

МЕДИЦИНА

MEDICINE

УДК 575.174.015.3; 616.61-002

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-614-621>

Поступило в редакцию 12.05.2022

Received 12.05.2022

Н. В. Никитченко¹, И. А. Козыро², А. Г. Белькевич²,
академик А. В. Сукало², Р. И. Гончарова¹

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АССОЦИАЦИЯ rs699947 И rs2010963 ГЕНА *VEGF* С УРОВНЯМИ ФАКТОРА РОСТА
ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С ЛЮПУС НЕФРИТОМ

Аннотация. Гены ростовых факторов *VEGF* и *TGFBI* задействованы в нормальном функционировании почек, а некоторые полиморфные локусы этих генов обуславливают генетическую предрасположенность к возникновению аутоиммунных заболеваний, в том числе к системной красной волчанке (СКВ) и ее опасному осложнению – люпус нефриту (ЛН). Продукты данных генов, в частности, протеин фактора роста эндотелия сосудов и протеин трансформирующего фактора роста $\beta 1$ используются в клинической практике в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции для ранней диагностики патологии почек. Однако связь экспрессии этих протеинов с генотипами/аллелями полиморфных локусов вышеуказанных генов изучена недостаточно. В работе был проведен анализ ассоциаций генотипов генов *TGFBI* (rs1800469) и *VEGF* (rs699947 и rs2010963) с концентрацией их продуктов в сыворотке крови детей Беларуси с ЛН в период обострения и ремиссии заболевания. Установлена ассоциация между полиморфными вариантами rs699947 и rs2010963 гена *VEGF* и концентрацией продукта гена в сыворотке крови у педиатрических пациентов с ЛН в период обострения. Выявлено, что гомозиготный минорный генотип AA полиморфного локуса rs699947 и группа генотипов GC + CC, содержащих не менее одного минорного аллеля локуса rs2010963, ассоциированы с более высоким уровнем продукта гена в сыворотке крови детей с ЛН в период обострения заболевания ($p < 0,001$ и $p = 0,036$ соответственно). В исследовании не обнаружено достоверной связи между полиморфными вариантами гена *TGFBI* (rs1800469) и содержанием его продукта в сыворотке крови. Таким образом, полиморфные варианты *VEGF*, ассоциированные с повышенной концентрацией продукта гена в крови при обострении заболевания, могут рассматриваться как маркеры риска обострения заболевания у пациентов с ЛН.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус нефрит, гены *VEGF* и *TGFBI*, протеин фактора роста эндотелия сосудов, протеин трансформирующего фактора роста $\beta 1$, полиморфный локус

Для цитирования. Ассоциация rs699947 и rs201063 гена *VEGF* с уровнями фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови детей с люпус нефритом / Н. В. Никитченко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 6. – С. 614–621. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-614-621>

Natallia V. Nikitchenko¹, Ina A. Kazyra², Hanna G. Bialkevich²,
Academician Alexandr V. Sukalo², Roza I. Goncharova¹

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

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ASSOCIATION OF *VEGF* GENE rs699947 AND rs2010963 POLYMORPHISMS
WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS IN THE BLOOD SERUM
OF CHILDREN WITH LUPUS NEPHRITIS

Abstract. The growth factor genes *VEGF* and *TGFBI* are involved in the normal functioning of the kidneys, and some polymorphic loci of these genes determine a genetic predisposition to the autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE) and its dangerous complication, lupus nephritis (LN). The products of these genes, in particular, the vascular endothelial growth factor protein and the transforming growth factor $\beta 1$ protein are used in clinical practice as markers of endothelial dysfunction for early diagnosis of kidney pathology. However, the relationship between the expression of these

proteins and the genotypes/alleles of the polymorphic loci of these genes has not been studied enough, which requires clarification of this issue for the child population of Belarus. In this work, we analyzed the associations of the *TGFBI* (rs1800469) and *VEGF* (rs699947 and rs2010963) gene genotypes with the concentration of their products in the blood serum of patients with LN during exacerbation and remission of the disease. The study did not find a significant relationship between polymorphic variants of the *TGFBI* gene (rs1800469) and levels of its product in the blood. An association has been established between the rs699947 and rs2010963 polymorphic variants of the *VEGF* gene and the serum concentration of the gene product in pediatric patients with LN during exacerbation. It was found that the homozygous minor genotype AA of the polymorphic locus rs699947 and the group of genotypes GC + CC containing at least one minor allele of the locus rs2010963 are associated with higher levels of the gene product in the blood serum of children with LN during disease exacerbation ($p < 0.001$ and $p = 0.036$, respectively). Thus, *VEGF* polymorphic variants associated with an increased concentration of the gene product in the blood serum during disease exacerbation can be considered as markers of the risk of disease exacerbation in patients with LN.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, *VEGF* and *TGFBI* genes, vascular endothelial growth factor protein, transforming growth factor β 1 protein, polymorphic locus

