

Ассоциация полиморфизма rs7574865 G/T гена STAT4 с ювенильным началом системной красной волчанки

Крылов М.Ю.¹, Каледда М.И.¹, Гусева И.А.¹, Коновалова Н.В.², Варламов Д.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская 42

Системная красная волчанка (СКВ) с ювенильным началом (юСКВ) — комплексное аутоиммунное заболевание с вовлечением многих органов и систем. Однонуклеотидный полиморфизм rs7574865 гена STAT4 (сигнального переключателя и активатора транскрипции 4) связан с риском развития нескольких аутоиммунных заболеваний, включая СКВ у взрослых.

Цель исследования — проверка гипотезы о связи полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с предрасположенностью к юСКВ.

Пациенты и методы. В настоящем исследовании случай-контроль полиморфизм rs7574865 был изучен у 50 детей с юСКВ и 103 здоровых волонтеров контрольной группы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Распределение частот генотипов среди пациентов имело статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p=0,005$). Частоты генотипов GG, GT, TT, GT + TT у пациентов с юСКВ и в контрольной группе составили 36,0 и 63,1% ($p=0,003$); 54,0 и 33,0% ($p=0,021$); 10,0 и 3,9% ($p=0,153$); 64,0 и 36,9% соответственно ($p=0,003$). Частота мутантного аллеля T изученного полиморфизма была выше у пациентов с юСКВ по сравнению с контролем (соответственно 37 и 20,4%; $p=0,002$). Исследована ассоциация аллеля T с клиническими, лабораторными и иммунологическими фенотипами юСКВ.

Заключение. Полученные данные указывают на значение полиморфизма rs7574865 гена STAT4 как важного фактора риска предрасположенности к юСКВ. Анализ распределения частот аллелей между альтернативными группами пациентов с разными фенотипическими проявлениями юСКВ (их наличием или отсутствием) показал связь данного полиморфизма с артритом.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; ген STAT4; полиморфизм rs7574865; фенотипы системной красной волчанки; артрит.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Каледда МИ, Гусева ИА и др. Ассоциация полиморфизма rs7574865 G/T гена STAT4 с ювенильным началом системной красной волчанки. Современная ревматология. 2022;16(1):68–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-68-72

Association of rs7574865 G/T polymorphism of STAT4 gene with juvenile onset of systemic lupus erythematosus

Krylov M. Yu.¹, Kaleda M. I.¹, Guseva I. A.¹, Konovalova N. V.², Varlamov D. A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²42, Timiryazevskaya street, Moscow 127550, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) with juvenile onset (jSLE) is a complex autoimmune disease involving many organs and systems. The single nucleotide polymorphism rs7574865 of the STAT4 (signal switch and transcription activator 4) gene is associated with the risk of developing several autoimmune diseases, including SLE in adults.

Objective: to verify the hypothesis of the association of the rs7574865 polymorphism of the STAT4 gene with a predisposition to jSLE.

Patients and methods. In the present case-control study, the rs7574865 polymorphism was studied in 50 children with jSLE and 103 healthy control volunteers using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The distribution of genotype frequencies among patients had statistically significant differences compared to controls ($p=0.005$). The frequencies of GG, GT, TT, GT + TT genotypes in patients with jSLE and in the control group were 36.0 and 63.1% ($p=0.003$); 54.0 and 33.0% ($p=0.021$); 10.0 and 3.9% ($p=0.153$); 64.0 and 36.9% respectively ($p=0.003$). The frequency of the mutant T allele of the studied polymorphism was higher in patients with jSLE compared with controls (37 and 20.4%, respectively; $p=0.002$). The association of the T allele with clinical, laboratory, and immunological phenotypes of jSLE was studied.

Conclusion. The obtained data indicate the significance of the rs7574865 polymorphism of the STAT4 gene as an important risk factor for susceptibility to jSLE. An analysis of the distribution of allele frequencies between alternative groups of patients with different phenotypic manifestations of jSLE (their presence or absence) showed an association of this polymorphism with arthritis.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset; STAT4 gene; polymorphism rs7574865; phenotypes of systemic lupus erythematosus; arthritis.

