

## МЕДИЦИНА

## MEDICINE

УДК 575.174.015.3:616.72–002–053.2

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-4-466-473>

Поступило в редакцию 12.02.2021

Received 12.02.2021

И. Ю. Бакутенко<sup>1</sup>, И. Д. Гаврильчик<sup>1</sup>, Е. В. Сечко<sup>2</sup>, А. М. Чичко<sup>3</sup>,  
академик А. В. Сукало<sup>3</sup>, Н. И. Рябоконт<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ПРОТЕАСОМНЫХ ГЕНОВ *PSMA3* И *PSMA6*  
У ДЕТЕЙ С СУСТАВНЫМ СИНДРОМОМ  
И ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

**Аннотация.** Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов по трем локусам протеасомных генов *PSMA3* (rs2348071) и *PSMA6* (rs2277460 и rs1048990) в группах пациентов в возрасте от 1 до 16 лет с аутоиммунным ревматическим заболеванием ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА;  $n = 199$ ), с суставным синдромом при заболеваниях не аутоиммунной этиологии ( $n = 229$ ) и в группе клинического контроля без аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний ( $n = 379$ ). Для генотипирования использованы методы аллель-специфичной ПЦР, ПЦР–ПДРФ и ПЦР в реальном времени. Установлено, что генотип CG и аллель G полиморфизма rs1048990 (соответственно OR = 1,93; 95 % CI 1,29–2,90;  $p = 0,002$  и OR = 1,51; 95 % CI 1,11–2,04;  $p = 0,008$ ), а также генотип AA полиморфизма rs2348071 (OR = 1,89; 95 % CI 1,02–3,49;  $p = 0,044$ ) ассоциированы с риском развития ЮИА, но не суставным синдромом. Установленные рисковые для ЮИА генотипы могут свидетельствовать о вовлеченности генов *PSMA3* и *PSMA6* в развитие аутоиммунной реакции, что в комплексе с другими рисковыми ДНК-маркерами может быть предложено для оценки генетической предрасположенности к ЮИА. Также выявлено, что частоты рисков для ЮИА генотипов и аллелей в группе пациентов с суставным синдромом в целом занимают промежуточное положение между ЮИА и контролем, что может указывать на повышенный риск возникновения ЮИА у части пациентов с суставным синдромом.

**Ключевые слова:** протеасомные гены, *PSMA3*, *PSMA6*, суставной синдром, ювенильный идиопатический артрит, аутоиммунные заболевания

**Для цитирования.** Полиморфные варианты протеасомных генов *PSMA3* и *PSMA6* у детей с суставным синдромом и ювенильным идиопатическим артритом / И. Ю. Бакутенко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 4. – С. 466–473. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-4-466-473>

Ivan Y. Bakutenko<sup>1</sup>, Irena D. Haurylchyk<sup>1</sup>, Elena V. Sechko<sup>2</sup>, Alexei M. Tchitchko<sup>3</sup>,  
Academician Alexander V. Sukalo<sup>3</sup>, Nadezhda I. Ryabokon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Second City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

POLYMORPHIC VARIANTS OF PROTEASOMAL GENES *PSMA3* AND *PSMA6* IN CHILDREN  
WITH ARTICULAR SYNDROME AND JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Abstract.** A comparative analysis of three single nucleotide variations of the proteasomal genes *PSMA3* (rs2348071) and *PSMA6* (rs2277460 and rs1048990) was carried out in the groups of children from 1 to 16 years old with the autoimmune rheumatic disease – juvenile idiopathic arthritis (JIA;  $n = 199$ ), with articular syndrome of non-autoimmune etiology ( $n = 229$ ) and in the clinical control group with neither autoimmune nor chronic inflammatory diseases ( $n = 379$ ). PCR, PCR–RFLP and real-time PCR were used for genotyping. It was found that the CG genotype and G allele of rs1048990 polymorphism (OR = 1.93; 95 % CI 1.29–2.90;  $p = 0.002$  and OR = 1.51; 95 % CI 1.11–2.04;  $p = 0.008$  respectively), as well as the AA genotype of rs2348071 polymorphism (OR = 1.89; 95 % CI 1.02–3.49;  $p = 0.044$ ) are associated with the JIA susceptibility, but not with

