



ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЮВЕНИЛЬНОМУ ИДИОПАТИЧЕСКОМУ АРТРИТУ В БЕЛОРУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: АНАЛИЗ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

© А.А. Яцкив¹, Н.В. Савина¹, Н.В. Никитченко¹, Т.Д. Кужир¹, А.М. Чичко², А.В. Сукало², Р.И. Гончарова¹

¹ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск;

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Для цитирования: Яцкив А.А., Савина Н.В., Никитченко Н.В., и др. Генетическая предрасположенность к ювенильному идиопатическому артриту в белорусской популяции: анализ межгенных взаимодействий // Экологическая генетика. — 2019. — Т. 17. — № 4. — С. 65–76. <https://doi.org/10.17816/ecogen17465-76>.

Поступила: 12.04.2019

Одобрена: 11.09.2019

Принята: 17.12.2019

⊛ Определены частоты распространения аллельных вариантов и их комбинаций в полиморфных локусах генов *RUNX3*, *RUNX1*, *STAT4*, *TRAF1/C5*, *MIF*, *CTLA4*, *PTPN2* у 118 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Выявлен неравнозначный вклад отдельных полиморфных вариантов в предрасположенность к различным подтипам ЮИА: с системным артритом ассоциированы минорный аллель А ($p = 0,0057$) и гомозиготы АА ($p = 0,042$) в локусе *RUNX3* (rs11249215); в группе серонегативного полиартрита чаще встречается минорный аллель Т ($p = 0,03$) в локусе *STAT4* (rs7574865); у детей с олигоартритом выше частота гомозигот по минорному аллелю G ($p = 0,026$) в локусе *PTPN2* (rs2542151). Обнаружено 12 парных комбинаций генотипов, влияющих на вероятность развития ЮИА в общей выборке, при этом сочетания разных генотипов в пределах одной и той же пары локусов могут иметь противоположные эффекты. Несмотря на то что группа детей с ЮИА в целом и после стратификации по полу не отличалась от контрольных групп по результатам анализа отдельных локусов, изучение межгенных взаимодействий с помощью многофакторного сокращения размерности выявило сочетание генотипов по пяти локусам — СС (rs5742909) / АG (rs231775) / АG (rs3761847) / СТ (rs9979383) / ТТ (rs2542151), оцениваемое как рискованное ($p = 0,0099$). Полученные результаты подтверждают целесообразность учета комбинаций генотипов при оценке рискованности значимости однонуклеотидных замен.

⊛ **Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит; генетическая предрасположенность; однонуклеотидный полиморфизм; межгенные взаимодействия.

GENETIC SUSCEPTIBILITY TO JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN THE BELARUSIAN POPULATION: GENE-GENE INTERACTIONS ANALYSIS

© H.A. Yatskiu¹, N.V. Savina¹, N.V. Nikitchenko¹, T.D. Kuzhir¹, A.M. Tchitchko², A.V. Sukalo², R.I. Goncharova¹

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

² Belarusian State Medical University, Minsk

Cite this article as: Yatskiu HA, Savina NV, Nikitchenko NV, et al.

Genetic susceptibility to juvenile idiopathic arthritis in the belarusian population: gene-gene interactions analysis.

Ecological genetics. 2019;17(4):65-76. <https://doi.org/10.17816/ecogen17465-76>.

Received: 12.04.2019

Revised: 11.09.2019

Accepted: 17.12.2019

⊛ **Background.** GWASs revealed a huge amount of candidate genes for juvenile idiopathic arthritis (JIA) susceptibility. Individual SNP analysis has restrictions as an effect of each substitution may be too subtle to be detected but their interactions may significantly contribute to disease susceptibility. **Materials and methods.** 118 patients diagnosed with JIA and 202 controls were included into the study. The study was aimed to estimate interactions between SNPs of the immune and inflammatory responses genes: *RUNX3* (rs11249215), *RUNX1* (rs9979383), *STAT4* (rs7574865), *TRAF1/C5* (rs3761847), *MIF* (rs755622), *CTLA4* (rs5742909, rs231775), *PTPN2* (rs2542151) and to reveal their effects on the JIA susceptibility. SNPs were genotyped using PCR-RFLP and Real-time PCR. Multifactor dimensionality reduction analysis was performed using MDR 3.0.2 software. **Results.** *RUNX3*, *STAT4* and *PTPN2* polymorphisms were associated with systemic arthritis, RF- polyarthritis and oligoarthritis respectively. Interaction of *CTLA4* (rs5742909, rs231775), *TRAF1/C5* (rs3761847), *RUNX1* (rs9979383), *PTPN2* (rs2542151) SNPs is shown to be a risk factor for JIA ($p = 0.0099$). **Conclusion.** Some of the SNPs studied are associated with distinct JIA subtypes. MDR analysis identified a statistically significant high-order interaction of five polymorphisms which collectively may contribute to JIA genetic susceptibility in the Belarusian population.

⊛ **Keywords:** juvenile idiopathic arthritis; genetic susceptibility; SNP; gene-gene interactions.

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, наиболее распространенное среди ревматических болезней детского возраста. ЮИА манифестирует в возрасте до 16 лет, уровень заболеваемости колеблется от 0,83 до 23 новых случаев на 100 000 детей в зависимости от популяции [1, 2].

Считается, что при ЮИА нарушается функционирование систем врожденного и приобретенного иммунитета, что усугубляется на фоне действия неблагоприятных факторов окружающей среды [3]. На сегодняшний день убедительно показана роль определенных вариантов генов главного комплекса гистосовместимости (HLA, Human Leukocyte Antigens) в реализации генетической предрасположенности к ЮИА, однако по некоторым оценкам она не превышает 18 % [4]. Благодаря данным полногеномного анализа список генов-кандидатов, не относящихся к системе HLA и ассоциированных с ЮИА, существенно расширился и насчитывает около двухсот наименований [4], но установленные ассоциации валидированы только для единичных генов.

Таким образом, вопрос о генетической архитектуре ЮИА остается открытым. Среди причин так называемой «утраченной наследственности» называют наличие большого количества частых вариантов, обладающих небольшими индивидуальными эффектами наряду с существованием функционально значимых редких вариантов [5]. Исходя из этого, представляет интерес анализ межгенных взаимодействий, обнаруживающих эпистатический эффект [6].

