

УДК 617.713-002.256

Ассоциация полиморфных вариантов генов *THBS1*, *GTF2I*, *STAT4*, *PTPN22* с развитием сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и первичном синдроме Шегрена

Сафонова Т.Н.¹, Зайцева Г.В.¹, Сурнина З.В.¹, Лукина С.С.², Логинов В.И.², Бурденный А.М.^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, А, Б

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук.

119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

Актуальность. Сухой кератоконъюнктивит представляет собой многофакторное заболевание глазной поверхности с большой распространенностью среди офтальмологических больных. Болезнь, ассоциированная с системными аутоиммунными заболеваниями, характеризуется наиболее тяжелым клиническим течением. Чаще всего среди таких заболеваний выявляют ревматоидный артрит (РА) и первичный синдром Шегрена (ПСШ). В ходе исследований отмечена связь ПСШ и РА с генетическими факторами. Однако до настоящего времени информация о генах, играющих роль в патогенезе данных заболеваний, остается неполной.

Цель. Целью данной работы являлось определение взаимосвязи клинико-морфологических и молекулярно-генетических изменений сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и синдроме Шегрена.

Методы. В исследование было включено 154 пациента с диагнозом РА и ПСШ (79 и 75, соответственно). Группа контроля состояла из 100 здоровых добровольцев без АИЗ и отягощенной наследственности. Для поиска и анализа изменений в исследуемых генах был использован метод анализа кривых плавления.

Результаты. Нами выявлена ассоциация между степенью эпителиопатии конъюнктивы с носительством аллеля G маркера rs4072037 гена *MUC1*. Также, для полиморфного маркера rs1478604 гена *THBS1* показана ассоциация с риском развития ПСШ ($p = 0,001$). Установлена ассоциация генотипа GG маркера rs1478604 со степенью тяжести сухого кератоконъюнктивита ($p = 0,02$) и изменением хода и структуры нервных волокон роговицы. В то же время, генотип GG маркера rs2228262 взаимосвязан только со степенью тяжести сухого кератоконъюнктивита ($p = 0,03$). Эти данные получены впервые.

Заключение. Разработка и внедрение в практику методов анализа полиморфных вариантов генов, используемых для диагностики сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и первичном синдроме Шегрена, позволит выявить возможность развития сухого кератоконъюнктивита и/или его прогрессирование у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или у людей, находящихся в группе риска.

Ключевые слова: сухой кератоконъюнктивит; первичный синдром Шегрена; ревматоидный артрит; гены *THBS1*, *GTF2I*, *STAT4*, *PTPN22*.

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Сурнина З.В., Лукина С.С., Логинов В.И., Бурденный А.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов *THBS1*, *GTF2I*, *STAT4*, *PTPN22* с развитием сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и первичном синдроме Шегрена. *Патогенез*. 2020; 18(2): 71-78

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.71-78

Для корреспонденции: Бурденный Алексей Михайлович, e-mail: burdennyu@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.01.2020

Polymorphisms of THBS1, GTF2I, STAT4, PTPN22 genes contributes to development of dry keratoconjunctivitis in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome

Safonova T.N.¹, Zaitseva G.V.¹, Surnina Z.V.¹, Lukina S.S.², Loginov V.I.², Burdennyu A.M.^{2,3}

¹ Institute of Eye Diseases,
Rossolimo Str. 11A, B, Moscow 119021, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

³ N.M. Emanuel Institute for Biochemical Physics,
Kosygina Str. 4, Moscow 119334, Russian Federation

Background. Dry keratoconjunctivitis is a multifactorial disease of the ocular surface with a high prevalence among ophthalmic patients. This disease is associated with systemic autoimmune disorders (SID) and is characterized by the most severe clinical

course. Rheumatoid arthritis (RA) and primary Sjogren's syndrome (PSS) are the most common diagnoses among these diseases. Studies have shown a connection between PSS and RA with genetic factors. However presently, information about genes that play a role in the pathogenesis of these diseases remains incomplete.

Aim. The aim of this study was to determine the relationship of clinical and morphological findings with molecular genetic changes associated with dry keratoconjunctivitis in rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome.

Methods. The study included 154 patients with RA and PSS (79 and 75, respectively). The control group consisted of 100 healthy volunteers without SID or family history. Changes in the studied genes were searched for and analysed with the melting curve analysis.

Results. We have identified an association between the degree of conjunctival epitheliopathy and the carriage of the G allele in the MUC1 gene rs4072037 marker. Also, the polymorphic marker rs1478604 of the THBS1 gene was shown to be associated with the risk of PSS ($p = 0.001$). The GG genotype of the rs1478604 marker was associated with severity of dry keratoconjunctivitis ($p = 0.02$) and with changes in the pathway and structure of corneal nerve fibres. At the same time, the GG genotype of the rs2228262 marker was associated only with severity of dry keratoconjunctivitis ($p = 0.03$). These data were obtained for the first time.

