

Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА)

Гусева И.А.¹, Крылов М.Ю.¹, Демидова Н.В.¹, Авдеева А.С.¹, Смирнов А.В.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Лучихина Е.Л.², Каратеев Д.Е.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;
³119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;
³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Schepkin St., Moscow 129110; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Ирина Анатольевна Гусева; irrgus@yandex.ru

Contacts: Irina Guseva; irrgus@yandex.ru

Поступила 19.04.18

Цель исследования – изучение ассоциативной связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* (Signal Transducer and Activator of Transcription 4, семейство молекул сигнальной трансдукции и активации транскрипции 4) с очень ранним ревматоидным артритом (РА) у российских пациентов, а также исследование взаимосвязи «фенотип – генотип», в частности, связи позитивности по антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), их концентрации, наличия эрозивного поражения суставов при включении в исследование пациентов с полиморфизмом гена *STAT4*.

Материал и методы. Исследование проведено в рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаТа и биологических препаратов при Раннем активном Артрите). Включены 85 пациентов с очень ранним РА с длительностью симптомов не более 6 мес, не получавших базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Результаты и обсуждение. При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* показано, что частоты генотипов G/G, G/T и T/T различаются на уровне выраженной тенденции к статистической значимости между больными РА и контрольной группой ($p=0,05$). Частота минорного аллеля T при РА статистически достоверно превышает таковую в группе контроля, и данный аллель ассоциирован с предрасположенностью к развитию РА [отношение шансов (ОШ) 1,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,8; $p=0,03$]. При исследовании взаимосвязи «генотип – фенотип» полиморфизм гена *STAT4* коррелировал с эрозивным поражением суставов ($r^2=0,289$; $p=0,008$). У носителей гомозиготного генотипа TT количество эрозий при включении в исследование было достоверно выше по сравнению с носителями генотипов GG/GT (медиана 5,50 [0,754; 7,5] и 0,00 [0,00; 2,00] соответственно; $p=0,003$). Риск развития эрозий также связан с полиморфизмом гена *STAT4* (ОШ 8,6; 95% ДИ 1,0–204,9; $p=0,03$). Было выявлено различие в количественном содержании АЦЦП в зависимости от полиморфизма гена *STAT4*: у носителей хотя бы одного минорного аллеля T (G/T+T/T) концентрация АЦЦП статистически значимо превышала таковую у носителей гомозиготного генотипа GG: $248,97 \pm 151,00$ и $179,51 \pm 147,01$ Ед/мл соответственно; $p=0,048$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что у российских пациентов с очень ранним РА полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* ассоциирован как с предрасположенностью к заболеванию, так и с прогностически неблагоприятными проявлениями (фенотипами) заболевания, а именно – развитием эрозий на ранних сроках болезни и повышением уровня АЦЦП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ген *STAT4*; однонуклеотидный полиморфизм; деструктивное поражение суставов; антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.

Для ссылки: Гусева ИА, Крылов МЮ, Демидова НВ и др. Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):62–65.

THE RS7574865 POLYMORPHISM OF THE *STAT4* GENE AND RISK OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT (THE REMARKA STUDY)

Guseva I.A.¹, Krylov M.Yu.¹, Demidova N.V.¹, Avdeeva A.S.¹, Smirnov A.V.¹, Samarkina E.Yu.¹, Luchina E.L.², Karateev D.E.², Nasonov E.L.^{1,3}

The aim of the study was investigation of association of the rs7574865 polymorphism of *STAT4* gene (Signal Transducer and Activator of Transcription 4, a family of signal transduction and transcription activation molecules 4) with very early rheumatoid arthritis (RA) in Russian patients, and the study of the relationship of "phenotype – genotype", particularly of positivity for antibodies to cyclic citrullinated peptides (ACCP), their concentration, the presence of erosive joint damage at inclusion in patients the study with the *STAT4* gene polymorphism.