Существующие клинико-лабораторные методы диагностики недостаточно специфичны и информативны для раннего выявления ЮИА, поэтому обнаружение генетических вариантов, определяющих или модифицирующих чувствительность либо устойчивость к данному заболеванию, необходимо не только для познания молекулярно-генетических основ болезни, но, прежде всего, для идентификации генетически предрасположенных индивидов, которые составят группы риска. Так как ЮИА имеет аутоиммунную природу, пристального внимания заслуживают варианты генов транскрипционных факторов и сигнальных молекул, принимающих участие в функционировании иммунной системы.

Цель исследования: изучить вклад генетического полиморфизма и межгенных взаимодействий в локусах *RUNX3* (rs11249215), *RUNX1* (rs9979383), *STAT4* (rs7574865), *TRAF1/C5* (rs3761847), *MIF* (rs755622), *CTLA4* (rs5742909 и rs231775), *PTPN2* (rs2542151) в формирование предрасположенности к ювенильному идиопатическому артрит у детского населения Республики Беларусь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования типа «случай-контроль» на базе 2-й городской детской клинической

больницы г. Минска были сформированы две группы: 118 детей с клинически установленным в соответствии с критериями ILAR ЮИА и 202 ребенка без патологии суставов и аутоиммунных заболеваний (контроль). Средний возраст пациентов с ЮИА составил $8,08 \pm 4,90$, детей из контрольной группы — $14,21 \pm 2,56$. Сбор биологического материала осуществляли сотрудники медицинского учреждения после получения письменного информированного согласия и с одобрения проведения исследований этическим комитетом.

Геномную ДНК из образцов периферической венозной крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Определение полиморфных вариантов *RUNX3* (rs11249215), *CTLA4* (rs5742909), *STAT4* (rs7574865), *TRAF1/C5* (rs3761847) проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР-ПДРФ). Генотипирование по локусам *RUNX1* (rs9979383), *CTLA4* (rs231775) и *PTPN2* (rs2542151) осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad); для установления генотипов использовали программное обеспечение Bio-Rad CFX Maestro 1.0. Последовательности олигонуклеотидов (ОДО «Праймтех») и используемые ферменты (Thermo Fisher) представлены в табл. 1.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ MS Excel 2010 (Microsoft Corporation) и IBM SPSS v 22. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Ассоциации каждого исследуемого локуса с вероятностью развития ЮИА оценивались на основе вычисления показателя отношения шансов OR с расчетом 95 % доверительного интервала CI.

Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью алгоритма многофакторного сокращения размерности, реализованного в программе MDR v. 3.0.2 (Multifactor Dimensionality Reduction) со следующими настройками поиска: количество атрибутов (attribute count range) — от 1 до 8 (где максимальное значение совпадает с количеством анализируемых факторов); воспроизводимость модели (cross-validation count) — 100; анализ топ-моделей (track top models) — 1000; конфигурация метода поиска (search method configuration) — всесторонний (exhaustive); метод сравнения (ambiguous cell analysis) — точный тест Фишера (Fisher's exact test); классификация ячеек (ambiguous cell assignment) — неклассифицированные (unclassified). Статистическую значимость полученных моделей проверяли пермутационным тестом с использованием инструмента MDRPT — Multifactor Dimensionality Reduction Permutation Tool V 1.0.2 beta 2.

Таблица 1

Праймеры, зонды и ферменты, используемые в ходе молекулярно-генетического анализа

Локус	Последовательность праймеров 5' → 3'	Рестриктаза / последовательность зондов (5' → 3')
<i>MIF</i> rs755622	F: CTA-AGA-AAG-ACC-CGA-GGC R: GGG-GCA-CGT-TGG-TGT-TTA-C	Alu I
<i>CTLA4</i> rs5742909	F: AGT-CTC-CAC-TTA-GTT-ATC-CAG-ATC-CT R: AAA-AGA-CAA-CCT-CAA-GCA-CTC-A	Tru1 I
<i>STAT4</i> rs7574865	F: GCA-AAT-CTT-TGT-AAA-AAG-TCA-A R: TTA-TGG-AAA-ATT-ACA-TGA-GTG-TG	Tru1 I
<i>TRAF1/C5</i> rs3761847	F: CCT-ACC-TGT-TCC-CTC-CTT-CC R: GGG-ATG-ATG-ATG-GCA-ATA-CC	Msp I
<i>RUNX3</i> rs11249215	F: CAC-AGC-CAC-CTA-CGC-ACA R: CCA-ACT-CTA-TGG-CCT-CAG-CAC	Hpy99I
<i>RUNX1</i> rs9979383	F: GGA-CAT-AAG-ATC-CTC-AGTT R: GAG-TGG-CAT-CTT-CTG-ATC	C: FAM-CCA-TCA-CAA-TAA-ACA-GGA-GTA-ATA-CTG-AT-BHQ1 T: HEX-TCA-CAA-TAA-ATA-GGT-GTA-ATA-CTG-ATA-CGA-BHQ1
<i>CTLA4</i> rs231775	F: CCT-GAA-CAC-CGC-TCC-CAT R: GCT-CCA-AAA-GTC-TCA-CTC-ACC-T	A: FAM-AGC-TGA-ACC-TGG-CTA-CCA-GGA-CCT-BHQ1 G: HEX-AGC-TGA-ACC-TGG-CTA-CCA-GGA-CCT-BHQ1
<i>PTPN2</i> rs2542151	F: TCC-TGT-CTC-CCA-AAC-TCT R: CAA-GAA-GGT-GTG-AAG-TTA-GTG	G: FAM-AGT-CTC-AGG-AAG-CGC-CCG-AA-BHQ1 T: HEX-AGT-CTC-AGG-AAG-AGC-CCG-AAC-CA-BHQ1

РЕЗУЛЬТАТЫ

Идентификация аллельных вариантов по локусам *RUNX3* (rs11249215), *RUNX1* (rs9979383), *STAT4* (rs7574865), *TRAF1/C5* (rs3761847), *MIF* (rs755622), *CTLA4* (rs5742909 и rs231775), *PTPN2* (rs2542151) показала, что частоты встречаемости генотипов и минорных аллелей в контрольной группе детей лежат в диапазоне частот, характерных для европейского населения [7].

