

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИКЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Хальчицкий С.Е.¹, Согоян М.В.¹, Ли А.О.¹, Кожевников А.Н.¹, Виссарионов С.В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Пушкин, e-mail: s_khalchitski@mail.ru

В обзорно-дискуссионной статье рассматриваются проблемы классификации форм ювенильных артритов с учетом клинических показателей и современных методов и результатов молекулярно-генетического анализа. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) крайне гетерогенен по этиологии и клиническим проявлениям. Основная проблема его классификации состоит в том, что по настоящее время не вполне понятны и известны биологические основы заболевания, поэтому современная классификация имеет весьма произвольные формы. Большинство подтипов ювенильного артрита проявляют клиническое и генетическое сходство с артритами у взрослых. Тем не менее, детские и взрослые ревматологи исторически рассматривали классификацию заболевания по отдельности, это привело к тому, что номенклатура ювенильного идиопатического артрита не имеет терминологического совпадения с артритом у взрослых. Накопление клинических, генетических и иных данных выявляет критические ограничения предыдущих стратегий и требует нового подхода в определении биологических категорий ЮИА. В статье обсуждаются современные данные о выявленных биологических подгруппах артрита у детей, сопоставляются формы, которые являются сходными с артритами у взрослых, рассматриваются интегративные стратегии для выявления дискретных сущностей артрита в любом возрасте.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, классификация, этиология, молекулярно-генетические исследования.

MODERN UNDERSTANDING OF THE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS GENETICS

Khalchitsky S.E.¹, Sogoyan M.V.¹, Li A.O.¹, Kozhevnikov A.N.¹, Vissarionov S.V.¹

¹FSBI «H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery» of Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Pushkin, e-mail: s_khalchitski@mail.ru

The review and discussion article consider the problems of classifying forms of juvenile arthritis, taking into account clinical indicators and modern methods and results of molecular genetic analysis. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is extremely heterogeneous in etiology and clinical manifestations. The main problem of its classification is that the biological basis of the disease is not yet fully understood and known, so the modern classification has very arbitrary forms. Most juvenile arthritis subtypes show clinical and genetic similarities to adult arthritis. However, pediatric and adult rheumatologists have historically treated the classification of the disease separately, which has led to the fact that the nomenclature of juvenile idiopathic arthritis does not have terminological overlap with arthritis in adults. The accumulation of clinical, genetic and other data reveals the critical limitations of previous strategies and requires a new approach in defining the biological categories of JIA. This article discusses current data on the identified biological subgroups of arthritis in children, compares forms that are similar to arthritis in adults, and considers integrative strategies for identifying discrete entities of arthritis at any age.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, classification, etiology, molecular genetic studies.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – распространенный тип хронического ревматоидного заболевания, поражающего детей в возрасте до 16 лет и являющегося одной из важных причин ранней инвалидизации [1]. Эпидемиологические исследования показали, что уровень заболеваемости ЮИА колеблется от 1,6 до 23 на 100 000 детей в год, а распространенность ЮИА составляет 3,8–400 на 100 000 детей в Европе. Девочки имеют более высокий уровень заболеваемости, чем мальчики (10,0 на 100 000 по сравнению с 5,7 на 100 000) [1–3]. Негативное воздействие ЮИА на физическое и психическое развитие детей

наносит серьезный ущерб качеству жизни больных детей, вызывая боли в суставах, физическую инвалидность, беспокойство и депрессию [4–7]. Патогенетических средств от ЮИА пока нет. Тем не менее, ЮИА требует интенсивного лечения, чтобы контролировать его развитие и симптоматику. Для этого тяжелого заболевания с до сих пор неясной этиологией важно понять лежащие в его основе молекулярные механизмы, определяемые в настоящее время с помощью новых высокотехнологичных подходов, в первую очередь, благодаря развитию высокопроизводительных омикс-технологий.

Целями данной работы явились рассмотрение основных трудностей и проблем классификации ЮИА с учетом неясной этиологии данного заболевания, эволюции классификации ЮИА путем сравнения с классификацией артритов у взрослых, поиск решения проблем этиологии и классификации с помощью современных методов молекулярной генетики.