articular syndrome. The established JIA risk genotypes may indicate the involvement of *PSMA3* and *PSMA6* genes in the development of an autoimmune reaction. In combination with other risk DNA markers, they can be proposed to assess a genetic predisposition to JIA. It was also revealed that the frequencies of risk genotypes and alleles for JIA in the group of patients with articular syndrome as a whole occupy an intermediate position between JIA and control group frequencies. This may indicate an increased JIA risk in some patients with articular syndrome.

**Keywords:** proteasomal genes, *PSMA3*, *PSMA6*, articular syndrome, juvenile idiopathic arthritis, autoimmunity

**For citation.** Bakutenko I. Y., Haurylchik I. D., Sechko E. V., Tchitchko A. M., Sukalo A. V., Ryabokon N. I. Polymorphic variants of proteasomal genes *PSMA3* and *PSMA6* in children with articular syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 4, pp. 466–473 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-4-466-473>

**Введение.** Протеасома – это органоид клетки, осуществляющий деградацию (протеолиз) внутриклеточных белков, ненужных для функционирования клетки или имеющих поврежденную структуру. Протеасомы представляют собой мультибелковые комплексы, состоящие из внутренних  $\beta$ -субъединиц с протеолитической активностью и ансамбля внешних  $\alpha$ -субъединиц, опознающих и подготавливающих субстрат для протеолиза, а также из Rpt-субъединиц (АТФазы) и регуляторных Rpn-субъединиц.

Протеасомы являются частью убиквитин-протеасомной системы деградации внутриклеточных белков как в нормальных условиях жизнедеятельности клетки, так и при клеточном стрессе, и таким образом участвуют в поддержании протеостаза. Протеасомная деградация белков играет ключевую роль во многих клеточных процессах: транскрипции, клеточном цикле, апоптозе и т. д. Нарушение деградации белков является важным фактором патогенеза ряда заболеваний человека, включая некоторые аутовоспалительные синдромы и аутоиммунные заболевания (обзор в [1; 2]).

Имеются данные о том, что в основе вышеупомянутых заболеваний лежат мутации и полиморфные варианты генов, кодирующих протеасомные субъединицы [1; 2]. Так, показана связь генов *PSMB8*, *PSMD7* и *PSMD9* с повышенным риском заболеваемости анкилозирующим спондилитом [2], генов *PSMA3*, *PSMA6* и *PSMC6* с повышенным риском развития некоторых форм ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и сахарного диабета 1 типа [3; 4]. Однако эти данные носят отрывочный характер, и требуются новые исследования на разных популяциях и для более широкого спектра заболеваний.

Ранее нами была показана связь между носительством генотипа однонуклеотидного полиморфизма rs1048990 гена *PSMA6*, кодирующего  $\alpha_1$  субъединицу протеасом, и повышенным риском развития ЮИА [5; 6], а полиморфизм rs2348071 гена *PSMA3*, кодирующего протеасомную субъединицу  $\alpha_2$ , имеет тенденцию к подобной ассоциации как с ЮИА, так и с другими аутоиммунными заболеваниями, включая болезнь Кавасаки [6]. ЮИА является наиболее распространенным системным аутоиммунным заболеванием у детей с преимущественным поражением суставов (32,6 случаев на 100000 детей среди европейцев [7]). Многофакторная природа ЮИА включает в себя как генетическую предрасположенность (с участием большого числа генов в патогенезе заболевания), так и влияние средовых факторов (перенесенные заболевания, травмы, стресс и т. д.). Кроме того, ЮИА является гетерогенным заболеванием, включающим 7 подтипов, объединенных поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного артрита, повышенным уровнем биомаркеров воспаления, отсутствием недавно перенесенных заболеваний в анамнезе и возрастом проявления до 16 лет, чаще у девочек.

