

УДК 577.24

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ  
JAK/STAT-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ СО СТАРЕНИЕМ И ДОЛГОЛЕТИЕМ© 2019 г. В. В. Эрдман<sup>1</sup>, \*, Т. Р. Насибуллин<sup>1</sup>, И. А. Туктарова<sup>1</sup>,  
Р. Ш. Сомова<sup>1</sup>, О. Е. Мустафина<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: danivera@mail.ru

Поступила в редакцию 03.07.2018 г.

После доработки 22.08.2018 г.

Принята к публикации 24.09.2018 г.

С целью поиска ассоциаций старения и долголетия с полиморфными локусами генов JAK/STAT-сигнального пути в этнической группе татар проведен анализ возрастной динамики частот генотипов по полиморфным сайтам генов *JAK1* (32454C>T, rs310216), *JAK3* (14385C>T, rs3212780), *STAT1* (14228A>C, rs12693591), *STAT3* (19006G>C, rs2293152) и *STAT5A* (1985T>C, rs9889323). С помощью логистического регрессионного анализа установлена ассоциация данных полиморфных локусов с возрастом. В общей группе исследуемых лиц вероятность обнаружения генотипа *JAK1*\*C/\*T оказалась повышена в старческом возрасте (69–80 лет,  $p = 0.031$ , OR = 1.070); шансы достижения преклонного возраста снижены у носителей генотипов *JAK1*\*T/\*T (58–82 года,  $p = 0.014$ , OR = 0.958) и *STAT5A*\*T/\*T (46–109 лет,  $p < 0.001$ , OR = 0.979). Среди мужчин шансы достижения долголетия повышены у носителей генотипа *STAT3*\*C/\*C (25–98 лет,  $p = 0.027$ , OR = 1.016) и понижены у носителей генотипа *STAT3*\*G/\*C (73–98 лет,  $p = 0.044$ , OR = 0.950). В группе женщин шансы достичь 80 и более лет повышены у носительниц генотипов *JAK3*\*T/\*C (48–81 год,  $p = 0.046$ , OR = 1.024), *STAT1*\*C/\*A (61–88 лет,  $p = 0.041$ , OR = 1.035) и *STAT5A*\*T/\*C (46–82 года,  $p < 0.0001$ , OR = 1.044). У пожилых женщин с генотипом *STAT1*\*C/\*C ниже вероятность достижения долголетия (55–109 лет,  $p = 0.013$ , OR = 0.980).

**Ключевые слова:** долголетие человека, старение, продолжительность жизни, JAK/STAT-сигнальный путь, генетический полиморфизм, анализ ассоциаций.

DOI: 10.1134/S0016675819050072

Долголетие – сложный феномен человеческой жизни, важным показателем которого является способность к избеганию или сведению к минимуму возрастзависимых патологий. При этом организм функционирует в оптимальном режиме, поддерживая сохранность и целостность всех его систем. Интеграция функций организма обеспечивается сложной сетью сигнальных путей. Благодаря каскаду метаболических процессов реализуются эффекты внешних регуляторных сигналов различной природы на уровне специфических мишеней в цитоплазме или ядре, в результате чего в клетке развивается ответная реакция на внешний сигнал.

К наиболее просто организованным и эволюционно консервативным путям сигнальной трансдукции относится JAK/STAT-сигнальный путь (Janus Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription). Членами JAK/STAT-пути являются цитоплазматические тирозинкиназы семейства Janus – JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 и цито-

плазматические латентные транскрипционные факторы (ТФ) – STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6 у млекопитающих. Передача сигнала от первичных посредников к мишеням (промоторам генов) осуществляется без участия вторичных мессенджеров. JAK-киназы могут активировать не только STAT, но и другие сигнальные белки, при этом также и STAT-белки могут активироваться другими протеинкиназами. Вследствие этого осуществляется взаимодействие между различными сигнальными путями.

JAK/STAT-сигнальный путь является главным для реализации множественных эффектов цитокинов. Посредством JAK/STAT-пути регулируется дифференцировка, про- и противовоспалительная активность иммунных клеток (Т-клеток, гранулоцитов и макрофагов) [1, 2].

Вследствие нарушения JAK/STAT-сигнальной трансдукции развиваются различные заболевания (лейкемия, иммунодефицит, лимфомы, аутоиммунные, аллергические, нейродегенеративные

и др.). Гиперактивность JAK/STAT-пути наблюдается в опухолевых клетках [3]. Важным является и то, что существует связь между сигнальным путем JAK/STAT и “аутокринной петлей” ангиотензина II – ангиотензин II активирует JAK/STAT-путь [4]. Промотор гена ангиотензиногена служит мишенью для белков STAT; STAT5A, STAT6 активируются при ишемическом повреждении миокарда, STAT5A и STAT3 – при гипертрофии миокарда [5]. Поэтому активация TF STAT составляет первичные сигнальные события в патогенезе гипертрофии и ишемии миокарда. Установлено, что в атеросклеротических бляшках экспрессируется ген *JAK1*. В связи с этим полагают, что он может играть важную роль в атерогенезе [6].

JAK/STAT-путь представляет значительный интерес в контексте существующих гипотез о природе старения, в частности о роли иммуновоспалительных процессов и активных форм кислорода в разворачивании процессов старения. Однако в популяционно-генетическом и геронтологическом аспектах аллельное состояние генов JAK/STAT-сигнального пути практически не исследовано. В то же время, основываясь на роли белков этого пути, можно предположить, что полиморфное состояние аллелей их генов может вносить вклад в наследственную предрасположенность к многофакторным, в том числе возрастзависимым, заболеваниям, в варибельность продолжительности жизни (ПЖ) и долголетие человека.

В данном исследовании проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов генов *JAK1* (1p31.3, 32454C>T, rs310216), *JAK3* (19p13.11, 14385C>T, rs3212780), *STAT1* (2q32.2, 14228A>C, rs12693591), *STAT3* (17q21.2, 19006G>C, rs2293152) и *STAT5A* (17q11.2, 1985T>C, rs9889323) с возрастом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с требованиями биоэтики было проведено анкетирование 1683 жителей республики Башкортостан в возрасте от 21 до 109 лет, татар по этнической принадлежности, из них 759 мужчин и 924 женщины, в том числе 352 чел. пожилого, 601 чел. старческого возраста и 184 долгожителей. Вся выборка сформирована из лиц, физически сохранных по сердечно-сосудистой и нервной системе.

