

Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской популяции пациентов с rs7574865-полиморфизмом гена STAT4

Крылов М.Ю., Старкова А.С., Самаркина Е.Ю., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Семейные и близнецовые исследования показали наследственную природу анкилозирующего спондилита (АС), в основе которой лежит сильная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27. Однако только у 1–5% носителей HLA-B27 развивается АС, что указывает на существование других генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию. В ряде ассоциативных и полногеномных исследований убедительно подтверждена роль гена STAT4. Этот ген кодирует белок — сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (STAT-белок), который является фактором предрасположенности к развитию многих аутоиммунных заболеваний. Исследований, изучавших связь между STAT4-полиморфизмами с предрасположенностью к АС, не так много, и в русской популяции они отсутствуют.

Цель исследования — изучение возможной ассоциации rs7574865 полиморфизма гена STAT4 с предрасположенностью к АС и активностью данного заболевания, определяемой по индексам BASDAI и ASDAS в русской популяции больных.

Пациенты и методы. Исследована когорта из 203 индивидов, включая 100 пациентов с АС (79 мужчин и 21 женщина) и 103 здоровых волонтеров (контроль). Оценивали возраст, пол, длительность и особенности дебюта АС, СОЭ и уровень СРБ. Активность заболевания определяли по BASDAI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

Результаты и обсуждение. Показана достоверная связь между полиморфизмом гена STAT4 и уровнями СРБ и BASDAI и ASDAS_{CRP}. Носители генотипа ТТ имели достоверно более высокие средние показатели активности по сравнению с носителями генотипов GG ($p=0,001$) и GT ($p=0,005$) для СРБ, BASDAI ($p=0,0001$ и $p=0,009$ соответственно) и ASDAS_{CRP} ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно). Высокая активность заболевания (BASDAI >4 и ASDAS_{CRP} >3,5) также была ассоциирована с высокой частотой аллеля Т ($p=0,046$ и $p=0,004$ соответственно). Значение rs7574865 полиморфизма гена STAT4 в патогенезе аутоиммунных заболеваний подтверждает исследование, в котором показано, что аллель Т rs7574865 гена STAT4 усиливает mРНК транскрипцию и экспрессию белка. Итальянские авторы показали связь минорного rs7574865 аллеля Т с высоким риском развития артрита. Ранее нами была установлена связь аллеля Т с предрасположенностью к диффузной форме системной склеродермии, интерстициальному поражению легких, а также с повышенным уровнем антител к топоизомеразе I.

Выводы. В настоящем исследовании мы впервые показали достоверную ассоциацию полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с основными показателями активности АС — уровнем СРБ, BASDAI и ASDAS_{CRP}. Изученный полиморфизм может являться новым генетическим маркером прогноза тяжести АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ген STAT4; rs7574865-полиморфизм; С-реактивный белок; индексы активности BASDAI, ASDAS.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Старкова АС, Самаркина ЕЮ и др. Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской популяции пациентов с rs7574865 полиморфизмом гена STAT4. Современная ревматология. 2019;13(2):55–60.

Association of ankylosing spondylitis activity indicators in a Russian population of patients with STAT4 rs7574865 gene polymorphism

Krylov M. Yu., Starkova A. S., Samarkina E. Yu., Dubinina T. V., Erdes Sh. F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Family and twin studies have shown that ankylosing spondylitis (AS) has a hereditary nature that is based on a strong association with the leukocyte antigen HLA-B27. However, only 1–5% of HLA-B27 carriers develop AS, which indicates that there are other genetic markers involved in the formation of a predisposition to this disease. A number of genome-wide association studies have convincingly confirmed the role of the STAT4 gene. This gene encodes the protein — the signal transducer and activator of transcription (STAT) protein, which is a predisposing factor for the development of many autoimmune diseases. There are not so many studies of the relationship of STAT4 polymorphisms to the predisposition to AS, and there are no these studies regarding the Russian population.

Objective: to study whether there is a possible association of STAT4 rs7574865 gene polymorphism with the predisposition to AS and to assess the activity of this disease using BASDAI and ASDAS scores in the Russian patient population.

Patients and methods. A cohort of 203 individuals, including 100 patients (79 men and 21 women) with AS, and 103 healthy volunteers (a control group) was surveyed. Age, gender, duration, and specific features of AS onset, ESR, and CRP levels were assessed. BASDAI and ASDAS scores were calculated to evaluate disease activity.