Contact: Mikhail Yuriyevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Kaleda MI, Guseva IA, et al. Association of rs7574865 G/T polymorphism of STAT4 gene with juvenile onset of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):68–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-68-72

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое воспалительное и сложное системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и разнообразием клинических проявлений [1, 2]. Примерно у 10–20% больных СКВ первые симптомы заболевания развиваются до наступления совершеннолетия [3]. По данным L. T. Hiraki и соавт. [4], распространенность СКВ в детском возрасте (СКВ с ювенильным началом, юСКВ) составляет в среднем 9,73 случая на 100 тыс. детского населения. В исследовании N. A. Sinicato и соавт. [5] этот показатель варьируется от 4 до 250 случаев на 100 тыс.; авторы указывают, что при юСКВ чаще выявляются семейная агрегация и высокая частота рецидивов. Согласно современным представлениям, СКВ — полигенная генетическая модель, которая может включать до 100 генов, и каждый ген вносит только умеренный вклад в общую генетическую составляющую [6].

Ранее проведенные исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL6*, *IL1a*, *IL1b*, *IL1R* и *IL1Ra* показали положительную ассоциацию между промоторной последовательностью гена *IL1b* в положении -511 и генотипом TT, который был признан фактором риска для юСКВ. Ни один из других полиморфизмов не был значимо ассоциирован с предрасположенностью к юСКВ [7]. В исследовании A. Rezae и соавт. [8] была изучена связь полиморфизмов двух противовоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β) с юСКВ. Авторами была выявлена значимая ассоциация только с полиморфизмом гена *IL10*.

Полный дефицит C4-компонента комплемента является сильным генетическим фактором риска развития СКВ [9]. В исследовании K. M. Pereira и соавт. [10] были идентифицированы и изучены два полиморфизма генов *C4A* и *C4B*, кодирующих ген C4-компонента комплемента. Авторы установили, что низкое содержание общего C4-компонента комплемента и копий продуктов генов *C4A* и *C4B* были ассоциированы с сильным риском предрасположенности у пациентов с юСКВ в отличие от взрослых больных.

Полногеномные исследования (GWAS) и метаанализ показали, что мутантный аллель rs7574865T гена *STAT4* предрасполагает к восприимчивости к ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА), СКВ, ревматоидному артриту (РА), сахарному диабету 1-го типа, системному склерозу, первичному антифосфолипидному синдрому, воспалительным заболеваниям кишечника (язвенному колиту) и первичному синдрому Шёгрена [11–13]. Наши последние исследования также подтвердили участие мутантного аллеля rs7574865T гена *STAT4* в формировании предрасположенности к ЮИА, РА и анкилозирующему спондилиту [14–16].

Ген *STAT4* расположен на хромосоме человека 2q32.3 и включает 24 экзона, охватывающих область в 120 килобаз. Ген кодирует фактор транскрипции, который может быть активирован *IL12* и *IL23* и играет центральную роль в передаче сигналов посредством рецептора интерферона (ИФН)

типа I [17]. *STAT4* был идентифицирован как ген предрасположенности к СКВ в белой европеоидной и азиатской популяциях [18, 19]. K. Volin и соавт. [20] при анализе когорты люпус-нефрит/контроль выявили значимую ассоциацию между четырьмя полиморфизмами гена *STAT4*: rs11889341, rs7574865, rs7568275 и rs7582694 и развитием люпус-нефрита. Показано, что полиморфизм rs7574865 G/T гена *STAT4* был связан с ЮИА в белой популяции [21]. Изучение другого полиморфизма гена *STAT4* — rs7601754 T/C — показало, что аллель T дикого типа может быть аллелем риска предрасположенности к СКВ, а минорный мутантный аллель C является протективным аллелем для СКВ [22]. Исследование полиморфизмов rs7574865 и rs7601754 гена *STAT4* у иранских пациентов с СКВ установило значимую связь между болезнью и полиморфизмом rs7574865 [23]. Некоторые проявления СКВ, такие как антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК), наличие других аутоантител и нарушение функции почек, были связаны с полиморфизмами гена *STAT4* [19].