Распределение генотипов проверено на соответствие закону Харди – Вайнберга и в двух случаях — в контрольной группе по полиморфному варианту гена *RUNX3* ($p = 0,04$) и в группе пациентов с ЮИА по полиморфному варианту гена *TRAF1/C5* ($p = 0,02$) — установлено отклонение от этого равновесия. Сравнительный анализ частот генотипов/аллелей по всем исследованным локусам не выявил статистически значимых различий в группе пациентов с ЮИА по сравнению с контрольной группой.

Принимая во внимание существующий гендерный диморфизм многих аутоиммунных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита детей и взрослых [8], а также то, что полученные нами данные о соотношении по полу среди детей с установленным ЮИА совпадают с общемировой тенденцией (69,5 % девочек и 30,5 % мальчиков), была предпринята попытка оценить влияние изученных полиморфных вариантов генов

на предрасположенность к заболеванию отдельно у девочек и мальчиков. Нам не удалось выявить каких-либо статистически значимых зависимых от пола эффектов аллелей/генотипов по локусам *RUNX3* (rs11249215), *RUNX1* (rs9979383), *STAT4* (rs7574865), *TRAF1/C5* (rs3761847), *MIF* (rs755622), *CTLA4* (rs5742909 и rs231775), *PTPN2* (rs2542151), так как распределение их частот у пациентов существенно не отличалось от такового в соответствующих контрольных группах (не показано).

Согласно современной классификации ILAR [9] различают семь подтипов ЮИА. Анализ выборки исследованных нами пациентов (рис. 1) показывает, что у них диагностированы все подтипы, за исключением недифференцированного артрита.

В табл. 2 приведены данные анализа возможных ассоциаций изученных полиморфных вариантов генов иммунного и воспалительного ответа с наиболее часто встречающимися формами ЮИА — олигоартритом, серонегативным полиартритом и системным артритом. Их процентное соотношение в исследованной выборке составило 67,8, 16,1 и 11,9 % соответственно.

Анализ распределения частот встречаемости генотипов и аллелей по локусу *RUNX3* (rs11249215) при различных подтипах ЮИА выявил существенные различия между пациентами с системным артритом и контрольной группой: гомозиготные носители

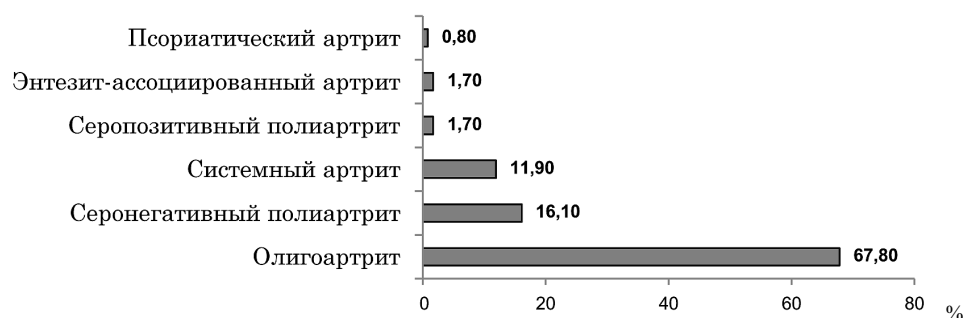


Рис. 1. Распределение группы пациентов с ювенильным идиопатическим артритом по подтипам заболевания

Таблица 2

Распределение частот встречаемости полиморфных вариантов изученных генов при различных подтипах ювенильного идиопатического артрита

Полиморфизм	Анализируемая группа							
	Контроль		Олигоартрит		Серопозитивный полиартрит		Системный артрит	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>RUNX3</i> rs11249215								
GG	48	23,9	15	19,0	1	5,3	0	0,0
GA	115	57,2	42	53,2	12	63,2	7	50,0
AA	38	18,9	22	27,8	6	31,5	7	50,0 ¹
G	211	52,5	72	45,6	14	36,8	7	25,0
A	191	47,5	86	54,4	24	63,2	21	75,0 ²
<i>RUNX1</i> rs9979383								
TT	87	43,9	31	38,8	4	21,1	8	57,2
CT	81	40,9	37	46,2	12	63,2	3	21,4
CC	30	15,2	12	15,0	3	15,7	3	21,4
T	255	64,4	99	61,9	20	52,6	19	67,9
C	141	35,6	61	38,1	18	47,4	9	32,1
<i>MIF</i> rs755622								
GG	138	68,7	50	62,5	11	57,9	12	85,7
GC	55	27,4	29	36,2	8	42,1	2	14,3
CC	8	3,9	1	1,3	0	0,0	0	0,0
G	331	82,3	129	80,6	30	78,9	26	92,9
C	71	17,7	31	19,4	8	21,1	2	7,1
<i>CTLA4</i> rs5742909								
CC	162	80,2	66	82,5	16	84,2	11	87,6
CT	40	19,8	14	17,5	3	15,8	3	21,4
TT	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
C	364	90,1	146	91,3	35	92,1	25	89,3
T	40	9,9	14	8,7	3	7,9	3	10,7
<i>CTLA4</i> rs231775								
AA	62	30,7	23	28,8	4	21,1	5	35,7
AG	108	53,5	43	53,8	12	63,2	7	50,0
GG	32	15,8	14	17,4	3	15,7	2	14,3