Results and discussion. There was a significant relationship between *STAT4* polymorphism and C-reactive protein (CRP) levels and BASDAI and ASDAS-CRP scores. The TT genotype carriers had significantly higher mean activity indices compared to the GG ($p=0.001$) and GT ($p=0.005$) genotype carriers for CRP, BASDAI ($p=0.0001$ and $p=0.009$, respectively) and ASDAS-CRP ($p=0.009$ and $p=0.001$, respectively). High disease activity (BASDAI >4 and ASDAS-CRP >3.5) was also associated with the high frequency of the T allele ($p=0.046$ and $p=0.004$, respectively). The value of *STAT4* rs7574865 gene polymorphism in the pathogenesis of autoimmune diseases is confirmed by a study in which the T allele in *STAT4* rs7574865 enhances mRNA transcription and protein expression. Italian authors have shown that there is a relationship between the minor T allele of rs7574865 and the high risk of arthritis. We have previously established a relationship between the T allele and the predisposition to diffuse systemic scleroderma, interstitial lung damage, and elevated anti-topoisomerase I antibody levels.

Conclusion. The present study has shown for the first time a significant association of *STAT4* rs7574865 polymorphism with the main AS activity indicators: CRP levels, BASDAI and ASDAS-CRP scores. The studied polymorphism may be a new genetic marker for predicting the severity of AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; *STAT4* gene; rs7574865 polymorphism; C-reactive protein; activity indices BASDAI, ASDAS.

Contact: Mikhail Yuryevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: 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.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-55-60

Ключевые положения:

1. Ген *STAT4* участвует в формировании предрасположенности к анкилозирующему спондилиту (АС).

2. Установлена ассоциация аллеля rs7574865 Т-полиморфизма гена *STAT4* с активностью АС: уровнем СРБ, индексами BASDAI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS_{CRP} (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

3. Аллель rs7574865 Т является фактором риска активности и тяжести заболевания.

АС — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Заболевание проявляется воспалительной болью в спине (ВБС) и скованностью, которые могут приводить к выраженным функциональным нарушениям и ухудшению качества жизни. Частота АС в европейской популяции составляет 0,55%, в российской — 0,1%. АС редко встречается у африканцев и японцев. Заболевание чаще наблюдается у мужчин, соотношение мужчин и женщин — примерно 3:1 [2, 3], но, судя по последним данным, может приближаться к 2:1 и даже 1:1 при ранних формах [4].

Семейные и близнецовые исследования показали явную наследственную природу АС и его сильную ассоциацию с лейкоцитарным антигеном HLA-B27 [5]. В то же время только у 1–5% носителей HLA-B27 развивается АС [6, 7], что указывает на существование других генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию [8].

Сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции (STAT-белки) являются потенциальными факторами, которые индуцируют транскрипцию своих генов-мишеней путем распознавания специфических консенсусных ДНК-последовательностей. Среди 6 описанных белков STAT наиболее интересен STAT4. Ген *STAT4* картирован на хромосо-

ме 2q33 и экспрессируется в активированных периферических моноцитах крови, макрофагах и дендритных клетках в участках воспаления [9]. STAT4 передает сигналы, индуцируемые интерлейкином (ИЛ) 12, ИЛ23, и интерфероном- γ (ИФН γ), которые являются ключевыми цитокинами в развитии аутоиммунных заболеваний [10, 11]. Помимо этого, STAT4 играет основную роль в дифференциации и пролиферации Т-хелперов (Th)1 и Th17 [11]. Ряд ассоциативных и полногеномных исследований убедительно подтвердили роль гена *STAT4* как фактора предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит (РА), синдром Шёгрена, системная склеродермия [12–16]. Отсюда вытекает, что *STAT4* ген также может играть важную роль в патогенезе АС. Ранее опубликованные данные, касающиеся rs7574865-полиморфизма *STAT4* гена, показали повышенный риск развития разнообразных комплексных аутоиммунных заболеваний, таких как РА, в разных этнических популяциях [17–19]. Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), связанный с заменой основания гуанина на тимин (G→T), функциональное значение которого остается неясным. В 3-м интроне гена *STAT4* обнаружено несколько ОНП, находящихся в неравновесном сцеплении с rs7574865, для которых подтверждено участие в регуляторных процессах [20].