Выборку дифференцировали на отдельные возрастные группы согласно классификации, принятой на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии [7].

Образцы геномной ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови путем фенолхлороформной экстракции [8]. Генотипирование полиморфных участков генов JAK/STAT-сигналь-

ного пути проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и эндонуклеазы рестрикции подбирали с помощью электронной базы данных [www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/) и компьютерной программы DNASTar (табл. 1). Фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7%-ном полиакриламидном или 2%-ном агарозном гелях.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета программного обеспечения SPSS v. 21.0. Соответствие эмпирически полученного распределения частот генотипов теоретически ожидаемому оценено по уравнению Харди–Вайнберга с применением компьютерной программы Arlequin 3.0. Для определения изменений в частотах генотипов в различные возрастные периоды и построения модели зависимости частот генотипов от возраста был использован метод бинарного логистического регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной был задан “возраст”, в качестве бинарного предиктора – “наличие или отсутствия генотипа”. Возрастные интервалы определялись с использованием ROC-анализа. Поправка на множественность сравнений осуществлялась с помощью FDR-коэффициента (WinPepi v. 11.39).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые популяция этнических татар охарактеризована по распределению частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *JAK1* и *JAK3* (табл. 2).

Частоты генотипов *JAK1*\*C/\*C, *JAK1*\*C/\*T и *JAK1*\*T/\*T составили 53.1, 35.8 и 11.1%, аллелей *JAK1*\*C и *JAK1*\*T – 71.0 и 29.0% соответственно. Установлено отклонение эмпирически наблюдаемого распределения частот генотипов от теоретически ожидаемого в общей выборке исследуемых лиц ( $\chi^2 = 13.464$ ,  $p = 0.001$ ). Анализ данных с учетом возраста позволил обнаружить отклонение полученного в работе распределения частот генотипов от ожидаемого в группе пожилых лиц ( $\chi^2 = 7.808$ ,  $p = 0.02$ ), причем как в группе пожилых мужчин ( $\chi^2 = 5.855$ ,  $p = 0.04$ ), так и в группе пожилых женщин ( $\chi^2 = 7.042$ ,  $p = 0.02$ ). В группе лиц зрелого возраста прослеживается соответствие выявленного распределения частот генотипов равновесному распределению Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 2.283$ ,  $p = 0.338$ ) (табл. 2). При анализе распределений частот генотипов других полиморфных локусов, анализируемых в данной работе, соответствие равновесному распределению Харди–Вайнберга соблюдалось. В связи с этим отмеченные выше различия скорее всего обусловлены вероятным существованием генетических механизмов, приводящих к выживаемости

**Таблица 1.** Перечень генов, последовательности праймеров и номенклатура аллелей анализируемых ДНК-маркеров

Ген (ОМIM), хромосомная локализация	Полиморфизм	Праймеры, рестриктаза	Аллели (размер фрагментов, пн)
<i>JAK1</i> (147795) 1p31.3	32454C>T rs310216	F 5'-cac tcc tgg gct ttc tta g-3' R 5'-att gtt tat ttg gga gtt ttg-3' ( <i>StyI</i> )	*C (250) *T (123, 127)
<i>JAK3</i> (600173) 19p13.11	14385C>T rs3212780	F 5'-gat tgg gcc ggg gtc tcg-3' R 5'-agg ctc tga aag tgc tct g-3' ( <i>BshNI</i> )	*C (113, 31) *T (144)
<i>STAT1</i> (600555) 2q32.2	14228A>C rs12693591	F 5'-gat gcc atg ctc tgc cct cta-3' R 5'-tgc tgt ttt ccc tgc ctc tgg-3' ( <i>RsaI</i> )	*A (232) *C (152, 80)
<i>STAT3</i> (102582) 17q21.2	19006C>G rs2293152	F 5'-ggc ccc cat tcc cac atc-3' R 5'-gga gct ccc ctt cac aaa-3' ( <i>MspI</i> )	*C (119) *G (86, 33)
<i>STAT5A</i> (601511) 17q21.2	1985T>C rs9889323	F 5'-cag ggc tgt gcc gtg tt-3' R 5'-taa gga ctt ggg tag gaa taa-3' ( <i>HhaI</i> )	*T (249) *C (104, 145)

лиц с определенным генотипом в более поздних возрастных когортах.

В группе лиц пожилого возраста, недифференцированных по половой принадлежности, с помощью логистического регрессионного анализа было обнаружено, что у носителей генотипа *JAK1*\*C/\*T шансы достижения 80-летнего возраста повышены (69–80 лет,  $p = 0.031$ ,  $p_{FDR} = 0.077$ , OR = 1.070, CI: 1.006–1.135), а у носителей генотипа *JAK1*\*T/\*T – понижены (58–82 года,  $p = 0.014$ ,  $p_{FDR} = 0.065$ , OR = 0.958, CI: 0.927–0.991) (табл. 3). Основываясь на этих результатах, можно предположить, что полиморфный локус 32454C>T гена *JAK1* ассоциирован с достижением возраста старости у мужчин и женщин. После введения поправки на множественность сравнений данная ассоциация сохраняется на уровне тенденции и близка по значению к показателю 0.05.

Получены частоты генотипов *JAK3*\*T/\*T (7.4%), *JAK3*\*T/\*C (39.7%), *JAK3*\*C/\*C (52.9%) и аллелей *JAK3*\*T (27.3%), *JAK3*\*C (72.7%) в популяции татар. Наблюдаемое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 0.005$ ,  $p = 0.988$ ). Между группами мужчин и женщин различий в распределении частот генотипов не выявлено ( $\chi^2 = 3.056$ ,  $p = 0.217$ ).

Согласно результатам логистического регрессионного анализа данных, среди женщин наблюдается тренд к нарастанию частоты генотипа *JAK3*\*T/\*C в диапазоне 48–81 год ( $p = 0.046$ ,

$p_{FDR} = 0.077$ , OR = 1.024, CI: 1.0–1.048) (табл. 3). Можно предположить, что у женщин этот полиморфный локус ассоциирован с выживаемостью в пожилом и старческом возрасте, но не в возрасте после 80 лет.

