

**Н. В. Никитченко¹, А. А. Яцкив¹, Е. С. Синявская¹, А. Г. Белькевич²,
И. А. Козыро², Н. Ю. Достанко², В. Е. Ягур², Р. И. Гончарова¹**

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ПОЛИМОРФИЗМ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ JAK-STAT СИГНАЛЬНОГО ПУТИ И ЕГО РЕГУЛЯТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ЛЮПУС НЕФРИТОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

(Представлено академиком А. В. Кильчевским)

Аннотация. Исследуемые гены *STAT4*, *PTPN2* и *PTPN22* являются звеньями JAK-STAT сигнального пути, одного из важных регуляторов функционирования иммунной системы. Опосредованное им повышение уровня интерферонов и экспрессии индуцируемых ими генов играет ключевую роль в развитии как системной красной волчанки (СКВ), так и ее проявления – люпус нефрита (ЛН). В работе определены частоты генотипов и аллелей в полиморфных локусах генов *STAT4* (rs7574865, rs3821236), *PTPN2* (rs2542151, rs7234029) и *PTPN22* (rs2476601) в группах детей ($n = 37$) и взрослых ($n = 63$) с СКВ и ЛН. В контрольную группу включены дети ($n = 420$) и взрослые ($n = 345$) без аутоиммунных заболеваний. Анализ объединенной группы пациентов детского и взрослого возраста позволил установить, что полиморфный локус rs7574865 гена *STAT4* является маркером риска развития СКВ (Т: OR 1,99 [1,42–2,79], $p = 0,0001$; ТТ: OR 3,36 [1,64–6,87], $p = 0,0018$) и ЛН (Т: OR 1,91 [1,32–2,78], $p = 0,0008$; ТТ: OR 4,25 [2,02–8,95], $p = 0,0004$). Эти ассоциации сохранялись и при анализе детской и взрослой групп пациентов с СКВ и ЛН по отдельности. При этом полиморфный локус rs7574865 гена *STAT4* является, по-видимому, общим генетическим фактором риска возникновения аутоиммунных заболеваний. Также выявлена ассоциация полиморфного локуса rs2542151 гена *PTPN2* с риском развития СКВ (G: OR 1,66 [1,12–2,47], $p = 0,014$; GT: OR 1,74 [1,10–2,77], $p = 0,021$) и ЛН (G: OR 1,87 [1,21–2,88], $p = 0,006$; GT: OR 1,90 [1,13–3,18], $p = 0,017$) в объединенной группе пациентов. Полиморфные локусы rs7234029 гена *PTPN2* и rs2476601 гена *PTPN22* не были ассоциированы с СКВ или ЛН вне зависимости от возраста пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус нефрит, *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22*

Для цитирования. Полиморфизм некоторых генов JAK-STAT сигнального пути и его регуляторов у пациентов с системной красной волчанкой и люпус нефритом в Республике Беларусь / Н. В. Никитченко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2023. – Т. 67, № 3. – С. 222–230. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-3-222-230>

**Natallia V. Nikitchenko¹, Hanna A. Yatskiu¹, Elizabeth S. Siniauskaya¹, Hanna G. Bialkevich²,
Ina A. Kazyra², Natalia Yu. Dostanko², Victor E. Yagur², Roza I. Goncharova¹**

¹Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

POLYMORPHISM OF SOME JAK-STAT PATHWAY GENES AND ITS REGULATORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS NEPHRITIS IN REPUBLIC OF BELARUS

(Communicated by Academician Alexander V. Kilchevsky)

Abstract. Genes of interest – *STAT4*, *PTPN2* and *PTPN22* – are components of the JAK-STAT signaling pathway, one of the important regulators of the immune system. The JAK-STAT pathway plays a key role in the development of both systemic lupus erythematosus (SLE) and its manifestation, lupus nephritis (LN) by mediating interferon levels and promoting IFN-induced gene expression. We investigated the allele and genotypes frequencies at the polymorphic loci of the *STAT4* (rs7574865, rs3821236), *PTPN2* (rs2542151, rs7234029) and *PTPN22* (rs2476601) genes in groups of children ($n = 37$) and adults ($n = 63$) with SLE and LN. The control group included children ($n = 420$) and adults ($n = 345$) without autoimmune diseases. The analysis of the combined group of pediatric and adult patients revealed that the rs7574865 polymorphic locus of the *STAT4* gene is associated with the risk of developing SLE (T: OR 1,99 [1,42–2,79], $p = 0,0001$; TT: OR 3,36 [1,64–6,87], $p = 0,0018$) and LN (T: OR 1,91 [1,32–2,78], $p = 0,0008$; TT: OR 4,25 [2,02–8,95], $p = 0,0004$). These associations also persisted when analyzing the pediatric and adult groups of patients with SLE and LN separately. Moreover, the rs7574865 polymorphic locus of the *STAT4* gene appears to be a common genetic risk factor for autoimmune diseases development. The association of the poly-

morphic locus rs2542151 of the *PTPN2* gene with the SLE (G: OR 1,66 [1,12–2,47], $p = 0,014$; GT: OR 1,74 [1,10–2,77], $p = 0,021$) and LN (G: OR 1,87 [1,21–2,88], $p = 0,006$; GT: OR 1,90 [1,13–3,18], $p = 0,017$) susceptibility was also found in a combined group of patients. The polymorphic loci rs7234029 in the *PTPN2* gene and rs2476601 in the *PTPN22* gene were not associated with SLE or LN regardless of the age of the patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22*