Материалом данного обзорного и дискуссионного исследования явились публикации отечественных и зарубежных авторов по теме классификации артритов у детей и взрослых в свете клинических данных и современных результатов молекулярно-генетических исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

ЮИА является группой заболеваний, весьма разнородных по этиологии и клинической картине. В настоящее время он подразделяется на семь подтипов в соответствии с Рабочей группой по педиатрии Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR) [8], включая системный артрит, олигоартрит, RF-отрицательный полиартрит, RF-положительный полиартрит, псориатический артрит, энтезит-ассоциированный артрит и недифференцированный артрит [9]. Олигоартрит является самой распространенной категорией ЮИА, на которую приходится 50–60% всех случаев; частоты других подтипов: полиартрит – 30–35%, системный ЮИА – 10–20%, псориатический артрит – 2–15%, энтезит-ассоциированный артрит – 1–7% [10]. По прошествии 25 лет с момента клинического применения классификации ILAR на сегодняшний день стало понятно, что некоторые подтипы ЮИА весьма гетерогенны, например RF-отрицательный полиартрит и псориатические субтипы [10]. Неоднозначность классификации некоторых пациентов также была проблемой. В настоящее время предпринимаются клинические усилия по пересмотру классификации ILAR [11].

Подтипы ILAR представляют собой незавершенную работу, и их недостатки в настоящее время широко признаны. К ним относятся сложные и часто противоречивые критерии включения и исключения; смена подтипов у пациентов, отслеживаемых с течением времени; и растущее количество доказательств того, что границы ILAR не отражают биологию

основного заболевания. По сути, возрастное ограничение на возрасте 16 лет определено без какой-либо патофизиологической или эпидемиологической основы и представляет собой зияющий номенклатурный разрыв, который разделяет педиатрическую и взрослую ревматологию [12]. Поскольку количество новых методов лечения сейчас превышает доступность пациентов для клинических исследований, сейчас, как никогда, важно определить биологические подгруппы в рамках детского артрита, чтобы выявить пациентов, которые получают пользу от таргетного воздействия на конкретный механизм заболевания, учитывая результаты, полученные у пациентов с артритом в разных странах мира. Возрастные рамки не должны применяться из-за неточности номенклатуры по всему возрастному диапазону.

Сейчас задача состоит в том, чтобы более точно определить характеристики подгрупп пациентов. В недавних попытках решения этой сложной проблемы использовались клинические биомаркеры и биомаркеры крови, морфологические характеристики и обоснованные мнения экспертов [13]. Тем не менее, такие исследования ограничены педиатрическими пациентами и сталкиваются с дополнительной проблемой, заключающейся в том, что отдельные процессы могут давать конвергентные клинические фенотипы. Например, серонегативный и серопозитивный ревматоидный артрит (РА) взрослых обнаруживает значительное клиническое совпадение, несмотря на фундаментальные различия в роли аутоантител, комплемента и синовиальных Т-клеток [14]. Фенотипическая конвергенция аналогичным образом проиллюстрирована на животных моделях артрита, в которых сходные клинические признаки могут проявляться совершенно разными путями. Таким образом, хотя фенотипирование пациента важно для определения подгруппы и действительно потребуется для клинической практики, дополнительные подходы остаются необходимыми. Одним из таких подходов являются генетические исследования. Эволюция классификации ЮИА и ревматоидного артрита взрослых представлена в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1

Классификация ювенильных артритов

Американская коллегия ревматологов (ACR), 1977	Европейская лига против ревматизма (EULAR), 1977	Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR), 1997
Ювенильный ревматоидный артрит	Ювенильный хронический артрит:	Ювенильный идиопатический артрит:
Системный	Системный	Системный
Полиартрикулярный		Полиартрикулярный (РФ-)

Олиго-(пауци-)артрикулярный	Полиартрикулярный Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	Полиартрикулярный (РФ+)
	Олиго-(пауци-)артрикулярный	Олигоартрикулярный Персистирующий Прогрессирующий
	Ювенильный псориатический артрит	Псориатический артрит
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Артрит, ассоциированный с энтезитом Недифференцированный артрит