Conclusion. Development and implementation of methods for analysis of polymorphic variants of the genes used for diagnosing dry keratoconjunctivitis in rheumatoid arthritis and Sjogren's primary syndrome will help detecting possible development of dry keratoconjunctivitis and/or its progression in patients with autoimmune diseases or people at risk.

Keywords: dry keratoconjunctivitis; primary Sjogren's syndrome; rheumatoid arthritis; THBS1, GTF2I, STAT4, PTPN22 genes.

For citation: Safonova T.N., Zaitseva G.V., Surnina Z.V., Lukina S.S., Loginov V.I., Burdenny A.M. [Polymorphisms of THBS1, GTF2I, STAT4, PTPN22 genes contributes to development of dry keratoconjunctivitis in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(2): 71-78. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.71-78

For correspondence: Burdenny Alexey Mihailovitch, e-mail: burdenny@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 14.01.2020

Введение

Сухой кератоконъюнктивит (СКК) — многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся изменениями гомеостаза глазной поверхности и сопровождающееся симптомами, этиология которых связана с дестабилизацией слезной пленки, гиперосмолярностью, воспалением, поражением структур глазной поверхности и нейросенсорными нарушениями [1]. Распространенность данной патологии достигает 30–40% среди офтальмологических больных. СКК, ассоциированный с системными аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) характеризуется наиболее тяжелым клиническим течением, нередко осложняющимся развитием язвы роговицы [2]. Среди АИЗ по частоте встречаемости ревматоидный артрит (РА) и первичный синдром Шегрена (ПСШ) занимают одно из первых мест. Эпидемиологические исследования показали, что на долю РА приходится 10% от общего числа ревматических болезней [3]. Распространенность ПСШ по различным регионам мира в общей популяции составляет 0,1–1,4%. По данным отечественных исследователей — 0,1–0,8% в общей популяции и 2,7–4,8% у лиц старше 50 лет [2]. Одним из офтальмологических проявлений РА и экспертным признаком для ПСШ является СКК, который констатируют у 80–90% пациентов с ПСШ и 25–30% больных с РА [4], причем в последнем случае, наличие СКК может определять степень активности РА [5]. Особенностью течения СКК при РА является быстрый переход от легкой степени к тяжелой с формированием осложнений, вплоть до развития перфорации роговицы [6].

В ходе исследований, основанных на полногеномном секвенировании (genome-wide association studies, GWAS)

была показана роль генетических вариантов генов в развитии ПСШ и РА, в том числе и для генов *THBS1*, *GTF2I*, *STAT4*, *PTPN22* [7, 8]. Однако их роль в развитии СКК не изучена. В связи с этим одним из значимых направлений исследований является выявление полиморфных маркеров данных генов, которые могут быть ассоциированы с развитием СКК на фоне РА и ПСШ.

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи аллельных вариантов генов *THBS1*, *GTF2I*, *STAT4*, *PTPN22* с клинико-морфологическими изменениями сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и синдроме Шегрена.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288). Исследование было проведено в 2017 – 2020 гг. на клинической базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

В исследование было включено 154 пациента (1 мужчина, 153 женщины) в возрасте от 35 до 72 лет (средний возраст 53,5 лет), которым был подтвержден диагноз РА ($n = 79$) и ПСШ ($n = 75$). Группа контроля состояла из 100 здоровых добровольцев без АИЗ и отягощенной наследственности. Все группы были статистически сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Перед исследованием было получено добровольное информированное согласие каждого пациента. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией

Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, рефрактокератометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия). Дополнительное обследование включало: тест Ширмера I, II пробу Норна, тесты с витальными красителями, лазерную конфокальную томографию роговицы, импрессионно-цитологическое исследование конъюнктивы.

Для более детального изучения морфологического состояния роговицы и конъюнктивы использовали дополнительные методы исследования, включающие

лазерную сканирующую конфокальную микроскопию роговицы (HRT) (рис. 1) и импрессионно-цитологическое исследование (рис. 2) по результатам которых все обследованные пациенты были разделены на 2 основные группы и 4 подгруппы:

– 1 группа – 75 пациентов с установленным диагнозом ПСШ:

- 1а – 40 пациентов с признаками СКК;
- 1б – 35 пациентов без признаков СКК;

– 2 группа – 79 пациентов с установленным диагнозом РА:

- 2а – 37 пациентов с признаками СКК;
- 2б – 42 пациента без признаков СКК.