В амбулаторной практике врача определение аутоиммунной природы артропатий достигает, по некоторым данным, 36 % [8]. Это обусловлено тем, что схожей симптоматикой обладают воспалительное поражение суставов и артралгии различной этиологии, объединенные общим симптомокомплексом (суставной синдром) и не имеющие аутоиммунной составляющей в патогенезе заболевания (далее – суставной синдром). Суставным синдромом у детей сопровождаются все типы артритов: реактивный, септический, идиопатический, посттравматический и сопутствующий острой ревматической лихорадке [9]. Из-за схожих симптомов проведение дифференциальной диагностики очень важно для определения артритов аутоиммунной природы, которые имеют тенденцию к прогрессированию и инвалидизации пациентов без соответствующего лечения. Использование молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к ЮИА может стать важным инструментом для дифференциальной диагностики поражений суставов.

Нами выдвинуто предположение о том, что протеасомные гены *PSMA6* и *PSMA3*, для которых показана ассоциация с риском возникновения ЮИА [5; 6], не вовлечены в патогенез воспалительных поражений суставов не аутоиммунного характера и соответственно не ассоциированы с риском возникновения суставного синдрома отличного от ЮИА генеза, что может быть использовано для улучшения дифференциальной диагностики ЮИА. С другой стороны, поскольку воспалительный и аутоиммунный процессы часто взаимосвязаны, а воспалительная реакция проявляется первой, то в группе пациентов с суставным синдромом может быть повышена доля лиц с высоким риском возникновения ЮИА, вследствие чего наблюдаемая среди пациентов с суставным синдромом частота рискованных по отношению к ЮИА аллелей и/или генотипов протеасомных генов может быть выше, чем в контроле, но не достигать значений группы с ЮИА.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования стал сравнительный анализ частот полиморфных вариантов (однонуклеотидных замен) протеасомных генов *PSMA3* (rs2348071) и *PSMA6* (rs2277460 и rs1048990) у детей с суставным синдромом, с диагностированным ЮИА и условно здоровых детей.

**Материалы и методы исследования.** Исследуемые группы формировались в период 2012–2020 гг. из детей в возрасте от 1 года до 16 лет, проходивших стационарное лечение в профильном отделении УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Включение пациентов в группы исследования осуществлялось после получения информированного согласия роди-

Т а б л и ц а 1. Детальные характеристики групп исследования

Table 1. Detailed information about study groups

Группа исследования Study group	Количество (n) Number (n)	Девочки (%) Girls (%)
Клинический контроль Clinical control	379	43,5
ЮИА, включая: JIA, including	199	64,8
Олигоартрит Oligoarthritis	117	68,4
Полиартрит РФ– Polyarthritis RF negative	31	64,5
Полиартрит РФ+ Polyarthritis RF positive	4	75,0
Системный Systemic	20	50,0
Энтезит-ассоциированный Enthesitis	12	25,0
Псориатический Psoriatic	2	100,0
Недифференцированный Undifferentiated	13	84,6
Суставной синдром, включая: Articular syndrome, including	229	47,6
Постинфекционные артриты, артропатии и артралгии Post-infectious arthritis, arthropathy and arthralgia	72	47,2
Реактивные артриты Reactive arthritis	60	40,0
Артриты неуточненные Unspecified arthritis	35	51,4
Артралгии и артропатии неуточненные Unspecified arthritis and arthralgia	33	42,4
Посттравматические артриты Post-traumatic arthritis	21	61,9
Другое Other	8	75,0

телей. Сформированные группы состояли из 807 человек, из них 229 пациентов с суставным синдромом не аутоиммунной природы (средний возраст  $9,0 \pm 4,9$  лет), 199 пациентов с диагнозом ЮИА (средний возраст  $9,8 \pm 4,9$  лет) и 379 человек группы клинического контроля без аутоиммунных, суставных и хронических воспалительных заболеваний (средний возраст  $14,4 \pm 2,5$  года). В группе с суставным синдромом преобладали пациенты с постинфекционным и реактивным артритом, с меньшей долей артритов других форм (табл. 1). Группа ЮИА была представлена всеми 7 подтипами заболевания с преобладанием олигоартикулярной формы ЮИА, за которой с меньшей частотой следовали серонегативный полиартрит и системная форма ЮИА.