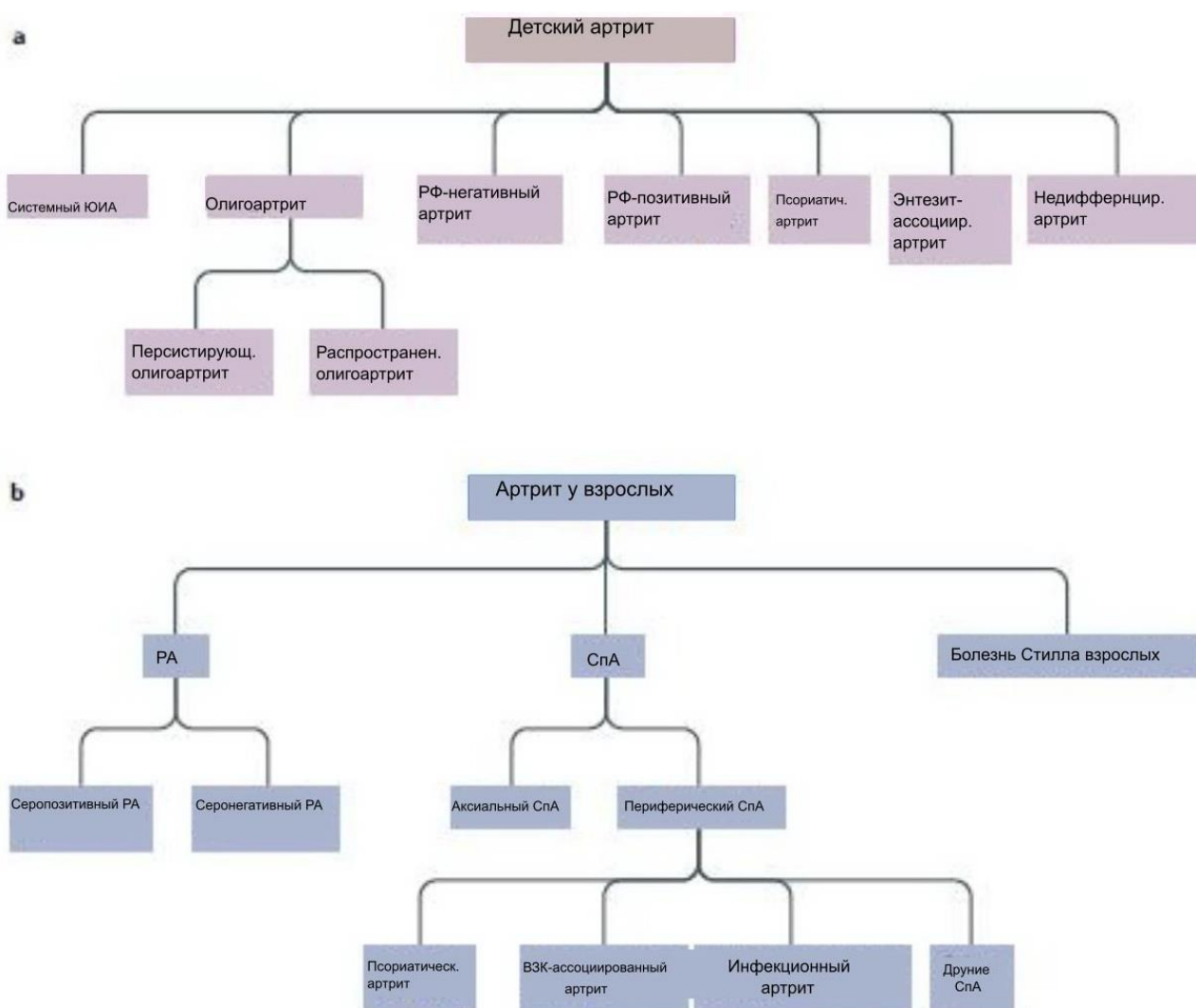


Рис. 1. Современная классификация артритов у детей и взрослых. а) Основные диагностические категории воспалительного артрита, начинающегося в детском возрасте (до шестнадцатилетнего возраста), согласно номенклатуре Международной лиги ассоциаций ревматологов; б) Основные диагностические категории воспалительного артрита, начинающегося во взрослом возрасте (16 лет и старше). РФ – ревматоидный

фактор; РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартрит; ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

При учете неясной этиологии ЮИА и неоднозначности его классификации идентификация моногенных форм ЮИА позволила получить значительные знания о некоторых важнейших молекулярных механизмах (табл. 2).