For citation. Nikitchenko N. V., Kazyra I. A., Bialkevich H. G., Sukalo A. V., Goncharova R. I. Association of *VEGF* gene rs699947 and rs2010963 polymorphisms with vascular endothelial growth factor levels in the blood serum of children with lupus nephritis. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 6, pp. 614–621 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-6-614-621>

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание не-установленной этиологии, характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями. Заболеваемость СКВ составляет в среднем 40–50 случаев на 100 000 населения в год и может развиваться как у детей, так и у взрослых обоего пола. Около 20 % пациентов заболевают в возрасте до 16 лет. Женщины и девочки болеют в 6–10 раз чаще, чем лица мужского пола. Наиболее серьезным осложнением СКВ является повреждение почек, приводящее к развитию люпус нефрита (ЛН), примерно у 60 % взрослых и 80 % детей с СКВ. У детей с ЛН уже в раннем возрасте примерно в 44 % случаев формируется хроническая болезнь почек (ХБП). Вследствие этого ЛН рассматривается как клинический предиктор неблагоприятного прогноза СКВ. Распространенность ЛН зависит от этнической принадлежности пациентов, составляя у азиатов до 55 %, а у европеоидов – 14 % [1].

В последние десятилетия интенсивно изучается генетическая природа многофакторных заболеваний почек, что позволило установить превалирующую роль генетических факторов в этиологии и патогенезе СКВ и ЛН. Показано, что вклад в развитие СКВ и ЛН вносят более 100 генов-кандидатов, многие из которых могут быть отнесены к различным молекулярным путям патогенеза заболевания, обуславливающим комплексное нарушение механизма иммунной толерантности и почечного сигналинга [2; 3]. Большое значение для выяснения молекулярных путей развития СКВ и ЛН имеет выявление генов восприимчивости к СКВ, ЛН и перечня перекрывающихся генов восприимчивости для последующего их применения в клинической практике [2]. Общая генетическая природа СКВ и ЛН включает генетические варианты, вызывающие хроническую иммунную дисрегуляцию и продукцию патогенных аутоантител. Гораздо меньше известно о генах предрасположенности, обуславливающих возникновение повреждения почек у пациентов с СКВ, к которым относятся полиморфные локусы генов, обуславливающих хроническое почечное воспаление, формирование в мезангии почек патогенных иммунных комплексов и нарушение процессов их удаления. Пристальное внимание в этом контексте привлекают гены ростовых факторов *VEGF* и *TGFBI*, поскольку они задействованы в обеспечении нормального функционирования почек. К тому же полиморфные локусы этих генов обуславливают генетическую предрасположенность к возникновению некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе к СКВ и ее серьезному осложнению ЛН [2; 4].

Продукт гена *VEGF* (англ. Vascular Endothelial Growth Factor), протеин фактора роста эндотелия сосудов, играет важную роль в формировании гломерул и клубочкового фильтрационного барьера, необходим для стимулирования физиологического и патогенетического ангиогенеза [1]. Согласно опубликованным данным некоторые полиморфные локусы гена *VEGF* ассоциированы с хронической болезнью почек и почечной дисфункцией [2]. Ген *TGFBI* (англ. Transforming Growth Factor, Beta 1) кодирует трансформирующий ростовой фактор β 1, который является ключевым

медиатором клубочковой и тубулоинтерстициальной патологии почек и участвует в иммунном ответе [5].

Повышенные уровни продуктов генов *VEGF* и *TGFBI* регистрируются в сыворотке крови пациентов с СКВ и ЛН, что позволяет использовать их в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции [6–8]. Однако литературные данные об ассоциации уровней продуктов генов с риском возникновения СКВ и ЛН, а также о связи генотипов/аллелей полиморфных локусов этих генов с экспрессией продуктов для разных когорт пациентов и популяций недостаточно изучены и противоречивы. Это обосновывает актуальность проводимого нами исследования генетических факторов риска возникновения СКВ и ЛН для белорусских детей.