Имеется ограниченное число исследований полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* при юСКВ, при этом в России такие работы не проводились.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к юСКВ, а также возможной связи этого полиморфизма с клиническими и серологическими проявлениями юСКВ.

Пациенты и методы. Группы обследованных. В исследование включено 50 пациентов с юСКВ и 103 здоровых неродственных волонтера (студенты колледжа, контрольная группа). В группе пациентов с юСКВ было 38 девочек и 12 мальчиков в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст — $12,0 \pm 3,4$ года) со средней длительностью заболевания $4,1 \pm 2,4$ года. Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2017–2020 гг. В качестве контроля для генотипирования полиморфизма *STAT4* rs7574865 G/T были исследованы 103 образца ДНК здоровых волонтеров, не имеющих аутоиммунных заболеваний. Диагноз юСКВ соответствовал критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [24]. Письменное информированное согласие было получено от всех родителей пациентов.

Генетический анализ в режиме реального времени. У всех участников были взяты образцы венозной крови. Геномная ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «Проба-ГС-генетика» («ДНК-Технология», Россия). Генотипирование полиморфизма rs7574865G/T гена *STAT4* было проведено с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Меченые праймеры и зонды были разработаны и синтезированы в компании «Синтол» (Россия). Условия амплификации соответствовали рекомендациям производителя. Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия).

Статистические методы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Sta-

Таблица 1. Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с юСКВ (n=50)
Table 1. Characteristics of patients with jSLE (n=50)

Показатель	Значение
Возраст дебюта, годы, М±σ	12,0±3,4
Продолжительность заболевания на момент обследования, годы, М±σ	4,1±2,4
Женский пол, n (%)	38 (76,0)
Артрит, n (%)	37 (74,0)
Алопеция, n (%)	23 (46,0)
Поражение почек, n (%)	21 (42,0)
Лейкопения, n (%)	33 (66,0)
Гипокомплементемия, n (%)	29 (58,0)
Позитивность по анти-дсДНК, n (%)	42 (84,0)

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* у пациентов с юСКВ и в контрольной группе, n (%)
Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene in patients with jSLE and in the control group, n (%)

Аллель/ генотип	Больные юСКВ (n=50)	Контрольная группа (n=103)	ОШ (95% ДИ)	p
STAT4:				
G	63 (63,0)	64 (79,6)	1,0*	
T	37 (37,0)	42 (20,4)	2,29 (1,31–4,02)	0,002
GG	18 (36,0)	65 (63,1)	1,0*	
GT	27 (54,0)	34 (33,0)	2,38 (1,13–5,04)	0,021
TT	5 (10,0)	4 (3,9)	2,75 (0,56–14,44)	0,153
GT + TT	2 (64,0)	38 (36,9)	3,04 (1,43–6,55)	0,003

Примечание. Значимые различия между сравниваемыми показателями выделены жирным шрифтом. * – референсное значение.

tistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальных распределениях количественных показателей применяли t-тест Стьюдента, результаты представлены в виде средних и стандартных отклонений (М±σ) или медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При малых значениях вариабельностей использовали двусторонний критерий Фишера. Анализ корреляций между клиническими характеристиками и полиморфизмом гена *STAT4* был проведен с помощью непараметрического метода Спирмена. Различия в распределении частот генотипов между группой больных и контрольной группой оценивали с помощью таблицы сопряженности 2×2 с использованием критерия χ². Для оценки меры риска развития юСКВ вычисляли отношение шансов (ОШ) с подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Статистически значимым считали значение p<0,05.