Семейство янус-киназ (JAK) представлено четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 [9]. Функциональная роль этих белков заключается в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов. Они играют существенную роль в регуляции процессов дифференциации, пролиферации и апоптоза. Отличительной чертой семейства янус-киназ среди всех тирозинкиназ млекопитающих является существование тандема двух доменов: киназного (JH1) и псевдокиназного (JH2). Мутации в домене JH2 могут приводить к ингибированию или повышению каталитической функции янус-киназ в зависимости от конкретного расположения возникшей мутации. Например, у больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом мутация была идентифицирована в домене JH2 JAK3. Другая, не менее важная функция псевдокиназного домена, – формирование мест связывания для STAT-белков.

Янус-киназа 3 специфична для некоторых тканей, в отличие от JAK1 и JAK2, которые представлены в организме более широко. Ген *JAK3* конститутивно экспрессирован в натуральных киллерах и тимоцитах и индуцибельно – в Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках. JAK3 активируется цитокинами, рецепторы к которым имеют гамма-субъединицу ( $\gamma$ ): IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Помимо STAT-белков (STAT5A и

**Таблица 2.** Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов JAK/STAT-сигнального пути в общей группе исследуемых лиц

Генотип/Аллель	Частота ( $p \pm s_p$ , %)	$\chi^2$ ( $p$ )
<i>JAK1</i> (rs310216)		
*C/*C	53.13 $\pm$ 1.24	2.283 (0.338)*
*C/*T	35.77 $\pm$ 1.19	
*T/*T	11.1 $\pm$ 0.78	
*C	71.01 $\pm$ 0.79	
*T	28.99 $\pm$ 0.79	
<i>JAK3</i> (rs3212780)		
*T/*T	7.43 $\pm$ 0.69	0 (0.988)
*T/*C	39.69 $\pm$ 1.3	
*C/*C	52.88 $\pm$ 1.32	
*T	27.28 $\pm$ 0.83	
*C	72.72 $\pm$ 0.83	
<i>STAT1</i> (rs12693591)		
*C/*C	70.42 $\pm$ 1.23	0.035 (0.983)
*C/*A	25.11 $\pm$ 1.16	
*A/*A	4.47 $\pm$ 0.56	
*C	82.97 $\pm$ 0.71	
*A	17.03 $\pm$ 0.71	
<i>STAT3</i> (rs2293152)		
*C/*C	8.79 $\pm$ 0.79	0.230 (0.856)
*C/*G	49.65 $\pm$ 1.39	
*G/*G	41.56 $\pm$ 1.37	
*C	33.62 $\pm$ 0.93	
*G	66.38 $\pm$ 0.93	
<i>STAT5A</i> (rs9889323)		
*T/*T	61.76 $\pm$ 1.24	0.555 (0.897)
*T/*C	31.66 $\pm$ 1.19	
*C/*C	6.58 $\pm$ 0.63	
*T	77.59 $\pm$ 0.75	
*C	22.41 $\pm$ 0.75	

\* Приведены результаты соответствия эмпирически наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому в группе лиц зрелого возраста (разъяснения даны в тексте).

Примечание.  $p$  – частота генотипа/аллеля,  $s_p$  – ошибка частоты;  $\chi^2$  ( $p$ ) – критерий соответствия теоретически ожидаемому распределению частот генотипов по закону Харди–Вайнберга.

STAT5B) JAK3 фосфорилирует ключевую сигнальную молекулу для субстрат-1-инсулинового рецептора (insulin-receptor substrate-1, IRS-1), IRS-2, а также молекулы PI3K (phosphatidylinositide 3-kinases) и Akt (protein kinase B). IRS-1 отвечает за реакцию организма в ответ на поступление инсулина в кровь, активируется инсулином, в результате чего запускаются внутриклеточные процессы усвоения глюкозы. PI3K взаимодействуют с IRS, а Akt необходима для того, чтобы индуцировать транспорт глюкозы и является важной сигнальной молекулой в инсулин-зависимом

сигнальном пути. Следует отметить, что PI3K играет роль в клеточном росте, пролиферации, дифференциации, подвижности и выживаемости клеток, Akt – в метаболизме глюкозы, апоптозе, пролиферации и миграции клеток. PI3K и Akt активируют mTOR, запуская тем самым внутриклеточный PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь, важный в апоптозе. Кроме того, JAK3 является потенциальным модулятором CD40 (TNFRSF5)-сигналинга.

Ген JAK3 (*JAK3*, 23292 пн, 23 экзона) локализован в хромосоме 19 (19p13.11). В промоторной

**Таблица 3.** Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов JAK/STAT-сигнального пути с возрастом методом логистической регрессии

Генотип	Возрастной диапазон	AUC	<i>p</i>	<i>p</i> <sub>FDR</sub>	OR	CI <sub>OR</sub>	
Выборка, недифференцированная по полу							
<i>JAK1</i> *C/*T	69–80	0.560	0.031	0.077	1.070	1.006	1.135
<i>JAK1</i> *T/*T	58–82	0.420	0.014	0.065	0.958	0.927	0.991
<i>STAT5A</i> *T/*T	46–109	0.431	<0.0001	<0.001	0.979	0.970	0.989
Мужчины							
<i>STAT3</i> *C/*C	25–98	0.601	0.027	0.068	1.016	1.002	1.031
<i>STAT3</i> *G/*C	73–98	0.401	0.044	0.083	0.950	0.903	0.999
Женщины							
<i>JAK3</i> *T/*C	48–81	0.557	0.046	0.077	1.024	1.000	1.048
<i>STAT1</i> *C/*A	61–88	0.561	0.041	0.077	1.035	1.001	1.069
<i>STAT5A</i> *T/*C	46–82	0.602	<0.0001	<0.001	1.044	1.021	1.068
<i>STAT1</i> *C/*C	55–109	0.440	0.013	0.065	0.980	0.965	0.996

Примечание. AUC – area under ROC curve (площадь под ROC-кривой), *p* – уровень значимости, *p*<sub>FDR</sub> – уровень значимости после введения поправки на множественность сравнений, OR – показатель соотношения шансов наступления события, CI<sub>OR</sub> – доверительный интервал OR.