Полученные образцы венозной крови в стерильных пробирках с ЭДТА в качестве антикоагулянта хранились при  $-20$  °C до момента выделения тотальной ДНК. Выделение ДНК осуществлялось стандартным фенол-хлороформным методом. Полученные препараты ДНК разводились для использования до концентрации 100 нг/мкл и хранились при  $-20$  °C до момента генотипирования. Генотипирование по полиморфным локусам rs2277460 и rs1048990 выполнено соответственно методами аллель-специфичной ПЦР и ПЦР–ПДРФ с рестриктазой *RsaI*, как было описано ранее [5]. Лocus rs2348071 исследован методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров GTCTAAGGCAGGGATGTCCA и ACCAGCTTCCCATTCAGTG, а также зондов FAM-ACTGATGATAGCTGATGAGCT-BHQ1 и ROX-CACTAATGATAGCTGATGAGCT-BHQ2. Условия ПЦР включали 40 циклов с температурой отжига 62 °C.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программного пакета SNPassoc для R v.4.0.3 с использованием поправки на пол. Для установления достоверности различия между исследуемыми группами по частоте аллелей и генотипов применяли точный критерий Фишера и расчеты отношения шансов (odds ratio, OR) и 95 %-ного доверительного интервала (95 % confidence interval, 95 % CI). Различия между группами принимались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов *PSMA6* и *PSMA3* представлены в табл. 2. Как свидетельствуют представленные данные, на расширенной (по сравнению с ранее проведенными исследованиями [5]) выборке пациентов с ЮИА и контрольной группы нами подтверждена ассоциация между предрасположенностью к ЮИА и наличием генотипа CG и аллеля G по полиморфному локусу rs1048990 гена *PSMA6* (OR = 1,93 с  $p = 0,002$  и OR = 1,51 с  $p = 0,008$  соответственно). В то же время в группе пациентов с суставным синдромом обнаруживается лишь тенденция к ассоциации между заболеванием и носительством генотипа CG (OR = 1,47 при  $p = 0,060$ ) и аллеля G (OR = 1,30,  $p = 0,078$ ). При этом у пациентов с суставным синдромом наблюдаются более низкие по сравнению с ЮИА частоты этого генотипа и аллеля, а также значения отношения шансов.

Полиморфный locus rs2277460 гена *PSMA6* не показал в нашем исследовании значимых ассоциаций с ЮИА или суставным синдромом (табл. 2). Однако полученные данные дают основание полагать, что при увеличении исследуемых выборок может быть показан протективный эффект минорного аллеля A и генотипа CA как для ЮИА, так и для суставного синдрома, причем для последнего этот эффект может быть выявлен с большей вероятностью. При анализе двухлокусных генотипов по *PSMA6* генотип rs2277460 CA – rs1048990 CC оказался значимо ассоциирован с защитным эффектом против суставного синдрома (OR = 0,62; 95 % CI 0,39–0,98;  $p = 0,04$ ), но не против ЮИА.

Анализ распределения генотипов локуса rs2348071 гена *PSMA3* обнаружил (табл. 2) значимую ассоциацию генотипа AA с риском развития ЮИА (OR = 1,89 при  $p = 0,044$ ), тем самым укрепляя на большей выборке пациентов ранее обнаруженную тенденцию [6]. В то же время не установлена корреляции между частотой встречаемости того или иного генотипа rs2348071 и риском развития суставного синдрома.

Полученные данные подтверждают выдвинутое нами предположение о том, что протеасомные гены *PSMA6* и *PSMA3* не вовлечены в патогенез воспалительных поражений суставов не аутоиммунного характера и соответственно не ассоциированы с риском возникновения суставного синдрома при заболеваниях не аутоиммунного генеза. Более того, показан возможный защитный эффект комбинации полиморфных вариантов гена *PSMA6* относительно развития суставного синдрома.

