

А. Г. Белькевич¹, А. В. Сукало¹, И. А. Козыро¹,
Н. В. Никитченко², Р. И. Гончарова², Н. В. Савина²

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ STAT4, PTPN22, VEGF, TGF- β , PDCD1 И PD-L1 У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ НЕФРИТОМ И ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»²

Изучение молекулярно-генетической природы наследственных болезней почек является актуальным в современной нефрологии, так как позволяет уточнить этиологию, разработать новые методы лечения и профилактики подобных заболеваний.

Цель: изучить генетический полиморфизм по отдельным локусам генов STAT4, PTPN22, VEGF, TGF- β , PDCD1 и PD-L1 у детей с наследственными болезнями почек.

В исследование включены пациенты с наследственным нефритом (n = 40), поликистозом почек (n = 26) и дети без нефрологических заболеваний, которые составили группу контроля (n = 416). Для выделения геномной ДНК был использован стандартный метод фенол-хлороформной экстракции, определение полиморфных вариантов изучаемых генов проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) методами ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) и ПЦР-РВ (в реальном времени).

При генотипировании полиморфных локусов rs7574865 и rs3821236 гена STAT4 в группе пациентов с поликистозом почек по сравнению с контролем наблюдались значимые различия частот генотипов как в общей группе, так и в группе мальчиков. Выявлено, что развитие поликистоза почек ассоциировано с наличием генотипов GT + TT и минорной аллели T полиморфного локуса rs7574865, а также генотипов GA + AA и аллели A полиморфного локуса rs3821236, что особенно выражено в группах мальчиков.

Выявлена гендерная ассоциация генотипа CC и минорного аллеля C полиморфного локуса rs2297136 гена PD-L1 с риском возникновения наследственного нефрита у мальчиков.

В группе детей с наследственным нефритом и поликистозом почек частоты генотипов/аллелей по полиморфным локусам PTPN22 rs2476601, TGF- β rs1800469, PDCD1 rs11568821 и VEGF rs699947, rs2010963 статистически значимо не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе.

Ключевые слова: полиморфизм, ген, дети, наследственный нефрит, поликистоз почек.

**A. G. Bialkevich, A. V. Sukalo, I. A. Kazyra,
N. V. Nikitchenko, N. V. Savina, R. I. Goncharova**

POLYMORPHISM OF STAT4, PTPN22, VEGF, TGF- β , PDCD1 AND PD-L1 GENES IN CHILDREN WITH HEREDITARY NEPHRITIS AND POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

The study of the molecular and genetic nature of inherited kidney diseases is relevant in modern nephrology. It allows us to establish the etiology, develop new methods of treatment and prevention.

The aim of the research was to study the genetic polymorphism of STAT4, PTPN22, VEGF, TGF- β , PDCD1 and PD-L1 in children with hereditary kidney diseases.

The study included patients with hereditary nephritis (n = 40), polycystic kidney disease (n = 26) and children without kidney diseases (n = 416). We use a standard method of phenol-chloroform extraction to isolate genomic DNA. Polymorphic variants of genes were determined using such methods of polymerase chain reaction (PCR) as restriction fragment length polymorphism PCR and real-time PCR.

Genotyping of polymorphic of loci rs7574865 and rs 3821236 of the STAT4 gene in the group of patients with polycystic kidney disease compared with the control was observed significant

differences in genotype frequencies in boys. The development of polycystic kidney disease is associated with the presence of genotypes GT + TT and minor allele T of the polymorphic locus rs7574865 of the STAT4 gene and genotypes GA + AA and allele A of the polymorphic locus rs3821236 of the STAT4 gene which is especially pronounced in groups of male patients.

Analysis of the frequency distribution of genotypes/alleles in the boys confirmed a significant association of the CC genotype and the minor allele C of polymorphic locus rs2297136 of the PD-L1 gene with the risk of development of hereditary nephritis.

The frequencies of genotypes/alleles of the polymorphic loci of PTPN22 rs2476601, TGF-B rs1800469, PDCD1 rs11568821 and VEGF rs699947, rs2010963 in children with hereditary nephritis and polycystic kidney disease didn't significantly differ from the similar indicators in the control group.