области гена *JAK3* есть сайты для связывания транскрипционных факторов STAT5B, Sp1, AP-1, ATF-2, MyoD. Согласно сведениям базы данных GeneCards, популяции народов мира характеризуются разнообразным спектром полиморфных локусов гена *JAK3* (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=JAK1&search=JAK1>). В то же время исследований, посвященных поиску ассоциаций аллельного состояния гена *JAK3* с заболеваниями, в том числе многофакторными и возраст-зависимыми, проводилось не много. Так, увеличение риска появления новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, находящихся на диализе, ассоциировано с полиморфными вариантами rs3212780, rs3213409 и rs3212752 гена *JAK3* [10]. В то же время в другом исследовании ассоциации этих полиморфных локусов гена *JAK3* с ССЗ у испанцев, больных ревматоидным артритом, найдены не были [11]. Также не обнаружена ассоциация с нуклеотидными заменами в промоторной части гена *JAK3* с раком легких у корейцев [12]. Итак, поскольку *JAK3* вовлечен в процесс воспаления, полиморфные локусы гена *JAK3* рассматривают как возможные маркеры сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний. Соответственно, *JAK3* интересен как потенциальный объект при воздействии иммуномодулирующих препаратов [11].

Ген янус-киназы экспрессируется в различных тканях и активируется множеством цитокинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, IL-6, интерферонами и др.). *JAK1* взаимодействует с гамма-субъединицей ( $\gamma$ c) рецепторов цитокинов, что необходимо для проведения сигналов через

рецепторы семейства интерлейкина 2 (IL-2R, IL-7R, IL-9R, IL-15R), интерлейкина 4 (IL-4R, IL-13R), семейства gp130 (IL-6R, IL-11R, LIF-R, OSM-R, CT-1R, CNTF-R), а также через рецепторы нейротрофина 1, лептина. Янус-киназа является ключевым участником сигнального пути интерферонов и членом семейства интерлейкина 10.

Ген *JAK1* локализован в хромосоме 1 (1p31.3, 133.282 тпн, 25 экзонов). В промоторной области гена находятся сайты узнавания для ТФ POU2F2 (Oct-2.1), Oct-B1, oct-B3, oct-B2, POU2F2, POU2F2C, POU2F1, POU2F1a, ZID, POU2F2B. В популяциях разных народов мира выявлены полиморфные локусы гена *JAK1* (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=JAK1&search=JAK1>). Функциональные особенности аллельных вариантов гена *JAK1* и их роль в формировании предрасположенности к заболеваниям, в ограничении продолжительности жизни изучены достаточно скудно. Так, соматические мутации в гене *JAK1* выявлены у больных с онкологическими заболеваниями (острая лимфобластическая лейкемия, острая миелоидная лейкемия, гепатоцелочная карцинома, рак молочной железы, рак легкого) [13]. Обнаружены ассоциации полиморфного локуса rs2780895 гена *JAK1* с бронхиальной астмой, локусов rs4244165 и rs17127024 – с последствиями инфекции вирусом гепатита В, локусов rs11208534, rs2780831, rs310196 – с геморрагической лихорадкой [14–16]. Для полиморфного локуса rs310216 была установлена ассоциация с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [17]. В популяционно-генетическом

аспекте полиморфизм гена *JAK1* практически не исследован.

В соответствии с полученными нами результатами можно предположить наличие отбора по выживаемости в пределах границы пожилого—старческого возрастных периодов по полиморфным маркерам rs310216 гена *JAK1* и rs3212780 гена *JAK3*. Для достижения старческого возраста в этнической группе татар положительным эффектом обладают генотипы *JAK3*\*T/\*C (только среди женщин) и *JAK1*\*C/\*T; генотип *JAK1*\*T/\*T позиционируется “генотип риска”, т.е. вероятность его обнаружения у лиц старческого возраста снижена.

В проведенном нами исследовании также впервые охарактеризовано распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *STAT1*, *STAT3* и *STAT5A* в популяции татар (табл. 2).

Частоты генотипов *STAT1*\*C/\*C, *STAT1*\*C/\*A и *STAT1*\*A/\*A составили соответственно 70.4, 25.1 и 4.5%, аллелей *STAT1*\*C и *STAT1*\*A — 83.0 и 17.0%. Эмпирическое распределение частот генотипов соответствует равновесному распределению Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 0.035$ ,  $p = 0.983$ ). Распределения частот генотипов и аллелей в выборках мужчин и женщин схожи ( $\chi^2 = 1.8099$ ,  $p = 0.725$ ).

Логистический регрессионный анализ (табл. 3) позволил выявить ассоциацию с возрастом генотипа *STAT1*\*C/\*A ( $p = 0.041$ ,  $p_{FDR} = 0.077$ , OR = 1.035, CI: 1.001–1.069) в диапазоне 61–88 лет и генотипа *STAT1*\*C/\*C ( $p = 0.013$ ,  $p_{FDR} = 0.065$ , OR = 0.980, CI: 0.965–0.996) в диапазоне 55–109 лет в выборке женщин. Введение поправки на множественность сравнений сместило уровень значимости  $p$  в пределы от 0.05 до 0.1. Опираясь на представленные результаты, можно предположить, что у женщин, носительниц генотипа *STAT1*\*C/\*A, повышены шансы дожития до весьма преклонного возраста (88 лет), а у носительниц генотипа *STAT1*\*C/\*C понижены шансы дожития до возраста долголетия.

В общей выборке частоты генотипов *STAT3*\*C/\*C, *STAT3*\*G/\*C и *STAT3*\*G/\*G составили 8.8, 49.6 и 41.6%, частоты аллелей *STAT3*\*C и *STAT3*\*G — 33.6 и 66.4%. Наблюдаемое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 0.230$ ,  $p = 0.856$ ). По распределению частот генотипов между группами мужчин и женщин прослеживаются различия на уровне тенденции ( $\chi^2 = 5.455$ ,  $p = 0.065$ ).