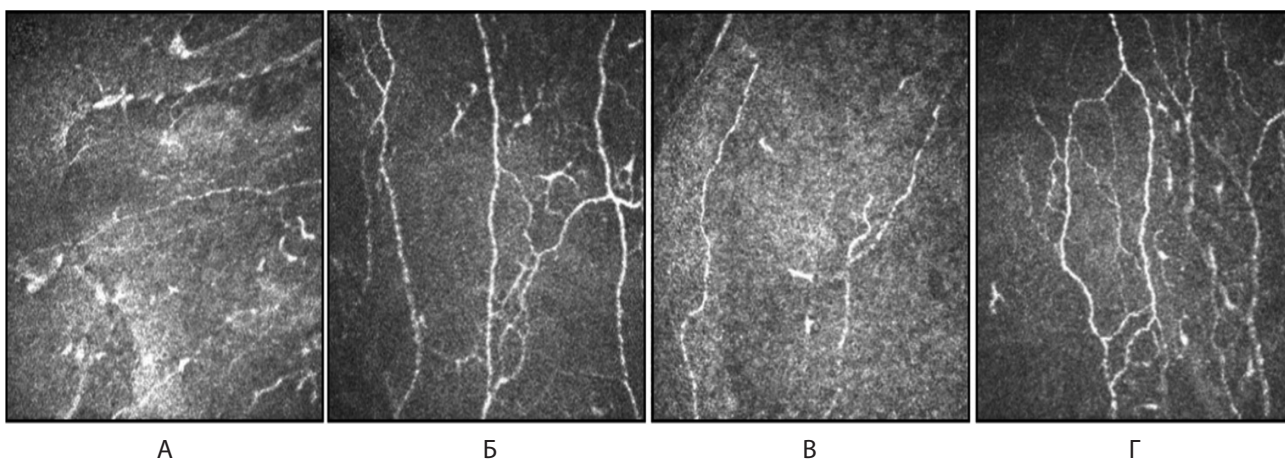


Рис. 1. Сканограммы HRT. А – пациента с СКК на фоне ПСШ. Ход и структура нервных волокон роговицы (НВР) нарушены, НВР разнонаправленно ориентированы, «четкообразные», истончены. На периферии отмечена выраженная извитость, снижение количества. Б – пациента с ПСШ без признаков СКК. НВР относительно однонаправлены, вытянуты, четкие, хорошо контрастируют на тёмном фоне. Количество НВР не изменено. В – пациента с СКК на фоне РА. НВР извиты, разнонаправлены, «чёткообразной» формы, незначительно истончены. Количество НВР уменьшено. Г – пациента с РА без признаков СКК. НВР извиты, разнонаправлены, местами «чёткообразные», смыкаются друг с другом, образуя замкнутые овальные фигуры. Количество НВР не изменено.