Цель данной работы заключалась в определении генотипов/аллелей в полиморфных локусах генов *VEGF* (rs699947 и rs2010963) и *TGFBI* (rs1800469) у пациентов с ЛН, уровней продуктов генов в сыворотке крови пациентов и анализе их связи с генотипами изученных полиморфных вариантов генов *VEGF* и *TGFBI*.

Материалы и методы исследования. Группы пациентов с диагнозами СКВ и ЛН, а также группа госпитального контроля были сформированы на базе отделения нефрологии УЗ «2-я городская детская клиническая больница» Минска. Группа детей с верифицированным диагнозом СКВ ($n = 37$) включала 11 пациентов с диагнозом СКВ без подтвержденного диагноза ЛН и 26 детей с диагнозом ЛН. Диагнозы СКВ и ЛН определялись согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR) [9]. Возраст детей с СКВ составил 14,16 (4–17) лет, соотношение по полу мальчики/девочки – 4/33 (11/89 %), у пациентов с ЛН средний возраст – 14,04 (7–17) лет, соотношение по полу мальчики/девочки – 3/23 (12/88 %). В контрольную группу ($n = 410$) были включены дети с различными заболеваниями, не имеющими аутоиммунного характера и не сопровождающимися воспалительными процессами. Возраст детей составил 14,4 (5–17) лет, соотношение по полу мальчики/девочки – 235/175 (57/43 %).

Забор крови проводился у пациентов с верифицированными диагнозами после подписания добровольного информированного согласия законных представителей пациентов на участие в исследовании согласно международным нормам Хельсинкской декларации. Биологический материал для молекулярно-генетического анализа – геномная ДНК, выделенная из венозной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию продуктов генов в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом с использованием тест-систем R&D Systems Quantikine ELISA Human TGF-b1 и Human VEGF. Уровни продуктов изучаемых генов были определены у 22 детей с ЛН (соотношение мальчиков и девочек 2 : 20) дважды – в период ремиссии и при обострении заболевания.

Генотипирование полиморфных локусов генов *VEGF* (rs699947 и rs2010963) и *TGFBI* (rs1800469) выполнено стандартным методом ПЦР-РВ (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени). Амплификацию осуществляли на приборе CFX96 (Bio-Rad). Специфичные олигонуклеотидные праймеры и зонды синтезированы в ОДО «Праймтех» (Беларусь) (табл. 1).

Данные по распределению частот генотипов в изученных выборках проверены на соответствие закону Харди–Вайнберга. Различия в распределении частот аллелей/генотипов в исследуемых группах определяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и в отдельных случаях точного критерия Фишера. Для оценки риска развития заболевания при наличии того или иного полиморфного варианта гена рассчитан показатель «Отношение шансов» (Odds Ratio, OR) с подсчетом 95 %-ного доверительного интервала (Confidence Intervals, CI). Анализ данных по связи генотипов по исследуемым локусам генов *VEGF* и *TGFBI* и экспрессии их продуктов в крови пациентов с ЛН в период обострения и ремиссии заболевания был выполнен с помощью критерия Краскела–Уоллеса (для трех групп сравнения) и критерия Манна–Уитни (для двух групп сравнения). Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Частоты генотипов/аллелей по трем изученным полиморфным локусам в группе госпитального контроля соответствовали закону Харди–Вайнберга. Распределение частот генотипов в контрольной группе и у пациентов с СКВ и с ЛН показано в табл. 2. Частоты референсного и альтернативного аллелей по изученным полиморфизмам, полученные в данном исследовании для белорусской популяции, весьма близки по значениям частотам,