Key words: *polymorphism, genes, children, hereditary nephritis, polycystic kidney disease.*

В последние годы отмечается не только увеличение общего количества заболеваний органов мочевой системы, но и наследственных нефропатий. По литературным данным, частота наследственного нефрита составляет 1:5000, поликистоза почек – 1:400–1000 (для аутосомно-доминантного) и 1:20 000–40 000 (для аутосомно-рецессивного) [1, 2]. К наследственным болезням почек относятся заболевания, развитие которых связано с мутацией генов. В нашем исследовании рассмотрены два генетически детерминированных заболевания – наследственный нефрит и поликистоз почек. Генетическая основа этих нефропатий идентифицирована, но влияние генов иммунного и воспалительного ответа на риск возникновения и развитие данной патологии еще требует изучения.

Повышенное внимание к наследственным болезням почек обусловлено их прогрессирующим течением до терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) еще в детском возрасте. В частности, наследственный нефрит служит причиной 1 % всех случаев ХБП в Европе, в 2,3 % случаев почечная трансплантация выполняется пациентам с данным диагнозом [1, 2]. По данным Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии в структуре причин, приводящих к тХБП, наследственные синдромы составляют около 15 % и занимают 3 место.

Прогрессирующее течение и необходимость пожизненной терапии обуславливает социальную значимость и актуальность изучения молекулярно-генетической природы данных заболеваний. Важным моментом является обнаружение не только генов, приводящих к патологии почек, но и тех, которые предрасполагают к её развитию.

Выбор генов STAT4, PTPN22, VEGF, TGFβ, PDCD1 и PD-L1 для анализа обусловлен литературными данными о функции продуктов генов. Их общая характерная особенность состоит в том, что они кодируют белки, задействованные в важных мо-

лекулярных сигнальных путях, изменяющих работу иммунной системы [5, 8, 10, 11, 14]. В некоторых экспериментальных исследованиях доказано, что ген STAT4 (rs7561832, rs3024912 и rs3024908) играет важную роль в развитии мезангиальной пролиферации, воспаления, почечного фиброза, появлении и нарастании протеинурии при некоторых гломерулопатиях (IgA-нефропатии и мембранозном гломерулонефрите) [3, 7].

На сегодняшний день для диагностики заболеваний гломерулярного аппарата почек активно используются биомаркеры эндотелиальной дисфункции, в частности проводится иммуноферментный анализ для определения концентрации протеина фактора роста эндотелия сосудов (продукта гена VEGF) и протеина трансформирующего фактора роста бета 1 (продукта гена TGF-β). Маркерами прогрессирования могут быть различные полиморфные локусы гена VEGF. Так генотип VEGF-460 (rs833061) играет важную роль в прогрессировании ХБП до V ст. [12, 13].

В исследованиях продемонстрирована главная роль трансмембранного белка PD-L1 в подавлении иммунной системы в тех случаях, когда необходимо предотвращение чрезмерного повреждения клеток и тканей. Белок PD-L1, кодируемый геном PD-L1, в качестве лиганда связывается с рецептором PDCD1 (PD1) либо с рецептором B7-1, модулируя активацию Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов, тем самым отрицательно регулируя иммунные реакции [4, 9].

В данной статье представлены результаты генотипирования выборки детей с наследственным нефритом и поликистозом по 8-ми полиморфным локусам 6 генов: STAT4 (rs7574865 и rs3821236), PDCD1 (rs11568821), PD-L1 (rs2297136), PTPN22 (rs2476601), VEGF (rs699947 и rs2010963) и TGF-β (rs1800469) в сравнении с контрольной группой условно здоровых детей.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов генов STAT4, PTPN22, VEGF, TGF-β,

PDCD1 и PD-L1 с развитием наследственного нефрита и поликистоза почек и определить генотипы и аллели, влияющие на предрасположенность или устойчивость к возникновению данных заболеваний.