Продолжение табл. 2

Полиморфизм Генотипы / аллели	Анализируемая группа							
	Контроль		Олигоартрит		Серопозитивный полиартрит		Системный артрит	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
A	232	57,4	89	55,6	20	52,6	17	60,7
G	172	42,6	71	44,4	18	47,4	11	39,3
<i>STAT4</i> rs7574865								
GG	120	59,4	55	68,8	7	36,8	10	71,4
GT	71	35,1	23	28,8	9	47,4	4	28,6
TT	11	5,4	2	2,4	3	15,8	0	0,0
G	311	77,0	133	83,1	23	60,5	24	85,7
T	93	23,0	27	16,9	15	39,5 ³	4	14,3
<i>TRAF1/C5</i> rs3761847								
AA	75	38,1	33	41,8	5	26,3	5	38,5
AG	94	47,7	29	36,7	11	57,9	3	23,0
GG	28	14,2	17	21,5	3	15,8	5	38,5 ⁴
A	244	61,9	95	60,1	21	55,3	13	50,0
G	150	38,1	63	39,9	17	44,7	13	50,0
<i>PTPN2</i> rs2542151								
TT	152	75,2	62	77,5	14	73,7	12	85,7
TG	49	24,3	14	17,5	5	26,3	2	14,3
GG	1	0,5	4	5,0 ⁵	0	0,0	0	0,0
T	353	87,4	138	86,3	33	86,8	26	92,9
G	51	12,6	22	13,7	5	13,2	2	7,1

Примечание. ¹ $p = 0,042$; ² $p = 0,0057$; ³ $p = 0,03$; ⁴ $p = 0,057$; ⁵ $p = 0,026$.

аллеля А (OR = 4,29 [1,42–9,34], $p = 0,042$), так же как и сам аллель (OR = 3,31 [1,38–7,97], $p = 0,0057$), встречались со значительно более высокой частотой (50 и 75 % соответственно) среди пациентов с системным заболеванием. Из статистически значимых различий следует отметить также существенное увеличение частоты встречаемости аллеля Т в локусе *STAT4* (rs7574865) (OR = 2,18 [1,09–4,35], $p = 0,03$) при серонегативном артрите, гомозиготного по минорному аллелю генотипа GG в локусе *TRAF1/C5* (rs3761847) (OR = 3,77 [1,15–12,36], $p = 0,057$) при системном ЮИА и гомозиготного генотипа GG в локусе *PTPN2* (rs2542151) (OR = 10,58 [1,16–96,16], $p = 0,026$) при олигоартрите по сравнению с контролем. Подчеркнем, что уровень статистической значимости был достаточно высоким, несмотря на уменьшение анализируемых выборок, что позволяет расценивать перечисленные генетические варианты как факторы риска развития определенных подтипов заболевания.

Минорный аллель С в локусе rs755622 гена *MIF* встречался значительно реже при системном заболевании по сравнению с олигоартритом и серонегативным артритом, но выявленные различия в частотах (7 % по сравнению с 19 и 21 % соответственно) оказались статистически не значимыми. Полиморфные варианты гена *CTLA4* (rs5742909 и rs231775) не влияли на чувствительность исследованной популяции к различным подтипам ЮИА.

Таким образом, выявлен неравнозначный вклад полиморфных вариантов изученных генов воспалительного и иммунного ответа в формирование предрасположенности к различным подтипам ЮИА у детей и подростков Беларуси.

Исходя из предположения, что некоторые варианты генов в комбинации могут проявлять кумулятивный эффект, выполнен анализ межгенных взаимодействий. Среди 36 изученных парных комбинаций статистически значимым эффектом обладали 12 (табл. 3): 7 из них

повышали вероятность развития ЮИА с величиной OR от 1,86 до 4,19; 5 — обладали протективным эффектом (см. табл. 3).

Для анализа межгенных взаимодействий высокого порядка и поиска наиболее информативных пред-

сказательных комбинаций генотипов был использован алгоритм многофакторного сокращения размерности (табл. 4).

Наиболее статистически значимой и воспроизводимой оказалась пятилокусная модель, включающая по-

Таблица 3

Влияние комбинированных генотипов по локусам генов иммунного и воспалительного ответа на чувствительность белорусской популяции к ювенильному идиопатическому артриту

Комбинации генотипов	ЮИА, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)	OR [95 % CI]	<i>p</i>
rs7574865 <i>STAT4</i> / rs11249215 <i>RUNX3</i>				
<i>STAT4</i> _{GT} / <i>RUNX3</i> _{GG}	2 (1,7)	18 (9)	0,17 [0,04–0,77]	0,01
<i>STAT4</i> _{GT} / <i>RUNX3</i> _{AA}	16 (13,6)	13 (6,5)	2,29 [1,05–4,95]	0,04
rs5742909 <i>CTLA4</i> / rs3761847 <i>TRAF1/C5</i>				
<i>CTLA4</i> _{CC} / <i>TRAF1/C5</i> _{GG}	23 (20)	23 (11,6)	1,86 [1,01–3,55]	0,048
<i>CTLA4</i> _{CT} / <i>TRAF1/C5</i> _{AG}	6 (5,2)	24 (12,2)	0,39 [1,01–3,55]	0,047
rs5742909 <i>CTLA4</i> / rs9979383 <i>RUNX1</i>				
<i>CTLA4</i> _{CC} / <i>RUNX1</i> _{TC}	50 (42,4)	60 (30,3)	1,69 [1,05–2,7]	0,03
<i>CTLA4</i> _{CT} / <i>RUNX1</i> _{TC}	5 (4,2)	21 (10,6)	0,37 [0,13–1,01]	0,056
rs755622 <i>MIF</i> / rs11249215 <i>RUNX3</i>				
<i>MIF</i> _{GC} / <i>RUNX3</i> _{AA}	13 (11,2)	10 (5)	2,4 [1,02–5,68]	0,045
rs755622 <i>MIF</i> / rs9979383 <i>RUNX1</i>				
<i>MIF</i> _{GC} / <i>RUNX1</i> _{TC}	22 (18,8)	19 (9,6)	2,18 [1,12–4,23]	0,02
rs3761847 <i>TRAF1/C5</i> / rs11249215 <i>RUNX3</i>				
<i>TRAF1/C5</i> _{AG} / <i>RUNX3</i> _{AG}	20 (17,5)	55 (28)	0,5 [0,3–0,96]	0,03
rs3761847 <i>TRAF1/C5</i> / rs9979383 <i>RUNX1</i>				
<i>TRAF1/C5</i> _{AA} / <i>RUNX1</i> _{TT}	14 (12,2)	45 (23,3)	0,45 [0,23–0,87]	0,016
<i>TRAF1/C5</i> _{GG} / <i>RUNX1</i> _{TT}	10 (8,7)	6 (3,1)	2,96 [1,04–8,39]	0,037
rs3761847 <i>TRAF1/C5</i> / rs2542151 <i>PTPN2</i>				
<i>TRAF1/C5</i> _{GG} / <i>PTPN2</i> _{GT}	7 (6)	3 (1,5)	4,19 [1,06–16,54]	0,04