Т а б л и ц а 1. Праймеры, зонды и условия реакции ПЦР-РВ

T a b l e 1. Primers, probes and PCR-RT reaction conditions

Ген/rs Gen/rs	Праймеры и зонды (5'→3') Primers and probes (5'→3')	Условия ПЦР-РВ PCR-RT conditions	Размер ампликона, п. н. Amplicon size, bp
<i>VEGF</i> rs699947	F праймер GAAATTGCTGCATTCCCATTCT; R праймер GAACAAAGTTGGGGCTCTGAG –; Зонд к А аллелю: FAM – CCCTGGCAaGATCTGGGTGG – BHQ-1; Зонд к С аллелю: ROX – CCCTGGCAcGATCTGGGTGG – BHQ-2	95 °C – 10 мин 40 циклов: 95 °C – 15 с 64 °C – 30 с 72 °C – 30 с	141
<i>VEGF</i> rs2010963	F праймер AGGTCACTCACTTGGCCC; R праймер CAGAGAGAAGTCGAGGAAGAGA; Зонд к G аллелю: FAM – TCCSTTTCGCTGCTCGC – BHQ-1; Зонд к С аллелю: HEX – TCGSTTTCGCTGCTCGC – BHQ-2	95 °C – 10 мин 40 циклов: 95 °C – 15 с 60 °C – 30 с 72 °C – 30 с	90
<i>TGFBI</i> rs1800469	F праймер GGTAGGAGAAGAGGGTCTGTC; R праймер CAGTAAAGGAGAGCAATTCTTACA; Зонд к А аллелю: FAM – GACACCTGAaGGATGGAAGGGT – BHQ-1; Зонд к G аллелю: ROX – GACACCTGAgGGATGGAAGGGT – BHQ-2	95 °C – 10 мин 40 циклов: 95 °C – 15 с 62 °C – 30 с 72 °C – 30 с	128

Т а б л и ц а 2. Частоты генотипов и аллелей по изученным полиморфным локусам в группах контроля и пациентов с системной красной волчанкой и с люпус нефритом

T a b l e 2. Genotype and allele frequencies for the studied polymorphisms in the groups of controls and patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis

Ген/SNP Gene/SNP	Генотип/аллель Genotype/allele	Контроль, n (%) Control, n (%)	СКВ, n (%) SLE, n (%)	OR [95 % CI]	p	ЛН, n (%) LN, n (%)	OR [95 % CI]	p
<i>VEGF</i> rs699947 A>C	CC	97 (23,8)	5 (13,5)	1,89 [0,70–5,12]	0,180	4 (15,4)	1,63 [0,54–4,93]	0,369
	CA	221 (54,2)	22 (59,5)	1,33 [0,60–2,93]	0,638	15 (57,7)	1,11 [0,49–2,53]	0,796
	AA	90 (22,1)	10 (27,0)	1,18 [0,58–2,40]	0,491	7 (26,9)	1,29 [0,51–3,26]	0,589
	A	401 (49,2)	44 (56,75)	1,39 [0,82–2,37]	0,217	29 (55,8)	1,32 [0,71–2,43]	0,378
<i>VEGF</i> rs2010963 G>C	GG	217 (52,9)	20 (54,1)	0,90 [0,45–1,81]	0,763	15 (57,5)	0,78 [0,34–1,78]	0,558
	GC	161 (39,3)	14 (37,8)	1,06 [0,30–3,83]	0,924	9 (34,6)	0,77 [0,33–1,80]	0,543
	CC	32 (7,8)	3 (8,1)	0,88 [0,43–1,80]	0,719	2 (7,7)	1,01 [0,22–4,64]	0,989
	C	225 (27,5)	20 (27,0)	0,95 [0,54–1,65]	0,843	13 (25,0)	0,86 [0,44–1,66]	0,645
<i>TGFBI</i> rs1800469 A>G	GG	178 (42,9)	16 (43,2)	0,94 [0,46–1,89]	0,855	13 (50,0)	0,71 [0,32–1,60]	0,411
	GA	189 (45,5)	15 (40,5)	0,75 [0,35–1,46]	0,358	9 (34,6)	0,55 [0,24–1,30]	0,165
	AA	48 (11,6)	6 (16,2)	1,79 [0,68–4,76]	0,260	4 (15,4)	1,70 [0,54–5,37]	0,387
	A	285 (34,4)	27 (36,5)	1,12 [0,66–1,89]	0,674	17 (32,7)	0,94 [0,50–1,76]	0,840

указанным в базе данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (1000 Genomes) для европейских популяций [10].

При анализе частот генотипов/аллелей по исследуемым полиморфным локусам генов значимых ассоциаций с риском развития СКВ и ЛН у белорусских детей нами не было выявлено.

Концентрация протеина TGFBI в сыворотке крови у пациентов с ЛН в период обострения составляла в среднем 353,5 (от 112 до 600) нг/мл, в период ремиссии – в среднем 179,7 (от 100 до

490,8) нг/мл, а в группе контроля – 202 (от 47 до 234) нг/мл. Таким образом, уровни продукта гена *TGFBI* в сыворотке крови детей с ЛН в периоды обострения и ремиссии не превышали показатели, характерные для детей из группы контроля ($p > 0,05$).