Таблица 2

Гены, коррелирующие с моногенными формами ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)

Гены	Причинные мутации (PMID)	Связанный подтип ЮИА	Функциональное доказательство (PMID)	Механизм
LRBA		Олигоартрит	Генотип LRBA -/- у мышей продуцирует высокие уровни сывороточного и секреторного IgA (28652580)	Дефекты периферической толерантности
NFIL3	p.M1701 (30552177)	Системный ЮИА	Мутации NFIL3 вызывают повышение уровня IL-1 β (30552177)	Сенсибилизация при артрите. Перепрограммирование иммунной системы на сверхэкспрессию IL-1
LACC1	p.Cys284Arg(27881174) p.Phe254Val (27881174) rs3816311 (27098602) p.Arg414Ter (2917096) p.Phe330del (2917096) p.Cys43Tyrfs*6 (30872671)	Системный ЮИА	Уровень TNF был повышен у мышей с генотипом LACC -/- Транскрипты и белок LACC1 имели повышенный уровень под воздействием LPS и других TLR-лигандов в макрофагах и дендритных клетках (30510070)	Регулирование процесса воспаления
UNCD13	c.117 + 143A>G (29409136) 753+3[G>A] (18240215) 1579[C>T] R527W (18240215)	Системный ЮИА	Munc13-4 имел высокую экспрессию в дифференцированных человеческих NK-клетках и эффекторных CD8+ Т-лимфоцитах. Уровни экспрессии Munc13-4 избирательно повышались при дифференцировке цитотоксических	Нарушение связывания фактора транскрипции

		лимфоцитов (24842371)	
--	--	--------------------------	--

В последние годы многочисленные локусы восприимчивости были идентифицированы с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) аутоиммунных заболеваний. С применением молекулярно-генетических и геномных технологий в исследованиях ЮИА в семьях ЮИА были идентифицированы некоторые патологические генетические варианты [15]. Хотя некоторые факторы риска расположены в кодирующих областях генов, влияющих на структуру белка и приводящих к заметной клинической значимости, существенно большее количество факторов риска связано с некодирующими областями, содержащими регуляторные элементы, которые могут влиять на структуру хроматина или связывание некодирующей РНК, и, соответственно, влияют на экспрессию генов тканеспецифичным или иным образом [16]. Исследования функциональных генов в этих локусах значительно расширили наши знания о патогенезе, лежащем в основе этого сложного заболевания.

Среди идентифицированных генетических локусов ЮИА локус лейкоцитарного антигена человека (HLA) оказывает сильнейшее влияние на генетическую предрасположенность к ЮИА, поскольку он играет важную роль в аутоиммунной деструкции [17]. Гены HLA локализованы в области Chr6 p21.3, включая гены классов HLA I и HLA II. Антигены, представленные молекулами HLA класса I, имеют внутриклеточное происхождение, тогда как антигены, представленные молекулами HLA класса II, происходят из внеклеточных белков. Белки HLA на сегодняшний день являются наиболее полиморфными продуктами, кодируемыми геномом человека (табл. 3). Множественные вариации их аминокислотного состава были обусловлены эволюционным преимуществом гетерозиготности, что позволяет представлять многочисленные антигены от возникающих патогенов, несмотря на повышенный риск многих полигенных заболеваний [17].

Таблица 3

HLA-аллели, ассоциированные с различными подтипами ЮИА

Подтип ЮИА	Аллели риска	Протективные аллели
Олигоартрит и полиартрит	A2, DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11	DRB1*04, DRB1*07, DRB1*15:01
РФ-негативный артрит	DRB1*13, DPB1*02, DPB1*03, DQB1*04	
РФ-позитивный артрит	DRB1*04:01, DRB1*04:05	
Системный ЮИА	HLA-DRB*11	
Энтезит-ассоциированный артрит	B*27:04, B*27:05	

На сегодняшний день проведено множество исследований для проверки связи между ЮИА и функциональными генами-кандидатами с известными биологическими функциями или ассоциациями с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит у взрослых (РА) и диабет 1-го типа (СД1). Кроме того, ряд ассоциированных с ЮИА локусов, не относящихся к HLA, был идентифицирован с помощью метода полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Большинство этих локусов расположены в некодирующих областях, примерно половина из них перекрывается с локусами ревматоидного артрита у взрослых [18].