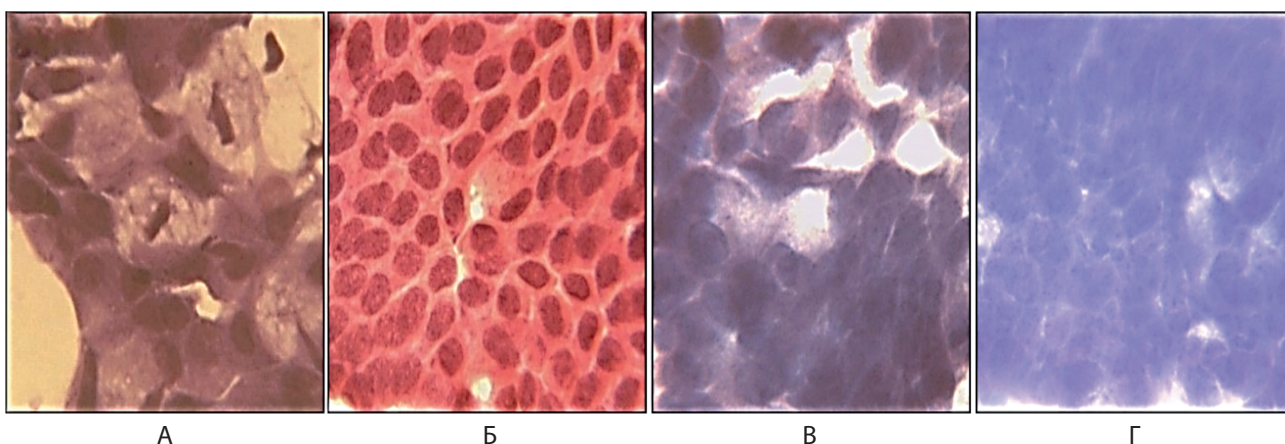


Рис. 2. Импрессионно-цитологического исследования конъюнктивы (окраска по Романовскому-Гимзе, ув. $\times 400$). А – пациента с СКК на фоне ПСШ (клеточный полиморфизм, нечеткие контуры ядра, межклеточные границы, зерна кератогиалина в цитоплазме ряда эпителиоцитов, микровезикуляция цитоплазмы, «прообраз бокаловидных клеток»); Б – пациента с ПСШ без признаков СКК (расширенные межклеточные пространства, гомогенизированная цитоплазма с микровезикуляцией, лейкоцитарная инфильтрация средней степени). В – пациента с СКК на фоне РА. Клеточный поли- и плеоморфизм, бесклеточные участки, нечеткие границы ядер, гомогенизированная отечная цитоплазма, повышенная десквамация эпителиоцитов. Практически полное отсутствие бокаловидных клеток. Г – пациента с РА без признаков СКК. Клеточный полиморфизм, расширенные межклеточные границы с нечеткими контурами ядер. Снижение и неравномерное распределение бокаловидных клеток, часто в редуцированном состоянии.

Для поиска и анализа изменений в исследуемых генах был использован метод анализа кривых плавления. При работе использовали набор qPCRmix-HS SYBR, предназначенный для ПЦР в реальном времени с интеркалирующим красителем SYBR Green I, в соответствии с протоколом производителя (Евроген, Россия). Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в табл. 1.

Аmplification проводили в системе Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System (США) согласно протоколу амплификации для использованного набора и программным настройкам Bio-Rad CFX96 Real-Time

PCR Detection System. Плавление продуктов амплификации выполняли в диапазоне 55-95°C с увеличением температуры на 0,5°C каждые 10 с (рис. 3) [9]. Обработку полученных данных осуществляли в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad).

Статистическую обработку результатов проводили, применяя закон генетического равновесия Харди-Вайнберга для аутомомных признаков. Комплексная оценка связей между контрольной и исследуемыми группами заключалась в использовании логистической регрессии, определения отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) с уровнем значимости, равным 0,05. Результаты функ-

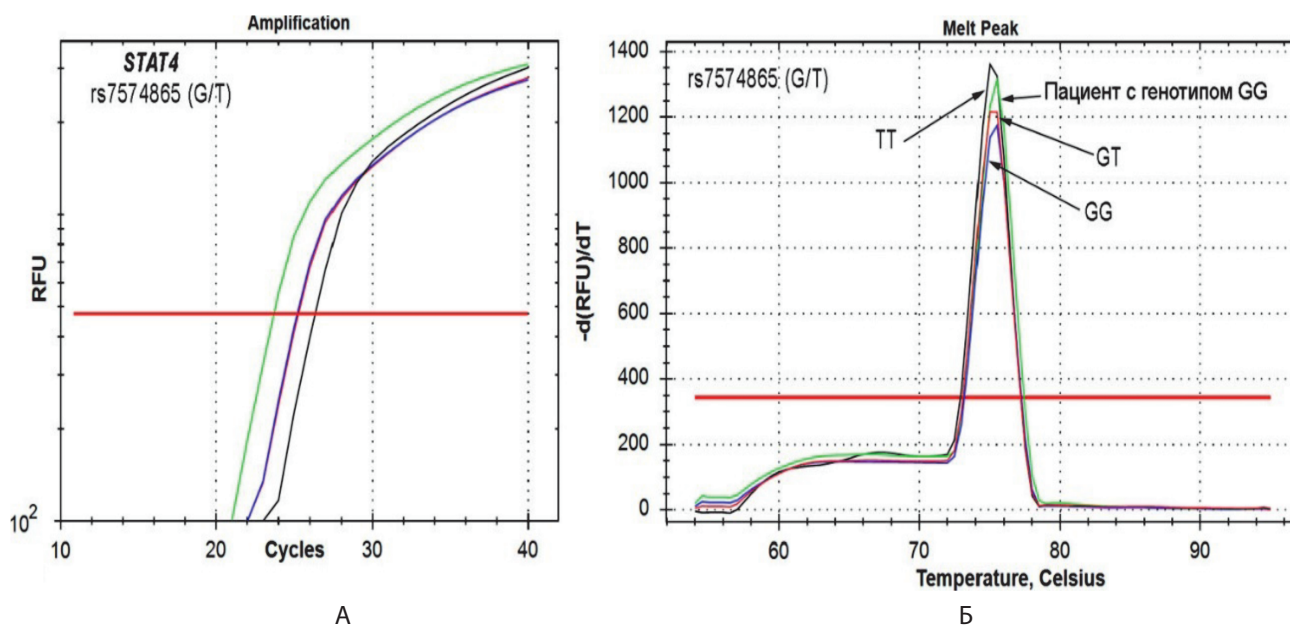


Рис. 3. Результат анализа мутации полиморфного маркера rs7574865 гена *STAT4* с использованием кривых плавления. А – кривые накопления полиморфного маркера rs7574865 гена *STAT4* в реальном времени. Б – температурные кривые плавления продукта амплификации полиморфного маркера rs7574865 гена *STAT4*. GG – контроль нижней гомозиготы (норма); GT – контроль гетерозиготы; TT – контроль верхней гомозиготы (мутант).