Исследования связи полиморфизмов *STAT4* с предрасположенностью к АС и фенотипами, определяющими активность заболевания, немногочисленны [21, 22], и в русской популяции такие работы не проводились.

Цель настоящего исследования — анализ ассоциации полиморфизма rs7574865 (G→T) гена *STAT4* с предрасположенностью к АС и активностью заболевания, определяемой по уровню СРБ в сыворотке, индексам BASDAI и ASDAS, в русской популяции больных.

Пациенты и методы. Исследована мультиэтническая когорта из 100 пациентов с АС (68 славян, 23 кавказца, 9 представителей других этносов), среди которых было 79 мужчин

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

и 21 женщина (соотношение 4:1), находившихся на лечении в клинике НИИР им. В. А. Насоновой с 2016 по 2017 г. Все пациенты были позитивны по HLA-B27, средний возраст составлял $39,6 \pm 10,9$ года, средняя длительность заболевания — $241,7 \pm 113,7$ нед. В контрольную группу включено 103 здоровых неродственных субъекта (персонал института), сопоставимых по полу и возрасту, без признаков спондилоартрита и других хронических воспалительных заболеваний. Диагноз АС соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям [23]. Оценивали возраст, пол, длительность и особенности дебюта АС, СОЭ и уровень СРБ. Для оценки активности заболевания использовали индексы BASDAI и ASDAS. СОЭ определяли по Вестергрену, СРБ — высокочувствительным иммунонефелометрическим методом.

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой, информированное согласие получено от всех больных.

Генотипирование rs7574865-полиморфизма гена STAT4. У всех участников при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. У 100 больных и 103 неродственных здоровых лиц была выделена ДНК из свежих или замороженных образцов крови с помощью коммерческого набора «ГС-генетика» («ДНК Технология», Москва). Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 изучен с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Дизайн праймеров и меченых зондов, их синтез и условия амплификации были разработаны «ЗАО СИНТОЛ» (Москва). 5% образцов ДНК пациентов, которые были случайным образом выбраны и повторно генотипированы, показали 100% конкордантность результатов.

Статистический анализ. Клинические фенотипы были представлены как дихотомические вариabельности.

Нормальные распределения сравнивали, используя анализ дисперсии ANOVA post hoc или t-тест Стьюдента, и представляли как средние $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Корреляционная связь между уровнем СРБ и категориальными клиническими вариabельностями была изучена с помощью параметрического метода Пирсона. Уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым. При малых значениях вариabельностей применяли двусторонний критерий Фишера. Различия в распределении частот генотипов между больными и контролем оценивали с помощью таблицы сопряжения 2×2 с использованием критерия χ^2 . Для анализа данных применяли пакет программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc, Tulsa, USA).

Результаты. Характеристика больных АС представлена в табл. 1. Соотношение мужчин и женщин в нашей выборке составляло 4:1 и отличалось от соответствующего показателя в европейских популяциях больных АС. Возраст и длительность заболевания находились в пределах средних значений, наблюдаемых в Европе.

Частота генотипов и аллелей rs7574865-полиморфизма гена STAT4. Распределение частоты генотипов и аллелей гена STAT4 в контроле и в группе больных АС и представлено в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика больных АС

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n	79/21
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$39,6 \pm 10,9$
Длительность заболевания, нед, $M \pm \delta$	$241,7 \pm 113,7$
Начало заболевания, n (%): с ВБС с внеаксиального артрита	53 (53) 47 (47)
СИ, n (%): III стадия IV стадия	39 (39) 61 (61)
BASDAI, $M \pm \delta$	$5,2 \pm 2,2$
ASDAS _{срб} , $M \pm \delta$	$3,6 \pm 1,6$
СОЭ мм/ч, $M \pm \delta$	$25,2 \pm 25,5$
СРБ мг/л, $M \pm \delta$	$34,9 \pm 47,7$

Примечание. СИ — сакроилиит.