For citation. Nikitchenko N. V., Yatskiu H. A., Siniauskaya E. S., Bialkevich H. G., Kazyra I. A., Dostanko N. U., Yagur V. E., Goncharova R. I. Polymorphism of some JAK-STAT pathway genes and its regulators in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Republic of Belarus. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 3, pp. 222–230 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-3-222-230>

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических антител к антигенам ядер клеток и иммунных комплексов с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов. Усредненный преваленс СКВ в Европе составляет примерно 40 на 100 000 населения, при этом около 15 % случаев диагностируют у пациентов в возрасте до 18 лет [1]. Усредненный кумулятивный преваленс СКВ по обращаемости среди взрослого населения (2001–2005 гг.) Минска составил 21 на 100 000 населения, а инцидент – 4 на 100 000 населения [2].

Для СКВ характерен широкий спектр клинических проявлений и вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем организма. Люпус нефрит (ЛН) развивается примерно у 50–60 % взрослых пациентов и у 70–80 % пациентов в возрасте до 18 лет. В большинстве случаев ЛН формируется на ранних стадиях СКВ (в течение первых 3 лет процесса), но может манифестировать и в дебюте заболевания. По данным аутопсий ЛН обнаруживается почти у 95 % пациентов с СКВ, а отложения иммунных комплексов в ткани почек выявляются практически у всех пациентов с СКВ, несмотря на отсутствие изменений при световой микроскопии [1].

Образование и отложение в почках иммунных комплексов в результате нарушенного иммунологического ответа провоцируют высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, вызывающих воспаление, приводят к хемотаксису моноцитов и полиморфноядерных клеток. Последующее высвобождение протеаз сопровождается повреждением эндотелия и мезангиальной пролиферацией. Высвобождение дендритными клетками интерферона типа I вызывает созревание и активацию инфильтрирующих Т-клеток и амплификацию лимфоцитов Th2, Th1 и Th17. Это, в свою очередь, запускает процессы амплификации В-клеток и стимуляции макрофагов, приводя к выбросу еще большего количества провоспалительных молекул, способствуя пролиферации почечного эпителия и развитию фиброза.

Таким образом, пациенты с СКВ имеют нарушения во всех звеньях иммунной системы, включая врожденный иммунитет, процессы презентации антигена, апоптоз, формирование толерантности Т- и В-клеток, передачу цитокиновых и хемокиновых сигналов. СКВ следует рассматривать как недостаточность иммунной толерантности в одной или нескольких центральных или периферических контрольных точках, обусловленную суммарным эффектом нескольких генов, связанных с иммунным ответом.

Mohan С. и др. выделяют несколько групп генов, задействованных в патогенезе СКВ: 1) передача сигнала в лимфоцитах; 2) сигнальные пути врожденного иммунитета; 3) внутрипочечный сигналинг; 4) удаление иммунных комплексов [3].

К первой группе, среди прочих, относятся гены *STAT4*, *PTPN2* и *PTPN22*. Фосфорилирование *STAT4* является необходимым условием развития гуморального иммунного ответа. Негативными регуляторами JAK-STAT сигнального пути могут выступать протеин-тирозиновые фосфатазы (PTPs). Они способны дефосфорилировать STAT и ингибировать передачу сигнала. JAK-STAT опосредованное повышение уровня интерферонов и экспрессии индуцируемых ими генов (*IL6*, *IL12/23*, *IL17*) играют ключевую роль в развитии СКВ [4].

Результаты молекулярных исследований, в частности, полногеномный поиск ассоциаций GWAS (Genome-Wide Association Studies), позволили выявить более 100 локусов, демонстрирующих прочную связь с СКВ. При этом многие из них ассоциированы и с другими иммуноопосре-

дованными заболеваниями. Так, установлено, что одни и те же полиморфные варианты генов *STAT4* и *PTPN22* помимо СКВ ассоциированы с риском развития таких патологий аутоиммунного характера, как ревматоидный артрит (rs7574865, rs2476601), системный склероз (rs7574865, rs3821236), витилиго и сахарный диабет 1 типа (rs2476601). Для гена *PTPN2* в GWAS Catalog имеются данные о его связи с риском развития сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита, псориаза и воспалительных заболеваний кишечника. Рядом исследований было показано, что характерной особенностью аутоиммунных заболеваний является наличие общих генетических факторов предрасположенности, ассоциированных с различными заболеваниями, что предполагает существование общего генетического компонента как основы патогенеза [5]. Поэтому можно предполагать, что полиморфные локусы гена *PTPN2* также могут вносить вклад в формирование предрасположенности к развитию СКВ и ЛН. В то же время феномен существования этнических различий относительно вклада идентичных локусов предрасположенности в риск появления конкретного заболевания обуславливает необходимость изучения их роли в различных популяциях, в том числе в европейских. Изучение полиморфных локусов генов *STAT4* (rs7574865, rs3821236), *PTPN2* (rs2542151 и rs7234029) и *PTPN22* (rs2476601) среди белорусских пациентов позволит не только подтвердить их значение в качестве маркеров риска развития СКВ и ЛН в исследуемой популяции, но и расширит наше представление об их роли как общих генетических факторов патогенеза аутоиммунных заболеваний. Цель данной работы заключалась в изучении ассоциаций полиморфных локусов генов *STAT4* (rs7574865, rs3821236), *PTPN2* (rs2542151 и rs7234029) и *PTPN22* (rs2476601) с СКВ и ЛН у детей и взрослых для выявления их рискованности по отношению к данным заболеваниям в белорусской популяции.