Сейчас идентифицированы 23 локуса ЮИА, несущих 33 гена, за пределами области HLA, имеющие общегеномное значение. Для систематического изучения потенциальных плейотропных эффектов генов, связанных с различными аутоиммунными заболеваниями, был проведен метаанализ GWAS в 10 различных группах детей с аутоиммунными заболеваниями [19]. SNP в 7 локусах ADGRL2, PTPN22, TENM3, ANKRD55, IL2RA, IL21 и ANKRD30A – были идентифицированы в связи как с ЮИА, так и с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как общий переменный иммунодефицит, аутоиммунный тиреоидит, анкилозирующий спондилит, целиакия, язвенный колит, болезнь Крона и системная красная волчанка, хотя некоторые локусы имеют противоположное направление действия [20]. Гены в локусах ЮИА GWAS обогащены сигнальными путями, играющими ключевую роль как при врожденных иммунных ответах, так и в адаптивном иммунитете, демонстрируя взаимодействия друг с другом.

Хорошо известно, что только около 2% последовательностей в геноме человека кодирует белки [20]. Какую же роль играют остальные 98% некодирующих регионов? Исследования различных участков генома представили доказательства того, что некодирующие последовательности действительно могут транскрибироваться в функциональные молекулы РНК или связывать факторы транскрипции для тонкой настройки транскрипции генов как в нормальных физиологических, так и в патологических процессах [21, 22]. В эпоху GWAS исследователи обнаружили, что подавляющее большинство SNP, ассоциированных с заболеваниями, были сопоставлены с некодирующими областями генома человека, включая интронные и межгенные области [23].

Ellis et al. в полногеномном анализе идентифицировали дифференциальное метилирование ДНК промоторных областей в Т-клетках периферической крови пациентов с ЮИА, ранее не получавших метотрексат, по сравнению со здоровым контролем. Было обнаружено, что снижение метилирования в IL32 гене было связано с ЮИА [24]. Ai et al. собрали фибробластоподобные синовиоциты (FLS) у 4 пациентов с ранним РА и 3 пациентов с ЮИА и использовали ранее описанные 11 случаев длительного РА и 11 случаев остеоартрита

в качестве контроля для изучения метилома ДНК. Исследование показало, что ранний РА и ЮИА объединяются с давним РА, но отличаются от остеоартрита. ЮИА отделился от группы длительного РА и сформировал подмножество в супергруппе РА. Эти данные свидетельствуют о том, что воспалительные повреждения при ЮИА и РА могут быть вызваны аномальным метилированием, а уровни метилирования связаны с типами и стадиями заболевания [25].

Гистоновые деацетилазы (HDAC) представляют собой «стиратели» ацетилирования, которые могут деацетилировать как гистоновые, так и негистоновые белки. HDAC участвуют в клеточной передаче сигналов, эпигенетической регуляции и играют важную роль в регуляции функции Teff-клеток и Treg-клеток [26]. Помимо вышеупомянутых молекул HLA II, связанных с системным ЮИА, исследования показали эпигенетические эффекты HDAC9 в регуляции критических врожденных иммунных процессов посредством деацетилирования гистоновых белков [27, 28]. Ингибиторы HDAC (HDACi), которые широко исследуются в качестве препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний, в настоящее время исследуются при ЮИА [29, 30], что повышает вероятность того, что HDACi представляют собой возможные таргетные терапевтические стратегии при ЮИА.

В генетической лаборатории Национального медицинского исследовательского центра детской ортопедии и травматологической хирургии им. Г.И. Турнера также ведется работа по поиску генетических маркеров этиологии и патогенеза ЮИА. Был исследован ряд полиморфизмов гена интерлейкина 6, генов апоптоза FasL и TRAIL [31, 32].

Выявлены достоверные различия в распределении генотипов между пациентами с ЮИА и контрольной группой в российской популяции (Санкт-Петербург). Это указывает на то, что данные полиморфизмы могут в определенной степени служить диагностическими маркерами при изучении патогенеза ЮИА в европейской популяции Российской Федерации. В настоящее время нами продолжаются исследования других провоспалительных цитокинов, а также других возможных генетических, фармакогенетических и эпигенетических маркеров этиопатогенеза ЮИА. В частности, исследуются гены, связанные с апоптозом, и гены фолатного цикла. По нашему мнению, основные рекомендации для будущих исследований ЮИА лежат также в плоскости эпигенетических модификаций воспалительных процессов, которые приводят к запуску аутоиммунного переключения у больных ЮИА и людей, находящихся в группе риска.

