями, ассоциированными с АС. Важно, что идентификация генотипа Arg/Pro была связана с большей частотой II стадии, 2-й степени и 3 риска АГ, на большую частоту и прогрессию АГ у пациентов до 50 лет.

В метаанализе L. Du и соавт. определяли вклад ОНП 509C/T (rs1800469) гена TGFB1 риск инфаркта миокарда у носителей T был повышен почти на 13% [14]. В исследовании PRIME минорный аллель с1 rs1800469 был связан с повышенным риском развития коронарных

осложнений (относительный риск 1,30; доверительный интервал 95% 1,02–1,65; $p=0,04$), что подтверждает результаты метаанализа L. Du и соавт. [15]. У. Lu и соавт. выявлена связь идентификации ОНП – 509С/Т (rs1800469) и 868Т/С (rs1982073) в гене TGFB1 с риском ИБС в европеоидных популяциях, что, соответственно, доказывает факт усиления TGFβ1-сигналикации в патогенезе ИБС [16, 17].

В предыдущих исследованиях показана значимая роль ОНП 509С/Т (rs1800469) гена TGFB1 на развитие ИБС. Изучить ОНП 509С/Т (rs1800469) гена TGFB1 на развитие ИБС затруднительно в связи с возрастом манифестации АС и большей распространенностью среди лиц до 40 лет, однако возможно определить вклад (rs1800469) гена TGFB1 на факторы кардиоваскулярного риска, что было оценено в настоящем исследовании и выявлено повышение ИМТ и стадии, степени и риска АГ у носителей фенотипа Arg/Pro ОНП Arg25Pro гена TGFB1 и повышенные уровни глюкозы при идентификации фенотипа Arg/Arg.

В недавнем обзоре Quan Hong и соавт. определена роль сигнализации TGFB1 для прогрессирования хронической болезни почек [184]. В метаанализе Meifang Mai и соавт. показано влияние ОНП rs1800469, rs1800470 гена TGFB1 rs1800471 гена TGFB1 на прогрессирование хронической болезни почек на общей популяции [19]. Результаты нашего исследования впервые демонстрируют роль ОНП гена TGFB1 в увеличении креатинина и мочевины у гетерозигот Arg/Pro у пациентов с АС как лабораторного показателя функции почек на популяции пациентов с АС.

Идентификация фенотипа Arg/Arg сопровождалась большей частотой патологии ЖКТ и воспалительных заболеваний кишечника, что указывает на роль фенотипа Arg/Arg в развитии воспаления ЖКТ. Результаты более раннего исследования A. Polonikov и соавт. пока-

зали, что полиморфизмы Leu10Pro и C-509T могут быть вовлечены в модуляцию экспрессии гена TGFB1 и этим обуславливать предрасположенность к язвенной болезни желудка [20]. Учитывая необходимость применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с АС, у носителей варианта Arg большая вероятность НПВП-гастропатии, что требует обязательного назначения высокоселективных ингибиторов циклооксигеназы-2 и проведения эзофагогастро-дуоденоскопии.

Выводы

Результаты нашего исследования впервые продемонстрировали роль ОНП Arg25Pro гена TGFB1 фенотипа Arg/Arg в большей частоте развития энтезитов, поражения глаз и кишечника. Одновременно у носителей Arg/Arg чаще развивалась НПВП-гастропатия и патология ЖКТ, у Pro/Pro – пиелонефритов, у Arg/Pro выявлено большее содержание креатинина и мочевины. Фенотип Arg/Pro был связан с большей частотой АГ II стадии, 2-й степени и риска 3. Учитывая возраст пациентов с АС моложе 50 лет, полученные данные свидетельствуют о более ранней манифестации АГ.

Следовательно, ОНП Arg25Pro гена TGFB1 имеет значимую роль не только в определении особенностей клинических характеристик пациентов с АС, но и одновременно влияет на метаболические процессы и функцию почек, что немаловажно с учетом проведения базисной терапии, имеющей нефротоксические эффекты и оказывающей неблагоприятное воздействие на органы ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаффарова Анифе Севриевна – ассистент каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5610-4760

Белоглазов Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, зав. каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: biloglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9640-754X

Яцков Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: egermd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5486-7262

Агеева Елизавета Сергеевна – д-р мед. наук, зав. каф. биологии медицинской, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ageevaeliz@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4590-3580

Петров Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: petroff14@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6398-2545

Поступила в редакцию: 26.01.2026
Поступила после рецензирования: 10.02.2026
Принята к публикации: 19.02.2026

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anife S. Gaffarova – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5610-4760

Vladimir A. Beloglazov – Dr. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: biloglazov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9640-754X

Igor A. Yatskov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: egermd@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5486-7262

Elizaveta S. Ageyeva – Dr. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ageevaeliz@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4590-3580

Andrey V. Petrov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: petroff14@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6398-2545

Received: 26.01.2026
Revised: 10.02.2026
Accepted: 19.02.2026