Материалы и методы исследования. Сотрудниками 1-й кафедры детских болезней и 2-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» на базе педиатрического отделения № 1 (для нефрологических пациентов) УЗ «2-я городская детская клиническая больница» и ГУ «Минский НППЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» сформированы группы пациентов и группы контроля. Включение в исследование пациентов с СКВ проводилось на основании достоверного диагноза СКВ в соответствии с классификационными диагностическими критериями ACR 1997 года. Демографическая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Характеристика групп пациентов с СКВ
T a b l e 1. Characteristics of patients with SLE

Параметр Characteristics	Дети (<18 лет) Children (<18 years old)	Взрослые (≥18 лет) Adults (≥18 years old)
СКВ, <i>n</i>	37	61
Люпус нефрит, <i>n</i> (%)	26 (70,3)	47 (77,0)
Средний возраст, лет	14,2	38,4
Минимальный возраст, лет	4	18
Максимальный возраст, лет	17	72
Доля пациентов женского пола, %	88,0	95,0

В контрольные группы (1 – дети в возрасте от 5 до 17 лет, *n* = 420; 2 – взрослые в возрасте от 18 до 58 лет, *n* = 345) были включены условно здоровые лица, не имеющие аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний.

Биологический материал для молекулярно-генетического анализа – геномная ДНК, выделенная из венозной крови фенол-хлороформным методом. Исследование полиморфных локусов rs7574865 и rs3821236 гена *STAT4*, rs2542151 и rs7234029 гена *PTPN2*, rs2476601 гена *PTPN22* проводили методами ПЦР в реальном времени и ПЦР-ПДРФ, как описано ранее [6; 7].

Распределение частот генотипов в изученных выборках проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 7 и онлайн-программы SNPStats Каталонского института онкологии. Об ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов (Odds Ratio, OR). Расчеты были произведены для пяти возможных моделей наследования

(кододоминантная, доминантная, рецессивная, мультипликативная и лог-аддитивная). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что аллель Т, а также генотипы, содержащие хотя бы один аллель Т полиморфного локуса rs7574865 гена *STAT4*, ассоциированы с риском развития СКВ в общей группе пациентов (Т: OR 1,99 [1,42–2,79], $p = 0,0001$, TT+GT vs. GG: OR 2,13 [1,37–3,31], $p = 0,0008$; TT vs. GT+GG OR 3,36 [1,64–6,87], $p = 0,0018$) (табл. 2).

Из данных табл. 3 и 4 видно, что данная ассоциация сохранялась и при анализе детской и взрослой групп пациентов с СКВ по отдельности, несмотря на уменьшение выборки (Т: OR 2,17 [1,30–3,6], $p = 0,003$; TT+GT vs. GG: OR 2,99 [1,46–6,13], $p = 0,0023$; GT vs. GG+TT: OR 2,28 [1,13–4,62] для детей; Т: OR 1,87 [1,19–2,83], $p = 0,006$; TT vs. TG+GG: OR 4,73 [1,77–12,63], $p = 0,0033$ для взрослых).

В группе детей с СКВ также был проведен молекулярно-генетический анализ по еще одному полиморфному локусу гена *STAT4* (rs3821236), по результатам которого выявлено, что генотипы AA+GA ассоциированы с повышенной чувствительностью к данному заболеванию (OR 2,05 [1,01–4,15], $p = 0,047$).

Рядом авторов установлена связь некоторых полиморфных вариантов гена *STAT4* с риском развития и течением СКВ в различных популяциях. Один из вариантов, а именно rs7574865, по данным литературы ассоциирован с широким спектром аутоиммунных заболеваний. Мета-анализ 26 исследований, опубликованный в 2021 г., показал, что аллель Т в данном локусе является маркером предрасположенности к СКВ как в европейских (OR 1,54 [1,47–1,62], $p < 0,001$), так и в азиатских популяциях (OR 1,55 [1,49–1,66], $p < 0,001$) [8]. А. К. Abelson с соавт. показали, что наиболее эффективными маркерами для СКВ являются варианты rs3821236 и rs3024866, а также rs7574865 и rs1467199. При этом локусы rs3821236 и rs7574865 относятся к разным гаплотипам и обладают независимым генетическим эффектом, повышая уровень экспрессии *STAT4* в случае носительства минорных аллелей [9].

Локус rs7574865 в гене *STAT4* может быть также ДНК-маркером положительного ответа на терапию ингибитором янус-киназы (JAK) тофацитинибом. В клиническом исследовании небольшой группы из 30 пациентов было показано, что применение данного препарата приводило к улучшению профиля липопротеинов, а также к снижению активности IFN I типа и aberrантных реакций нейтрофилов, характерных для СКВ, только у носителей аллеля риска [10].