С помощью логистического регрессионного анализа выявлена ассоциация с возрастом генотипа *STAT3*\*C/\*C в диапазоне 25–98 лет ( $p = 0.027$ ,  $p_{FDR} = 0.069$ , OR = 1.016, CI: 1.002–1.031), а также генотипа *STAT3*\*G/\*C в диапазоне 73–98 лет ( $p = 0.044$ ,  $p_{FDR} = 0.083$ , OR = 0.950, CI: 0.903–

0.999) у мужчин (табл. 3). Очевидно, что при введении поправки на множественность сравнений уровень значимости  $p$  находится в пределах 0.05. Таким образом, можно полагать, что у мужчин с генотипом *STAT3*\*C/\*C шансы достичь преклонного возраста сравнительно выше, чем у носителей других генотипов. Более того, у носителей генотипа *STAT3*\*G/\*C, достигших старческого возраста, понижены шансы прожить более длинную жизнь.

В популяции татар генотипы *STAT5A*\*T/\*T, *STAT5A*\*T/\*C, *STAT5A*\*C/\*C обнаруживаются в 61.8, 31.6 и 6.6%, а аллели *STAT5A*\*T и *STAT5A*\*C — в 77.6 и 22.4% случаев соответственно (табл. 2). Наблюдаемое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 0.555$ ,  $p = 0.897$ ). Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей между группами мужчин и женщин не выявлено ( $\chi^2 = 1.409$ ,  $p = 0.777$ ).

Анализ материалов исследования с помощью методов построения ROC-кривой и логистической регрессии позволил обозначить возрастные диапазоны, в пределах которых прослеживалось изменение частоты генотипов в зависимости от возраста (табл. 3). В общей группе мужчин и женщин вероятность обнаружения генотипа *STAT5A*\*T/\*T снижается в возрастном диапазоне от 46 до 109 лет ( $p < 0.0001$ ,  $p_{FDR} < 0.001$ , OR = 0.979, CI: 0.970–0.989). Выявлена ассоциация с возрастом частоты генотипа *STAT5A*\*T/\*C в группе женщин на протяжении 46–82 лет ( $p < 0.0001$ ,  $p_{FDR} < 0.001$ , OR = 1.044, CI: 1.021–1.068) (табл. 3). Опираясь на полученные результаты, можно полагать, что шансы дожития до возраста долголетия понижены у носителей генотипа *STAT5A*\*T/\*T как у мужчин, так и у женщин; генотип *STAT5A*\*T/\*C ассоциирован с успешным достижением старческого возраста среди женщин.

Гены *STAT1*, *STAT3* и *STAT5A* кодируют сигнальные белки, относящиеся к семейству трансдукторов и активаторов транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription – STAT).

*STAT1* – транскрипционный фактор, опосредующий конститутивную транскрипцию многих генов [18]. Поэтому *STAT1* играет важную роль в сигнальной трансдукции значительного числа различных лигандов, в том числе интерферонов первого (IFN $\alpha$  и IFN $\beta$ ) и второго (IFN $\gamma$ ) типов, цитокинов IL-6, IL-22, TNF, IL-10, MAP-киназ, пептидных гормонов, липополисахаридов. Также он вовлечен в сигнальный апоптоза в ответ на повреждение ДНК. Под воздействием интерферонов *STAT1* оказывает влияние на экспрессию рецепторов клеточной гибели (FAS/FASL, TRAIL/TRAIL/R, DR5), индуцибельной синтазы оксида азота. Мишенями *STAT1* являются “апоптотические” и “ан-

тиапоптотические” гены, в частности ген *BCL2*, ген ингибитора циклинзависимой киназы *p21waf1*. *STAT1* может модулировать активность белка *p53*. В *TNFR1*-пути сигнальной трансдукции *STAT1* опосредует блокирование активации *NF-κB* [19]. Как ТФ, вовлеченный в *JAK/STAT* и другие пути сигнальной трансдукции, *STAT1* принимает участие во многих биологических процессах: индукции апоптоза, некроза, аутофагии, пролиферации клеток, ангиогенезе, миграции эндотелиальных клеток, в ответной реакции организма на вирусную инфекцию и микобактерии. Полагают, что *STAT1* функционирует и как опухолевый супрессор; нарушение функций *STAT1* может приводить к канцерогенезу [20].

Ген *STAT1* локализован в хромосоме 2 (2q32.2, 56603 пн, 25 экзонов). В промоторной области гена *STAT1* есть сайты связывания транскрипционных факторов *STAT5B*, *Max1*, *AP-1*, *IRF-1*, *S8*, *COMP1*, *FOXO1a*, *RSRFC4*, *c-Myc*. Экспрессия гена *STAT1* наблюдается в тканях взрослого организма, а также в эмбриональных и стволовых клетках. Полиморфные локусы *rs867637*, *rs3771300*, *rs2280235* этого гена ассоциированы с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [21]. Также выявлены ассоциации полиморфного локуса *rs3771300* гена *STAT1* с атопической сенсibilизацией [22] и агрессивным перидонтитом [23], что хотя и не указывает на связь с возраст-ассоциированными заболеваниями, но говорит о косвенном влиянии полиморфного состояния гена *STAT1* на процессы, закладывающие базу для развития патологических состояний, закономерно приводящих к ограничению ПЖ. Для полиморфного маркера *rs12693591* гена *STAT1* была показана ассоциация с параметрами внешнего дыхания при ХОБЛ [17].

В связи с изложенным выше можно полагать, что полиморфный локус *rs12693591* гена *STAT1* может вносить вклад в выживаемость человека при старении. В пользу этой точки зрения и свидетельствуют полученные нами результаты относительно ассоциации полиморфного локуса *14228A>C* гена *STAT1* с возрастом у женщин в популяции татар.

*STAT3* является основным сигнальным трансдуктором *gp130*-подобных рецепторов. Он активируется через фосфорилирование цитокинами семейства *IL-6*, такими как *IL-6*, *IL-11*, *LIF*, *CNTF*, онкостатином *M*, кардиотропином *I*, а также членами семейства *IL-10*, *EGF*, *PDGF*, *HGF*, *G-CSF*, лептином. *STAT3* может образовывать гомо- или гетеродимеры со *STAT1*. Этот ТФ вовлечен в сигнальные пути цитокинов и хемокинов, фактора роста нервов, лептина, *Notch*-сигналинг, сигнальный путь дифференциации *Th17*.