Material and methods. The study was conducted in the framework of the program REMARKA (Russian study of Methotrexate and biological drugs in Early active Arthritis). 85 patients with very early RA with a duration of symptoms no more than 6 months, not receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and biologicals were included.

Results and discussion. The analysis of the distribution of genotypes and alleles of *STAT4* rs7574865 polymorphism showed that the frequencies of g/G, G/T and T/T genotypes differ at the level of the prominent tendency to statistical significance between patients with RA and the control group ($p=0.05$). The frequency of minor allele T in RA is significantly higher than that in the control group, and this allele is associated with a predisposition to RA [odds ratio (OR) 1.7; 95% confidence interval (CI) 1.1–2.8; $p=0.03$]. In the study of the "genotype – phenotype" relationship, *STAT4* gene polymorphism correlated with erosive joint damage ($r^2=0.289$; $p=0.008$). In carriers of the homozygous genotype TT, the number of erosions at inclusion in the study was significantly higher compared with carriers of genotypes GG/GT (median 5.50 [0.754; 7.5] and 0.00 [0.00; 2.00], respectively; $p=0.003$). The risk of erosion is also associated with the polymorphism of the *STAT4* gene (OR 8.6; 95% CI 1.0–204.9; $p=0.03$). A difference of the ACCP level depending on *STAT4* gene polymorphism was revealed: carriers of at least one minor allele T (G/T+T/T) had significantly higher concentration of ACCP than that in carriers of homozygous GG genotype: 248.97 ± 151.00 and 179.51 ± 147.01 U/ml, respectively; $p=0.048$).

Conclusion. The study showed that in Russian patients with very early RA, the *STAT4* gene rs7574865 polymorphism is associated with both predisposition to the disease and prognostically unfavorable manifestations (phenotypes) of the disease, namely, with the development of erosion in the early stages of the disease and an increase of the ACCP level.

Keywords: rheumatoid arthritis; *STAT4* gene; single nucleotide polymorphism; destructive joint damage; antibodies to cyclic citrullinated peptides.

For reference: Guseva IA, Krylov MYu, Demidova NV, et al. The rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene and risk of early rheumatoid arthritis development (the REMARKA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):62-65 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-62-65

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся деструктивным поражением суставов, в патогенезе которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1]. В то же время РА — мультифакториальное, полигенное заболевание, детерминированное генетическими факторами и факторами внешней среды. За последнее десятилетие было обнаружено большое число генов, ассоциированных с РА, хотя наибольший вклад в генетическую составляющую принадлежит гену *HLA-DRB1* [2]. В 2006 г. С. Атос и соавт. [3] выявили на материале семейного РА феномен сцепления РА с регионами на хромосомах 11p12 и 2q33. В 2007 г. E. Remmers и соавт. [4] с использованием тонкого картирования региона 2q33 открыли ассоциацию полиморфизма rs7574865 (G>T) гена *STAT4* с РА и системной красной волчанкой в исследовании «случай-контроль». Проведенный позднее метаанализ показал, что ассоциативная связь гена *STAT4* выявлена во многих этнических группах (больные РА европейского, азиатского и африканского происхождения), причем как в позитивных, так и в негативных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) подгруппах [5].

РА — гетерогенное заболевание; это проявляется развитием у пациентов различных клинико-иммунологических и рентгенологических фенотипов с разным прогнозом течения заболевания. Наиболее изученными и информативными прогностическими факторами являются повышение уровня АЦЦП и наличие эрозий при включении пациентов в исследование. В то же время различные гены предрасположенности к развитию РА могут быть также ассоциированы с различными фенотипическими проявлениями РА и/или ответом и неблагоприятными реакциями на проводимую терапию. Несомненно, важным направлением молекулярно-генетических исследований является поиск новых генетических биомаркеров, которые не только ассоциированы с РА, но и позволяют выявлять пациентов с вышеназванными прогностическими лабораторными и рентгенологическими показателями на ранней стадии заболевания для назначения адекватной терапии. Ранее нами были выявлены генетические полиморфизмы некоторых генов, ассоциированных с предрасположенностью к РА в целом, а также стратифицированных по наличию АЦЦП [6, 7].

