

Влияние полиморфизма rs7574865 (G/T) гена *STAT4* на риск развития клинических и иммунологических фенотипов системной склеродермии в русской популяции больных: результаты пилотного исследования

М.Ю. КРЫЛОВ¹, Л.П. АНАНЬЕВА¹, О.А. КОНЕВА¹, М.Н. СТАРОВОЙТОВА¹, О.В. ДЕСИНОВА¹, О.Б. ОВСЯННИКОВА¹, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА¹, А.А. НОВИКОВ¹, И.А. ГУСЕВА¹, Н.В. КОНОВАЛОВА², Д.А. ВАРЛАМОВ²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение ассоциации полиморфизма rs7574865 (G/T) гена сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 4-го типа (*STAT4*) с предрасположенностью к системной склеродермии (ССД) и ассоциированных с ним клинических и аутоиммунных фенотипов в русской популяции.

Материалы и методы. Обследовали 102 пациента с ССД и 103 здоровых лиц в качестве контроля. Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Показано, что у носителей аллеля Т имеется статистически значимая ассоциация с ССД, диффузной формой (ДФ), наличием интерстициального поражения легких (ИПЛ), поражения сердца (ПС) и серопозитивностью по антителам к топоизомеразе I (АТА).

Заключение. Полученные результаты подтверждают важную роль гена *STAT4* в предрасположенности к ССД и ее фенотипам: ДФ, ИПЛ, ПС и АТА в русской популяции.

Ключевые слова: системная склеродермия, генетика, полиморфизм, ген *STAT4*, популяция.

The influence of *STAT4* rs7574865 (G/T) polymorphism on the risk of clinical and immunological phenotypes of systemic sclerosis in a Russian patient population: Results of a pilot study

М.Ю. КРЫЛОВ¹, Л.П. АНАНЬЕВА¹, О.А. КОНЕВА¹, М.Н. СТАРОВОЙТОВА¹, О.В. ДЕСИНОВА¹, О.Б. ОВСЯННИКОВА¹, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА¹, А.А. НОВИКОВ¹, И.А. ГУСЕВА¹, Н.В. КОНОВАЛОВА², Д.А. ВАРЛАМОВ²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia

Aim. To examine the association of signal transducer and activator transcription 4 (*STAT4*) rs7574865 G/T polymorphism with a predisposition to systemic sclerosis (SSC) and associated clinical and autoimmune phenotypes in a Russian population.

Subjects and methods. A total of 102 patients with SSC and 103 healthy individuals as controls were examined. *STAT4* rs7574865 polymorphism was investigated by real-time polymerase chain reaction.

Results. The carriers of the T allele showed a statistically significant association with SSC, a diffuse form (DF), the presence of interstitial lung disease (ILD), cardiac injury (CI), and seropositivity for anti-topoisomerase I antibodies (ATA).

Conclusion. The findings results confirm the important role of *STAT4* gene in the predisposition to SSC and its phenotypes, such as DF, ILD, CI, and ATA in the Russian population.

Keywords: systemic sclerosis, genetics, polymorphism, *STAT4* gene, population.

АНФ — антинуклеарный фактор

АТА — аутоантитела к топоизомеразе I

АЦА — аутоантитела к центромерам

ДИ — доверительный интервал

ДФ — диффузная форма

ИПЛ — интерстициальное поражение легких

ЛФ — лимитированная форма

ОШ — отношение шансов

ПП — поражение пищевода

ПС — поражение сердца

ССД — системная склеродермия

SNP — однонуклеотидный полиморфизм

STAT — сигнальные трансдукторы (датчики) и активаторы транскрипции

Системная склеродермия (ССД) — одно из наиболее инвалидизирующих аутоиммунных заболеваний, характеризующееся обширным фиброзным процессом, который затрагивает большинство органов и тканей. Этиология ССД до сих пор неясна, однако большинство исследователей считают, что к развитию ССД приводит взаимодействие средовых факторов с индивидуальными генетиче-

скими факторами. В настоящее время наши знания о генетических факторах, участвующих в предрасположенности к ССД или ее клиническим фенотипам, резко ограничены. Одним из центральных событий, ответственных за развитие ССД, является нарушение регуляции иммунной системы. Измененный иммунный ответ при ССД характеризуется повышенной активацией Т-клеток и секреци-