Поскольку *STAT3* в ответ на различные клеточные стимулы опосредует экспрессию большо-

го числа генов, он играет значительную роль во многих клеточных процессах (клеточный рост, дифференциация клеток радиальной глии и астроцитов, рецепторов глаза, апоптоз, терморегуляция, гомеостаз глюкозы, пищевое поведение, ответ на гормоны, лекарственные средства, этанол, острофазный ответ, взаимодействие организма с вирусами). Экспрессия *STAT3* определяет судьбу эмбриональных стволовых клеток. *STAT3* регулирует баланс глюкозы в организме с помощью ингибирования активности генов, ответственных за синтез глюкозы печенью [24]. Возрастание активности *STAT3* наблюдается при онкологических заболеваниях (например, глиобластоме, раке простаты), заболеваниях воспалительного характера (например, при болезни Крона, фиброзе легкого, остром поражении легкого). Также *STAT3* вносит вклад в патогенез астмы, псориаза, *ССЗ*, воспалительной болезни кишечника [25–29].

Ген *STAT3* (*STAT3*, 75172 пн, 24 экзона) локализован в хромосоме 17 (17q21.2), где фланкируется генами *STAT5A* и *PTRF*. В результате альтернативного сплайсинга транскрибируются две изоформы *STAT3* (770 аминокислотных остатка, 93 кДа и 715 аминокислотных остатка, 84 кДа).

В результате мутаций в гене *STAT3* организм не может вырабатывать *IL-21*, необходимый для развития клеток *Tfh* (*T-follicular helper*). В эксперименте, проведенном на мышах, было показано, что мутации в гене *STAT3* ведут к ожирению. Выявлены ассоциации полиморфных локусов *rs744166*, *rs12948909*, *rs744166* гена *STAT3* с болезнью Крона [30, 31]. Метаанализ исследований, посвященных поиску *snp*-маркеров риска возникновения рака по гену *STAT3*, показал ассоциацию с полиморфными вариантами *rs12949918* и *rs744166* [32]. Установлена ассоциация полиморфного локуса *rs2293152* гена *STAT3* с рядом аутоиммунных заболеваний [33].

Ген *STAT3* расценивают как ген-кандидат старения и долголетия [34]. Более того, в исследовании [35] ген *STAT3* ставится в ряд с таким общепризнанным геном долголетия, как *SIRT1*. Авторы предполагают, что *STAT3* играет важную роль в метаболическом гомеостазе (например, отвечает за развитие сахарного диабета) и контролирует продолжительность жизни (ПЖ) организма. Полиморфный локус *rs4796791* гена *STAT3* был включен в исследование 59 генов-кандидатов долголетия человека, для гомологов которых показано изменение уровня экспрессии при ограничении калорийности питания у мышей [36]; он показал ассоциацию с долголетием у американцев японского происхождения [37].

Принимая во внимание полученные нами результаты, можно полагать, что полиморфный локус *rs2293152* гена *STAT3* вносит вклад в вари-

бельность ПЖ мужчин, особенно в старческом возрасте и возрасте долголетия.

Согласно сведениям базы данных GeneCards, более 1000 генов являются мишенями для STAT5A (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STAT5A&search=STAT5A>). Этот ТФ регулирует экспрессию генов с GAS-мотивом [38]. В качестве ТФ STAT5A принимает участие в ответной реакции клетки на воздействие таких сигнальных молекул, как IL-2, IL-3, IL-7, GM-CSF, эритропоэтин, тромбопоэтин, различные гормоны роста (соматотропин, пролактин). Также STAT5A вовлечен в сигнальные пути тиреоидной пероксидазы, эритропоэтина, гормона роста, фактора роста из тромбоцитов, растворимой формы рецептора IL-22, IL-2, IL-3, IL-7, IL-10, регуляции пролиферации пероксисом через PPAR- $\alpha$ . Благодаря этому STAT5A принимает участие в разворачивании многих биологических процессов. В адипоцитах STAT5A взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами и играет, тем самым, важную роль в экспрессии генов адипоцитов. Накапливается все больше данных о том, что активация STAT5 может вносить вклад в развитие лейкемий и солидных опухолей [39, 40]. Результаты экспериментов на модельных объектах показали, что мыши с неактивными STAT5A- и STAT5B-белками имеют многочисленные нарушения и ограниченную ПЖ. Фенотип этих мышей подобен таковому у мышей с нокаутом гена рецептора гормона роста. Их размеры на 20–40% меньше, чем у контрольных животных, а уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1) понижен [41].

Ген STAT5A (*STAT5A*, 20 экзонов, 24397 пн) локализован в хромосоме 17 (17q11.2). Полиморфизм этого гена в популяциях народов мира остается мало изученным. Среди китайцев проведены исследования ассоциации полиморфных вариантов гена *STAT5* с некоторыми заболеваниями: полиморфные локусы rs2293157 и rs2272087 оказались значимыми, соответственно, для развития онкологии (лейкемии, глиобластоме) и астмы [42–44].

Согласно результатам проведенного нами исследования, полиморфный локус rs9889323 гена *STAT5A* может вносить вклад в варибельность ПЖ мужчин и женщин, “повышая” или “понижая” шансы выживания в пожилом и старческом возрасте.

Таким образом, установлена ассоциация полиморфных маркеров генов JAK/STAT-сигнального пути (*JAK1*, *JAK3*, *STAT1*, *STAT3* и *STAT5A*) со старением и долголетием в этнически однородной группе (татары, проживающие на территории Республики Башкортостан). Можно предположить, что у татар полиморфный локус rs310216 гена *JAK1* вносит вклад в выживаемость в старче-

ском возрасте у мужчин и женщин; полиморфные локусы генов *JAK3* (rs3212780), *STAT1* (rs12693591) и *STAT5A* (rs9889323) значимы для выживаемости женщин старческого возраста. С ограничением ПЖ после достижения старческого возраста ассоциирован полиморфный вариант rs9889323 гена *STAT5A* у мужчин и женщин и полиморфный вариант rs12693591 гена *STAT1* у женщин; полиморфный локус rs2293152 гена *STAT3* оказался значим для достижения долголетия среди мужчин.

Статья подготовлена по результатам исследований, проводимых в рамках Госзадания (№ госрегистрации АААА-А16-116020350032-1) и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-44-020735\_p\_поволжье\_a).