Материалы и методы

Группы исследования включали пациентов педиатрического отделения №1 (для нефрологических больных) Республиканского Центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии с установленными диагнозами наследственный нефрит ($n = 40$) и поликистоз почек ($n = 26$), а также госпитальный контроль – пациенты клиники без почечных патологий ($n = 416$). Для проведения исследования было получено информированное согласие законных представителей пациентов.

Выделение геномной ДНК из образцов периферической цельной крови проведено стандартным фенол-хлороформным методом. Полиморфные варианты генов STAT4 (rs7574865 и rs3821236), PDCD1 (rs11568821), PD-L1 (rs2297136), PTPN22 (rs2476601), VEGF (rs699947 и rs2010963)

и TGFB (rs1800469) определялись с помощью метода ПЦР-ПДРФ и ПЦР-РВ согласно протоколам, разработанным в лаборатории молекулярных основ стабильности генома Института генетики и цитологии НАН Беларуси.

Анализ качественных данных (частоты генотипов и гаплотипов, анализ ассоциаций) проведен при помощи программного пакета SNPAssoc для R v4.0.6 [6]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Влияние каждого исследуемого полиморфного локуса на вероятность развития наследственного нефрита и поликистоза определяли на основе показателя отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение

Демографическая характеристика исследуемых групп (пациенты с установленным диагнозом наследственный нефрит и поликистоз почек) и группы клинического контроля представлена в таблице 1.

Статистически значимых различий по среднему возрасту между исследуемыми группами

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика групп обследования

Исследуемые параметры	Группы обследования		
	Наследственный нефрит	Поликистоз почек	Контроль
Количество пациентов, чел.	40	26	416
Соотношение по полу (мальчики/девочки), %	25/15 62,5/37,5	14/12 53,9/46,1	236/180 56,7/43,3
Средний возраст, лет ($m \pm SD$)*	12,45 \pm 3,91	13,07 \pm 5,98	14,41 \pm 2,47
Максимальный / минимальный возраст во всей выборке (лет)	18/3	18/1	17/5

* $m \pm SD$ – среднее значение \pm стандартное отклонение.

Таблица 2. Характеристики изученных генных полиморфизмов

Ген	Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Хромосомная позиция	Функция	MAF Minor allele frequency (Частота минорного аллеля) %			
					Global	Европейцы		Наше исследование (РБ)
						1000 Genomes	Gnom AD	
STAT4	rs7574865	T > G	chr2:191099907 (GRCh38.p12)	Инtron	25,54	23,00	21,65	21,4
	rs3821236	G > A	chr2:191038032 (GRCh38.p12)	Инtron	21,92	19,90	20,19	19,2
PTPN22	rs2476601	A > G	chr1:113834946 (GRCh38.p12)	Несинонимичная замена Arg620Trp	2,73	9,44	12,02	14,4
VEGF	rs699947	A > C	chr6:43768652 (GRCh38.p12)	Промоторный вариант	32,45	49,50	51,90	49,2
	rs2010963	G > C	chr6:43770613 (GRCh38.p12)	Нетранслируемая область	32,61	30,82	28,04	27,45
TGFB	rs1800469	A > G	chr19:41354391 (GRCh38.p12)	Промоторный вариант	36,80	31,21	29,86	34,35
PDCD1	rs11568821	C > T	chr2:241851760 (GRCh38.p12)	Инtron	4,09	12,23	10,06	11,15
PD-L1	rs2297136	G > A	chr9:5467955 (GRCh38.p12)	Нетранслируемая область	46,65	45,33	51,48	47,1

не выявлено ($p > 0,05$). В группе пациентов с наследственным нефритом доминировали мальчики, что согласуется с общеизвестными данными по заболеваемости.

Распределение частот аллелей среди всей выборки подчинялось закону Харди-Вайнберга. Частоты минорных аллелей для всех изученных полиморфизмов близки по значениям частотам

в европейских популяциях, отображенным в базе данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (таблица 2).