Таблица 4

Показатели точности и воспроизводимости наиболее эффективных моделей разного порядка

Модель	АВА* обучающей выборки	АВА тестовой выборки	Воспроизводимость
rs755622	0,5442	0,4586	57/100
rs3761847, rs9979383	0,6098	0,5432	90/100
rs5742909, rs3761847, rs9979383	0,6362	0,4683	60/100
rs7574865, rs231775, rs3761847, rs11249215	0,6785	0,4687	92/100
rs5742909, rs231775, rs3761847, rs9979383, rs2542151	0,6861	0,5934	100/100
rs7574865, rs5742909, rs231775, rs3761847, rs11249215, rs2542151	0,6352	0,4339	69/100
rs5742909, rs231775, rs755622, rs3761847, rs11249215, rs9979383, rs2542151	0,6026	0,4494	86/100
rs7574865, rs5742909, rs231775, rs755622, rs3761847, rs11249215, rs9979383, rs2542151	0,5907	0,4427	100/100

Примечание. *АВА — Adjusted balanced accuracy, уточненная сбалансированная точность. Полужирным шрифтом выделена наиболее воспроизводимая и статистически значимая модель согласно MDR.

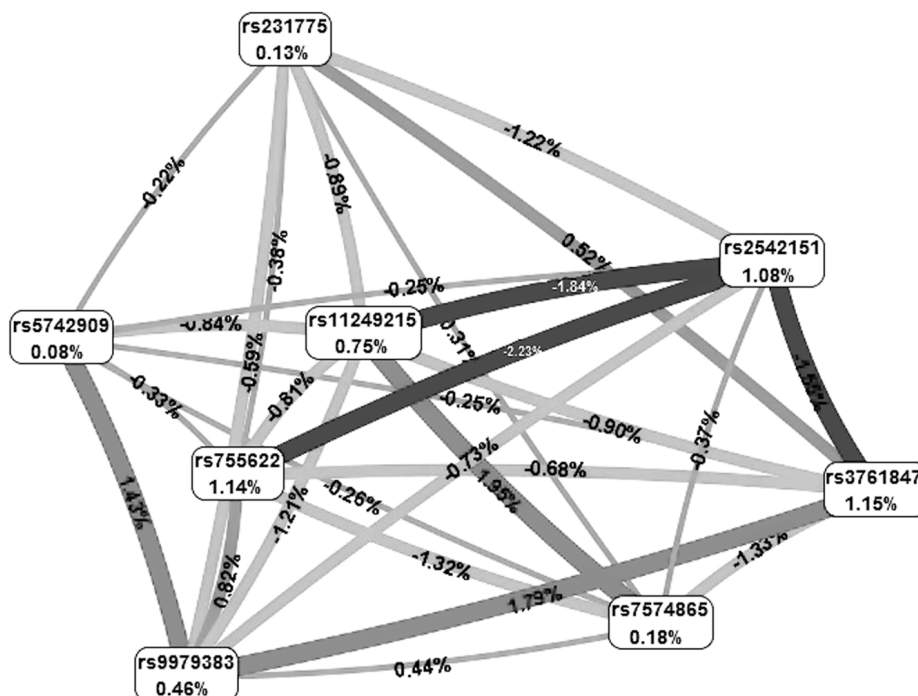


Рис. 2. Графическое изображение взаимодействий между полиморфными вариантами изучаемых генов иммунного ответа при ювенильном идиопатическом артрите. В прямоугольниках указаны полиморфные локусы и вклад каждого в предрасположенность к заболеванию в виде показателя энтропии в %. Показатели энтропии, характеризующие взаимодействие пары локусов отображены на прямых, соединяющих соответствующие прямоугольники

лиморфные варианты *CTLA4* (rs5742909, rs231775), *TRAF1/C5* (rs3761847), *RUNX1* (rs9979383) и *PTPN2* (rs2542151). Основные метрики данной модели: воспроизводимость — 100/100, сбалансированная точность (Balanced accuracy) — 0,9239, чувствительность — 1,0, специфичность — 0,8478, χ^2 : 32,5141 ($p < 0,0001$). Комбинация, классифицированная в рамках этой модели как рискованная, представлена сочетанием генотипов CC(rs5742909) / AG(rs231775) / AG(rs3761847) / CT(rs9979383) / TT(rs2542151), OR = 3,38 [1,30–8,75], $p = 0,0099$.

Построенная на основании MDR анализа диаграмма (рис. 2) отражает вклад полиморфного варианта каждого гена в вероятность развития ЮИА в виде показателя энтропии, выраженного в процентах.

Характерно, что представленные на схеме максимальные показатели энтропии для пар rs5742909 *CTLA4* / rs9979383 *RUNX1* (1,43 %), rs3761847 *TRAF1/C5* / rs9979383 *RUNX1* (1,79 %), rs7574865 *STAT4* / rs11249215 *RUNX3* (1,95 %) подтверждают данные анализа парных взаимодействий, показавшие их статистическую значимость как факторов риска развития заболевания (табл. 3).

Так как возможности MDR позволяют оценивать не только парные сочетания полиморфных вариантов, с помощью «конструктора атрибутов» (Attribute Construction) была создана новая переменная — «rs5742909, rs231775, rs3761847, rs9979383, rs2542151», вклад ко-

торой в предсказательный потенциал модели составил 10,44 %, что в 3,6 раза больше простой арифметической суммы показателей энтропии для этих локусов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве возможных генов-кандидатов на роль диагностических биомаркеров ЮИА проанализировано восемь полиморфных вариантов генов иммунного и воспалительного ответа: *RUNX3* (rs11249215), *RUNX1* (rs9979383), *STAT4* (rs7574865), *TRAF1/C5* (rs3761847), *MIF* (rs755622), *CTLA4* (rs5742909 и rs231775), *PTPN2* (rs2542151), для которых по отдельности не удалось показать ассоциации с ЮИА на исследованной выборке.