Таким образом, наши данные о значимости полиморфного локуса rs7574865 как фактора риска по отношению к СКВ согласуются с результатами, ранее полученными на других популяциях. И, кроме того, подтверждают данные, полученные В. Namjou и соавт., которые проанализировав по отдельности группы пациентов с дебютом заболевания в детском и взрослом возрасте показали, что значения p для полиморфных локусов в гене *STAT4* хорошо коррелируют между группами (значение коэффициента корреляции 0,84), что дает основания для их объединения [11].

Из данных табл. 2–4 видно, что аллель Т и генотипы, содержащие аллель Т полиморфного локуса rs7574865 гена *STAT4*, также были ассоциированы с повышенным риском развития ЛН у детей (Т: OR 2,15 [1,21–3,81], $p = 0,01$; TT+GT vs. GG: OR 2,47 [1,08–5,63], $p = 0,03$; TT vs. GT+GG: OR 3,69 [1,21–11,25], $p = 0,03$) и у взрослых (Т: OR 1,77 [1,08–2,90], $p = 0,026$; TT vs. GT+GG: OR 5,34 [1,91–14,95], $p = 0,003$), а также в объединенной группе (Т: OR 1,91 [1,32–2,78], $p = 0,0008$, TT+GT vs. GG: OR 1,80 [1,09–2,95], $p = 0,02$; TT vs. GT+GG: OR 4,25 [2,02–8,95], $p = 0,0004$), что согласуется с результатами масштабного исследования пациентов европейского происхождения К. Е. Taylor и др., выявивших связь этого локуса с СКВ, характеризующейся наличием антител к двуспиральной ДНК, развитием ЛН и возрастом начала заболевания до 30 лет [12].

Анализ отдельных локусов генов из группы тирозинфосфатаз, а именно *PTPN2* (rs2542151, rs7234029) и *PTPN22* (rs2476601) выявил слабую ассоциацию локуса rs2542151 гена *PTPN2* с СКВ (GT vs. GG+TT: OR 1,97 [1,10–3,54], $p = 0,025$; GT+GG vs. TT: OR 1,92 [1,08–3,44], $p = 0,029$) и ЛН (GT vs. GG+TT: OR 1,99 [1,04–3,79], $p = 0,04$; GT+GG vs. TT: OR 1,98 [1,05–3,76], $p = 0,039$) у взрослых (табл. 4). При объединении групп пациентов разного возраста наблюдали более выраженную связь локуса rs2542151 гена *PTPN2* с риском развития заболевания (G: OR 1,66 [1,12–2,47], $p = 0,014$; GT vs. TT+GG: OR 1,74 [1,10–2,77], $p = 0,021$; GT+GG vs. TT: OR 1,81 [1,15–2,85], $p = 0,012$

Таблица 2. Распределение частот генотипов/аллелей по локусам генов *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22* в общей группе пациентов с СКВ и ЛН
 Table 2. Distribution of genotype/allele frequencies in the polymorphic loci of *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22* genes in the general group of patients with SLE and LN

Ген, SNP Gene, SNP	Генотип Genotype	Контроль Controls n (%)	СКВ SLE n (%)	ЛН LN n (%)	Общая группа Total group				Сверхдоминантная Overdominant	Лог-аддитивная Log-additive			
					Кодоминантная Codominant	Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	(1) СКВ vs. контроль SLE vs. controls (P, OR [95%CI])			(2) ЛН vs. контроль LN vs. controls (P, OR [95%CI])		
								(1) 0,0003 4,35 [2,05–9,21] (2) 0,001 4,85 [2,22–10,57]			(1) 0,0008 2,13 [1,37–3,31] (2) 0,02 1,80 [1,09–2,95]	(1) 0,0018 3,36 [1,64–6,87] (2) 0,0004 4,25 [2,02–8,95]	(1) 0,081 (2) 0,71
<i>STAT4</i> rs7574865	GG	464 (61)	41 (43)	34 (47)	(1) 0,0003 4,35 [2,05–9,21] (2) 0,001 4,85 [2,22–10,57]	(1) 0,0008 2,13 [1,37–3,31] (2) 0,02 1,80 [1,09–2,95]	(1) 0,0018 3,36 [1,64–6,87] (2) 0,0004 4,25 [2,02–8,95]	(1) 0,081 (2) 0,71	(1) 0,0001 1,99 [1,42–2,79] (2) 0,0008 1,91 [1,32–2,78]				
	GT	268 (35)	41 (43)	26 (36)	(1) 0,46 (2) 0,21	(1) 0,42 (2) 0,2	(1) 0,27 (2) 0,13	(1) 0,64 (2) 0,43	(1) 0,3 (2) 0,11				
	TT	33 (4)	13 (14)	12 (17)	(1) 0,26 (2) 0,082	(1) 0,16 (2) 0,045 1,75 [1,02–3,00]	(1) 0,3 (2) 0,18	(1) 0,24 (2) 0,092	(1) 0,12 (2) 0,029 1,76 [1,07–2,90]				
<i>PTPN22</i> rs2476601	TT	565 (76)	66 (71)	45 (67)	(1) 0,041 1,79 [1,12–2,86] (2) 0,021 1,99 [1,18–3,35]	(1) 0,012 1,81 [1,15–2,85] (2) 0,0064 2,05 [1,24–3,41]	(1) 0,43 (2) 0,24	(1) 0,021 1,74 [1,10–2,77] (2) 0,017 1,90 [1,13–3,18]	(1) 0,014 1,66 [1,12–2,47] (2) 0,006 1,87 [1,21–2,88]				
	TG	166 (22)	24 (26)	19 (28)									
	GG	14 (2)	3 (3)	3 (5)									
<i>PTPN2</i> rs7234029	AA	300 (73)	63 (64)	44 (60)									
	AG	109 (26)	33 (34)	27 (37)									
	GG	5 (1)	2 (2)	2 (3)									
<i>PTPN2</i> rs2542151	TT	625 (73)	57 (61)	41 (58)									
	TG	208 (24)	34 (36)	27 (38)									
	GG	19 (2)	3 (3)	3 (4)									