Концентрация протеина VEGF в сыворотке крови у пациентов с ЛН в период обострения составляла в среднем 483,5 (от 272,6 до 876,0) нг/мл, в период ремиссии – 150 (от 94,6 до 200) нг/мл, а в группе контроля – 125 (от 122,5 до 205) нг/мл. В период ремиссии происходило достоверное уменьшение концентрации протеина. При этом разницы между концентрацией маркера эндотелиальной дисфункции VEGF в сыворотке крови у пациентов с ЛН в период ремиссии и в сыворотке крови групп контроля не было ($p = 0,88$). Согласно полученным данным, уровень маркера эндотелиальной дисфункции VEGF в сыворотке крови у детей с ЛН в период обострения значительно превышал показатели пациентов с ЛН в период ремиссии и в группе контроля.

Данные о генотипах детей с ЛН по полиморфным локусам генов *VEGF* и *TGFBI* и концентрации продуктов этих генов в сыворотке крови у носителей разных генотипов в периоды ремиссии и обострения заболевания представлены в табл. 3.

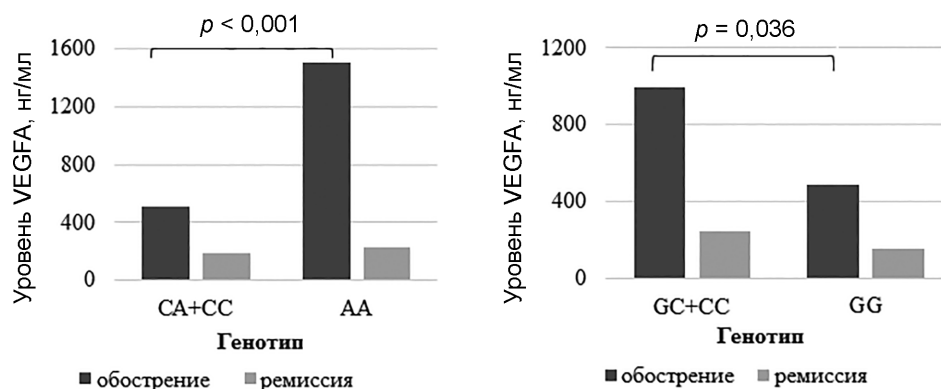
Т а б л и ц а 3. Средние значения концентрации продукта VEGF и TGFBI в сыворотке крови у детей с ЛН при разных генотипах

Table 3. Average serum levels of VEGF and TGFBI in children with lupus nephritis with different genotypes

Генотип Genotype	Количество продукта в крови у пациентов с ЛН (среднее значение ± стандартное отклонение, нг/мл) The amount of the product in the blood in patients with LN (mean value ± standard deviation, ng/ml)	
	Обострение Aggravation	Ремиссия Remission
<i>VEGF</i> rs699947		
CC	413,07 ± 165,98	140,56 ± 64,99
CA	560,74 ± 295,19	201,87 ± 190,59
AA	1506,80 ± 241,29	227,23 ± 208,25
<i>VEGF</i> rs2010963		
GG	484,79 ± 218,48	153,16 ± 65,75
GC	893,57 ± 625,60	247,74 ± 260,69
CC	1338,60 ± 15,56	231,00 ± 260,22
<i>TGFBI</i> rs1800469		
GG	335,00 ± 162,63	120,00 ± 7,07
GA	304,81 ± 206,96	163,08 ± 57,18
AA	389,03 ± 152,01	202,64 ± 106,5

Анализ полученных данных показал, что у пациентов – носителей гомозиготного минорного генотипа AA в полиморфном локусе rs699947 гена *VEGF* статистически значимо повышено содержание соответствующего протеина ($p < 0,001$) в период обострения заболевания по сравнению с носителями группы генотипов CC + CA (рецессивная модель наследования). Во время ремиссии уровень продукта гена в крови статистически не отличается от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Изучение ассоциаций генотипов полиморфного локуса rs2010963 *VEGF* с уровнями продукции протеина выявило, что у детей – носителей группы генотипов GC + CC по сравнению с носителями мажорного генотипа GG (доминантная модель наследования) в период обострения статистически значимо увеличена выработка продукта гена ($p = 0,036$). В период ремиссии уровень продукта гена в крови статистически значимо не отличается от показателей, характерных для контрольной группы ($p = 0,97$) (рисунок).