Среди пациентов, страдающих ЮИА, больше девочек (в нашем исследовании 69,5 %). Предполагается, что такой половой диморфизм может быть следствием различий в реализации механизмов патогенеза заболевания [10]. В изучаемой выборке пациентов с ЮИА частоты аллелей и генотипов по представляющим интерес полиморфным вариантам были сопоставимы у обоих полов и не отличались от контроля.

В зависимости от подтипа ЮИА, воспалительные процессы затрагивают суставы и другие органы в неодинаковой степени. Наиболее сложным для диагностики и лечения является системный вариант, характеризующийся высоким риском инвалидизации и развития тяжелых состояний типа синдрома активации

макрофагов, поражений легких и сердца. Напротив, у больных с персистирующим олигоартритом, у которых не сформировался полиартрит, функциональная способность сохраняется в большей степени [11]. Клиническая гетерогенность ЮИА может быть обусловлена генетическими факторами, специфичными для отдельных подтипов заболевания.

Гены семейства *RUNX* кодируют транскрипционные факторы, содержащие эволюционно консервативный runt-домен, который обеспечивает взаимодействие белка с определенным участком ДНК [12]. Показано, что *RUNX1* и *RUNX3* экспрессируются во всех гемопоэтических линиях и играют важную роль в иммунитете хозяина: контролируют экспрессию генов цитокинов, клеточных рецепторов и регуляторов клеточного цикла, задействованы в обеспечении нормального развития В-клеток, дифференциации Т-лимфоцитов и регуляции их иммунологической толерантности [13–15], нарушение которой может приводить к возникновению аутоиммунных заболеваний. Так, было установлено, что *RUNX1* принимает участие в хондрогенезе [16] и регулирует продукцию матриксных металлопротеиназ, повышенный уровень которых ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов [17]. Установленное нами существенное повышение частоты встречаемости минорного аллеля А ($OR = 3,31$ [1,38–7,97], $p = 0,0057$) и соответствующих гомозигот ($OR = 4,29$ [1,42–9,34], $p = 0,042$) в локусе *RUNX3* (rs11249215) при системном артрите, возможно, говорит о влиянии данного полиморфного варианта на реализацию механизмов развития системных поражений. Так, ранее посредством GWAS установлены ассоциации полиморфизмов в P1 промоторе *RUNX3* для таких системных заболеваний, как анкилозирующий спондилит [18] и псориаз [19]. Несмотря на то что полиморфный вариант rs9979383 гена *RUNX1* связывают с предрасположенностью к РА [20], ЮИА [4, 20] и псориатическому артриту [21], на исследованной выборке белорусских пациентов не удалось подтвердить такую ассоциацию.

Ген *STAT4* относится к числу генов, полиморфные варианты которых верифицированы в качестве маркеров риска развития ЮИА по результатам GWAS [22]. Кодируемый им белок является ДНК-связывающим транскрипционным фактором. Последний экспрессируется в активированных моноцитах, макрофагах и дендритных клетках в местах воспаления и регулирует передачу цитокиновых сигналов, необходимых для дифференциации Т-хелперов и продукции интерферона $INF-\gamma$ [23]. Таким образом, изменение активности или экспрессии *STAT4* может нарушать функционирование иммунной системы, вызывая аутоиммунную реакцию. В соответствии с этими данными литературы, нами установлено, что вариант Т в локусе *STAT4* (rs7574865) связан с развитием серонегативного полиартрита ($OR = 2,18$ [1,09–4,35],

$p = 0,03$), тогда как другими авторами показана ассоциация данного полиморфного варианта со степенью активности РА [24], что, вероятно, является следствием повышения уровня экспрессии гена [25].

На основании знаний о функциях гена *MIF* и его продукта, который является провоспалительным цитокином и конститутивным компонентом иммунной системы, и показанной в ряде исследований связи его полиморфизма с риском возникновения аутоиммунных заболеваний, в том числе РА взрослых [26, 27], ожидалась ассоциация полиморфного варианта *MIF* (rs755622) с ЮИА или отдельными его подтипами. Однако результаты генотипирования по локусу rs755622 гена *MIF* на имеющейся выборке пациентов не выявили статистически значимых различий и, следовательно, не позволяют сделать однозначные выводы о влиянии аллельного состояния этого локуса на вероятность возникновения ЮИА и его подтипов в белорусской популяции.

Влияние полиморфных вариантов гена *CTLA4*, участвующего в нисходящей регуляции иммунного ответа [28], на формирование предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям изучалось на разных популяциях. Были установлены ассоциации ряда полиморфизмов гена с болезнью Грейвса, гипотиреозом Хашимото, инсулин-зависимым сахарным диабетом, рассеянным склерозом, витилиго и РА [29–34]. В данной работе генотипирование пациентов с ЮИА по локусам rs231775 и rs5742909 не выявило каких-либо отклонений в распределении генотипов/аллелей ни в общей группе, ни после стратификации по подтипам. В случае с rs5742909 это может объясняться низкой частотой встречаемости минорного аллеля в популяциях (5–9 %).

Известно, что вариант *TRAF1/C5* (rs3761847) влияет на уровень соответствующей мРНК [35], что может приводить к изменению экспрессии белка TRAF1, участвующего в передаче сигнала по воспалительным каскадам [36–38]. В литературе есть упоминания о влиянии полиморфных вариантов гена на восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям, включая РА взрослых и ЮИА [39, 40]. Данные, полученные на выборке белорусских пациентов с ЮИА, свидетельствуют о вероятном вкладе полиморфного варианта *TRAF1/C5* rs3761847 в патогенез системной формы болезни ($p = 0,057$).

Еще одним из немногих генов, для которых ассоциации с ЮИА были подтверждены в GWAS-исследованиях, является *PTPN2*, кодирующий Т-клеточную тирозиновую фосфатазу — один из негативных регуляторов JAK-STAT сигнального пути, который играет важную роль в осуществлении иммунных реакций [41]. В клетках иммунной системы экспрессируется больше РТФ генов, чем в других тканях, а у нокаутированных по этим генам мышей наблюдается гиперреактив-

ность иммунной системы и нарушения гемопоэза [42]. Предполагают, что однонуклеотидные замены в генах тирозиновых фосфатаз, и *PTPN2* в частности, могут понижать эффективность супрессии воспалительного ответа [41]. Наши данные об ассоциации гомозигот по минорному аллелю G в локусе *PTPN2* (rs2542151) с олигоартритом (OR = 10,58 [1,16–96,16], $p = 0,026$) вполне согласуются с результатами других исследований [43].