Целью нашего исследования явилось изучение ассоциативной связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с риском развития РА у российских пациентов. Кроме того, мы провели корреляционный анализ связи «фенотип — генотип» для исследования возможной связи полиморфизма гена *STAT4* со специфическими для РА клиническими фенотипами, которые характеризуются наличием или отсутствием АЦЦП, их концентрацией, а также наличием эрозивного поражения суставов при включении пациентов в исследование.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите). Включены 85 пациентов с очень ранним РА с длительностью симптомов ≤6 мес. Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Необходимыми условиями для включения пациентов в исследование были: высокая активность заболевания [SDAI ≥11, число припухших суставов (ЧПС) ≥3, СОЭ по Вестергрену ≥28 мм/ч или уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥10 мг/л]; наличие прогностически неблагоприятных факторов [АЦЦП, IgM ревматоидного фактора (РФ), эрозий по данным рентгенографии, высокое значение индекса HAQ], отсутствие терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) к моменту включения пациентов в исследование. Степень деструктивного поражения суставов оценивалась в момент включения в исследование.

Контролем для молекулярно-генетических исследований служили 103 здоровых донора крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Генотипирование полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками (НПФ «ДНК-Технология», Россия). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы — изготовителя наборов. При проверке работоспособности созданных тест-систем в качестве референсного метода определения генотипа образцов использовали автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру с применением автоматического секвенатора ABI PRISM®310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Определение концентрации АЦЦП проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Limited (Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя, верхняя граница нормы — 5 Ед/мл. Больные с уровнем АЦЦП >5 Ед/мл были отнесены в группу АЦЦП-позитивных, ≤5 Ед/мл — в группу АЦЦП-негативных лиц. Также АЦЦП определяли электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411), верхняя граница нормы — 17 ЕД/мл.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, письменное информированное согласие получено от всех пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием версии 17.0 статистической программы SPSS и версии 7 программы Epi Info. Для количественных непрерывных с нормальным распределением были подсчитаны средние величины (means – М) и среднеквадратичные отклонения (standard deviations – SD). При асимметричном распределении вариабельности были представлены как медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Различия в распределении генотипов между группами оценивали по величине критерия независимости χ^2 . Для оценки меры риска развития болезни вычисляли показатель отношения шансов (ОШ) с подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Демографические, клинико-иммунологические и рентгенологические показатели больных РА представлены в табл. 1.

Ассоциативный анализ «случай-контроль». В табл. 2 представлено распределение генотипов и аллелей у больных РА и в контрольной группе.

Как видно из табл. 2, распределение генотипов G/G, G/T и T/T различается на уровне выраженной тенденции к статистической значимости между больными РА и контрольной группой (p=0,05). Частота минорного аллеля Т

при РА достоверно превышает таковую в группе контроля, и данный аллель ассоциирован с предрасположенностью к развитию РА (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,8; p=0,03).

Корреляционный анализ «фенотип – генотип». Был проведен предварительный корреляционный анализ взаимосвязи генотипов/аллелей гена *STAT4* с перечисленными в табл. 1 клиническими параметрами. Из всех клинических показателей полиморфизм гена *STAT4* коррелировал только с эрозивным поражением суставов ($r^2=0,289$; p=0,008). У носителей гомозиготного генотипа ТТ количество эрозий при включении пациентов в исследование было достоверно выше по сравнению с носителями генотипов GG/GT (5,50 [0,754; 7,5] и 0,00 [0,00; 2,00] соответственно; p=0,003). Риск развития эрозий уже на очень ранней стадии заболевания также связан с полиморфизмом гена *STAT4* (ОШ 8,6; 95% ДИ 1,0–204,9; p=0,03).