Таблица 3. Распределение частот генотипов/аллелей по локусам генов *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22* среди педиатрических пациентов с СКВ и ЛН
 Table 3. Distribution of genotype/allele frequencies in the polymorphic loci of *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22* genes in pediatric patients with SLE and LN

Ген, SNP Gene, SNP	Генотип Genotype	Контроль Controls n (%)	СКВ SLE n (%)	ЛН LN n (%)	Дети Children				Сверхдоминантная Overdominant	Лог-аддитивная Log-additive			
					Кодоминантная Codominant	Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	(1) СКВ vs. контроль SLE vs. controls (P, OR [95%CI])			(2) ЛН vs. контроль LN vs. controls (P, OR [95%CI])		
								(1) 0,0085 3,80 [1,19–12,15] (2) 0,037 4,83 [1,47–15,90]			(1) 0,0023 2,99 [1,46–6,13] (2) 0,030 2,47 [1,08–5,63]	(1) 0,13 (2) 0,035 3,69 [1,21–11,25]	(1) 0,023 2,28 [1,13–4,62] (2) 0,35 2,15 [1,21–3,81]
<i>STAT4</i> rs7574865	GG	262 (62)	14 (38)	11 (42)	(1) 0,0085 3,80 [1,19–12,15] (2) 0,037 4,83 [1,47–15,90]	(1) 0,0023 2,99 [1,46–6,13] (2) 0,030 2,47 [1,08–5,63]	(1) 0,13 (2) 0,035 3,69 [1,21–11,25]	(1) 0,023 2,28 [1,13–4,62] (2) 0,35 2,15 [1,21–3,81]	(1) 0,0033 2,17 [1,30–3,60] (2) 0,01 2,15 [1,21–3,81]				
	GT	136 (32)	18 (49)	10 (39)									
	TT	22 (5)	5 (14)	5 (19)									
<i>STAT4</i> rs3821236	GG	274 (66)	19 (51)	13 (50)	(1) 0,13 (2) 0,19	(1) 0,047 2,05 [1,01–4,15] (2) 0,07	(1) 0,75 (2) 0,46	(1) 0,056 (2) 0,13	(1) 0,08 (2) 0,08				
	GA	119 (29)	16 (43)	11 (42)									
	AA	20 (5)	2 (5)	2 (8)									
<i>PTPN22</i> rs2476601	TT	295 (74)	20 (61)	12 (55)	(1) 0,71 (2) 0,2	(1) 0,98 (2) 0,22	(1) 0,42 (2) 0,1	(1) 0,8 (2) 0,55	(1) 0,79 (2) 0,11				
	TG	95 (24)	11 (33)	8 (36)									
	GG	10 (3)	2 (6)	2 (9)									

<i>PTPN2</i> rs7234029	AA	234 (74)	25 (68)	17 (63)	(1) 0,45 (2) 0,27	(1) 0,35 (2) 0,16	(1) 0,45 (2) 0,52	(1) 0,3 (2) 0,13	(1) 0,43 (2) 0,21
	AG	77 (24)	12 (32)	10 (37)					
	GG	4 (1)	0	0					
<i>PTPN2</i> rs2542151	TT	243 (77)	25 (68)	16 (61)	(1) 0,38 (2) 0,16	(1) 0,26 (2) 0,11	(1) 0,26 (2) 0,14	(1) 0,47 (2) 0,3	(1) 0,18 (2) 0,062
	TG	69 (22)	10 (37)	8 (31)					
	GG	5 (2)	2 (7)	2 (8)					

Таблица 4. Распределение частот генотипов/аллелей по локусам генов *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22* в группах взрослых пациентов с СКВ и ЛН
Table 4. Distribution of genotype/allele frequencies in the polymorphic loci of *STAT4*, *PTPN2*, *PTPN22* genes in adult patients with SLE and LN