Таким образом установлено, что гомозиготный минорный генотип AA полиморфного локуса rs699947 и группа генотипов GC + CC, содержащих не менее одного минорного аллеля локуса rs2010963 гена *VEGF*, ассоциированы с более высоким уровнем продукта гена в сыворотке крови детей с ЛН в период обострения заболевания.



Повышение уровня протеина эндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациентов ассоциировано с генотипом AA гена *VEGF* (rs699947) (a) и с генотипами GC + CC гена *VEGF* (rs2010963) (b) при обострении болезни

An increase in the level of endothelial growth factor protein in the blood plasma of patients is associated with the AA genotype of the *VEGF* gene (rs699947) (a) and with the GC + CC genotypes of the *VEGF* gene (rs2010963) (b) during an acute phase of the disease

Полиморфные варианты rs699947 и rs2010963 гена *VEGF* сцеплены ($D' = 0,9939$; $R2 := 0,4787$; $p < 0,0001$) [11]. Анализ ассоциаций комбинированных генотипов с концентрацией продукта гена *VEGF* показал такую же связь, что и анализ полиморфизма rs699947. Это может свидетельствовать о функциональной важности вышеуказанного полиморфизма, поскольку rs2010963 проявляет ассоциацию с заболеванием из-за сцепления с rs699947. Следовательно, локус rs699947 может считаться более значимым маркером риска дисфункции гена *VEGF*.

Установлено, что некоторые полиморфные варианты *TGFBI*, в частности изученный нами rs800469, а также rs1800470, были ассоциированы с предрасположенностью к СКВ у 216 польских взрослых пациентов, при этом наблюдалась положительная связь между минорной гомозиготой и уровнем протеина в крови [12]. Однако полиморфизм rs1800470 не был ассоциирован с риском возникновения как СКВ ($n = 272$), так и ЛН ($n = 106$) у шведских и египетских пациентов [13; 14]. Также не было выявлено связи генетических вариантов полиморфных локусов rs800469 и rs1800470 *TGFBI* с риском развития СКВ у 59 иранских детей [15].

Наличие связи уровня протеина VEGF с СКВ и ЛН было подтверждено мета-анализом 15 исследований на европейских и азиатских популяциях. Содержание продукта в сыворотке крови коррелировало с риском развития СКВ, активной фазой СКВ и риском возникновения ЛН у пациентов, страдающих СКВ. При этом ассоциации полиморфного варианта rs2010963 гена *VEGF* с предрасположенностью к СКВ и ЛН не были установлены [8]. Тем не менее, исследование на 157 алжирских детях показало связь полиморфных вариантов гена *VEGF* с СКВ и ЛН [16]. Аллель С и генотип CC в локусе rs2010963 гена *VEGF* были ассоциированы с развитием СКВ (OR = 1,86 и OR = 2,91 соответственно). Такая же связь с развитием СКВ наблюдалась и у носителей генотипа GG в полиморфном локусе rs1570360 гена *VEGF* (OR = 1,73). Кроме того, была обнаружена ассоциация аллеля G и генотипа GG полиморфного локуса rs1570360 гена *VEGF* (OR = 3,51 и OR = 3,82) с развитием ЛН [16].

Неоднозначность имеющихся в настоящее время сведений об ассоциации генов ростовых факторов *VEGF* и *TGFBI* с риском возникновения СКВ и ЛН может быть следствием небольших по объему выборок пациентов и широким диапазоном клинических фенотипов, наблюдаемых у пациентов как с СКВ, так и с ЛН. Можно предполагать, что гетерогенность различных клинических фенотипов СКВ и ЛН обусловлена их генетической гетерогенностью. Необходимы дальнейшие интенсивные исследования генетической природы этих заболеваний и молекулярных путей патогенеза болезни для развития персонализированной медицины. Так, раннее обнаружение пациентов с высоким риском обострения ЛН, основанное на выявлении носителей генотипов риска полиморфных локусов rs699947 и rs2010963 гена *VEGF*, может способствовать

снижению вероятности дальнейших обострений хронического течения болезни и ее перехода к хронической почечной недостаточности.