Распределение частот встречаемости полиморфных вариантов STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 и PD-L1 генов у пациентов с наследственным нефритом, поликистозом почек и контрольной группы представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов изученных генов при наследственном нефрите и поликистозе почек

Ген/SNP*	Генотип/аллель	Анализируемая группа					
		Контроль		Наследственный нефрит		Поликистоз почек	
		n	%	n	%	n	%
VEGF rs699947		416		40		26	
	CC	97	23,8	12	30,0	7	26,9
	AC	221	54,2	17	42,5	12	46,2
	AA	90	22,1	11	27,5	7	26,9
	A	401	49,2	39	49,2	20	50,0
VEGF rs2010963		416		40		26	
	GG	217	52,9	19	47,5	17	65,4
	GC	161	39,3	18	45,0	6	23,1
	CC	32	7,8	3	7,5	3	11,5
	C	225	27,5	24	30,0	20	23,1
STAT4 rs7574865		416		40		26	
	GG	262	62,4	23	57,5	11	42,3
	GT	136	32,4	15	37,5	12	46,2
	TT	22	5,2	2	5,0	3	11,5
	T	180	21,4	19	23,8	18	34,6
STAT4 rs3821236		416		40		26	
	GG	274	66,3	26	65,0	12	46,2
	GA	119	28,8	11	27,5	13	50,0
	AA	20	4,8	3	7,5	1	3,8
	A	159	19,2	17	21,3	14	28,8
PTPN22 rs2476601		416		40		26	
	GG	295	73,8	26	70,3	16	76,2
	GA	95	23,8	10	27,0	5	23,8
	AA	10	2,5	1	2,7	0	0
	A	115	14,4	12	16,2	5	11,4
TGFB rs1800469		416		40		26	
	GG	178	42,9	19	47,5	15	57,7
	GA	189	45,5	19	47,5	10	38,5
	AA	48	11,6	2	5,0	1	3,8
	A	285	34,4	23	28,8	12	23,1
PDCD1 rs11568821		416		40		26	
	CC	322	78,7	28	70,0	22	84,6
	CT	83	20,3	11	27,5	4	15,4
	TT	4	1,0	1	2,5	0	0
	T	91	11,2	13	16,3	3	7,7
PD-L1 rs2297136		416		40		26	
	AA	105	25,6	7	17,5	7	26,9
	AG	224	54,6	20	50,0	15	57,7
	GG	81	19,8	13	32,5	4	15,4
	G	432	47,1	46	57,5	23	44,3

* SNP – однонуклеотидный полиморфизм.

При анализе частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов генов RPTN22 rs2476601, TGFB rs1800469, PDCD1 rs11568821, VEGF rs699947 и rs2010963 ассоциаций с наследственным нефритом и поликистозом почек выявлено не было.

При генотипировании полиморфных локусов rs7574865 и rs3821236 гена STAT4 в группе пациентов с поликистозом почек по сравнению с контролем наблюдаются значимые различия частот генотипов и аллелей (таблица 4). При анализе локуса rs7574865 по доминантной модели показано, что рисковыми генотипами являются GT + TT в общей группе (OR = 2,29, 95 % CI 1,02–5,12, $p = 0,042$) и особенно в группе мальчиков (OR = 5,62, 95 % CI 1,53–20,67, $p = 0,003$). Аллель T демонстрирует повышенный уровень встречаемости в общей группе пациентов с по-

ликистозом и подгруппе мальчиков (OR = 1,90, 95 % CI 1,06–3,40, $p = 0,037$ и OR = 3,37, 95 % CI 1,47–7,72, $p = 0,004$, соответственно).

При анализе локуса rs3821236 рисковыми генотипами являются GA + AA и гетерозиготный генотип GA (OR = 2,32, 95 % CI 1,04–5,16, $p = 0,039$ и, OR = 2,49, 95 % CI 1,12–5,53, $p = 0,027$, соответственно), что более выражено в группе мальчиков (OR = 4,70, 95 % CI 1,43–15,43, $p = 0,006$ и OR = 4,27, 95 % CI 1,38–13,19, $p = 0,009$, соответственно). Анализ показал также значимую ассоциацию в группе мальчиков по минорному аллелю A (OR = 2,5, 95 % CI 1,14–5,48, $p = 0,026$).