Ген, SNP Gene, SNP	Генотип Genotype	Контроль Controls n (%)	СКВ SLE n (%)	ЛН LN n (%)	Взрослые Adults				
					Кодоминантная Codominant	Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	Сверхдоминантная Overdominant	Лог-аддитивная Log-additive
<i>STAT4</i> rs7574865	GG	202 (59)	27 (47)	23 (50)	(1) 0,0082 5,39 [1,94–14,94]	(1) 0,052 1,73 [0,99–3,01]	(1) 0,0033 4,73 [1,77–12,63]	(1) 0,59 (2) 0,74	(1) 0,0072 1,87 [1,19–2,83]
	GT	132 (38)	23 (40)	16 (35)	(2) 0,012 5,56 [1,91–16,15]	(2) 0,23	(2) 0,003 5,34 [1,91–14,95]		(2) 0,026 1,77 [1,08–2,90]
	TT	11 (3)	8 (13)	7 (15)					
<i>PTPN22</i> rs2476601	TT	270 (78)	46 (77)	33 (73)	(1) 0,94 (2) 0,72	(1) 0,99 (2) 0,46	(1) 0,77 (2) 0,6	(1) 0,85 (2) 0,56	(1) 0,75 (2) 0,42
	TG	71 (21)	13 (22)	11 (24)					
	GG	4 (1)	1 (1)	1 (2)					
<i>PTPN2</i> rs7234029	AA	66 (67)	38 (62)	27 (59)	(1) 0,54 (2) 0,34	(1) 0,57 (2) 0,35	(1) 0,3 (2) 0,2	(1) 0,79 (2) 0,59	(1) 0,43 (2) 0,23
	AG	32 (32)	21 (34)	17 (37)					
	GG	1 (1)	2 (3)	2 (2)					
<i>PTPN2</i> rs2542151	TT	244 (71)	32 (56)	25 (56)	(1) 0,081 (2) 0,11	(1) 0,029 1,92 [1,08–3,44]	(1) 0,94 (2) 0,88	(1) 0,025 1,97 [1,10–3,54]	(1) 0,052 (2) 0,058
	TG	92 (27)	24 (42)	19 (42)					
	GG	9 (3)	1 (2)	1 (2)					

для СКВ и Г: OR 1,87 [1,21–2,88], $p = 0,006$; GT+GG vs. TT: OR 2,05 [1,24–3,41], $p = 0,0064$; GT vs. TT+GG: OR 1,99 [1,18–3,35], $p = 0,021$ для ЛН), что, вероятно, обусловлено увеличением выборки (табл. 2).

Клетки иммунной системы характеризуются экспрессией большего числа РТР-генов, чем клетки других тканей организма. Важная роль *PTPN2* в воспалении и поддержании толерантности Т-клеток также показана в работах на мышах с делецией *Ptpn2*: у них развивается прогрессирующее системное воспаление [13]. С. Сиссасси и др. исследовали полиморфные локусы rs2542151 и rs7234029 на предмет ассоциации с СКВ в итальянской популяции, но статистически значимых различий не обнаружили ($p = 0,38$ и $p = 0,48$ соответственно) [14]. На сегодняшний день свидетельства об ассоциации rs2542151 *PTPN2* с СКВ в литературе не представлены, однако GWAS, проведенное The Wellcome Trust Case Control Consortium, выявило ассоциацию полиморфного локуса rs2542151 с такими аутоиммунными заболеваниями, как болезнь Крона, сахарный диабет и ревматоидный артрит [15].

Полиморфный вариант гена *PTPN22* (rs2476601) является одним из локусов восприимчивости к аутоиммунным заболеваниям, выявленных в GWAS-исследованиях, и ассоциирован с сахарным диабетом 1 типа, ревматоидным артритом, витилиго и СКВ, однако точный механизм его влияния на функцию *PTPN22* не известен. В работах ряда авторов доказана значительная ассоциация с развитием СКВ как для генотипа TT (OR 2,04 [1,09–3,82], $p = 0,030$), так и для аллеля T (OR 1,51 [1,34–1,71], $p = 2,931 \cdot 10^{-11}$) [16]. Тем не менее, в нашем исследовании полиморфный локус rs2476601 гена *PTPN22*, как и локус rs7234029 в гене *PTPN2* не были связаны с СКВ или ЛН вне зависимости от возраста.

Таким образом, ассоциация полиморфного локуса rs7574865 гена *STAT4* с рядом аутоиммунных заболеваний, в том числе с СКВ и ЛН, которая ранее была продемонстрирована для разных по происхождению популяций (европеоидов и азиатов), выявлена нами и для белорусской популяции. В то же время настоящее исследование не подтвердило связи rs2476601 гена *PTPN22* с СКВ и ЛН, но позволило впервые установить связь полиморфного локуса rs2542151 гена *PTPN2* с повышенным риском развития СКВ в белорусской популяции.

Заключение. Посредством анализа полиморфизма некоторых генов JAK-STAT сигнального пути и его регуляторов выявлены молекулярные маркеры риска развития СКВ и ЛН. В белорусской популяции подтверждена ассоциация локуса rs7574865 гена *STAT4* и впервые показана связь полиморфного варианта в локусе rs2542151 гена *PTPN2* с повышенным риском развития СКВ и ЛН. Литературные данные и результаты исследований, ранее полученные нами на белорусской популяции, дают основания полагать, что полиморфный локус rs7574865 гена *STAT4* является, по-видимому, общим генетическим фактором предрасположенности к возникновению не только СКВ, но и других аутоиммунных заболеваний [17]. Стратификация пациентов в зависимости от наличия у них конкретных генетических факторов риска открывает значительные перспективы для подбора наиболее эффективной терапии.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем медицинским работникам, а также сотрудникам лаборатории молекулярных основ стабильности генома, принявшим участие в исследовании. Работа выполнена в рамках заданий 6.4 С-Г НТП Союзного государства «ДНК-идентификация» и задания 2.37 ГПНИ «Биотехнологии» на 2016–2020 гг.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to all medical workers, as well as to the staff of the Laboratory of Molecular Basis of Genome Stability, who took part in the study. The work was carried out within the framework of tasks 6.4 of the U-S STP of the Union State “DNA-identification” and task 2.37 of the SPSR “Biotechnologies” for 2016–2020.