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП “Биомика” (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП “Агидель”) и УНУ “КОДИНК”.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer S.C., Levine R.L. Molecular pathways: Molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors // Clin. Cancer Res. 2014. V. 20. № 8. P. 2051–2059. doi 10.1158/1078-0432.CCR-13-0279
2. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 // Nat. Rev. Cancer. 2009. V. 9. № 11. P. 798–809. doi 10.1038/nrc2734
3. Митюшова Е.В., Аксенов Н.Д., Марахова И.И. Роль STAT5 в пролиферации культур клеток хронической лейкемии K562: анализ ингибирующего действия WH1–P131 // Цитология. 2010. Т. 52. № 2. С. 184–190.
4. El-Adawi H., Deng L., Tramontano A. et al. The functional role of the JAK-STAT pathway in post-infarction remodeling // Cardiovascular Res. 2003. V. 57. P. 129–138.
5. Mascareno E., Siddiqui M.A. The role of Jak/STAT signaling in heart tissue renin–angiotensin system // Mol. Cell Biochem. 2000. V. 212. P. 171–175.
6. Hiltunen M.O., Tuomisto T.T., Niemi M. et al. Changes in gene expression in atherosclerotic plaques analyzed using DNA array // Atherosclerosis. 2002. V. 165. P. 23–32. doi 10.1016/S0021-9150(02)00187-9
7. Хрисанфова Е.Н. Основы геронтологии (Антропологические аспекты). М.: Владос, 1999. 151 с.
8. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in Molecular Biology / Ed. Walker J.M. N.Y.: Haman Press, 1984. P. 31–34.
9. Xu M., Tchkonja T., Kirkland J.L. Perspective: Targeting the JAK/STAT pathway to fight age-related dysfunction // Pharmacol. Res. 2016. V. 111. P. 152–154.
10. Sperati C.J., Parekh R.S., Berthier-Schaad Y. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in JAK3, STAT4, and STAT6 with new cardiovascular events in incident dialysis patients // Amer. J. Kidney Dis. 2009. V. 53. № 5. P. 845–855.

11. *García-Bermúdez M., López-Mejías R., Genre F. et al.* Lack of association between *JAK3* gene polymorphisms and cardiovascular disease in Spanish patients with rheumatoid arthritis // *BioMed Res. Internat.* 2015. V. 2015. 11 p.
12. *Yoo W., Jung H.Y., Lim S. et al.* An association study of polymorphisms in *JAK3* gene with lung cancer in the Korean population // *Cancer Res. Treatment: Official J. Korean Cancer Assoc.* 2011. V. 43. № 2. P. 108.
13. *Chen Y., Lan Q., Zheng T. et al.* Polymorphisms in JAK/STAT signaling pathway genes and risk of non-Hodgkin lymphoma // *Leukemia Res.* 2013. V. 37. № 9. P. 1120–1124.
14. *Hsieh Y.Y., Chang C.C., Hsu C.M. et al.* JAK-1 rs2780895 C-related genotype and allele but not JAK-1 rs10789166, rs4916008, rs2780885, rs17127114, and rs3806277 are associated with higher susceptibility to asthma // *Genet. Testing Mol. Biomark.* 2011. V. 15. № 12. P. 841–847. doi 10.1089/gtmb.2011.0002
15. *Chen K., Min H., Wu X. et al.* *JAK1* gene polymorphisms are associated with the outcomes of hepatitis B virus infection, but not with  $\alpha$  interferon therapy response in a Han Chinese population // *Genet. Testing Mol. Biomark.* 2012. V. 16. №. 10 P. 1206–1210. doi 10.1089/gtmb.2012.0141
16. *Silva L.K., Blanton R.E., Parrado A.R. et al.* Dengue hemorrhagic fever is associated with polymorphisms in *JAK1* // *Europ. J. Human Genet.* 2010. V. 18. № 11. P. 1221. doi 10.1038/ejhg.2010.98
17. *Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V. et al.* Inflammatory and immune response genes polymorphisms are associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in tatars population from Russia // *Biochem. Genet.* 2016. V. 54. № 4. P. 388–412.
18. *Chatterjee-Kishore M., Wright K.L., Ting J.P.Y. et al.* How Stat1 mediates constitutive gene expression: A complex of un phosphorylated Stat1 and IRF1 supports transcription of the LMP2 gene // *EMBO J.* 2000. V. 19. P. 4111–4122. doi 10.1093/emboj/19.15.4111
19. *Wang Y., Wu T.R., Cai S. et al.* STAT1 as a component of tumor necrosis factor alpha receptor 1-TRADD signaling complex to inhibit NF-kB activation // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. P. 4505–4512.
20. *Bournazou E., Bromberg J.* Targeting the tumor microenvironment: JAK-STAT3 signaling // *Jak-Stat.* 2013. V. 2. № 2. P. e23828.
21. *Zhu Z.Z., Di J.Z., Gu W.Y. et al.* Association of genetic polymorphisms in STAT1 gene with increased risk of hepatocellular carcinoma // *Oncology.* 2010. V. 78. № 5–6. P. 382–388.
22. *Pinto L.A., Steudemann L., Depner M. et al.* *STAT1* gene variations, IgE regulation and atopy // *Allergy.* 2007. V. 62. P. 1456–1461. doi 10.1111/j.1398-9995.2007.01479.x
23. *Saraiva A.M., Silva J.D.F.C., e Silva M.R.M.A. et al.* Transcription factor *STAT1* gene polymorphism is associated with the development of severe forms of periodontal disease // *Inflammat. Res.* 2013. V. 62. № 6. P. 551–554.
24. *Jamshidi Y., Kyriakou T., Gooljar S.B. et al.* Common STAT3 variants are not associated with obesity or insulin resistance in female twins // *Obesity (Silver Spring).* 2007. V. 15. P. 1634–1639.
25. *Sherry M.M., Reeves A., Wu J.K., Cochran B.H.* STAT3 is required for proliferation and maintenance of multipotency in glioblastoma stem cells // *Stem Cells.* 2009. V. 27. № 10. P. 2383–2392.
26. *Anderson C.A., Massey D.C., Barrett J.C. et al.* Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship // *Gastroenterology.* 2009. V. 136. P. 523–539.
27. *Karantanos T., Evans C.P., Tombal B. et al.* Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level // *Europ. Urol.* 2015. V. 67. № 3. P. 470–479.
28. *Bollrath J., Greten F.R.* IKK/NF-kappaB and STAT3 pathways: central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis // *EMBO Rep.* 2009. V. 10. P. 1314–1319.
29. *Fletcher S., Drewry J.A., Shahani V.M. et al.* Molecular disruption of oncogenic signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) protein // *Biochem. Cell Biol.* 2009. V. 87. P. 825–833.
30. *Zhang J., Wu J., Peng X. et al.* Associations between *STAT3* rs744166 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 10. P. e109625.
31. *Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L. et al.* Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. P. 955–962.
32. *Yan R., Lin F., Hu C., Tong S.* Association between *STAT3* polymorphisms and cancer risk: A meta-analysis // *Mol. Genet. Genom.* 2015. V. 290. № 6. P. 2261–2270. doi 10.1007/s00438-015-1074-y
33. *Xiao L., Muhali F.S., Cai T.T. et al.* Association of single-nucleotide polymorphisms in the *STAT3* gene with autoimmune thyroid disease in Chinese individuals // *Function. Integrat. Genom.* 2013. V. 13. № 4. P. 455–461.
34. *Walston J.D., Matteini A.M., Nievergelt C. et al.* Inflammation and stress-related candidate genes, plasma interleukin-6 levels, and longevity in older adults // *Exptl Gerontol.* 2009. V. 44. P. 350–355. doi 10.1016/j.exger.2009.02.004
35. *Nie Y., Erion D.M., Yuan Z. et al.* STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1 // *Nature Cell Biol.* 2009. V. 11. № 4. P. 492.
36. *Estep III P.W., Warner J.B., Bulyk M.L.* Short-term calorie restriction in male mice feminizes gene expression and alters key regulators of conserved aging regulatory pathways // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 4. P. e5242. doi 10.1371/journal.pone.0005242
37. *Donlon T.A., Morris B.J., Chen R. et al.* Analysis of polymorphisms in 58 potential candidate genes for association with human longevity // *J. Gerontol. Ser. A.* 2017. P. glx247 (P. 1–7).
38. *Basham B., Sathe M., Grein J. et al.* *In vivo* identification of novel STAT5 target genes // *Nucl. Acids Res.* 2008. V. 36. P. 3802–3818.
39. *Buchert M., Burns C.J., Ernst M.* Targeting JAK kinase in solid tumors: Emerging opportunities and challenges // *Oncogene.* 2016. V. 35. № 8. P. 939. doi 10.1038/onc.2015.150