Заключение

Таким образом, ЮИА – это группа заболеваний, весьма разнородных по этиологии и клинической картине. Исследования мультиомики вносят значительный вклад в понимание генетической основы и молекулярного механизма патогенеза ЮИА. Подобно другим

сложным заболеваниями человека, лишь небольшая часть семейных случаев ЮИА может быть связана с мутациями одного гена. В большинстве спорадических случаев ЮИА развитие болезни определяется генетическими, эпигенетическими элементами и факторами окружающей среды. Хотя ЮИА был разделен на 7 подтипов, между подтипами наблюдается фенотипическое перекрытие, что свидетельствует об общей генетической и эпигенетической основе. Помимо генетических компонентов, эпигенетические модификации также вносят вклад в патогенез и развитие ЮИА. Общие и различные эпигенетические регуляции между подтипами ЮИА еще мало понятны, а взаимодействие между генетическими и эпигенетическими механизмами требует дальнейшего изучения. ЮИА и РА у взрослых также имеют ряд сходств и различий в этиологии и патогенезе. В первую очередь, различия происходят оттого, что патологический процесс практически любого заболевания имеет свои возрастные особенности. Не являются исключением и различные виды артритов. Тем не менее, ряд сходных черт в этиологии и патогенезе имеется у целого ряда артритов независимо от возраста, в частности при наличии ревматоидного фактора. Интегративный анализ генетических, эпигенетических и транскриптомных данных необходим для выяснения полной картины молекулярных механизмов, лежащих в основе подтипов ЮИА и РА, их этиологической основы и для классификации случаев ЮИА и РА по молекулярным маркерам, а также для дальнейшего облегчения разработки лекарств и их репозиционирования.

Список литературы

1. Кожевников А.Н., Поздеева Н.А., Конев М.А., Селизов В.В., Прокопович Е.В., Никитин М.С., Москаленко А.В., Афоничев К.А. Ювенильный артрит: клинико-инструментальная картина и дифференциальная диагностика // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2014. Т. 2. № 4. С. 66-73. DOI: 10.17816/PTORS2466-73.
2. Prakken B., Albani S., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011. Vol. 377. no. 9783. P. 2138–2149. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4.
3. Shiff N.J., Oen K., Kroeker K., Lix L.M. Trends in population-based incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Manitoba, Canada. *Arthritis Care and Research*. 2019. Vol.71. no 3. P. 413–418. DOI: 10.1002/acr.23606.
4. Kip M.M.A., Currie G., Marshall D.A., Grazziotin Lago L., Twilt M., Vastert S.J., Swart J.F., Wulffraat N., Yeung R.S.M., Benseler S.M., IJzerman M.J., UCAN CAN-DU Health Economics Working Group. Seeking the state of the art in standardized measurement of health care resource use and costs in juvenile idiopathic arthritis: a scoping review. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2019. Vol. 17. no. 1. P. 20. DOI: 10.1186/s12969-019-0321-x.

5. Shenoi S., Horneff G., Cidon M., Ramanan A.V., Kimura Y., Quartier P., Foeldvari I., Zeff A., Lomax K.G., Gregson J., Abma T., Campbell-Hill S., Weiss J., Patel D., Marinsek N., Wulffraat N. The burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: an international survey and retrospective chart review. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018. Vol. 36. no. 5. P. 920–928. PMID: 29600940.
6. Angelis A., Kanavos P., Lopez-Bastida J., Linertova R., Serrano-Aguilar P., Network B-RR. Socioeconomic costs and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis: a cost-of-illness study in the United Kingdom. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016. Vol. 17. no. 321. P. 1-9. DOI: 10.1186/s12891-016-1129-1.
7. Charuvanij S., Chaiyadech C. Health-related quality of life in children with early-stage juvenile idiopathic arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2019. Vol. 17. no. 2. P. 215–220. DOI: 10.1002/msc.1393.
8. Fink C.W. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *Rheumatology*. 1995. Vol. 22. P. 1566–1569.
9. Thatayatikom A., Modica R., De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2022. PMID: 32119492.
10. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. Vol. 71. no. 9. P. 1437–1439. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201388.
11. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford, M.W., Burgos-Vargas R., Cuttica R., Ilowite N.T., Khubchandani R., Laxer R.M., Lovell D. J. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *The Journal of Rheumatology*. 2018. Vol. 46. no. 2. P. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
12. Nigrovic P.A., Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis and Rheumatology*. 2018. Vol. 70. no. 1. P. 7-17. DOI: 10.1002/art.40350.
13. Jong Gyun Ahn. Role of Biomarkers in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 27. No. 4. P. 233-240. DOI: 10.4078/jrd.2020.27.4.233.
14. van Delft M.A.M., Huizinga T.W.J. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2020. Vol. 110. no. 102392. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102392.
15. Hinks A., Registry B.C.J., Cobb J., Marion M.C., Prahalad S., Sudman M., Bowes J., Martin P., Comeau M.E., Sajuthi S., Andrews R, Brown M., Chen W-M., Concannon P., Deloukas P., Edkins S., Eyre S., Gaffney P.M., Guthery S.L., Guthridge J.M., Hunt S.E., James J.A., Keddache M., Moser K.L., Nigrovic P.A., Onengut-Gumuscu S., Onslow M.L., Rosé C.D., Rich S.S., Steel K.J.A.,