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей гена STAT4, n (%)

Группа обследованных	GG	Генотип GT	TT	Аллель G	Т	p
Контрольная	65 (63,1)	34 (33,0)	4 (3,9)	164 (79,6)	42 (20,4)	0,073
Больные АС	51 (51,0)	42 (42,0)	7 (7,0)	144 (72,0)	56 (28,0)	

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма STAT4 G/T с дебютом заболевания, n (%)

Клинический фенотип дебюта	GG	Генотип GT	TT	p
Группа А (n=53)	30 (56,6)	17 (32,1)	6 (11,3)	0,033
Группа Б (n=47)	21 (44,7)	25 (53,2)	1 (2,1)	

Распределение частоты генотипов в группах контроля и пациентов находилось в согласии с законом Харди–Вайнберга. Частота аллеля Т у пациентов с АС была повышена по сравнению с контролем, однако различия не достигали статистической значимости (28,0 и 20,4%, соответственно; $p = 0,073$).

Корреляционный анализ. Корреляционный анализ Пирсона показал наличие отрицательной связи полиморфизма STAT4 G/T с ВБС в дебюте заболевания ($r = -0,270$; $p = 0,007$).

Распределение частоты генотипов полиморфизма STAT4 G/T в зависимости от дебюта АС. Выявлена достоверная связь между полиморфизмом STAT4 и особенностью дебюта АС (табл. 3). Пациенты, у которых первым симптомом была ВБС (группа А), имели достоверно более низкую частоту генотипа GT по сравнению пациентами группы Б, у которых ВБС не была первым симптомом АС ($p = 0,033$). Не выявлено связи между полиморфизмом STAT4 и дебютом заболевания, когда первым симптомом АС был внеаксиальный артрит.

Распределение частоты генотипов полиморфизма STAT4 G/T в зависимости уровня лабораторных и клинических показателей активности АС. При АС важными показателями активности являются СОЭ и СРБ. Наши исследования про-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Ассоциация полиморфизма *STAT4* G/T с показателями активности заболевания, $M \pm \delta$

Клинический фенотип	GG ¹	Генотип GT ²	TT ³	p
СОЭ, мм/ч	20,2±23,7	29,4±27,6	36,8±18,5	H/з
СРБ, мг/мл	20,5±30,8	45,8±52,1	74,7±81,8	$p^{3-1} = 0,001$ $p^{3-2} = 0,005$
BASDAI	4,5±2,0	5,5±2,2	7,8±0,9	$p^{3-1} = 0,0001$ $p^{3-2} = 0,009$
ASDAS _{срб}	3,2±1,4	3,7±1,5	5,5±1,7	$p^{3-1} = 0,009$ $p^{3-2} = 0,0001$

Примечание. H/з — незначимо.

Таблица 5. Распределение частоты полиморфизма *STAT4* G/T у пациентов с АС в зависимости от степени активности по BASDAI и ASDAS_{срб}, n (%)

Активность АС	GG	Генотип GT	TT	Частота Т-аллеля	p
Активность по BASDAI:					
умеренная ≤4	18 (64,3)	10 (35,7)	0	10 (17,8)	0,046
высокая >4	33 (45,8)	32 (44,4)	7 (9,7)	46 (31,9)	
Активность по ASDAS _{срб} :					
умеренная ≤3,5	32 (61,1)	20 (38,9)	0	20 (19,2)	0,004
высокая >3,5	19 (39,6)	22 (45,8)	7 (14,6)	36 (37,5)	

демонстрировали достоверную связь между полиморфизмом *STAT4* и уровнем СРБ у пациентов с АС (табл. 4). Носители генотипа ТТ имели достоверно более высокий уровень СРБ (74,7±81,8 мг/л) по сравнению с носителями генотипов GG (20,5±30,8 мг/л; $p=0,001$) и GT (45,8±52,1 мг/л; $p=0,005$).

Частота генотипа ТТ была связана со значениями BASDAI и ASDAS_{срб}. BASDAI у носителей генотипа ТТ (см. табл. 4) был значимо более высоким, чем у имевших генотипы GG и GT (7,8±0,9; 4,5±2,0 и 5,5±2,2; $p=0,0001$ и $p=0,009$ соответственно). Носители ТТ-генотипа имели также значимо более высокий индекс ASDAS_{срб} (5,5±1,7; 3,2±1,4 и 3,7±1,5; $p=0,009$ и $p=0,0001$ соответственно).