Список использованных источников

1. Козыро, И. А. Системная красная волчанка с поражением почек у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало. – Минск, 2021. – 214 с.
2. Первичная и общая заболеваемость ревматоидным артритом и системными заболеваниями соединительной ткани среди взрослых в г. Минске по данным официальной статистики за 2001–2005 годы / В. Е. Ягур [и др.] // Здравоохранение. – 2009. – № 2. – С. 39–42.
3. Mohan, C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis / C. Mohan, C. Putterman // Nature Reviews Nephrology. – 2015. – Vol. 11, N 6. – P. 329–341. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.33>
4. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation / K. Ikeda [et al.] // BMC Immunol. – 2017. – Vol. 18, N 1. – Art. 41. <https://doi.org/10.1186/s12865-017-0225-9>

5. Yamamoto, K. Shared genetic factors and their causality in autoimmune diseases / K. Yamamoto, Y. Okada // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78, N 11. – P. 1449–1451. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215099>
6. Полиморфизм генов иммунного и воспалительного ответа у детей с суставным синдромом / А. А. Яцкив [и др.] // *Молекулярная и прикладная генетика*. – Минск, 2019. – Т. 27. – С. 5–16.
7. Полиморфизм генов *STAT4*, *PD-I*, *PD-L1* у детей, страдающих системной красной волчанкой и люпус нефритом / Е. С. Синявская [и др.] // *Молекулярная и прикладная генетика*. – Минск, 2019. – Т. 27. – С. 25–32.
8. Wang, J.-M. Association of *STAT4* gene rs7574865, rs10168266 polymorphisms and systemic lupus erythematosus susceptibility: A meta-analysis / J.-M. Wang, W.-D. Xu, an-F. Huang // *Immunological Investigations*. – 2021. – Vol. 50, N 2–3. – P. 282–294. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1752712>
9. *STAT4* associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk / A. K. Abelson [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Vol. 68, N 11. – P. 1746–1753. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.097642>
10. Hagberg, N. Immunogenetics in Systemic Lupus Erythematosus: Transitioning from Genetic Associations to Cellular Effects / N. Hagberg, C. Lundtoft, L. Rönnblom // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2020. – Vol. 92, N 4. – Art. e12894. <https://doi.org/10.1111/sji.12894>
11. High-density genotyping of *STAT4* reveals multiple haplotypic associations with systemic lupus erythematosus in different racial groups / B. Namjou [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 60, N 4. – P. 1085–1095. <https://doi.org/10.1002/art.24387>
12. Specificity of the *STAT4* genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus / K. E. Taylor [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2008. – Vol. 4, N 5. – Art. e1000084. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000084>
13. Chistiakov, D. A. T-cell protein tyrosine phosphatase: a role in inflammation and autoimmunity / D. A. Chistiakov, E. I. Chistiakova // *Int. J. Diabetes Mellit*. – 2010. – Vol. 2, N 2. – P. 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2010.05.012>
14. A multilocus genetic study in a cohort of Italian SLE patients confirms the association with *STAT4* gene and describes a new association with *HCP5* gene / C. Ciccacci [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 11. – Art. e111991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111991>
15. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls / WTCCC (Wellcome Trust Case Control Consortium) // *Nature*. – 2007. – Vol. 447. – P. 661–678.
16. Associations between *PTPN22* and *TLR9* polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a comprehensive meta-analysis / L. Y. Hu [et al.] // *Arch. Dermatol. Res*. – 2017. – Vol. 309, N 6. – P. 461–477. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1745-0>
17. AB0016 Genetic variants of predisposition to rheumatoid arthritis in Belarusian population [EULAR Annual Congress, Copenhagen, June 1–4, 2022] / E. Siniauskaya [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2022. – Vol. 81, N 1. – Art. 1143. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.4519>