Таблица 1

Характеристика праймеров, условий и продуктов ПЦР

Ген	SNP	Последовательность олигонуклеотидов	T _{отж.} °C	Продукт ПЦР, п.н.
<i>THBS1</i>	rs2228262	F: TACGCTGGCAATGGCATCATCT R: GCACACAAAGGACCTGGCTCTACCT	60,0	125
	rs1478604	F: GAGGAATCCCCAGGAATGCGAG R: CTGTGCGTCCGGAGTAGAGGTTG	60,0	136
<i>STAT4</i>	rs7574865	F: CGTAAATGTCAGCAGTCATCAGAGAAT R: GGAAAATTACATGAGTGTGTATGCAGT	59,3	343
	rs7582694	F: GAGAGAGGAGTCTATAGCTGTAAAGAC R: TGTACCACTACCCTCCTTTGTAGCCT	58,0	309
<i>PTPN22</i>	rs2476601	F: AACTTTACTGATAATGTTGCTTCAACGG R: CTGTA CTACCAGCTTCCTCAACCAC	59,3	231
	rs33996649	F: TATTACCCCATGTTAGAAGAGCAGATGC R: GATGGAGCAAGACTCAGACACATGTTT	60,0	240
<i>GTF2I</i>	rs117026326	F: AGTTTCCTGTGTCCCCTTGTTATTCATT R: ATCTACTACTGATACGTGCAACGCTGTG	59,1	217

циональных проб и данные генотипирования сопоставляли с показателями импрессионно-цитологического исследования. Для статистического анализа использовали систему Statistica 6.1 RUS, GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США).

Результаты исследования и обсуждение

С помощью метода анализа кривых плавления ДНК был проведен анализ частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *THBS1*, *STAT4*, *PTPN22*, *GTF2I* в группе пациентов с ПСШ (75 пациентов), РА (79 пациентов) и группе контроля ($n = 100$).

При анализе распределения частот генотипов полиморфного маркера *rs117026326* гена *GTF2I* не было выявлено ассоциации предрасполагающего генотипа *TT* с риском развития СКК, первичного синдрома Шегрена и ревматоидного артрита ($p > 0,05$). Также при анализе распределения частот генотипов полиморфных маркеров *rs2476601* и *rs33996649* гена *PTPN22*, маркеров *rs7574865* и *rs7582694* гена *STAT4* и *rs1478604*, *rs2228262* гена *THBS1* у пациентов с РА и контрольной группы не было найдено статистически значимых различий, а также ассоциаций с риском развития РА и СКК ($p > 0,05$).

В то же время при анализе данных полиморфных маркеров в группе пациентов с первичным синдромом Шегрена ($n = 75$) и контрольной группе ($n = 100$) были выявлены статистически значимые ассоциации предрасполагающих генотипов с риском развития ПСШ (табл. 2).

При анализе распределения частот генотипов полиморфного маркера *rs2228262* гена *THBS1* выявлена тенденция к ассоциации предрасполагающего генотипа *GG* с риском развития СКК при ПСШ ($\chi^2 = 5,47$; $OR = 5,81$, $CI_{95\%} = (1.58 - 48.17)$, $p = 0,06$). Данный результат может быть связан с недостаточной мощностью исследования.

Следует отметить, что, хотя исследованные полиморфные маркеры являются достаточно хорошо изученными при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка [10], ревматоидный артрит [11, 12], сахарный диабет 1 типа [13], болезнь Крона [14], и рассматриваются как факторы повышенного риска развития этих заболеваний, для первичного синдрома Шегрена такие данные получены впервые.

Из литературных источников известно, что при сухом кератоконъюнктивите поражаются нервы суббазального нервного сплетения роговицы, что выявляют при проведении лазерной конфокальной микро-

Таблица 2

Распределение частот исследованных полиморфных маркеров

Генотипы	Частоты		χ^2	P	OR	
	Пациенты с ПСШ $n = 75$	Контроль $n = 100$			знач.	95% CI
<i>rs1478604</i> гена <i>THBS1</i>						
AA	0,320	0,430	13,27	0,001	0,50	0,33 – 0,78
AG	0,360	0,470			0,50	0,42 – 0,87
GG	0,320	0,100			1,99	1,29 – 3,06
<i>rs7582694</i> гена <i>STAT4</i>						
CC	0,373	0,710	21,20	0,00002	0,31	0,19–0,50
CG	0,467	0,250			1,23	0,79–1,91
GG	0,160	0,040			3,28	2,00–5,39
<i>rs2476601</i> гена <i>PTPN22</i>						
GG	0,547	0,690	10,63	0,0049	0,47	0,28–0,80
AG	0,333	0,300			0,85	0,55–1,31
AA	0,120	0,010			2,11	1,26–3,54
<i>rs33996649</i> гена <i>PTPN22</i>						
CC	0,627	0,800	10,69	0,0048	0,37	0,21–0,67
CT	0,267	0,190			0,96	0,62–1,47
TT	0,106	0,010			2,69	1,50–4,84

Примечания: n – объем выборки, χ^2 – значение хи-квадрат, p – значение достоверности, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал (Confidence Interval).