Анализируя данные таблицы 4, можно говорить о достоверной ассоциации генотипов GT + TT и минорного аллеля T полиморфного локуса rs7574865 гена STAT4, а также генотипов GA, GA + AA и минорного аллеля A полиморфного локуса rs3821236

Таблица 4. Распределение частот генотипов/аллелей полиморфных локусов rs7574865 и 3821236 гена STAT4 у детей с поликистозом по сравнению с клиническим контролем

Ген/SNP	Генотип/аллель	Контроль		Поликистоз		p	OR (95 % ДИ)
		n	%	n	%		
STAT4 rs7574865	Доминантная модель						
	GG	262	62,4	11	42,3	0,042	2,29 (1,02–5,12)
	GT + TT	158	37,6	15	57,7		
	Лог-аддитивная модель						
	T	180	21,4	18	34,6	0,037	1,90 (1,06–3,40)
	Группа мальчиков						
	Доминантная модель						
	GG	144	60,5	3	21,4	0,003	5,62 (1,53–20,67)
	GT + TT	94	39,5	11	78,6		
	Лог-аддитивная модель						
	T	104	21,9	13	46,5	0,004	3,37 (1,47–7,72)
	Овердоминантная модель						
	GG + TT	154	64,7	5	35,7	0,032	3,30 (1,07–10,17)
GT	84	35,3	9	64,3			
STAT4 rs3821236	Доминантная модель						
	GG	274	66,3	12	46,2	0,039	2,32 (1,04–5,16)
	GA + AA	139	33,7	14	53,8		
	Овердоминантная модель						
	GG + AA	294	71,2	13	50,0	0,027	2,49 (1,12–5,53)
	GA	119	28,8	13	50,0		
	Группа мальчиков						
	Доминантная модель						
	GG	154	65,3	4	28,6	0,006	4,70 (1,43–15,43)
	GA + AA	82	34,7	10	71,4		
	Лог-аддитивная модель						
	A	94	19,2	11	39,3	0,026	2,50 (1,14–5,48)
	Овердоминантная модель						
GG + AA	166	70,3	5	35,7	0,009	4,27 (1,38–13,19)	
GA	70	29,7	9	64,3			

Таблица 5. Распределение частот генотипов/аллелей полиморфного локуса rs2297136 гена PD-L1 у пациентов с наследственным нефритом по сравнению с группой контроля

Ген, SNP	Генотип/аллель	Контроль		Наследственный нефрит		p	OR (95 % ДИ)	
	Группа мальчиков							
		n	%	n	%			
PD-L1 rs2297136	Рецессивная модель							
	AA + AG	189	80,4	15	60,0	0,027	2,74 (1,16–6,49)	
	GG	46	19,6	10	40,0			
	Лог-аддитивная модель							
G	222	47,3	31	62,0	0,037	1,94 (1,03–3,65)		

гена STAT4 с развитием поликистоза почек у детей, особенно в группе мальчиков.

У пациентов с наследственным нефритом в группе мальчиков значимо чаще, чем в контрольной группе, выявлялся гомозиготный генотип GG и минорный аллель G, полиморфного локуса rs2297136 гена PD-L1 (OR = 2,74, 95 % CI 1,16–6,49, p = 0,027 и OR = 1,94, 95 % CI 1,03–3,65, p = 0,037, соответственно) (таблица 5). Это позволяет нам сделать вывод о достоверной ассоциации генотипа GG и минорного аллеля G полиморфного локуса rs2297136 гена PD-L1 с риском возникновения наследственного нефрита в группе мальчиков.

Таким образом, показано влияние трех однонуклеотидных полиморфных локусов генов STAT4 и PD-L1 на риск возникновения мутационно-обусловленных наследуемых заболеваний почек – наследственного нефрита и поликистоза почек.

Выводы

1. Изучены частоты генотипов и аллелей 8 полиморфных локусов 6 генов: STAT4 (rs7574865 и rs3821236), PDCD1 (rs11568821), PD-L1 (rs2297136), PTPN22 (rs2476601), VEGF (rs699947 и rs2010963) и TGF-β (rs1800469) в белорусской популяции. Установлено, что частоты минорных аллелей всех исследуемых локусов в группе контроля соответствуют европейским популяциям.