Было выявлено различие в количественном содержании АЦЦП в зависимости от полиморфизма гена *STAT4*: у носителей хотя бы одного минорного аллеля Т (G/T+ТТ) концентрация АЦЦП статистически значимо превышала таковую у носителей гомозиготного генотипа GG (248,97±151,00 и 179,51±147,01 Ед/мл соответственно; p=0,048).

Обсуждение

В настоящем исследовании в выборке российских больных с очень ранним РА была воспроизведена (реплицирована) ассоциативная взаимосвязь заболевания с полиморфизмом rs7574865 гена *STAT4*.

Дендритные клетки и Т-лимфоциты секретируют различные цитокины. Ряд цитокинов опосредуют свою биологическую активность через путь Янус-киназа – молекул сигнальной трансдукции и активаторов факторов транскрипции (Janus kinase – signal transducer and activator of transcription factors – JAK-STAT). Важность этого пути в патогенезе РА подтверждает тот факт, что разработан новый класс низкомолекулярных лекарственных препаратов, направленный на ингибицию тирозинкиназы ТУК2, одного из членов семейства JAK. Первым представителем данного класса является тофацитиниб, эффективность которого показана в ряде клинических исследований [8].

Молекулы STATs повсеместно экспрессированны в организме человека, за исключением *STAT4*, экспрессия которого ограничена яичками, лимфоидной и миелоидной тканью [9]. *STAT4* – один из членов семейства молекул STAT, которые локализуются в цитоплазме, фосфорилируются мембраносвязанными рецепторами цитокинов, димеризуются и транслоцируются в ядро, где дифференцированно регулируют генную экспрессию [10]. В недавнем исследовании было обнаружено, что минорный аллель Т-полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* статистически значимо ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии мРНК, белка *STAT4*, а также интерлейкина 6 (ИЛ6) по сравнению с аллелем G у больных ранним артритом [11]. Так как *STAT4* вовлечен в сигнальные пути ИЛ12, ИЛ23, интерферона γ , авторы предположили, что пациенты с минорным аллелем Т могут иметь более высокий уровень продукции Th1–Th17-цитокинов [9, 12]. В исследовании *in vitro* показано, что *STAT4* может рассматриваться как важный участник перехода Т-хелперов в провоспалительные клетки типа Th1и Th17, которые играют значительную роль в патогенезе РА [13].

Таблица 1 Характеристики больных (n=85)

Показатель	Значение
Пол, женщины/мужчины, n	66/19
Возраст, годы, M±SD	52,0±12,9
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 5,0]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	25,3 [8,4; 52,0]
DAS28, баллы, M±SD	5,7±1,18
SDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,7 [21,1; 41,8]
CDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,0 [19,5; 38,5]
HAQ (баллы), M±SD	1,56±0,72
Число больных с эрозиями, n (%)	35 (41,2)
Число эрозий, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0,0; 2,5]
Число сужений суставных щелей, Me [25-й; 75-й перцентили]	65,0 [37,5; 95,0]
Общий счет по Шарпу, Me [25-й; 75-й перцентили]	67,0 [39,0; 97,5]
АЦЦП-позитивность, %	92,9
IgM РФ-позитивность, %	94,1

Таблица 2 Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs7574865 гена *STAT4*, n (%)

Генотипы и аллели	РА (n=85)	Контроль (n=104)	χ^2 и ОШ (95% ДИ)
rs7574865			
G/G	39 (45,9)	65 (63,1)	
G/T	40 (47,1)	34 (33,0)	$\chi^2=5,7$
T/T	6 (7,0)	4 (3,9)	p=0,05
	2n=170	2n=206	
G	118 (69,4)	164 (79,6)	
T	52 (30,6)	42 (20,4)	1,7 (1,1–2,8) p=0,03

В большинстве исследований показано, что ассоциация гена *STAT4* с РА не зависит от статуса по АЦЦП [14]. Мы не смогли стратифицировать нашу выборку больных согласно позитивности или негативности по АЦЦП, поскольку подавляющее большинство наших пациентов были АЦЦП-позитивными, однако мы выявили взаимосвязь генотипов гена *STAT4* и продукции АЦЦП: у носителей хотя бы одного мутантного аллеля Т (G/T и ТТ) концентрация АЦЦП статистически значимо превышала таковую у носителей гомозиготного «дикого» типа. Данное статистически достоверное различие не имеет диагностической и клинической значимости, так как оба значения высоки и превышают трехкратную норму.