Распределение частоты генотипов полиморфизма *STAT4* в группах пациентов с высокой и низкой активностью по BASDAI. Для оценки влияния изучаемого полиморфизма на клиническую активность АС по BASDAI все пациенты были разделены на группы с низкой (BASDAI ≤4; $n=28$) и высокой (BASDAI >4; $n=72$) активностью (табл. 5). Частота минорного Т-аллеля в группе с высокой активностью АС была значимо выше, чем в группе с низкой активностью (31,9 и 17,8% соответственно; $p=0,046$). Аналогичное распределение пациентов по ASDAS_{срб} на группу с умеренной (ASDAS_{срб} ≤3,5; $n=52$) и высокой (ASDAS_{срб} >3,5; $n=48$) активностью также показало значимо повышенную частоту минорного аллеля в группе с высокой активностью (37,5 и 19,2% соответственно; $p=0,004$).

Не выявлено значимых различий по возрасту между носителями изученных генотипов полиморфизма *STAT4*. Не установлено связи данного полиморфизма с длительностью заболевания, стадией СИ и СОЭ.

Таким образом, настоящее исследование показало: повышенную частоту мутантного аллеля Т у пациентов с АС; наличие связи между полиморфизмом гена *STAT4* и дебютом заболевания; ассоциацию частоты аллеля Т

rs7574865 гена *STAT4* с высокой активностью АС.

Обсуждение. В патогенезе АС участвуют генетические, средовые и демографические факторы, однако генетический фон индивида остается главной детерминантой при этом заболевании. Эти данные получили подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях, в которых было доказано участие гена *STAT4* в развитии многих аутоиммунных заболеваний [15–19]. *STAT4* является важной сигнальной молекулой для ИЛ12, ИЛ23 и ИФН γ , которые играют основную роль в их патогенезе [11]. У *STAT4*-дефицитных мышей был обнаружен нарушенный иммунитет [24]. *STAT4* имеет важнейшее значение для функционирования клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

Наши данные не подтвердили наличия значимой ассоциации полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к АС ($p=0,073$). В исследованиях, проведенных в кита-

тайской популяции с целью выявления связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к АС, получены неоднозначные результаты [21, 22]. Одна группа авторов обнаружила связь полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к АС [21] и показала, что Т-аллель ассоциирован с повышенным риском АС (аллель Т по сравнению с аллелем G: отношение шансов, ОШ 1,48; 95% доверительный интервал, ДИ 1,22–1,79; $p<0,0001$) в доминантной модели (GT + ТТ-генотипы были также ассоциированы с риском развития АС; ОШ 1,56), но в рецессивной модели ТТ-генотип не был связан с предрасположенностью к АС. Другая группа китайских исследователей при изучении четырех полиморфизмов гена *STAT4* (rs3077; rs9277535; rs7453920 и rs7574865) у 400 пациентов с АС и 379 контрольных субъектов не нашла достоверных различий в частоте аллелей изученных полиморфизмов между больными АС и здоровым контролем [22]. Значение rs7574865 полиморфизма гена *STAT4* в патогенезе аутоиммунных заболеваний подтверждает другое исследование [25]. Авторы показали, что Т-аллель rs7574865 гена *STAT4* усиливает mPНК-транскрипцию и экспрессию белка. Наличие одной копии Т-аллеля связано с повышенными уровнями mPНК. У пациентов с генотипом ТТ выявлен более высокий уровень белка *STAT4*, чем у пациентов с генотипом GG. Носители не менее одного Т-аллеля rs7574865 характеризуются сниженным уровнем ИЛ6 по сравнению с GG-гомозиготами. Эти данные подтверждают, что присутствие rs7574865 Т-аллеля повышает *STAT4* mPНК-транскрипцию и экспрессию белка, что может приводить к усилению сигнала молекул семейства *STAT4*.

В литературе мы не обнаружили исследований, посвященных изучению связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с активностью АС. В работе итальянских коллег такая связь установлена для раннего артрита [26]. Авторы показа-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ли ассоциацию минорного rs7574865 Т-аллеля с высоким риском развития артрита. Генотип ТТ rs7574865-полиморфизма соотносился с повышенной активностью заболевания (по DAS28) по сравнению с генотипом GG ($p=0,044$). Ранее нами было показано, что данный полиморфизм гена *STAT4* связан с клиническими и серологическими фенотипами системной склеродермии [16]. Была установлена ассоциация rs7574865 Т-аллеля с предрасположенностью к диффузной форме системной склеродермии, интерстициальному поражению легких, а также с повышенным уровнем антител к топоизомеразе I.

Выводы. В нашем исследовании впервые выявлена достоверная ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с основными признаками активности АС — значениями СРБ, BASDAI и ASDAS_{срб}. Изученный полиморфизм может являться новым генетическим маркером тяжести АС.