2. Риск развития наследственного нефрита у мальчиков выше для носителей минорного аллеля G (p = 0,036) и гомозиготного генотипа GG (p = 0,027) полиморфного локуса rs2297136 гена PD-L1.

3. Риск развития поликистоза почек у детей ассоциирован с геном STAT4, а именно с наличием генотипов GT + TT (p = 0,042) и минорного аллеля T (p = 0,037) полиморфного локуса rs7574865 и генотипов GA + AA (p = 0,039) и минорного аллеля A полиморфного локуса rs3821236, что особенно выражено в группе мальчиков.

Литература

1. Андреева, Э. Ф. Кистозные болезни почек у детей: учеб. пособие / Э. Ф. Андреева, Н. Д. Савенкова. – Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2012. – 40 с.
2. Длин, В. В. Нефропатия с синдромом гематурии у детей / В. В. Длин, М. С. Игнатова. – М.: Оверлей, 2016. – 120 с.
3. Chen, S. Y. Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to primary membranous glomerulonephritis and renal failure [Electronic resource] / S. Y. Chen // Journal Clin Chim Acta. – 2011. – № 412. – Access of mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898111003548?via%3Dihub>. – Date of access: 30.11.2020.
4. Dai, S. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases [Electronic resource] / S. Dai // Journal Cellular Immunology. – 2014. – № 290(1). – Access of mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874914000847?via%3Dihub>. – Date of access: 30.11.2020.
5. Domański, L. Lack of association of the rs2476601 PTPN22 gene polymorphism with transplanted kidney function [Electronic resource] / L. Domański // Journal Ann Transplant. – 2011. – № 16(4). – Access of mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136123/>. – Date of access: 01.12.2020.
6. Gonzalez, G. R. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies [Electronic resource] / G. R. Gonzalez // Journal Bioinformatics. – 2007. – № 23(5). – Access of mode: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/23/5/654/239565>. – Date of access: 01.12.2020.
7. Hahn, W. H. Polymorphisms of signal transducers and activators of transcription 1 and 4 (STAT1 and STAT4) contribute to progression of childhood IgA nephropathy [Electronic resource] / W. H. Hahn // Journal Cytokine. – 2010. – № 50(1). – Access of mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466609009041?via%3Dihub>. – Date of access: 01.12.2020.
8. Jimenez-Sousa, M. A. Genetic polymorphisms located in genes related to immune and inflammatory processes are associated with end-stage renal disease: a preliminary study [Electronic resource] / M. A. Jimenez-Sousa // Journal BMC Med Genet. – 2012. – № 13. – Access of mode: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-13-58>. – Date of access: 01.12.2020.
9. Keir, M. E. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [Electronic resource] / M. E. Keir // Journal Annu Rev Immunol. – 2008. – № 26. – Access of mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173375/>. – Date of access: 01.12.2020.
10. Korman, B. D. STAT4: genetics, mechanisms and implications for autoimmunity [Electronic resource] / B. D. Korman // Journal Curr Allergy Asthma Rep. – 2008. – № 8(5). –

Access of mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562257/>. – Date of access: 29.11.2020.

11. *Liang, Y.* Therapeutic potential of STAT4 in autoimmunity [Electronic resource] / Y. Liang // *Journal Expert Opin Ther Targets*. – 2014. – № 18(8). – Access of mode: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728222.2014.920325>. – Date of access: 28.11.2020.

12. *Maixnerova, D.* Markers for the progression of IgA nephropathy [Electronic resource] / D. Maixnerova // *Journal Nephrol*. – 2016. – № 29(4). – Access of mode: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-016-0299-0>. – Date of access: 27.11.2020.

13. *Summers, A. M.* VEGF-460 genotype plays an important role in progression to chronic kidney disease stage 5 [Electronic resource] / A. M. Summers // *Journal Nephrol Dial Transplant*. – 2005. – № 20(11). – Access of mode: <https://academic.oup.com/ndt/article/20/11/2427/1829320>. – Date of access: 30.11.2020.

14. *Yokota, N.* Contrasting roles for STAT4 and STAT6 signal transduction pathways in murine renal ischemia-reperfusion injury [Electronic resource] / N. Yokota // *Journal Am J Physiol Renal Physiol*. – 2003. – № 285(2). – Access of mode: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00432.2002?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. – Date of access: 29.11.2020.