Результаты. Частоты аллелей и генотипов. В табл. 1 приведены демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с юСКВ. Соотношение девочек и мальчиков в группе пациентов составило 3:1; представлены изменения, встречавшиеся с частотой более 40%.

Распределение генотипов rs7574865 в контрольной группе не имело существенных отклонений от равновесия закона Харди–Вайнберга. Анализ распределения частот генотипов и аллелей (табл. 2) показал статистически значимые различия между группами пациентов с юСКВ и контроля (p=0,005).

Частота генотипа GG в контрольной группе была принята за референсный показатель. Частота гетерозиготного генотипа GT, объединенных генотипов GT + TT и мутантного аллеля T у больных юСКВ была выше, чем в контроле: 54,0 и 33,0% (p=0,021); 64,0 и 36,9% (p=0,003); 37 и 20,4% (p=0,002) соответственно. Частота мутантного генотипа TT также была выше у пациентов с юСКВ по сравнению с контролем, однако эти различия не достигали статистической значимости. Носители мутантного аллеля T имели почти в 2,3 раза более высокий риск развития СКВ.

При анализе распределения частот аллелей между группами пациентов с разными фенотипическими проявлениями юСКВ была выявлена связь изученного полиморфизма с предрасположенностью к артриту (табл. 3).

В группах пациентов с/без артрита частота генотипа GT и TT существенно не различалась. В то же время у детей с артритом по сравнению с пациентами без артрита отмечались значимое снижение частоты генотипа GG (соответственно 24,3 и 69,2%; p=0,006) и накопление носителей генотипа GT + TT (p=0,006). Сходные данные были продемонстрированы при анализе частот аллелей rs7574865 полиморфизма гена *STAT4*. У пациентов с артритом аллель T встречался

значимо чаще, чем в альтернативной группе (p=0,015). У носителей хотя бы одного аллеля T риск предрасположенности к артриту был в 7 раз выше, чем у носителей генотипа GG

Не выявлено связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с демографическими показателями и другими клиническими проявлениями юСКВ (возрастом дебюта, гендерной принадлежностью, алопецией, почечной патологией, лейкопенией, гипокомплементемией и наличием антител к дсДНК).

Обсуждение. В настоящем пилотном исследовании впервые в российской детской популяции установлена сильная ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к юСКВ и ассоциированному с заболеванием артритом. Ген *STAT4* кодирует фактор транскрипции, который способствует дифференцировке хелперных клеток Th1 и активности генов в этих клетках, вырабатывающих специфические цитокины [25]. Функционируя как транскрипционный фактор, *STAT4* участвует в ответах на ИЛ12 в лимфоцитах и облегчает мРНК транскрипцию генов *IL23*, *IFN* и *IL17* в иммунных клетках в норме и при аномальных иммунных реакциях [26, 27]. СКВ представляет собой многофакторное аутоиммунное заболевание со сложной генетической наследственностью [28].

В нескольких работах выявлено существование генетической гетерогенности при СКВ в разных этнических группах [14–16]. Показано, что некоторые гены,

Таблица 3. Распределение частот аллеля Т полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* у больных юСКВ с артритом и без него, n (%)
 Table 3. Frequency distribution of the T allele of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene in patients with jSLE with and without arthritis, n (%)

Клинический фенотип	Генотип				Аллель	
	GG	GT	TT	GT + TT	G	T
Артрит:						
наличие (n=37)	9 (24,3)	23 (62,2)	5 (13,5)	28 (75,7)*	41 (55,4)	33 (44,6)**
отсутствие (n=13)	9 (69,2)	4 (30,8)	0 (0,0)	4 (24,3)	22 (74,0)	4 (26,0)

Примечание. Жирным шрифтом выделены сравниваемые показатели. * – ОШ – 7,00 (95% ДИ 1,45–37,43), p=0,006; ** – ОШ – 4,43 (95% ДИ 1,30–19,16), p=0,015.