Заклучение. Анализ концентраций протеина фактора роста эндотелия сосудов и полиморфных вариантов гена *VEGF* показал, что полиморфные локусы rs699947 и rs2010963 гена *VEGF* коррелируют с уровнем экспрессии гена у белорусских детей с ЛН. Установлено, что гомозиготный минорный генотип AA полиморфного локуса rs699947 и группа генотипов GC + CC, содержащих не менее одного минорного аллеля локуса rs2010963, ассоциированы с более высоким уровнем продукта гена в сыворотке крови детей с ЛН в период обострения заболевания. Вышеуказанные генотипы, ассоциированные с повышенной концентрацией протеина в крови при обострении заболевания, могут рассматриваться как маркеры риска обострения заболевания.

Благодарности. Работа выполнена в рамках задания 2.37 подпрограммы 2 «Молекулярно-генетическое изучение структурной и функциональной организации геномов растений, животных, микроорганизмов и человека как фундаментальной основы новейших геномных биотехнологий» («Структурная и функциональная геномика») ГПНИ «Биотехнологии» на 2016–2020 гг.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of task 2.37 of Subprogram 2 “Molecular-genetic study of structural and functional organization of genomes of plants, animals, microorganisms, and humans as the fundamentals of the newest genome biotechnologies” (“Structural and functional genomics”) SPSR “Biotechnologies” for 2016–2020.

Список использованных источников

1. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register / S. Sousa [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2016. – Vol. 36, N 7. – P. 955–960. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3450-2>
2. Iwamoto, T. Genetics of Human Lupus Nephritis / T. Iwamoto, T. B. Niewold // *Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 185. – P. 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.09.012>
3. An update on genetic susceptibility in lupus nephritis / K. Song [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 215. – P. 108389. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108389>
4. Biomarkers associating endothelial dysregulation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus / W. F. Lee [et al.] // *Pediatr. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 69. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0369-7>
5. Munroe, M. E. Genetics of Lupus Nephritis: Clinical Implications / M. E. Munroe, J. A. James // *Seminars in Nephrology.* – 2015. – Vol. 35, N 5. – P. 396–409. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.002>
6. Hu, G. Revealing transforming growth factor-beta signaling transduction in human kidney by gene expression data mining / G. Hu, K. Jain, M. Hurlle // *OMICS.* – 2005. – Vol. 9, N 3. – P. 266–280. <https://doi.org/10.1089/omi.2005.9.266>
7. Changes to signal peptide and the level of transforming growth factor- β 1 due to T869C polymorphism of TGF β 1 associated with lupus renal fibrosis / H. Susianti [et al.] // *Springerplus.* – 2014. – Vol. 3, N 1. – P. 514. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-514>
8. Meta-analysis of associations of vascular endothelial growth factor protein levels and –634G/C polymorphism with systemic lupus erythematosus susceptibility / W. Tang [et al.] // *BMC Medical Genetics.* – 2019. – Vol. 20. – P. 46. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0783-1>
9. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative / N. Groot [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76, N 12. – P. 1965–1973. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211898>
10. Национальный центр биотехнологической информации = National Center for Biotechnology Information NCBI, dbSNP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs699947#frequency_tab. – Дата доступа: 10.06.2019.
11. Investigate correlated alleles for a pair of variants in high LD [Electronic resource]. – Mode of access: <https://ldlink.nci.nih.gov/>. – Date of access: 10.06.2019.
12. IL-6 and TGF- β gene polymorphisms, their serum levels, as well as HLA profile, in patients with systemic lupus erythematosus / A. Paradowska-Gorycka [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 37, N 6. – P. 963–975.
13. Genetic risk factors in lupus nephritis and IgA nephropathy – no support of an overlap / M. T. Vuong [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 5. – Art. e10559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010559>
14. Single nucleotide polymorphism T869C of transforming growth factor-beta 1 gene and systemic lupus erythematosus: association with disease susceptibility and lupus nephritis / S. K. Sayed [et al.] // *Egypt. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 21, N 2. – P. 9–21.
15. Lack of association between interleukin-10, transforming growth factor-beta gene polymorphisms and juvenile-onset systemic lupus erythematosus / A. Rezaei [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 34, N 6. – P. 1059–1064. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2877-2>
16. NO-synthase inducible-2 (NOS2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in systemic lupus erythematosus among algerian patients / M. Benidir [et al.] // *Lupus Science & Medicine.* – 2019. – Vol. 6, N 1. – Art. A87. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-lsm.119>