References

1. *Andreeva, Je. F.* Cystic kidney disease in children: textbook. allowance / Je. F. Andreeva, N. D. Savenkova. – Sankt-Peterburg: SPbGPMU, 2012. – 40 s.

2. *Dlin, V. V.* Nephropathies with hematuria syndrome in children / V. V. Dlin, M. S. Ignatova. – M.: Overlej, 2016. – 120 s.

3. *Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to primary membranous glomerulonephritis and renal failure* [Electronic resource] / S. Y. Chen // *Journal Clin Chim Acta*. – 2011. – № 412. – Access of mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00098981111003548?via%3Dihub>. – Date of access: 30.11.2020.

4. *Dai, S.* The PD-1 / PD-Ls pathway and autoimmune diseases [Electronic resource] / S. Dai // *Journal Cellular Immunology*. – 2014. – № 290(1). – Access of mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874914000847?via%3Dihub>. – Date of access: 30.11.2020.

5. *Domański, L.* Lack of association of the rs2476601 PTPN22 gene polymorphism with transplanted kidney function [Electronic resource] / L. Domański // *Journal Ann Transplant*. – 2011. – № 16(4). – Access of mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136123/>. – Date of access: 01.12.2020.

6. *Gonzalez, G. R.* SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies [Electronic resource] /

G. R. Gonzalez // *Journal Bioinformatics*. – 2007. – № 23(5). – Access of mode: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/23/5/654/239565>. – Date of access: 01.12.2020.

7. *Hahn, W. H.* Polymorphisms of signal transducers and activators of transcription 1 and 4 (STAT1 and STAT4) contribute to progression of childhood IgA nephropathy [Electronic resource] / W. H. Hahn // *Journal Cytokine*. – 2010. – № 50 (1). – Access mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466609009041?via%3Dihub>. – Date of access: 01.12.2020.

8. *Jimenez-Sousa, M. A.* Genetic polymorphisms located in genes related to immune and inflammatory processes are associated with end-stage renal disease: a preliminary study [Electronic resource] / M. A. Jimenez-Sousa // *Journal BMC Med Genet*. – 2012. – № 13. – Access of mode: <https://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-13-58>. – Date of access: 01.12.2020.

9. *Keir, M. E.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [Electronic resource] / M. E. Keir // *Journal Annu Rev Immunol*. – 2008. – № 26. – Access of mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173375/>. – Date of access: 01.12.2020.

10. *Korman, B. D.* STAT4: genetics, mechanisms, and implications for autoimmunity [Electronic resource] / B. D. Korman // *Journal Curr Allergy Asthma Rep*. – 2008. – № 8(5). – Access of mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562257/>. – Date of access: 11.29.2020.

11. *Liang, Y.* Therapeutic potential of STAT4 in autoimmunity [Electronic resource] / Y. Liang // *Journal Expert Opin Ther Targets*. – 2014. – № 18(8). – Access of mode: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728222.2014.920325>. – Date of access: 28.11.2020.

12. *Maixnerova, D.* Markers for the progression of IgA nephropathy [Electronic resource] / D. Maixnerova // *Journal Nephrol*. – 2016. – № 29(4). – Access of mode: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-016-0299-0>. – Access of date: 11.27.2020.

13. *Summers, A. M.* VEGF-460 genotype plays an important role in progression to chronic kidney disease stage 5 [Electronic resource] / A. M. Summers // *Journal Nephrol Dial Transplant*. – 2005. – № 20(11). – Access of mode: <https://academic.oup.com/ndt/article/20/11/2427/1829320>. – Date of access: 30.11.2020.

14. *Yokota, N.* Contrasting roles for STAT4 and STAT6 signal transduction pathways in murine renal ischemia-reperfusion injury [Electronic resource] / N. Yokota // *Journal Am J Physiol Renal Physiol*. – 2003. – № 285(2). – Access of mode: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00432.2002?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. – Date of access: 11.29.2020.

Поступила 5.01.2021 г.