ассоциированные с СКВ у европеоидов, также являются факторами риска у азиатов: гены HLA класса II, *STAT4*, *BANK1*, *BLK*, *IRF5*, *TNFSF4*, *ITGAM* и т. д. Наши данные отличаются от результатов небольшого числа исследований, в которых изучалась связь полиморфизмов гена *STAT4* с предрасположенностью к СКВ у детей. Так, в иранской когорте детей не установлено ассоциации полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с риском развития СКВ у подростков и тяжелыми клиническими и лабораторными проявлениями, несмотря на связь данного полиморфизма с риском развития СКВ у взрослых иранцев. Авторы выдвигают гипотезу о различиях генетического фона при юСКВ и СКВ у взрослых в одной и той же популяции [29]. При изучении связи другого полиморфизма гена *STAT4* rs 7582694, – наиболее часто исследуемого при СКВ, египетские ученые нашли ассоциацию гомозиготных генотипов с тяжестью заболевания у больных юСКВ [30]. Полиморфизм rs7582694 C/G гена *STAT4* был исследован в когорте польских пациентов (n=253) с СКВ. Была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа CC с повышением риска развития СКВ в 1,58 раза [31]. Генотипы CC и CG были связаны с почечной патологией (ОШ 2,26), вовлечением центральной нервной системы (ОШ 2,88), наличием антител к snRNP и Sle70, позитивностью по антинуклеарным антителам, анти-дсДНК и снижением уровня С3- и С4-компонента комплемента.

Для валидации полученных данных необходимы дальнейшие исследования взрослых пациентов с ранним началом СКВ, разной тяжестью заболевания и клиническими характеристиками, специфичными для СКВ.

Заключение. Настоящее пилотное исследование подтвердило высокий риск предрасположенности к юСКВ, ассоциированный с носительством аллеля Т rs7574865 полиморфизма гена *STAT4* в русской детской популяции. Впервые установлено, что у пациентов с юСКВ полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* соотносится также с риском развития артрита.

Настоящая работа имела ограничения, связанные с небольшим числом пациентов, что снижает мощность статистического анализа, поэтому необходимы дальнейшие репликационные исследования с большим размером выборок из других популяций, а также изучение других потенциальных полиморфизмов, которые будут полезны для интерпретации результатов исследований и формулирования обоснованного заключения о роли *STAT4* в этиопатогенезе юСКВ.

Благодарности

Выражаем признательность врачам детского отделения (руководитель – к.м.н. И.П. Никушина) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28; 358(9): 929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297.
- Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 342-91.
- Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus – are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb; 36(1): 53-80. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.012
- Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US medicare beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug; 64(8): 669-76. doi: 10.1002/art.34472
- Sinicato NA, Oliveira L, Lapa AT, et al. Familial aggregation of autoimmune diseases in childhood and adulthood systemic lupus erythematosus. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. *Abstract Number*: 1392.
- Yuan YJ, Luo XB, Shen N. Current advances in lupus genetic and genomic studies in Asia. *Lupus*. 2010 Oct; 19(12):1374-83. doi: 10.1177/0961203310376639.
- Ziaee V, Tahghighi F, Moradinejad MH, et al. Interleukin-6, interleukin-1 gene cluster and interleukin-1 receptor polymorphisms in Iranian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 2014 Jun; 25(2):35-40. doi: 10.1684/ecn.2014.0352.
- Rezae A, Ziaee V, Sharabian FT, et al. Lack of association between interleukin-10, transforming growth factor-beta gene polymorphisms and juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2015 Jun; 34(6):1059-64. doi: 10.1007/s10067-015-2877-2.
- Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet*. 2007 Jun; 80(6):1037-54. doi: 10.1086/518257.
- Pereira KM, Faria AG, Liphau BL, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May; 55(5): 869-73. doi: 10.1093/rheumatology/kev436.
- Lee HS, Remmers EF, Le JM, et al. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population. *Mol Med*. Sep-Oct 2007; 13(9-10):455-60. doi: 10.2119/2007-00072.Lee.
- Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*. 2013 Jun; 45(6):664-9. doi: 10.1038/ng.2614.
- Liang YL, Wu H, Shen X, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012 Sep; 39(9):873-82.