Т а б л и ц а 2. Анализ ассоциации генотипов и аллелей протрасомных генов *PSMA6* и *PSMA3* с заболеваемостью суставным синдромом не аутоиммунной этиологии и ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА)  
 T a b l e 2. Analysis of genotype and allele association of proteasome genes *PSMA6* and *PSMA3* with susceptibility to articular syndrome of non-autoimmune etiology and juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Ген Gene	Локус Locus	Генотип или аллель Genotype or allele	Суставной синдром Articular syndrome <i>n</i> = 229			ЮИА JIA <i>n</i> = 199		
			Частота (%) Frequency (%)	OR [95% CI]	<i>p</i> <sub>к</sub> <i>p</i> <sub>с</sub>	Частота (%) Frequency (%)	OR [95% CI]	<i>p</i> <sub>к</sub> <i>p</i> <sub>с</sub>
<i>PSMA6</i>	rs1048990	GG	4,8	1,21 [0,58–2,53]	0,606	5,6	1,17 [0,53–2,58]	0,694
		CG	18,5	1,47 [0,99–2,18]	0,060	<b>30,8</b>	<b>1,93</b> [1,29–2,90]	<b>0,002</b>
		G	14,0	1,30 [0,97–1,73]	0,078	<b>21,0</b>	<b>1,51</b> [1,11–2,04]	<b>0,008</b>
	rs2277460	CA	23,5	0,67 [0,44–1,01]	0,054	19,7	0,79 [0,52–1,22]	0,292
		A	11,7	0,70 [0,47–1,04]	0,077	9,9	0,80 [0,53–1,21]	0,295
<i>PSMA3</i>	rs2348071	AA	6,5	1,29 [0,68–2,40]	0,440	<b>11,6</b>	<b>1,89</b> [1,02–3,49]	<b>0,044</b>
		GA	44,9	0,86 [0,62–1,20]	0,380	39,4	0,79 [0,55–1,13]	0,204
		A	28,9	0,99 [0,76–1,29]	0,957	31,3	1,12 [0,85–1,47]	0,429

П р и м е ч а н и я. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) отмечены полужирным шрифтом; *p*<sub>к</sub> – значение *p* при сравнении с контрольной группой; *p*<sub>с</sub> – значение *p* при сравнении с группой суставного синдрома.

N o t e s. Statistically significant data ( $p < 0,05$ ) are highlighted in bold; *p*<sub>к</sub> – *p* value compared with the control; *p*<sub>с</sub> – *p* value compared with the group of articular syndrome.

Обнаружено также, что распространенность рисков для ЮИА генотипов rs1048990 CG и rs2348071 AA среди пациентов с суставным синдромом занимает промежуточное положение между таковыми в группах ЮИА и клинического контроля (табл. 2), что подтверждает наше второе предположение о том, что в группе пациентов с суставным синдромом может быть высокая, по сравнению с контролем, доля пациентов с повышенным риском возникновения ЮИА, у которых воспаление суставов при некоторых дополнительных факторах может привести к запуску аутоиммунной реакции.

Роль протеасомных генов в формировании аутоиммунной реакции не вполне изучена. Развитие воспалительного и иммунного ответа на клеточном уровне контролируется ядерным транскрипционным фактором  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). Среди возможных механизмов вовлечения генов *PSMA6* и *PSMA3* в развитие ЮИА можно рассматривать рост активации NF- $\kappa\text{B}$  посредством усиления протеасомного протеолиза предшественника NF- $\kappa\text{B}$  [10–12] и белка-ингибитора NF- $\kappa\text{B}$  (I $\kappa\text{B}$ ) [12; 13]. При этом протеолиз I $\kappa\text{B}$  является необходимым фактором для активации NF- $\kappa\text{B}$ . Рост активности NF- $\kappa\text{B}$  приводит к ускорению и усилению иммунных и воспалительных реакций в клетках [14] и, возможно, к дальнейшей дисрегуляции ряда клеточных процессов и запуску аутоиммунной реакции. Увеличение активности NF- $\kappa\text{B}$  сопряжено с многими воспалительными заболеваниями, а ее подавление представляет интерес для разработки противовоспалительных препаратов. С этой целью разработаны препараты, которые ингибируют активность протеасом [13].