Wakeland E.K., Wallace C.A., Wedderburn L.R., Woo P., Boston Children's JIA Registry; British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) Study Group; Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS); Childhood Arthritis Response to Medication Study (CHARMS); German Society for Pediatric Rheumatology (GKJR); JIA Gene Expression Study; NIAMS JIA Genetic Registry; TREAT Study; United Kingdom Juvenile Idiopathic Arthritis Genetics Consortium (UKJIAGC); Bohnsack J.F., Haas J.P., Glass D.N., Langefeld C.D., Thomson W., Thompson S.D. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nature Genetics*. 2013. Vol. 45. no. 6. P. 664–669. DOI: 10.1038/ng.2614.

16. Førre Å., Smerdel A. Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2002. Vol. 31. no. 3. P. 123–128. DOI: 10.1080/rhe.31.3.123.128.

17. Solberg O.D., Mack S.J., Lancaster A.K., Single R.M., Tsai Y., Sanchez-Mazas A., Thomson G. Balancing selection and heterogeneity across the classical human leukocyte antigen loci: A meta-analytic review of 497 population studies. *Human Immunology*. 2008. Vol. 69. no. 7. P. 443–464. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.05.001.

18. 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; Pat Concannon, Suna Onengut-Gumuscu, 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 I., Gregersen P.K., Worthington J. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nature Genetics*. 2012. Vol. 44. no. 12. P. 1336–1340. DOI: 10.1038/ng.2462.

19. Li Y.R., Li J., Zhao S.D., Bradfield J.P., Mentch F.D., Maggadottir S.M., Hou C., Abrams D.J., Chang D., Gao F., Guo Y., Wei Z., Connolly J.J., Cardinale C.J., Bakay M., Glessner J.T., Li D., Kao C., Thomas K.A., Qiu H., Chiavacci R.M., Kim C.E., Wang F., Snyder J., Richie M.D., Flatø B., Førre Q., Denson L.A., Thompson S.D., Becker M.L., Guthery S.L., Latiano A., Perez E., Resnick E., Russell R.K., Wilson D.C., Silverberg M.S., Annese V., Lie B.A., Punaro M., Dubinsky M.C., Monos D.S., Strisciuglio C., Staiano A., Miele E., Kugathasan S., Ellis J.A., Munro J.E., Sullivan K.E., Wise C.A., Chapel H., Cunningham-Rundles C., Grant S.F.A., Orange J.S., Sleiman P.M.A., Behrens E.M., Griffiths A.M., Satsangi J., Finkel T.H., Keinan A., Prak E.T.L., Polychronakos C., Baldassano R.N., Li H., Keating B.J., Hakonarson H. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nature Medicine*. 2015. Vol. 21. no. 9. P. 1018–1027. DOI: 10.1038/nm.3933.