Таким образом, сравнение частот аллелей/генотипов по изученным локусам генов иммунного и воспалительного ответа при различных подтипах ЮИА с контрольным уровнем выявило особенности реализации их рискованного потенциала, свидетельствующие о генетической гетерогенности заболевания и неравнозначном вкладе отдельных полиморфных вариантов в предрасположенность к тем или иным его подтипам.

Исходя из гипотезы об усилении небольших эффектов однонуклеотидных замен на риск возникновения болезни при их «коллективном» воздействии, оценен совместный вклад изученных вариантов в генетическую предрасположенность к ЮИА. В данной работе выявлено 12 парных комбинаций генотипов по изученным локусам, влияющих на восприимчивость белорусских пациентов к ЮИА.

Исследование межгенных взаимодействий с помощью программы MDR с целью выявления наиболее информативных комбинаций генов для предсказания возникновения ЮИА в белорусской популяции подтвердило данные анализа парных взаимодействий для rs5742909 *CTLA4* / rs9979383 *RUNX1*, rs3761847 *TRAF1/C5* / rs9979383 *RUNX1* и rs7574865 *STAT4* / rs11249215 *RUNX3*. Кроме того, с помощью MDR выявлено сочетание генотипов CC(rs5742909) / AG(rs231775) / AG(rs3761847) / CT(rs9979383) / TT(rs2542151), которое обладало наибольшей рисковой значимостью (OR = 3,38 [1,30–8,75], $p = 0,0099$).

Ранее при изучении межгенных взаимодействий при РА установлена центральная роль гена *MIF* как основного звена, обеспечивающего максимальное количество связей с другими компонентами генной сети, в том числе с генами *CTLA4* и *TRAF1/C5* [44], а также обнаружено 10 парных взаимодействий генов, среди которых есть сочетание *TRAF1/C5* и *RUNX1* [45]. В наших исследованиях полиморфные варианты этих генов участвуют в формировании рискованного потенциала идентифицированной посредством MDR пятилокусной модели. В функционировании иммунной системы задействовано множество сигнальных и рецепторных молекул, что служит благоприятной средой для формирования эпистатических взаимодействий. Понимание этого феномена является ключевым для установления механизмов предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. Наши данные подтверждают усиление малых (не до-

стигающих статистической значимости на небольших выборках) эффектов отдельных полиморфных вариантов при их взаимодействии, что делает целесообразным и даже необходимым анализ комбинаций генотипов при оценке влияния полиморфных вариантов генов иммунного и воспалительного ответа на вероятность развития ЮИА.

Финансирование. Научно-техническая программа Союзного государства «ДНК-идентификация», задание 6.4 С-Г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39(2):242-244. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1997.tb03592.x>
2. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(1):99-101.
3. Prahalad S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Research Therapy.* 2002;4(3):303-310. <https://doi.org/10.1186/ar594>.
4. Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet.* 2013;45(6):664-669. <https://doi.org/10.1038/ng.2614>.
5. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet.* 2011;88(1):76-82. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.011>.
6. Vermeulen SH, Den Heijer M, Sham P, Knight J. Application of multi-locus analytical methods to identify interacting loci in case-control studies. *Ann Hum Genet.* 2007;71(Pt 5):689-700. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2007.00360.x>.
7. Савина Н.В., Яцкив А.А., Никитченко Н.В., и др. Полиморфизм ряда генов иммунного и воспалительного ответа как фактор предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту // Молекулярная и прикладная генетика. — 2018. — Т. 24. — С. 22–36. [Savina NV, Yatskiu HA, Nikitchenko NV, et al. Polymorphism of a set of genes involved in immune and inflammatory responses as a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis. *Molekulzrnaya i prikladnaya genetika.* 2018;24:22-36. (In Russ.)]
8. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1974-1984. <https://doi.org/10.1002/art.22709>.
9. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second re-

- vision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2): 390-392.
10. Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex differences in pediatric rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):293-307. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8642-3>.
 11. Салугина С.О. Функциональный статус и качество жизни взрослых больных ювенильным артритом при длительном течении заболевания // Современная ревматология. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 33–39. [Salugina SO. Functional status and quality of life in adult patients with juvenile arthritis during the long-term course of disease. *Sovremennaya revmatologiya.* 2011;5(1):33-39. (In Russ.)]
 12. Lotem J, Levanon D, Negreanu V, et al. Runx3 in immunity, inflammation and cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2017;962:369-393. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3233-2_23.
 13. Wong WF, Kurokawa M, Satake M, Kohu K. Down-regulation of Runx1 expression by TCR signal involves an autoregulatory mechanism and contributes to IL-2 production. *J Biol Chem.* 2011;286(13):11110-11118. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.166694>.
 14. West MJ, Farrell PJ. Roles of RUNX in B cell immortalisation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;962:283-298. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3233-2_18.
 15. Hsu FC, Shapiro MJ, Dash B, et al. An essential role for the transcription factor Runx1 in T cell maturation. *Sci Rep.* 2016;6:23533. <https://doi.org/10.1038/srep23533>.
 16. Yano F, Hojo H, Ohba S, et al. A novel disease-modifying osteoarthritis drug candidate targeting Runx1. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):748-753. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201745>.
 17. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 1. — С 79–84. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). *Science-practical rheumatology.* 2014;52(1):79-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-79-84>.
 18. Vecellio M, Roberts AR, Cohen CJ, et al. The genetic association of RUNX3 with ankylosing spondylitis can be explained by allele-specific effects on IRF4 recruitment that alter gene expression. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1534-1540. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207490>.
 19. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet.* 2012;44(12): 1341-1348. <https://doi.org/10.1038/ng.2467>.
 20. Eyre S, Bowes J, Diogo D, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(12):1336-1340. <https://doi.org/10.1038/ng.2462>.
 21. Steel KJ, Hinks A, Barton A, et al. OP0050 Fine mapping and expression of a locus overlapping 3 Types of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3): A66-A67. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.255>.
 22. Hinks A, Eyre S, Ke X, et al. Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6): 1049-1053. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110650>.
 23. 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;164(9):4659-4664. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4659>.
 24. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043661>.
 25. Lamana A, López-Santalla M, Castillo-González R, et al. The minor allele of rs7574865 in the STAT4 gene is associated with increased mRNA and protein expression. *PLoS One.* 2015;10(11): e0142683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142683>.
 26. Denkinger CM, Metz C, Fingerle-Rowson G, et al. Macrophage migration inhibitory factor and its role in autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2004;52(6):389-400.
 27. Llamas-Covarrubias MA, Valle Y, Bucala R, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): genetic evidence for participation in early onset and early stage rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2013;61(3): 759-765. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.12.032>.
 28. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* 1995;182(2):459-465. <https://doi.org/10.1084/jem.182.2.459>.
 29. Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, et al. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):41-55. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.1.7829637>.
 30. Awata T, Kurihara S, Iitaka M, et al. Association of CTLA-4 gene A-G polymorphism (IDDM12 locus) with acute-onset and insulin-depleted IDDM as well as autoimmune thyroid disease (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) in the Japanese population. *Diabetes.* 1998;47(1): 128-129. <https://doi.org/10.2337/diab.47.1.128>.
 31. Krokowski M, Bodalski J, Bratek A, et al. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to