ей провоспалительных медиаторов, которые способствуют формированию фиброзных изменений и нарушению функции эндотелия — основных признаков ССД. Из нескольких механизмов, регулирующих активацию и дифференцировку Т-клеток, один является наиболее важным, так как связан со специфической активацией транскрипции гена после стимуляции цитокином. Сигнальные трансдукторы (датчики) и активаторы транскрипции (STAT) представляют собой семейство транскрипционных факторов, которые играют фундаментальную роль в стимулировании дифференциации и сигнальной функции Т-клеток. Среди 6 описанных белков STAT, STAT-4 приобрел наибольший интерес. Белок STAT-4 участвует в дифференцировке клеточных популяций Т-клеток Th1 и недавно описанных Th17, которые вовлечены в патогенез ССД [1].

Ряд ассоциативных и полногеномных исследований убедительно подтвердили роль гена STAT4 как фактора предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, воспалительное заболевание кишечника и сахарный диабет 1-го типа [2–7].

Ген STAT4 кодирует белок STAT-4, который передает цитокиновые сигналы от интерлейкинов-12, 23 и интерферона-1 в Т-клетки и моноциты [8]. Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism — SNP), связанный с заменой гуанина тиминном (G/T), функциональное значение которого остается неясным. В 3-м интроне гена STAT4 обнаружено несколько SNPs находящихся в неравновесном сцеплении с rs7574865, для которых подтверждено участие в регуляторных эффектах [9]. ССД представляет собой комплексное генетическое заболевание. Клинически она характеризуется ранней генерализованной ангиопатией, нарушениями иммунной системы и массивным отложением внеклеточного матрикса в соединительной ткани кожи и многих внутренних органов. На основании площади вовлеченной кожи заболевание классифицируется как локальная форма (ЛФ) и диффузная форма (ДФ) ССД. Последний клинический фенотип характеризуется более быстрым прогрессированием фиброза кожи и висцеральных органов и неблагоприятным прогнозом [10]. Заболевание характеризуется также образованием специфических антител к топоизомеразе I (АТА), аутоантител к центромерам (АЦА) и аутоантител к РНК-полимеразе III [11, 12]. Следует отметить, что клинические и серологические характеристики ССД различаются в разных этнических популяциях. У пациентов коренной американской этнической группы ин-

дейцев племени Choctaw, афроамериканцев и китайцев чаще, чем у пациентов европейского происхождения, развивается ДФ ССД [13–15]. Кроме того, у пациентов перечисленных этнических групп и тайцев, корейцев и китайцев чаще встречаются АТА [13–15].

Хотя патогенез заболевания до сих пор неясен, установлено, что генетические факторы играют важную роль в развитии предрасположенности к ССД. Исследования показали участие генов, локализованных в области HLA. Последние полногеномные исследования (GWAS), проведенные в европейских и американских популяциях [16], показали существование множества не-HLA генетических локусов и генетических полиморфизмов, ассоциированных с ССД. Выявлено резкое снижение сигналов внутри гена STAT4 у больных ССД. Этот ген является транскрипционным фактором, передает сигнал и активирует транскрипцию внутри функционирующих Т-клеток в ответ на стимуляцию цитокинами и факторами роста [17]. В российской популяции больных ССД роль полиморфизмов гена STAT4 в предрасположенности к развитию ССД и ассоциации с клиническими и аутоиммунными фенотипами не изучена.

Цель настоящего исследования — изучение ассоциации полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с риском развития интерстициального поражения легких (ИПЛ), других висцеральных органов и специфических аутоиммунных фенотипов ССД среди российских больных.

Материалы и методы

Обследовали 203 индивидуумов, проходивших лечение в клинике Института ревматологии им. В.А. Насоновой в период с 2011 по 2014 г., из которых у 102 имелся диагноз ССД. Средний возраст обследованных $49,8 \pm 12,4$ года, средняя длительность заболевания $11,2 \pm 9,3$ года. Контрольная группа представлена 103 здоровыми не родственными лицами, проживающими в московском регионе сопоставимыми по полу и возрасту. Все пациенты согласно клиническому диагнозу отвечали критериям Американской коллегии ревматологии классификации ССД 1980 г. [18]. Группа больных представлена в основном пациентами с легочным фиброзом (79%), а также пациентами, имеющими типичную развернутую картину болезни.