20. Stamatoyannopoulos J. What does our genome encode? *Genome Research*. 2012. Vol. 22. no. 9. P. 1602–1611. DOI: 10.1101/gr.146506.112.
21. Jacquier A. The complex eukaryotic transcriptome: Unexpected pervasive transcription and novel small RNAs. *Nature Reviews Genetics*. 2009. Vol. 10. no. 12. P. 833–844. DOI: 10.1038/nrg2683.
22. Kapranov P., Willingham A.T., Gingeras T.R. Genome-wide transcription and the implications for genomic organization. *Nat. Rev. Genet.* 2007. Vol. 8. no. 6. P. 413–423. DOI: 10.1038/nrg2083.
23. Maurano M.T., Humbert R., Rynes E., Thurman R.E., Haugen E., Wang H., Reynolds A.P., Sandstrom R., Qu H., Brody J. Shafer A., Neri F., Lee K., Kutuyavin T., Stehling-Sun S., Johnson A.K., Canfield T.K., Giste E., Diegel M., Bates D., Hansen R.S., Neph S., Sabo P.J., Heimfeld S., Raubitschek A., Ziegler S., Cotsapas C., Sotoodehnia N., Glass I., Sunyaev S.R., Kaul R., Stamatoyannopoulos J.A. Systematic Localization of Common Disease-Associated Variation in Regulatory DNA. *Science*. 2012. Vol. 337. no. 6099. P. 1190–1195. DOI: 10.1126/science.1222794.
24. Ellis J.A., Munro J.E., Chavez R.A., Gordon L., Joo J.E., Akikusa J.D., Allen R.C., Ponsonby A.L., Craig J.M., Saery R. Genome-scale case-control analysis of CD4+ T-cell DNA methylation in juvenile idiopathic arthritis reveals potential targets involved in disease. *Clinical Epigenetics*. 2012. Vol. 4. no. 1. P. 20. DOI: 10.1186/1868-7083-4-20.
25. Ai R., Whitaker J.W., Boyle D.L., Tak P.P., Gerlag D.M., Wang W., Firestein G.S. DNA Methylome Signature in Synoviocytes from Patients with Early Rheumatoid Arthritis Compared to Synoviocytes from Patients with Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2015. Vol. 67. no. 7. P. 1978–1980. DOI: 10.1002/art.39123.
26. Nijhuis L., Peeters J.G.C., Vastert S.J., Van Loosdregt J. Restoring T Cell Tolerance, Exploring the Potential of Histone Deacetylase Inhibitors for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. no. 151. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00151.
27. Birnbaum R.Y., Clowney E.J., Agamy O., Kim M.J., Zhao J., Yamanaka T., Pappalardo Z., Clarke S.L., Wenger A.M., Nguyen L., Gurrieri F., Everman D.B., Schwartz C.E., Birk O.S., Bejerano G., Lomvardas S., Ahituv N. Coding exons function as tissue-specific enhancers of nearby genes. *Genome Research*. 2012. Vol. 22. no. 6. P. 1059–1068. DOI: 10.1101/gr.133546.111.
28. Li X., Zhang Q., Ding Y., Liu Y., Zhao D., Zhao K., Shen Q., Liu X., Zhu X., Li N., Cheng Z., Fan G., Wang Q., Cao X. Methyltransferase Dnmt3a upregulates HDAC9 to deacetylate the kinase TBK1 for activation of antiviral innate immunity. *Nature Immunology*. 2016. Vol 17. no. 7. P. 806–815. DOI: 10.1038/ni.3464.
29. Vojinovic J., Damjanov N. HDAC Inhibition in Rheumatoid Arthritis and Juvenile Idiopathic Arthritis. *Molecular Medicine*. 2011. Vol. 17. no. 5-6. P. 397–403.

30. Vojinovic J., Damjanov N., D'Urzo C., Furlan A., Susic G., Pasic S., Iagaru N., Stefan M., Dinarello C.A. Safety and efficacy of an oral histone deacetylase inhibitor in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2011. Vol. 63. no. 5. P. 1452–1458.
31. Khalchitsky S.E., Sogoyan M.V., Kozhevnikov A.N., Vissarionov S.V., Baidurashvili A.G. Association of Interleukin-6-174 G/C Gene Promotor Polymorphism with Rheumatoid Arthritis in Adolescence Age Group: A Case-control Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2021. Vol. 15 no. 6. P. 1-4. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021. Vol. 15. no. 6. P. GC01-GC04. DOI: 10.7860/JCDR/2021/46429.14990.
32. Kozhevnikov A., Pozdeeva N., Sogoyan M., Khalchitsky S., Vissarionov S., Novik G. A pilot study investigation the influence of apoptosis-related gene single-nucleotide polymorphisms on course and outcomes of juvenile arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2021. Vol. 19 (1). no. 155. P. 207. DOI: 10.1186/s12969-021-00632-z.