Вовлеченность однонуклеотидной замены rs1048990 гена *PSMA6* в NF- $\kappa\text{B}$ -опосредованный сигнальный путь развития аутовоспаления и аутоиммунитета подтверждается имеющимися сведениями о функциональной значимости данной замены. В частности, установлено усиление экспрессии гена при данном полиморфизме в В-клетках с последующей деградацией I $\kappa\text{B}$  и активацией NF- $\kappa\text{B}$  [11].

Что касается функциональной роли полиморфизма rs2348071 интрона гена *PSMA3*, то она слабо изучена. Используя базу данных по связи генотипа с экспрессией генов *Genotype-Tissue Expression* (GTEx), мы не обнаружили данных, подтверждающих влияние этой замены на экспрессию или альтернативный сплайсинг гена *PSMA3*. Согласно имеющейся в GTEx информации о влиянии rs2348071 на уровень экспрессии длинной некодирующей РНК LINC00216 и на альтернативный сплайсинг длинной некодирующей РНК *PSMA3-AS1*, мы предполагаем существование непрямого механизма действия исследуемой нами однонуклеотидной замены на внутриклеточные сигнальные пути. Вместе с тем роль непосредственно белка *PSMA3* и протеасом в целом в клетке значительно шире поддержания протеостаза, и по наблюдениям *in vitro* может затрагивать даже процессинг и сплайсинг РНК отдельных генов [15], что расширяет наше представление о возможных путях патологического процесса протеасомных заболеваний.

**Заключение.** При выполнении исследования установлено, что повышенные частоты однонуклеотидных замен в протеасомных генах *PSMA6* (rs1048990) и *PSMA3* (rs2348071) ассоциированы с ЮИА, но не суставным синдромом отличного от ЮИА генеза, что может свидетельствовать о вовлеченности данных генов в развитие аутоиммунной реакции. Полученные результаты могут быть в дальнейшем использованы при формировании групп с повышенным риском возникновения ЮИА и своевременной верификации диагноза в клинической практике. По результатам проведенного генотипирования получены также данные, свидетельствующие о том, что среди пациентов с суставным синдромом с высокой частотой могут встречаться лица с генетической предрасположенностью к ЮИА.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках задания 6.4 «Молекулярно-генетическая оценка риска аутоиммунных заболеваний» НТП Союзного государства «ДНК-идентификация» (2017–2021 гг.). Авторы выражают благодарность лаборантам и процедурным медсестрам, принимавшим участие в выполнении работы, а также всем сотрудникам лаборатории молекулярных основ стабильности генома Института генетики и цитологии НАН Беларуси, участвующим в формировании коллекций образцов ДНК, используемых в данной работе.