скопии. Имеются сведения о роли гена *THBS1* в развитии/восстановлении нервов роговицы [15].

Для поиска возможных корреляций между степенью повреждения нервных волокон роговицы, тяжестью СКК и исследованными маркерами у пациентов с ПСШ ($n = 75$) проводили анализ распределения частот генотипов у пациентов, которым проводили лазерную конфокальную микроскопию роговицы с определением коэффициента анизотропии направленности ($K_{\Delta L}$) и симметричности направленности (K_{sym}) нервных волокон. В табл. 3 представлены результаты проведения корреляционного анализа между состоянием НВР и генотипами полиморфных маркеров *rs1478604* и *rs2228262* гена *THBS1* в группе пациентов с ПСШ.

Нами установлена достоверная ($p < 0,05$) взаимосвязь между:

– полиморфными маркерами *rs1478604*, *rs2228262* гена *THBS1* и коэффициентами анизотропии направленности ($K_{\Delta L}$ варьировал от 2,61 до 3,19) и симметричности направленности (K_{sym} 0,86–0,94);

– предрасполагающим генотипом *GG* маркера *rs1478604* и степенью тяжести СКК ($p = 0,02$), а также изменением хода и структуры НВР;

– предрасполагающим генотипом *GG* маркера *rs2228262* и степенью тяжести СКК ($p = 0,03$) и изменением хода и структуры НВР.

Эти данные получены впервые.

Заключение

Комплексная диагностика офтальмологических проявлений АИЗ основана на анализе соответствующих жалоб пациента, анамнестических данных, совокупности результатов клинико-функционального, инструментального и морфологического обследования. Исследования дополняют друг друга и позволяют получить наиболее полную картину изменений глазной поверхности. Важными и информативными методами исследования роговицы и конъюнктивы принято считать лазерную сканирующую конфокальную микроскопию и импрессионно-цитологическое исследование конъюнктивы. Однако выявленные изменения глазной поверхности при СКК не специфичны.

Таблица 3

Взаимосвязь средних значений коэффициента анизотропии ($K_{\Delta L}$) и симметричности направленности (K_{sym}) НВР с генотипами полиморфных маркеров *rs1478604* и *rs2228262* гена *THBS1*

Маркер	Генотипы		
	AA	GA	GG
<i>rs1478604</i>	AA	GA	GG
$K_{\Delta L}$	2,47 ± 0,15	3,19 ± 0,35	2,8 ± 0,11
K_{sym}	0,94 ± 0,11	0,88 ± 0,09	0,93 ± 0,17
<i>rs2228262</i>	AA	GA	GG
$K_{\Delta L}$	2,65 ± 0,19	2,61 ± 0,17	2,98 ± 0,21
K_{sym}	0,94 ± 0,08	0,86 ± 0,10	0,91 ± 0,07

Полиморфные варианты генов не являются непосредственной и обязательной причиной развития патологического процесса, но могут обуславливать больший или меньший риск его возникновения под воздействием различных внешних факторов. Выявление взаимосвязи молекулярно-генетических аспектов (полиморфных маркеров генов *THBS1*, *GTF2I*, *STAT4*, *PTPN22*) важно для прогнозирования развития СКК, который в свою очередь, является одним из главных критериев постановки диагноза первичного синдрома Шегрена.

В данной работе была предпринята попытка выявить молекулярно-генетические особенности развития СКК при ПСШ и РА, которые могут дополнить диагностический алгоритм обследования пациентов, особенно в случае отсутствия клинико-функциональных нарушений. Способ определения полиморфных маркеров генов *THBS1*, *STAT4*, *PTPN22*, основанный на методе анализа кривых плавления ДНК позволяет прогнозировать развитие СКК у больных с ПСШ при отсутствии офтальмологических проявлений.