Важным ограничением настоящего исследования является относительно небольшая группа пациентов, что затрудняет интерпретацию связи между *STAT4*-полиморфизмом и предрасположенностью к АС. Необходимы дальнейшие исследования в разных этнических популяциях и с большими выборками пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдеc ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Feb;42(2):123-7. doi: 10.1038/ng.513. Epub 2010 Jan 10.
3. Эрдеc ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):10-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14.
4. Эрдеc ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-5. [Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):461-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465
5. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1823-8. doi: 10.1002/1529-0131(199710)40:10<1823::AID-ART15>3.0.CO;2-1
6. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973 Apr 28;1(7809):904-7.
7. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Sep;16(4):675-90.
8. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Nov;59(11):883-6. doi: 10.1136/ard.59.11.883
9. Frucht DM, Aringer M, Galon J, et al. Stat4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation. *J Immunol*. 2000 May 1;164(9):4659-64. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4659
10. Mathur 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
11. 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
12. Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet*. 2008 Feb;40(2):204-10. doi: 10.1038/ng.81. Epub 2008 Jan 20.
13. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, et al. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1940-6. doi: 10.1002/art.23494.
14. Korman BD, Alba MI, Le JM, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun*. 2008 Apr;9(3):267-70. doi: 10.1038/gene.2008.1. Epub 2008 Feb 14.
15. Zhao Y, Liu X, Liu X, et al. Association of STAT4 gene polymorphism with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in a northern Chinese Han subpopulation. *Int J Rheum Dis*. 2013 Apr;16(2):178-84. doi: 10.1111/1756-185X.12093.
16. Крылов МЮ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Влияние полиморфизма rs7574865 (G/T) гена *STAT4* на риск развития клинических и иммунологических фенотипов системной склеродермии в русской популяции больных: результаты пилотного исследования. Терапевтический архив. 2017;89(5):20-5. [Krylov MYu, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Effect of rs7574865 (G/T) gene *STAT4* polymorphism on the risk of clinical and immunological phenotypes of systemic scleroderma in the Russian patient population: results of a pilot study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):20-5. (In Russ.)].
17. Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE. Influence of TRAF1/C5 and STAT4 genes polymorphisms on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population. *Cell Immunol*. 2012;273(1):67-72. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.11.005. Epub 2011 Dec 4.
18. Zervou MI, Sidiropoulos P, Petraki E, et al. Association of a TRAF1 and a STAT4 gene polymorphism with increased risk for rheumatoid arthritis in a genetically homogeneous population. *Hum Immunol*. 2008 Sep;69(9):567-71. doi: 10.1016/j.humimm.2008.06.006. Epub 2008 Jul 14.
19. Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, et al. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: a replication study in three European populations. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1974-80. doi: 10.1002/art.23549.
20. Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, et al. A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5. *Hum Mol Genet*. 2008 Sep 15;17(18):2868-76. doi: 10.1093/hmg/ddn184. Epub 2008 Jun 25.
21. Liu Z, Zhang P, Dong J. Genetic variants of STAT4 are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and severity in a Chinese Han population. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5877-81. eCollection 2014.

22. Liu X, Yang B, Li L, et al. Association of HLA-DP/DQ and STAT4 polymorphisms with ankylosing spondylitis in Southwest China. *Int Immunopharmacol*. 2016 Oct; 39:10-15. doi: 10.1016/j.intimp.2016.06.033. Epub 2016 Jul 7.
23. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
24. Nguyen KB1, Watford WT, Salomon R, et al. Critical Role for STAT4 Activation by Type 1 Interferons in the Interferon- γ Response to Viral Infection. *Science*. 2002 Sep 20;297(5589):2063-6.
25. Lamana A, Lopez-Santalla M, Castillo-Gonzales R, et al. The Minor Allele of rs7574865 in the STAT4 Gene Is Associated with Increased mRNA and Protein Expression. *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11):e0142683. doi: 10.1371/journal.pone.0142683. eCollection 2015.
26. Lamana A, Balsa A, Rueda B, et al. The TT Genotype of the STAT4 rs7574865 Polymorphism is Associated with High Disease Activity and Disability in Patients with Early Arthritis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43661. doi: 10.1371/journal.pone.0043661. Epub 2012 Aug 24.

Поступила 8.04.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.