**Acknowledgements.** The work was carried out under the auspices of the Scientific and Technical Program of the Union State “DNA identification” (2017–2021). The authors are grateful to the medical personnel who took part in the work, as well as to all employees of the Laboratory of Molecular Basics of Genome Stability, the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus who participated in the formation of DNA collections.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Федоров, Е. С. Протеасомные болезни – новый раздел аутовоспалительной патологии / Е. С. Федоров // Современная ревматология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 38–46. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2437>
2. Gomes, A. V. Genetics of proteasome diseases / A. V. Gomes // Scientifica. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–30. <https://doi.org/10.1155/2013/637629>
3. Juvenile idiopathic arthritis subtype- and sex-specific associations with genetic variants in the *PSMA6/PSMC6/PSMA3* gene cluster / T. Sjakste [et al.] // *Pediatr. Neonat.* – 2014. – Vol. 55, N 5. – P. 393–403. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.01.007>
4. Genetic variations in the *PSMA3*, *PSMA6* and *PSMC6* genes are associated with type 1 diabetes in Latvians and with expression level of number of UPS-related and T1DM-susceptible genes in HapMap individuals / T. Sjakste [et al.] // *Mol. Genet. Genomics.* – 2016. – Vol. 291, N 2. – P. 891–903. <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1153-0>
5. Полиморфные варианты генов *PSMA6* и *PSMC6* как факторы предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту в белорусской популяции / И. Ю. Бакутенко [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – Минск, 2019. – Т. 27. – С. 39–45.
6. Polymorphism of proteasomal genes can be a risk factor for systemic autoimmune diseases in children / I. Y. Bakutenko [et al.] // *Journal of Pediatric Genetics.* – 2021. – Vol. 10, N 2. – P. 98–104. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714697>
7. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / S. Thierry [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2014. – Vol. 81, N 2. – P. 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>
8. Мазуров, В. И. Дифференциальная диагностика при остром суставном синдроме / В. И. Мазуров, А. М. Лиля, А. С. Повзун // Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 87–98.
9. Савво, В. М. Суставной синдром (артропатии) у детей в практике семейного врача / В. М. Савво // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 3(4). – С. 104–107.
10. Kammerl, I. E. Proteasome function shapes innate and adaptive immune responses / I. E. Kammerl, S. Meiners // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2016. – Vol. 311, N 2. – P. 328–336. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00156.2016>
11. A functional SNP in *PSMA6* confers risk of myocardial infarction in the Japanese population / K. Ozaki [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38, N 8. – P. 921–925. <https://doi.org/10.1038/ng1846>
12. Chen, Z. J. Ubiquitin signalling in the NF-kappaB pathway / Z. J. Chen // *Nat. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 7, N 8. – P. 758–765. <https://doi.org/10.1038/ncb0805-758>
13. NF-κB signaling in inflammation / T. Liu [et al.] // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2017. – Vol. 2, N 1. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
14. Elevated pre-activation basal level of nuclear NF-κB in native macrophages accelerates LPS-induced translocation of cytosolic NF-κB into the cell nucleus / A. V. Bagaev [et al.] // *Scientific Reports.* – 2019. – Vol. 9, N 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36052-5>
15. Proteomic analysis of the 20S proteasome (PSMA3)-interacting proteins reveals a functional link between the proteasome and mRNA metabolism / O. A. Fedorova [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2011. – Vol. 416, N 3–4. – P. 258–265. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.126>

## References

1. Fedorov E. S. Proteasomal diseases are a new branch of autoinflammatory pathology. *Modern Rheumatology Journal*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 38–46 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2437>
2. Gomes A. V. Genetics of proteasome diseases. *Scientifica*, 2013, vol. 2013, pp. 1–30. <https://doi.org/10.1155/2013/637629>
3. Sjakste T., Paramonova N., Rumba-Rozenfelde I., Trapina I., Sugoka O., Sjakste N. Juvenile idiopathic arthritis subtype- and sex-specific associations with genetic variants in the *PSMA6/PSMC6/PSMA3* gene cluster. *Pediatrics and Neonatology*, 2014, vol. 55, no. 5, pp. 393–403. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.01.007>
4. Sjakste T., Paramonova N., Osina K., Dokane K., Sokolovska J., Sjakste N. Genetic variations in the *PSMA3*, *PSMA6* and *PSMC6* genes are associated with type 1 diabetes in Latvians and with expression level of number of UPS-related and T1DM-susceptible genes in HapMap individuals. *Molecular Genetics and Genomics*, 2016, vol. 291, no. 2, pp. 891–903. <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1153-0>
5. Bakutenko I. Y., Hileuskaya I. D., Nikitchenko N. V., Sechko E. V., Tchitchko A. M., Batyan G. M., Sukalo A. V., Ryabokon N. I. Polymorphic variants of *PSMA6* and *PSMC6* genes as predisposition factors for juvenile idiopathic arthritis in Belarusian population. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika* [Molecular and Applied Genetics]. Minsk, 2019, vol. 27, pp. 39–45 (in Russian).
6. Bakutenko I. Y., Hileuskaya I. D., Nikitchenko N. V., Sechko E. V., Tchitchko A. M., Batyan G. M., Sukalo A. V., Ryabokon N. I. Polymorphism of proteasomal genes can be a risk factor for systemic autoimmune diseases in children. *Journal of Pediatric Genetics*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 98–104. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714697>
7. Thierry S., Fautrel B., Lemelle I., Guillemain F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*, 2014, vol. 81, no. 2, pp. 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>
8. Mazurov V. I., Lila A. M., Povzun A. S. Differential diagnosis in acute junction syndrome. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta imeni I. I. Mechnikova* [Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov], 2012, vol. 4, no. 3, pp. 87–98 (in Russian).
9. Savvo V. M. Articular syndrome (arthropathy) in children in the practice of a family doctor. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* [Emergency medicine], 2006, no. 3(4), pp. 104–107 (in Russian).