- doi: 10.1007/s11033-012-1754-1.
14. Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО и др. Роль генных полиморфизмов STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T в предрасположенности к ювенильному хроническому артриту. Пилотное исследование. *Педиатрия*. 2019;(6):195-200. [Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO, et al. The role of gene polymorphisms STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T in predisposition to juvenile chronic arthritis. Pilot study. *Pediatriya*. 2019;(6):195-200. (In Russ.)].
15. 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):62-5. [Guseva IA, Krylov MYu, Demidova NV, et al. Rs7574865 polymorphism of STAT4 gene and risk of early rheumatoid arthritis (REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(1):62-5. (In Russ.)].
16. Крылов МЮ, Старкова АС, Самаркина ЕЮ и др. Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской с rs7574865-полиморфизмом гена STAT4. *Современная ревматология*. 2019;13(2):55-60. [Krylov MYu, Starkova AS, Samarkina EYu, et al. Association of ankylosing spondylitis activity indicators in a Russian population of patients with STAT4 rs7574865 gene polymorphism. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-55-60
17. Ceccarelli F, Ferricone C, Borgiani P, et al. Genetic factors in systemic lupus erythematosus: contribution to disease phenotype. *J Immunol Res*. 2015; 2015:745647. doi: 10.1155/2015/745647.
18. Taylor KE, Remmers EF, Lee AT, et al. Specificity of the STAT4 genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet*. 2008 May 30;4(5):e1000084. doi: 10.1371/journal.pgen.1000084.
19. Kawasaki A, Ito I, Hikami K, et al. Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the STAT1-STAT4 region. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(5): R113. doi: 10.1186/ar2516
20. Bolin K, Sandling JK, Zickert A, et al. Association of STAT4 polymorphism with severe renal insufficiency in lupus nephritis. *PLoS One*. 2013 Dec 27; 8(12):e84450. doi: 10.1371/journal.pone.0084450.
21. Matur AN, Chang HC, Zisoulis DG, et al. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells. *J Immunol*. 2007 Apr 15; 178(8):4901-7. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4901.
22. Yuan H, Feng JB, Pan HF, et al. A meta-analysis of the association of STAT4 polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3): 257-62. doi: 10.1007/s10165-010-0275-9.
23. Mirkazemi S, Akbarian M, Jamshidi AR, et al. Association of STAT4 rs7574865 with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Iranian population. *Inflammation*. 2013 Dec;36(6):1548-52. doi: 10.1007/s10753-013-9698-8.
24. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
25. Kaplan MH. STAT4: a critical regulator of inflammation in vivo. *Immunol Res*. 2005; 31(3):231-42. doi: 10.1385/IR:31:3:231.
26. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x
27. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006 May; 116(5):1218-22. doi: 10.1172/JCI28508
28. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:125-36. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.004
29. Salmaninejad A, Mahmoudi M, Aslani S, et al. Association of STAT4 gene single nucleotide polymorphisms with Iranian juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Turk J Pediatr*. 2017;59(2):144-9. doi: 10.24953/turkped.2017.02.005.
30. Nageeb RS, Omran AA, Nageeb GS, et al. STAT4 gene polymorphism in two major autoimmune diseases (multiple sclerosis and juvenile onset systemic lupus erythematosus) and its relation to disease severity. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):16. doi: 10.1186/s41983-018-0011-5. Epub 2018 May 25.
31. Piotrowski P, Lianeri M, Wudarski M, et al. Contribution of STAT4 gene single-nucleotide polymorphism to systemic lupus erythematosus in the Polish population. *Mol Biol Rep*. 2012 Sep;39(9):8861-6. doi: 10.1007/s11033-012-1752-3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.09.2021/11.11.2021/14.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Крылов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Коновалова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>