Необходимо отметить, что большинство исследований посвящено изучению ассоциативной связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4*, но не изучению взаимосвязи «генотип – фенотип».

Наше исследование является одним из немногих, в котором распределение генотипов гена *STAT4* изучено во взаимосвязи с клинико-инструментальными характеристиками раннего РА.

Мы выявили не очень высокую, но статистически высоко достоверную корреляционную взаимосвязь полиморфизма rs7574865 с эрозивным поражением суставов при включении пациентов в исследование. Действительно, у носителей мутантного гомозиготного генотипа ТТ число эрозий было достоверно выше по сравнению с носителями

генотипов GG/GT. В исследовании M. Ben Hamad и соавт. [15] также обнаружена высоко достоверная взаимосвязь аллеля Т и генотипа ТТ с наличием эрозий.

Мы не выявили взаимосвязь полиморфизма rs7574865 с активностью заболевания и уровнем НАQ, что отличается от данных A. Lamana и соавт. [16].

Заключение

Таким образом, у пациентов с очень ранним РА с высокой воспалительной активностью, не получавших БПВП и ГИБП, мы подтвердили ассоциативную связь полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с РА. Кроме того, мы выявили взаимосвязь данного полиморфизма с неблагоприятным прогностическим фактором, а именно – эрозированием суставов на ранних сроках заболевания и концентрацией АЦЦП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
2. Wellcome Trust Case-Control Consortium. Genome-wide association study of 14000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature*. 2007;447:661-78.
3. Amos CI, Chen WV, Lee A, et al. High-density SNP analysis of 642 Caucasian families with rheumatoid arthritis identifies two new linkage regions on 11p12 and 2q33. *Genes Immun*. 2006;7(4):277-86. doi: 10.1038/sj.gene.6364295
4. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med*. 2007;357(10):977-86. doi: 10.1056/NEJMoa073003
5. Elshazli R, Settin A. Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update. *Immunobiology*. 2015 220(8):1012-24. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.003
6. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Молекулярно-генетическая характеристика раннего ревматоидного артрита. Молекулярная медицина. 2016;14(1):15-21 [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Molecular genetic characteristics of early rheumatoid arthritis. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2016;14(1):15-21 (In Russ.)].
7. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):21-30 [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):21-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-21-30
8. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
9. Korman BD, Kastner DL, Gregersen PK, Remmers EF. STAT4: genetics, mechanisms, and implications for autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(5):398-403. doi: 10.1007/s11882-008-0077-8
10. Horvath CM. STAT proteins and transcriptional responses to extracellular signals. *Trends Biochem Sci*. 2000;25(10):496-502. doi: 10.1016/S0968-0004(00)01624-8
11. Lamana A, Lopez-Santalla M, Castillo-Gonzalez R, et al. The Minor Allele of rs7574865 in the STAT4 Gene Is Associated with Increased mRNA and Protein Expression. *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11):e0142683. doi: 10.1371/journal.pone.0142683
12. Frucht DM, Aringer M, Galon J. STAT4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation. *J Immunol*. 2000;164:4659-64. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4659
13. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x
14. Tong G, Zhang X, Tong W, Li Y. Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis. *Hum Immunol*. 2013; 74(5):586-92. doi: 10.1016/j.humimm.2012.11.033
15. Ben Hamad M, Cornelis F, Mbarek H, et al. Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2):269-74.
16. Lamana A, Balsa A, Rueda B, et al. The TT genotype of the STAT4 rs7574865 polymorphism is associated with high disease activity and disability in patients with early arthritis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43661. doi: 10.1371/journal.pone.0043661