На основании медицинской документации (диагноз при выписке) все пациенты классифицированы по клиническому фенотипу — ЛФ и ДФ, по наличию ИПЛ, поражения сердца (ПС) и поражения пищевода (ПП). Диагноз ИПЛ установлен 77% пациентов на основании характерной картины по данным мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки. ПС устанавливали на основании клинических данных, а также результатов электро- и эхокардиографии; при показаниях выполняли холтеровское мониторирование электрокардиограммы. ПП диагностировали на основании клинических данных и результатов эндоскопии желудочно-кишечного тракта.

Аутоиммунные фенотипы констатировали у пациентов, в сыворотке которых выявлены антинуклеарные факторы (АНФ) — АТА или АЦА.

АНФ и АЦА определяли методом непрямого иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках (НПИФ-HEp-2) с помощью набора реагентов IMCO Diagnostics (США), АТА — методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Orgentec. Положительные результаты исследования АНФ и АЦА составляли $<1/160$ ед/мл, АТА $>25,0$ ед/мл.

Контактная информация:

Крылов Михаил Юрьевич — с.н.с., 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; e-mail: mekry@yandex.ru

Сведения об авторах:

Ананьева Лидия Петровна — рук. лаб.

Конева Ольга Александровна — с.н.с.

Старовойтова Майя Николаевна — н.с.

Десинова Оксана Викторовна — н.с.

Овсянникова Ольга Борисовна — м.н.с.

Александрова Елена Николаевна — рук. лаб.

Новиков Александр Александрович — в.н.с.

Гусева Ирина Анатольевна — с.н.с.

Коновалова Нина Викторовна — с.н.с.

Варламов Дмитрий Александрович — с.н.с.

Иммунологические исследования выполнены в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

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

Генотипирование. У всех участников взяты образцы венозной крови. ДНК выделена из свежих или замороженных образцов крови солевым методом. Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* изучен с использованием аллельспецифической полимеразной реакции в реальном времени. Меченные праймеры и зонды, условия амплификации синтезированы и разработаны в ЗАО «СИНТОЛ» (Москва). Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Москва).

Различия в распределении частот генотипов между больными и контролем оценены с применением таблиц сопряжения 2×2 и точного критерия Фишера. В качестве референсного использовали наиболее частый генотип GG. Клинические фенотипы представлены как дихотомические переменные. Возраст и длительность заболевания представлены как среднее ± стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Дисперсионный анализ связи между дихотомическими переменными и изученным полиморфизмом гена *STAT4* проведен с помощью ANOVA. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. При малых значениях переменных использован двусторонний точный критерий Фишера. Все анализируемые данные обработаны с применением пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», Tulsa, США).

Результаты

Демографические, клинические и серологические фенотипы исследованных больных представлены в табл. 1.

Распределение частот генотипов и аллелей гена *STAT4* в группе больных и контроле представлено в табл. 2. Распределение частот генотипов в группах контроля и пациентов находилось в согласии с законом Харди—Вайнберга, при использовании критерия χ^2 . Частоты генотипов GT и GT+TT также статистически значимо выше у пациентов по сравнению с соответствующими частотами в контроле (47,1 и 33%; $p=0,040$; ОШ 1,80 при 95% ДИ 1,0 до 3,3) и (51 и 36,9%; $p=0,042$; ОШ 1,78 при 95% ДИ от 1,0 до 3,2) соответственно. Анализ распределения частот аллелей

Таблица 1. Характеристика клинических и серологических фенотипов 102 пациентов с ССА

Параметр	Значение
Пол:	
муж. / жен.	10/92
Возраст, годы	49,8±12,4
Длительность заболевания, годы	11,2±9,3
ЛФ	53 (52)
ДФ	49 (48)
ИПЛ	79 (77)
ПС	33 (32)
ПП	79 (77)
АТА	51 (54)
АЦА	16 (17)
АНФ	67 (66)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm \delta$.

лей показал повышенную частоту аллеля Т у пациентов по сравнению с контрольной группой (27,5 и 20,4%), однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,094$). Дисперсионный анализ распределения частот генотипов полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* в зависимости от клинического и иммунологического фенотипа выявил различия между пациентами с ИПЛ, ПС и серопозитивностью по АТА.