Список литературы

1. Al-Saedi Z., Zimmerman A., Bachu R.D., Dey S., Shah Z., Baugh R., Boddu S.H. Dry Eye Disease: Present Challenges in the Management and Future Trends. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(28): 4470-4490. DOI: 10.2174/1381612822666160614012634
2. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. *Синдром Шегрена. Руководство для врачей.* М: Издательство Московского Университета, 2013. 600 с.
3. Mathers C., World Health Organization. *The global burden of disease: 2004 update.* WHO, 2008f. 146 p.
4. Zlatanović G., Veselinović D., Cekić S., Zivković M., Dorđević-Jocić J., Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2010; 10(4): 323-327. DOI: 10.17305/bjbm.2010.2680
5. Синяченко О.В., Павлюченко А.К., Лукашенко Л.В., Гончар Г.А. Ревматоидный артрит и офтальмопатия. *Украинский ревматологический журнал.* 2012; 50(4): 1-5.
6. Utine C.A., Tzu J.H., Akpek E.K. Clinical features and prognosis of Boston type I keratoprosthesis-associated corneal melt. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2011; 19(6): 413-418. DOI: 10.3109/09273948.2011.621580
7. Eyre S., Bowes J., Diogo D., Lee A., Barton A., Martin P., Zhernakova A., Stahl E., Viatte S., McAllister K., Amos C.I., Padyukov L., Toes R.E.M., Huizinga T.W.J., Wijmenga C., Trynka G., Franke L., Westra H.-J., Alfredsson L., Hu X., Sandor C., de Bakker P.I.W., Davila S., Khor C.C., Heng K.K., Andrews R., Edkins S., Hunt S.E., Langford C., Symmons D., Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate; Wellcome Trust Case Control Consortium; Concannon P., Onengut-Gumuscu S., Rich S.S., DeLoukas P., Gonzalez-Gay M.A., Rodriguez-Rodriguez L., Ärsetig L., Martin J., Rantapää-Dahlqvist S., Plenge R.M., Raychaudhuri S., Klareskog L., Gregersen P.K., Worthington J. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 2012; 44(12): 1336-1340. DOI: 10.1038/ng.2462
8. Ferro F., Vagelli R., Bruni C., Cafaro G., Marcucci E., Bartoloni E., Baldini C. One year in review 2016: Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34(2): 161-171.
9. Заварыкина Т.М., Тюляндина А.С., Логинов В.И., Бурдённий А.М., Аткарская М.В., Бреннер П.К., Капралова М.А., Стенина М.Б. Ассоциация полиморфных маркеров генов XRCC1, ERCC2 и CDKN1A с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после химиотерапии производны-

- ми платины и таксанами. *Патогенез*. 2019; 17(1): 72-81. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81.
10. Meng Y., Zhang M., Zhao X., Cheng Y., Jia R., Wang Y., Sun X. Decreased serum thrombospondin-1 and elevation of its autoantibody are associated with multiple exacerbated clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37(10): 2707-2714. DOI: 10.1007/s10067-018-4188-x
 11. Ghorban K., Ezzeddini R., Eslami M., Yousefi B., Sadighi Moghaddam B., Tahoori M.T., Dadmanesh M., Salek Farrokhi A. PTPN22 1858 C/T polymorphism is associated with alteration of cytokine profiles as a potential pathogenic mechanism in rheumatoid arthritis. *Immunol. Lett.* 2019; 216: 106-113. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.10.010
 12. Gao W., Dong X., Yang Z., Mao G., Xing W. Association between rs7574865 polymorphism in STAT4 gene and rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 71:101-103. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.009
 13. Valta M., Gazali A.M., Viisanen T., Ihantola E.L., Ekman I., Toppari J., Knip M., Veijola R., Ilonen J., Lempainen J., Kinnunen T. Type 1 diabetes linked PTPN22 gene polymorphism is associated with the frequency of circulating regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2019; 50(4): 581-588. DOI: 10.1002/eji.201948378
 14. Glas J., Seiderer J., Nagy M., Fries C., Beigel F., Weidinger M., Pfennig S., Klein W., Epplen J.T., Lohse P., Folwaczny M., Göke B., Ochsenkühn T., Diegelmann J., Müller-Myhsok B., Roeske D., Brand S. Evidence for STAT4 as a common autoimmune gene: rs7574865 is associated with colonic Crohn's disease and early disease onset. *PLoS One.* 2010; 5(4): e10373. DOI: 10.1371/journal.pone.0010373
 15. Tatematsu Y., Khan Q., Blanco T., Bair J.A., Hodges R.R., Masli S., Dartt D.A. Thrombospondin-1 Is Necessary for the Development and Repair of Corneal Nerves. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10). pii: E3191. DOI: 10.3390/ijms19103191