References

1. Sousa S., Goncalves M. J., Ines L. S., Eugenio G., Jesus D., Fernandes S. [et al.]. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatology International*, 2016, vol. 36, no. 7, pp. 955–960. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3450-2>
2. Iwamoto T., Niewold T. B. Genetics of Human Lupus Nephritis. *Clinical Immunology*, 2017, vol. 185, pp. 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.09.012>
3. Song K., Liu L., Zhang X., Chen X. An update on genetic susceptibility in lupus nephritis. *Clinical Immunology*, 2020, vol. 215, pp. 108389. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108389>
4. Lee W. F., Wu C. Y., Yang H. Y., Lee W. I., Chen L. C., Ou L. S., Huang J. L. Biomarkers associating endothelial dysregulation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 69. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0369-7>
5. Munroe M. E., James J. A. Genetics of Lupus Nephritis: Clinical Implications. *Seminars in Nephrology*, 2015, vol. 35, no. 5, pp. 396–409. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.002>
6. Hu G., Jain K., Hurler M. Revealing transforming growth factor-beta signaling transduction in human kidney by gene expression data mining. *OMICS*, 2005, vol. 9, no. 3, pp. 266–280. <https://doi.org/10.1089/omi.2005.9.266>
7. Susianti H., Handono K., Purnomo B. B., Widodo N., Gunawan A., Kalim H. Changes to signal peptide and the level of transforming growth factor- β 1 due to T869C polymorphism of TGF β 1 associated with lupus renal fibrosis. *Springerplus*, 2014, vol. 3, no. 1, pp. 514. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-514>
8. Tang W., Zhou T., Zhong Z., Zhong H. Meta-analysis of associations of vascular endothelial growth factor protein levels and -634G/C polymorphism with systemic lupus erythematosus susceptibility. *BMC Medical Genetics*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 46. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0783-1>
9. Groot N., de Graeff N., Marks S. D., Brogan P., Avcin T., Bader-Meunier B. [et al.]. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, vol. 76, no. 12, pp. 1965–1973. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211898>
10. National Center for Biotechnology Information NCBI, dbSNP. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs699947#frequency_tab (accessed 10 June 2019).
11. Investigate correlated alleles for a pair of variants in high LD. Available at: <https://ldlink.nci.nih.gov/> (accessed 10 June 2019).
12. Paradowska-Gorycka A., Roszak M., Stypinska B. [et al.]. IL-6 and TGF- β gene polymorphisms, their serum levels, as well as HLA profile, in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019, vol. 37, no. 6, pp. 963–975.
13. Vuong M. T., Gunnarsson I., Lundberg S., Svenungsson E., Wramner L., Fernström A., Syvänen A.-C., Do L. T., Jacobson S. H., Padyukov L. Genetic risk factors in lupus nephritis and IgA nephropathy – no support of an overlap. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 5, art. e10559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010559>
14. Sayed S. K., Galal S. H., Herdan O. M., Mahran A. M. Single nucleotide polymorphism T869C of transforming growth factor-beta 1 gene and systemic lupus erythematosus: association with disease susceptibility and lupus nephritis. *Egyptian Journal of Immunology*, 2014, vol. 21, no. 2, pp. 9–21.
15. Rezaei A., Ziaee V., Sharabian F. T., Harsini S., Mahmoudi M., Soltani S., Sadr M., Moradinejad M. H., Aghighi Y., Rezaei N. Lack of association between interleukin-10, transforming growth factor-beta gene polymorphisms and juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 2015, vol. 34, no. 6, pp. 1059–1064. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2877-2>
16. Benidir M., Salah S. S., Benrebha N., Djennane M., Djoudi H., Amroun H., Tamouza R., Attal N. NO-synthase inducible-2 (NOS2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in systemic lupus erythematosus among algerian patients. *Lupus Science & Medicine*, 2019, vol. 6, no. 1, art. A87. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-lsm.119>

Информация об авторах

Никитченко Наталья Васильевна – науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: N.Nikitchenko@igc.by.

Козыро Инна Александровна – д-р мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kozyroia@mail.ru.

Белькевич Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: belka99@mail.ru.

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор.

Гончарова Роза Иосифовна – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: R.Goncharova@igc.by.

Information about the authors

Nikitchenko Natalia V. – Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: N.Nikitchenko@igc.by.

Kozyra Ina A. – D. Sc. (Medicine), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kozyroia@mail.ru.

Bialkevich Hanna G. – Ph. D. (Medicine), Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: belka99@mail.ru.

Sukalo Alexandr V. – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor.

Goncharova Roza I. – D. Sc. (Biology), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: R.Goncharova@igc.by.