- IDDM in a population from central Poland. *Diabetes Metab.* 1998;24(3):241-243.
32. Ligers A, Xu C, Saarinen S, et al. The CTLA-4 gene is associated with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1999;97(1-2):182-190. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00072-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00072-7).
33. Kemp EH, Ajjan RA, Waterman EA, et al. Analysis of a microsatellite polymorphism of the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 1999;140(1):73-78. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02610.x>.
34. Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez R, Valenzuela A, et al. CTLA4 polymorphisms in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens.* 1999;53(3):296-300. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.1999.530311.x>.
35. Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(5):403-411. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.26>.
36. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev.* 2011;244(1):115-133. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01067.x>.
37. Yang S, Wang Y, Mei K, et al. Tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2)·interleukin-17 receptor D (IL-17RD) heteromerization reveals a novel mechanism for NF- κ B activation. *J Biol Chem.* 2015;290(2):861-871. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.586560>.
38. Borghi A, Verstrepen L, Beyaert R. TRAF2 multitasking in TNF receptor-induced signaling to NF- κ B, MAP kinases and cell death. *Biochem Pharmacol.* 2016;116:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.03.009>.
39. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis – a genome-wide study. *N Engl J Med.* 2007;357(12):1199-1209. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073491>.
40. Zhu J, Zhang D, Wu F, et al. Single nucleotide polymorphisms at the TRAF1/C5 locus are associated with rheumatoid arthritis in a Han Chinese population. *BMC Med Genet.* 2011;12:53. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-53>.
41. Sharp RC, Abdulrahim M, Naser ES, Naser SA. Genetic variations of PTPN2 and PTPN22: role in the pathogenesis of type 1 diabetes and Crohn's disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00095>.
42. Chistiakov DA, Chistiakova EI. T-cell protein tyrosine phosphatase: a role in inflammation and autoimmunity. *Int J Diabetes Mellit.* 2010;2(2):114-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2010.05.012>.
43. Ellis JA, Scurrah KJ, Li YR, et al. Epistasis amongst PTPN2 and genes of the vitamin D pathway contributes to risk of juvenile idiopathic arthritis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:113-120. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.10.012>.
44. Huang CH, Cong L, Xie J, et al. Rheumatoid arthritis-associated gene-gene interaction network for rheumatoid arthritis candidate genes. *BMC Proc.* 2009;3 Suppl 7: S75. <https://doi.org/10.1186/1753-6561-3-S7-S75>.
45. Jung J, Song JJ, Kwon D. Allelic based gene-gene interactions in rheumatoid arthritis. *BMC Proc.* 2009;3 Suppl 7: S76. <https://doi.org/10.1186/1753-6561-3-S7-S76>.

✿ Информация об авторах

Анна Андреевна Яцкив — младший научный сотрудник, аспирант, лаборатория молекулярных основ стабильности генома. Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь. SPIN: 2331-6000. E-mail: a.yatskiv@igc.by.

Наталья Викторовна Савина — научный сотрудник, лаборатория молекулярных основ стабильности генома. Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь. E-mail: n.savina@igc.by.

Наталья Васильевна Никитченко — научный сотрудник, лаборатория молекулярных основ стабильности генома. Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь. E-mail: n.nikitchenko@igc.by.

Татьяна Дановна Кузир — д-р биол. наук, главный научный сотрудник, лаборатория молекулярных основ стабильности генома. Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь. E-mail: t.kuzhir@igc.by.

Алексей Михайлович Чичко — канд. мед. наук, доцент. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: childill1@bsmu.by.

✿ Authors and affiliations

Hanna A. Yatskiu – Junior Researcher, PhD student. Laboratory of Molecular Basis of Genomic Stability. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus. 2331-6000. E-mail: a.yatskiv@igc.by.

Nataliya V. Savina – Researcher, Laboratory of Molecular Basis of Genomic Stability. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: n.savina@igc.by.

Nataliya V. Nikitchenko – Researcher, Laboratory of Molecular Basis of Genomic Stability. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: n.nikitchenko@igc.by.

Tatyana D. Kuzhir – Doctor of Science, Main Researcher, Laboratory of Molecular Basis of Genomic Stability. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: t.kuzhir@igc.by.

Alexei M. Tchitchko – PhD, Assistant Professor. Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: childill1@bsmu.by.

✿ Информация об авторах

Александр Васильевич Сукало — академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: childill1@bsmu.by.

Роза Иосифовна Гончарова — д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярных основ стабильности генома. Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь. E-mail: r.goncharova@igc.by.

✿ Authors and affiliations

Alexander V. Sukalo — Academician, Doctor of Science, Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: childill1@bsmu.by.

Roza I. Goncharova — Doctor of Science, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Basis of Genomic Stability. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: r.goncharova@igc.by.