References

1. Kozyro I. A., Sukalo A. V. *Systemic lupus erythematosus with kidney damage in children*. Minsk, 2021. 214 p. (in Russian).
2. Yagur V. E., Chizh K. A., Soroka N. F., Dostanko N. Yu., Apanasovich V. G., Tarasevich T. V. Primary and general incidence of rheumatoid arthritis and systemic connective tissue diseases among adults in Minsk according to official statistics for 2001–2005. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2009, no. 2, pp. 39–42 (in Russian).
3. Mohan C., Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, 2015, vol. 11, no. 6, pp. 329–341. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.33>
4. Ikeda K., Hayakawa K., Fujishiro M., Kawasaki M., Hirai T., Tsushima H., Miyashita T., Suzuki S., Morimoto S., Tamura N., Takamori K., Ogawa H., Sekigawa I. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation. *BMC Immunology*, 2017, vol. 18, no. 1, art. 41. <https://doi.org/10.1186/s12865-017-0225-9>
5. Yamamoto K., Okada Y. Shared genetic factors and their causality in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, vol. 78, no. 11, pp. 1449–1451. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215099>
6. Yatskiv A. A., Kuzhir T. D., Sechko E. V., Chichko A. M., Myslivets M. G., Chizhevskaya I. D., Bil'skaya N. L., Sukalo A. V., Goncharova R. I. Polymorphism of immune and inflammatory response genes in children with articular syndrome. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika* [Molecular and Applied Genetics], 2019, vol. 27, pp. 5–16 (in Russian).
7. Sinyavskaya E. S., Kozyro I. A., Sukalo A. V., Goncharova R. I. Polymorphism of *STAT4*, *PD-I*, *PD-L1* genes in children with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika* [Molecular and Applied Genetics], 2019, vol. 27, pp. 25–32 (in Russian).
8. Wang J.-M., Xu W.-D., Huang an-F. Association of *STAT4* gene rs7574865, rs10168266 polymorphisms and systemic lupus erythematosus susceptibility: A meta-analysis. *Immunological Investigations*, 2021, vol. 50, no. 2–3, pp. 282–294. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1752712>
9. Abelson A. K., Delgado-Vega A. M., Kozyrev S. V., Sánchez E., Velazquez-Cruz R., Eriksson N., Wojcik J. [et al.] *STAT4* associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009, vol. 68, no. 11, pp. 1746–1753. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.097642>

10. Hagberg N., Lundtoft C., Rönnblom L. Immunogenetics in Systemic Lupus Erythematosus: Transitioning from Genetic Associations to Cellular Effects. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2020, vol. 92, no. 4, art. e12894. <https://doi.org/10.1111/sji.12894>
11. Namjou B., Sestak A. L., Armstrong D. L., Zidovetzki R., Kelly J. A., Jacob N., Ciobanu V. [et al.]. High-density genotyping of *STAT4* reveals multiple haplotypic associations with systemic lupus erythematosus in different racial groups. *Arthritis & Rheumatology*, 2009, vol. 60, no. 4, pp. 1085–1095. <https://doi.org/10.1002/art.24387>
12. Taylor K. E., Remmers E. F., Lee A. T., Ortmann W. A., Plenge R. M., Tian C., Chung S. A. [et al.]. Specificity of the *STAT4* genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *PLoS Genetics*, 2008, vol. 4, no. 5, art. e1000084. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000084>
13. Chistiakova E. I., Chistiakov D. A. T-cell protein tyrosine phosphatase: a role in inflammation and autoimmunity. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2010.05.012>
14. Ciccacci C., Perricone C., Ceccarelli F., Rufini S., Di Fusco D., Alessandri C., Spinelli F. R., Cipriano E., Novelli G., Valesini G., Borgiani P., Conti F. A Multilocus Genetic Study in a Cohort of Italian SLE Patients Confirms the Association with *STAT4* Gene and Describes a New Association with *HCP5* Gene. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11, art. e111991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111991>
15. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls / WTCCC (Wellcome Trust Case Control Consortium). *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 661–678.
16. Hu L.-Y., Cheng Z., Zhang B., Yin Q., Zhu X.-W., Zhao P.-P., Han M.-Y., Wang X.-B., Zheng H.-F. Associations between *PTPN22* and *TLR9* polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a comprehensive meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*, 2017, vol. 309, no. 6, pp. 461–477. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1745-0>
17. Siniauskaya E., Yatskiu H., Dostanko N., Yagur V., Goncharova R. AB0016 Genetic variants of predisposition to rheumatoid arthritis in Belarusian population [EULAR Annual Congress, Copenhagen, June 1–4, 2022]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2022, vol. 81, no. 1, art. 1143. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.4519>

Информация об авторах

Никитченко Наталья Васильевна – науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: n.nikitchenko@igc.by.

Яцкив Анна Андреевна – ст. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.yatskiv@igc.by.

Синявская Елизавета Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: e.siniauskaya@igc.by.

Белькевич Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: belka99@mail.ru.

Козыро Инна Александровна – д-р мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kozyroia@mail.ru.

Достанко Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: n.dostanko@tut.by.

Ягур Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yagurl@tut.by.

Гончарова Роза Иосифовна – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: R.Goncharova@igc.by.

Information about the authors

Nikitchenko Natalia V. – Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: N.Nikitchenko@igc.by.

Yatskiu Hanna A. – Senior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.yatskiv@igc.by.

Siniauskaya Elizabeth S. – Junior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e.siniauskaya@igc.by.

Bialkevich Hanna G. – Ph. D. (Medicine). Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: belka99@mail.ru.

Kazyra Ina A. – D. Sc. (Medicine). Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kozyroia@mail.ru.

Dostanko Natalia Yu. – Ph. D. (Medicine). Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: n.dostanko@tut.by.

Yagur Victor E. – D. Sc. (Medicine), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yagurl@tut.by.

Goncharova Roza I. – D. Sc. (Biology), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: R.Goncharova@igc.by.