Ассоциация полиморфизма rs7574865 в зависимости от кожного подтипа ССД представлена в табл. 3. Распределение частот генотипов и аллелей у больных с ЛФ не выявило статистически значимых различий при сравнении с контролем. При анализе больных с ДФ выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов GT и GT + TT по сравнению с контролем. Полученные данные указывают на более чем двукратный риск развития ДФ у носителей генотипа GT и аллеля Т (генотипы GT и TT) по сравнению с контролем (ОШ 2,12 и 2,31 соответственно).

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей гена *STAT4* в группе больных и контроле

Группа	Генотип				Алель	
	GG	GT	TT	GT+TT	G	T
Контроль	65 (63,1)	34 (33)	4 (3,9)	38 (36,9)	164 (79,6)	42 (20,4)
Больные	50 (49)	48 (47,1)	4 (3,9)	52 (51)	148 (72,5)	56 (27,5)
ОШ		1,80			1,78	1,48
95% ДИ		От 1,0 до 3,3			От 1,0 до 3,2	От 0,9 до 2,4
<i>p</i>		0,040			0,042	0,094

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с ЛФ и ДФ в когорте российских больных ССА

Генотип/Алель	ЛФ	ДФ	Контроль	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
GG	28 (52,8)	20 (42,5)	65 (63,1)		
GT	24 (45,3)	24 (51,1)	34 (33)	0,035	2,12 (от 1,0 до 4,5)
TT	1 (1,9)	3 (6,4)	4 (3,9)		
GT+TT	25 (47,2)	27 (57,4)	38 (36,9)	0,018	2,31 (от 1,1 до 5,0)
G	80 (75,5)	64 (68,1)	164 (79,6)		
T	26 (24,5)	30 (31,9)	42 (20,4)	0,030	1,83 (от 1,0 до 3,3)

Таблица 4. Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с ИПЛ в когорте российских больных ССД

Генотип/Аллель	ИПЛ	Контроль	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
GG	32 (40,5)	65 (63,1)	0,0037	2,42 (от 1,3 до 4,6)
GT	43 (54,4)	34 (33)		
TT	4 (5,1)	4 (3,9)		
GT+TT	47 (59,5)	38 (36,9)	0,0024	2,51 (от 1,3 до 4,8)
G	107 (67,7)	164 (79,6)	0,010	1,86 (от 1,1 до 3,1)
T	51 (32,3)	42 (20,4)		

Таблица 5. Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с ПС в когорте российских больных ССД

Генотип/Аллель	ПС	Контроль	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
GG	11 (33,3)	65 (63,1)	0,0018	3,55 (1,5 до 8,8)
GT	21 (63,6)	34 (33)		
TT	1 (3,1)	4 (3,9)		
GT+TT	22 (67,7)	38 (36,9)	0,0027	3,42 (1,4 до 8,7)
G	43 (65,1)	164 (79,6)	0,0165	2,09 (1,1 до 4,0)
T	23 (34,8)	42 (20,4)		

Таблица 6. Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с серопозитивностью по АТА в когорте российских больных ССД

Генотип/Аллель	АТА	Контроль	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
GG	21 (41,2)	65 (63,1)	0,017	2,28 (1,1 до 4,8)
GT	27 (52,9)	34 (33)		
TT	3 (5,9)	4 (3,9)		
GT+TT	30 (58,8)	38 (36,9)	0,010	2,44 (1,2 до 5,1)
G	69 (67,6)	155 (79,6)	0,045	1,72 (1,0 до 3,0)
T	33 (32,3)	43 (20,4)		

Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с ИПЛ у больных представлена в табл. 4. Анализ показал, что распределение частот генотипов в группе пациентов с ИПЛ статистически значимо отличалось от распределения в контроле ($\chi^2=9,28$; $p=0,010$). Установлены статистически значимые более высокие частоты генотипов GT и объединенного генотипа GT+TT у пациентов с ИПЛ по сравнению с контрольной группой ($p=0,0037$; $p=0,0024$ соответственно). У больных также статистически значимо повышена частота аллеля T ($p=0,010$). Представленные данные указывают на более чем двукратный риск развития ИПЛ у пациентов с ССД, которые являются носителями генотипа GT и аллеля T (генотипы GT и TT) по сравнению с контролем.