10. Kammerl I. E., Meiners S. Proteasome function shapes innate and adaptive immune responses. *American Journal of Physiology Lung Cell Molecular Physiology*, 2016, vol. 311, no. 2, pp. 328–336. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00156.2016>
11. Ozaki K., Sato H., Iida A., Mizuno H., Nakamura T., Miyamoto Y., Takahashi A., Tsunoda T., Ikegawa S., Kamatani N., Hori M., Nakamura Y., Tanaka T. A functional SNP in *PSMA6* confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nature Genetics*, 2006, vol. 38, no. 8, pp. 921–925. <https://doi.org/10.1038/ng1846>
12. Chen Z. J. Ubiquitin signalling in the NF-kappaB pathway. *Nature Cell Biology*, 2005, vol. 7, no. 8, pp. 758–765. <https://doi.org/10.1038/ncb0805-758>
13. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S. C. NF-kB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2017, vol. 2, no. 1. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
14. Bagaev A. V., Garaeva A. Y., Lebedeva E. S., Pichugin A. V., Ataulakhanov R. I., Ataulakhanov F. I. Elevated pre-activation basal level of nuclear NF-kB in native macrophages accelerates LPS-induced translocation of cytosolic NF-kB into the cell nucleus. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, no. 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36052-5>
15. Fedorova O. A., Moiseeva T. N., Nikiforov A. A., Tsimokha A. S., Livinskaya V. A., Hodson M., Bottrill A., Evteeva I. N., Ermolayeva J. B., Kuznetsova I. M., Turoverov K. K., Eperon I., Barlev N. A. Proteomic analysis of the 20S proteasome (PSMA3)-interacting proteins reveals a functional link between the proteasome and mRNA metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, vol. 416, no. 3–4, pp. 258–265. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.126>

### Информация об авторах

*Бакутенко Иван Юрьевич* – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [i.bakutenko@igc.by](mailto:i.bakutenko@igc.by).

*Гаврильчик Ирина Дмитриевна* – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [i.hileuskaya@igc.by](mailto:i.hileuskaya@igc.by).

*Сечко Елена Владимировна* – врач-кардиолог. Вторая городская детская клиническая больница (ул. Нарочанская, 17, 220020, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [elena\\_sechko@mail.ru](mailto:elena_sechko@mail.ru).

*Чичко Алексей Михайлович* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [tchitko@tut.by](mailto:tchitko@tut.by).

*Сукало Александр Васильевич* – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [kafedra.pediatric@yandex.ru](mailto:kafedra.pediatric@yandex.ru).

*Рябоконе Надежда Ивановна* – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [n.ryabokon@igc.by](mailto:n.ryabokon@igc.by).

### Information about the authors

*Bakutenko Ivan Y.* – Junior researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [i.bakutenko@igc.by](mailto:i.bakutenko@igc.by).

*Havrylchyk Irena D.* – Junior researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [i.hileuskaya@igc.by](mailto:i.hileuskaya@igc.by).

*Sechko Elena V.* – Cardiologist. Second City Children's Clinical Hospital (17, Narochanskaya Str., 220020, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [elena\\_sechko@mail.ru](mailto:elena_sechko@mail.ru).

*Tchitchko Alexei M.* – Ph. D. (Medicine), Associate professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [tchitco@tut.by](mailto:tchitco@tut.by).

*Sukalo Alexander V.* – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [kafedra.pediatric@yandex.ru](mailto:kafedra.pediatric@yandex.ru).

*Ryabokon Nadezhda I.* – Ph. D. (Biology), Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [n.ryabokon@igc.by](mailto:n.ryabokon@igc.by).