40. *Wingelhofer B., Maurer B., Heyes E.C. et al.* Pharmacologic inhibition of STAT5 in acute myeloid leukemia // *Leukemia*. 2018. P. 1. doi 10.1038/s41375-017-0005-9
41. *Teglund S., McKay C., Schuetz E. et al.* Stat5a and Stat5b proteins have essential and nonessential, or redundant, roles in cytokine responses // *Cell*. 1998. V. 93. P. 841–850.
42. *Zhong Y., Wu J., Chen B. et al.* Investigation and analysis of single nucleotide polymorphisms in Janus kinase/signal transducer and activator of transcription genes with leukemia // *Leukemia & Lymphoma*. 2012. V. 53. № 6. P. 1216–1221. doi 10.3109/10428194.2011.645212
43. *Liu Y.L., Liu P.F., Liu H.E. et al.* Association between STAT5 polymorphisms and glioblastoma risk in Han Chinese population // *Pathol. Res. and Practice*. 2014. V. 210. № 9. P. 582–585. doi 10.1016/j.prp.2014.04.019
44. *Do J., Feng Q.Z., Zuo Y. et al.* Study on the correlation between the rs2272087 and rs6503694 polymorphism of signal transducer and activators of transcription 5 gene and asthma // *J. Xinxiang Med. College*. 2011. V. 6. P. 010.

## Association Analysis of Polymorphic Variants in JAK/STAT Signal Pathway Genes with Aging and Longevity

V. V. Erdman<sup>a,\*</sup>, T. R. Nasibullin<sup>a</sup>, I. A. Tuktarova<sup>a</sup>, R. Sh. Somova<sup>a</sup>, and O. E. Mustafina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

<sup>\*</sup>*e-mail: danivera@mail.ru*

In aim to search the association of aging and longevity with polymorphic loci in JAK/STAT signal pathway genes among ethnic Tatars we analyzed genotype frequencies age dynamics of *JAK1* (32454C>T, rs310216), *JAK3* (14385C>T, rs3212780), *STAT1* (14228A>C, rs12693591), *STAT3* (19006G>C, rs2293152) and *STAT5A* (1985T>C, rs9889323) genes. We found the association of these polymorphic loci with age using the logistic regression analysis. In general group the probability of *JAK1*\*C/\*T genotype detection was higher among aged persons (69–80 years old,  $p = 0.031$ , OR = 1.070); chance to reach the old ages was lower among *JAK1*\*T/\*T (58–82 years old,  $p = 0.014$ , OR = 0.958) and *STAT5A*\*T/\*T (46–109 years old,  $p < 0.001$ , OR = 0.979) genotype carriers. The probability of attain longevity was higher among men with *STAT3*\*C/\*C genotype (25–98 years old,  $p = 0.027$ , OR = 1.016) and was lower among those with *STAT3*\*G/\*C genotype (73–98 years old,  $p = 0.044$ , OR = 0.950). In group of women the chance to reach the 80 years old and over was higher among carriers of *JAK3*\*T/\*C (48–81 years old,  $p = 0.046$ , OR = 1.024), *STAT1*\*C/\*A (61–88 years old,  $p = 0.041$ , OR = 1.035) and *STAT5A*\*T/\*C (46–82 years old,  $p < 0.0001$ , OR = 1.044) genotypes. Among elder women with *STAT1*\*C/\*C genotype the probability of attain longevity was lower (55–109 years old,  $p = 0.013$ , OR = 0.980).

**Keywords:** human longevity, aging, lifespan, JAK/STAT signal pathway, gene polymorphism, association analysis.