Распределение частот генотипов полиморфизма rs7574865 гена STAT4 в зависимости от ПС в группе больных отражено в табл. 5. Анализ распределения частот генотипов в группе пациентов с ПС показал статистически значимые различия с соответствующим распределением в контроле ($\chi^2=9,81$; $p=0,007$). Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs7574865 полиморфизма гена STAT4 показал статистически значимо более высокую частоту генотипа GT и объединенного генотипа GT и TT у больных с ПС по сравнению с контрольной группой (63,6 и 33%; $p=0,0018$ и 67,7% и 36,9%; $p=0,0027$ соответственно). Риск развития ПС у носителей генотипа GT или генотипа GT+TT более чем в 3 раза выше, чем у индивидумов с соответствующими частотами в контрольной группе (ОШ

3,55 при 95% ДИ от 1,5 до 8,8 и ОШ 3,42 при 95% ДИ от 1,4 до 8,7 соответственно).

Серопозитивность по АТА у пациентов имела статистически значимую связь с полиморфизмом rs7574865 гена STAT4 (табл. 6). Число носителей генотипа GT и генотипа GT+TT среди больных, серопозитивных по АТА, больше, чем в контроле (52,9 и 33%; $p=0,017$ и 58,8 и 36,9%; $p=0,010$ соответственно). У больных — носителей генотипов GT и GT+TT и аллеля T риск развития серопозитивности по АТА более чем в 2 раза выше, чем в контроле (ОШ 2,28 при 95% ДИ от 1,1 до 4,8; ОШ 2,44 при 95% ДИ от 1,2 до 5,1 и ОШ 1,72 при 95% ДИ 1,0 до 3,0 соответственно). Не выявлено статистически значимой ассоциации полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с ЛФ, ПП, серопозитивностью по АНФ и АЦА.

Обсуждение

Генетические исследования при ССД, проведенные в разных этнических популяциях, показали существование некоторых клинических и серологических различий, которые могут быть связаны со специфическими генетическими факторами. Установлена генетическая ассоциация гена STAT4 с предрасположенностью к ССД в североамериканской, испанской, европейской [19] и японской популяциях [20]. Обнаружено, что в европейской и японской популяциях полиморфизм rs7574865 гена STAT4 находится в ассоциации с ЛФ и/или серопозитивностью по АЦА

[19, 20]. В то же время в китайской популяции показана сильная ассоциация генетических вариантов rs7574865, rs10168266 и rs3821236 гена *STAT4* с ДФ, серопозитивностью по АТА и фиброзом легких [21]. В нашем исследовании мы также смогли выявить статистически значимую ассоциацию аллеля Т полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к ССД и ряду клинических и серологических фенотипов в российской популяции. Необходимо отметить, что наблюдаемая частота аллеля Т в нашей контрольной группе 20,4% хорошо сопоставима с частотами, ранее изученными в других этнических популяциях, включая белых североамериканцев, испанцев, европейцев и японцев. Наши данные отличаются от результатов, полученных в исследованиях среди европейцев и японцев. В этих популяционных группах описана ассоциация полиморфизма rs7574865 с ЛФ и/или с серопозитивностью по АЦА [19, 20]. Вместе с тем они сопоставимы с данными, полученными в китайской популяции [21], где авторы показали связь изученного полиморфизма гена *STAT4* с клиническими фенотипами ДФ, ИПЛ и повышенными уровнями АТА. При этом среди российских больных ССД нами впервые установлена статистически значимая ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к ИПЛ и риску возникновения заболеваний сердца. Стойкие и сильные ассоциации между полиморфизмами *STAT4* и ССД во многих независимых и различных этнических популяциях подтвердили важную роль этого гена в патогенезе данного заболевания. Известно, что ген *STAT4* является транскрипционным фактором, который передает сигналы от интерферона-1, интерлейкинов-2, 12 и 23 в Т-клетки и моноциты при регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [22].

В настоящее время функциональная роль изученного полиморфизма и 2 других, расположенных в 3-м интроне гена *STAT4*, не установлена. Следует отметить, что у мышей, дефицитных по гену *STAT4*, проявляются сниженные уровни воспалительных цитокинов благодаря контролю Т-клеточной активации и пролиферации и проявляется протективное действие против фиброза, вызванно-