References

1. Al-Saedi Z., Zimmerman A., Bachu R.D., Dey S., Shah Z., Baugh R., Boddu S.H. Dry Eye Disease: Present Challenges in the Management and Future Trends. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(28): 4470-4490. DOI: 10.2174/1381612822666160614012634
2. Safonova T.N., Vasil'ev V.I., Lihvanceva V.G. [*Sjogren's syndrome*]. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo Universiteta; 2013. 600 p. (in Russian)
3. Mathers C., World Health Organization. *The global burden of disease: 2004 update*. WHO, 2008. 146 p.
4. Zlatanović G., Veselinović D., Cekić S., Zivković M., Dorđević-Jocić J., Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2010; 10(4): 323-327. DOI: 10.17305/bjms.2010.2680
5. Sinyachenko O.V., Pavlyuchenko A.K., Lukashenko L.V., Gonchar G.A. [Rheumatoid arthritis and ophthalmopathy]. *Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal [Ukrainian rheumatological journal]*. 2012; 50(4): 1-5. (in Russian)
6. Utine C.A., Tzu J.H., Akpek E.K. Clinical features and prognosis of Boston type I keratoprosthesis-associated corneal melt. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2011; 19(6): 413-418. DOI: 10.3109/09273948.2011.621580
7. Eyre S., Bowes J., Diogo D., Lee A., Barton A., Martin P., Zhernakova A., Stahl E., Viatte S., McAllister K., Amos C.I., Padyukov L., Toes R.E.M., Huizinga T.W.J., Wijmenga C., Trynka G., Franke L., Westra H.-J., Alfredsson L., Hu X., Sandor C., de Bakker P.I.W., Davila S., Khor C.C., Heng K.K., Andrews R., Edkins S., Hunt S.E., Langford C., Symmons D., Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate; Wellcome Trust Case Control Consortium; Concannon P., Onengut-Gumuscu S., Rich S.S., DeLoukas P., Gonzalez-Gay M.A., Rodriguez-Rodriguez L., Ärletig L., Martin J., Rantapää-Dahlqvist S., Plenge R.M., Raychaudhuri S., Klareskog L., Gregersen P.K., Worthington J. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 2012; 44(12): 1336-1340. DOI: 10.1038/ng.2462
8. Ferro F., Vagelli R., Bruni C., Cafaro G., Marcucci E., Bartoloni E., Baldini C. One year in review 2016: Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34(2): 161-171.
9. Zavarykina T.M., Tjulandina A.S., Loginov V.I., Burdennyy A.M., Atkarskaya M.V., Brenner P.K., Kapralova M.A., Stenina M.B. [Association of polymorphic markers of XRCC1, ERCC2, CDKN1A genes with progression free survival of ovarian cancer patients after platinum/taxanes-based chemotherapy]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 72-81 DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81 (in Russian)
10. Meng Y., Zhang M., Zhao X., Cheng Y., Jia R., Wang Y., Sun X. Decreased serum thrombospondin-1 and elevation of its autoantibody are associated with multiple exacerbated clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37(10): 2707-2714. DOI: 10.1007/s10067-018-4188-x
11. Ghorban K., Ezzeddini R., Eslami M., Yousefi B., Sadighi Moghaddam B., Tahoori M.T., Dadmanesh M., Salek Farrokhi A. PTPN22 1858 C/T polymorphism is associated with alteration of cytokine profiles as a potential pathogenic mechanism in rheumatoid arthritis. *Immunol. Lett.* 2019; 216: 106-113. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.10.010
12. Gao W., Dong X., Yang Z., Mao G., Xing W. Association between rs7574865 polymorphism in STAT4 gene and rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 71:101-103. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.009
13. Valta M., Gazali A.M., Viisanen T., Ihantola E.L., Ekman I., Toppari J., Knip M., Veijola R., Ilonen J., Lempainen J., Kinnunen T. Type 1 diabetes linked PTPN22 gene polymorphism is associated with the frequency of circulating regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2019; 50(4): 581-588. DOI: 10.1002/eji.201948378
14. Glas J., Seiderer J., Nagy M., Fries C., Beigel F., Weidinger M., Pfennig S., Klein W., Epplen J.T., Lohse P., Folwaczny M., Göke B., Ochsenkühn T., Diegelmann J., Müller-Myhsok B., Roeske D., Brand S. Evidence for STAT4 as a common autoimmune gene: rs7574865 is associated with colonic Crohn's disease and early disease onset. *PLoS One.* 2010; 5(4): e10373. DOI: 10.1371/journal.pone.0010373
15. Tatematsu Y., Khan Q., Blanco T., Bair J.A., Hodges R.R., Masli S., Dartt D.A. Thrombospondin-1 Is Necessary for the Development and Repair of Corneal Nerves. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10). pii: E3191. DOI: 10.3390/ijms19103191

Сведения об авторах:

Сафонова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии слезного аппарата Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Зайцева Галина Валерьевна — аспирант кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»; <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>

Сурнина Зоя Васильевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории новых лазерных технологий в офтальмологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Лукина Светлана Сергеевна — старший лаборант лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Логинов Виталий Игоревич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Бурдённий Алексей Михайлович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; младший научный сотрудник лаборатории химической физики биоаналитических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>