го блеомицином [23]. Эти данные подтверждают важную роль гена *STAT4* в патогенезе склеродермии. Кроме того, у пациентов — носителей аллеля Т, чаще обнаруживались АТА и ДФ. Наши данные не согласуются с данными, описанными ранее в статье В. Rueda и соавт. [19]. Эти авторы показали ассоциацию генотипа ТТ полиморфизма rs7574865 у больных с ЛФ в испанской и датской когортах. Среди японских пациентов с ССД показана ассоциация этого генотипа с серопозитивностью по АЦА [20]. Причины полученных различий до сих пор неясны. Одним из возможных объяснений могут быть различия в соотношении клинических кожных форм ССД в разных этнических когортах. Например, в изученных испанской и датской когортах число пациентов с ДФ составляло 27 и 30% соответственно, поэтому у большинства оставшихся больных имела ЛФ (у 73 и 70% соответственно) [19]. В японской когорте больных ССД [20] найдены равные соотношения АТА и АЦА среди серопозитивных пациентов (31 и 31%). В китайской когорте пациентов с ССД число пациентов с ДФ достигало 56%, а число серопозитивных по АТА пациентов составляло 48% [20]. Наши данные совпадают с китайскими — число пациентов с ДФ составляло 51%, и доля серопозитивных по АТА пациентов также была высокой (51%). Кроме того, в китайском исследовании число пациентов с ЛФ составляло 44%, а серопозитивных по АЦА — 13%, что сопоставимо с нашими данными (52 и 15% соответственно).

Заключение

Таким образом, разные количества клинических фенотипов ССД могут влиять на статистическую силу изучаемых показателей. Исходя из этого, необходимо верифицировать полученные результаты, связанные с полиморфизмом rs7574865 и другими полиморфизмами гена *STAT4*, на более крупных выборках клинических и серологических фенотипов ССД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Stephanie GY, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:132-160. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.10.010
- Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008;40:204-210. doi:10.1016/j.clim.2008.03.252
- Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun.* 2008;9:267-270. doi:10.1038/gene.2008.1
- Martinez A, Varade J, Marquez A, Cenit MC, Espino L, Perdigones N, et al. Association of the STAT4 gene with increased susceptibility for some immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:2598-2602. doi:10.1002/art.23792
- Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007;357:977-986. doi:10.1056/nejmoa073003
- Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, et al. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1940-1946. doi:10.1002/art.23494
- Lee HS, Remmers EF, Le JM, Kastner DL, Bae SC, Gregersen PK. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population. *Mol Med.* 2007;13:455-460. doi:10.2119/2007-00072.Lee
- Watford WT, Hissong BD, Bream JH, Kanno Y, Muul L, O'Shea JJ. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev.* 2004;202:139-156. doi:10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x
- Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, Grundberg E, Kwan T, Nilsson O, et al. A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus ery-

- thematosis is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5. *Hum Mol Genet.* 2008;17:2868-2876.
doi:10.1093/hmg/ddn184
10. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117:557-567.
doi:10.1172/JCI131139
11. Bunn CC, Black CM. Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:207.
doi:10.1046/j.1365-2249.1999.00990.x
12. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35-42.
doi:10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
13. Amett FC, Howard RF, Tan F., et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1362-1370.
doi:10.1002/art.1780390814
14. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. A clinical and serologic comparison of African-American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9): 2986-2995.
doi:10.1002/art.34482
15. Wang J, Assassi S, Guo G, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):617-621.
doi:10.1007/s10067-012-2145-7
16. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet.* 2010;42(5):426-429.
doi:10.1038/ng.565
17. Thierfelder WE, van Deursen JM, Yamamoto K. et al. Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells. *Nature.* 1996;382(6487):171-174.
doi:10.1038/382171a0
19. Rueda B, Broen J, Simeon C. et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mol Genet.* 2009; 18:2071-2077.
doi:10.1093/hmg/ddp119
20. Tsuchiya N, Kawasaki A, Hasegawa M. et al. Association of STAT4 polymorphism with systemic sclerosis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1375-1376.
doi:10.1136/ard.2009.111310
21. Yi L, Wang JC, Guo XJ, Gu YH. et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis in a Chinese population. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(2):473-478.
22. Fukao T, Frucht DM, Yap G, Gadina M, O'Shea JJ, Koyasu S. Inducible expression of Stat4 in dendritic cells and macrophages and its critical role in innate and adaptive immune responses. *J Immunol.* 2001;166:4446-4455.
doi:10.4049/jimmunol.166.7.4446
23. Avouac J, Fürnrohr BG, Tomcik M., et al. Inactivation of the transcription factor STAT-4 prevents inflammation-driven fibrosis in animal models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:800-809.
doi: 10.1002/art.30171

Поступила 22.12.16