

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Галиуллин Тимур Рифович

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН
НА ОСНОВАНИИ 20-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бахтиярова Клара Закиевна

Научный консультант:
кандидат медицинских наук, доцент
Тимашева Янина Римовна

Уфа-2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4-13 |
| Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 14-59 |
| 1.1 Актуальные представления о природе и механизмах развития рассеянного склероза | 14-21 |
| 1.2 Эпидемиология, клинические особенности и типы течения рассеянного склероза | 22-26 |
| 1.3 Молекулярно-генетические аспекты рассеянного склероза..... | 26-30 |
| 1.4 Полиморфизм генов дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека <i>CD6, CD40, CD58, CD86</i> | 30-41 |
| 1.5 Полиморфизм генов факторов транскрипции <i>SOX8</i> и <i>ZBTB46</i> | 41-43 |
| 1.6 Полиморфизм гена бета-маннозидазы | 43 |
| 1.7 Полиморфизм гена члена А семейства 16 лектиноподобных доменов С-типа | 44-45 |
| 1.8 Полиморфизм гена рибосомальной протеин S6 киназы B1... | 46-48 |
| 1.9 Полиморфизм гена длинной некодирующей РНК (вариант транслокации плазмоцитомы 1)..... | 48-51 |
| Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 52-67 |
| 2.1 Общая характеристика групп исследования..... | 52-56 |
| 2.2 Методы и методики исследования..... | 56-64 |
| 2.2.1 Клинические методы обследования..... | 56 |
| 2.2.2 Молекулярно-генетические методы..... | 57 |
| 2.2.2.1 Экстракция ДНК фенольно-хлороформным методом | 57-58 |
| 2.2.2.2 Метод полимеразной цепной реакции..... | 58-60 |
| 2.2.2.3 Метод анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов..... | 60-63 |

| | | |
|---|---|---------|
| 2.2.2.4 | Метод электрофореза..... | 64 |
| 2.2.2 | Методы статистического анализа результатов исследования..... | 64-67 |
| Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | | 68-151 |
| 3.1 | Результаты анализа клинических проявлений рассеянного склероза, вариантов его течения и исходов заболевания на основании 20-летнего наблюдения за больными..... | 68-81 |
| 3.2 | Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом..... | 81-91 |
| 3.3 | Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом в зависимости от пола..... | 91-112 |
| 3.4 | Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом в зависимости от прогрессирования заболевания..... | 113-116 |
| 3.5 | Результаты анализа межгенных взаимодействий исследуемых полиморфных локусов..... | 117-125 |
| 3.6 | Прогностическая модель развития рассеянного склероза..... | 137-152 |
| Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ | | 152-162 |
| ВЫВОДЫ..... | | 162-163 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | | 164 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | | 165-166 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | | 167-195 |

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Рассеянный склероз (РС) – демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), сопровождающееся прогрессирующей нейроаксональной дегенерацией, приводящей к атрофическим изменениям в мозге и развитию стойкой нетрудоспособности [138]. РС является основной неврологической причиной стойкой утраты трудоспособности в молодом возрасте, что определяет значимость заболевания как серьезной медико-социальной проблемы [13, 137]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология заболевания остается неясной. Полагают, что РС является мультифакторным заболеванием, возникающим в результате комплексного взаимодействия инфекционных, генетических и средовых факторов [79]. Недостаток информации о этиопатогенетических механизмах развития РС, неравномерность заболеваемости в различных регионах и этнических группах, частое поражение лиц молодого возраста с высокой инвалидизацией трудоспособного населения определяет актуальность исследований в этой области [13, 34].

Проводимые в последние годы глобальные эпидемиологические исследования выявили значительное увеличение распространенности РС, что может отражать как истинное увеличение заболеваемости, так и влияние медико-социальных факторов, таких, как урбанизация, ухудшение экологической обстановки, а также увеличение продолжительности жизни пациентов благодаря улучшению возможностей патогенетического и симптоматического лечения и повышению качества диагностики [13, 20, 34, 172, 194]. В Российской Федерации отмечается недостаток крупномасштабных многолетних проспективных исследований РС и закономерностей его естественной динамики [7, 8, 11, 14, 18, 26, 30].

В настоящее время сообщается об изменениях клинических проявлений РС, которые связывают как с внешними факторами, так и ранней диагностикой РС и всё более обширным применением на практике терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС). Описательные эпидемиологические исследования позволяют выявить факторы, влияющие на распространенность заболевания, а клинические наблюдения дают возможность оценить действенность существующих мер медико-социальной помощи, предсказать потребность в создании новых методов диагностики и лечения, и прогнозировать течение заболевания [13, 26, 34].

Принято считать, что РС – аутоиммунное заболевание, которое развивается в результате реакции Т-лимфоцитов на аутоантигены ЦНС у генетически предрасположенных к заболеванию индивидов [118]. В результате проведения полногеномных ассоциативных исследований (GWAS – Genome-Wide Association Studies) к настоящему времени идентифицировано около 400 генетических вариантов, ассоциированных с РС, большинство из которых являются биомаркерами иммунного ответа и воспаления и зачастую ассоциированы с другими аутоиммунными заболеваниями (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0003885). Поскольку большинство генетических маркеров, обнаруженных в результате проведения GWAS, обладают небольшими эффектами, для их выявления необходимо увеличение размеров выборок, что достигается благодаря включению в исследование людей из различных этнических групп. Подобная этническая гетерогенность может влиять на результаты исследования, поскольку разные популяции могут различаться по аллельным частотам полиморфных вариантов и паттернам неравновесного сцепления [42]. Это может приводить к появлению ложноположительных результатов вследствие популяционной стратификации, в связи с чем необходима валидация результатов GWAS на независимых, желательно этнически гомогенных, выборках [130].

В соответствии с вышеизложенным, были сформулированы цель и задачи исследования.

Целью исследования было изучение патоморфоза рассеянного склероза за 20 лет наблюдения, оценка вклада в формирование наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу полиморфных маркеров риска, выявленных в результате проведенных полногеномных ассоциативных исследований, в трёх этнических группах Республики Башкортостан для реализации персонифицированного подхода в ведении пациентов.

Задачи:

1. Описать клинические проявления рассеянного склероза, охарактеризовать варианты течения и исходы заболевания на основании многолетнего наблюдения за больными.
2. Выявить клинико-генетические характеристики, значимые для прогноза скорости прогрессирования и инвалидизации больных рассеянным склерозом.
3. Осуществить генотипирование больных рассеянным склерозом и практически здоровых лиц группы контроля по полиморфным сайтам генов:
 - антигена дифференцировки Т-лимфоцитов (*CD6*, rs17824933),
 - антигена *CD40* (*CD40*, rs6074022),
 - антигена *CD58* (*CD58*, rs2300747),
 - антигена *CD86* (*CD86*, rs9282641),
 - фактора транскрипции *SRY*-box 8 (*SOX8*, rs2744148),
 - фактора транскрипции *ZBTB46* (*ZBTB46*, rs6062314),
 - бета-маннозидазы (*MANBA*, rs228614),
 - члена А семейства 16 лектиноподобных доменов С-типа (*CLEC16A*, rs12708716),
 - рибосомальной протеин S6 киназы B1 (*RPS6KB1*, rs180515),
 - длинной некодирующей РНК (вариант транслокации плазмцитомы 1, *PVT1*, rs759648).

4. Выполнить анализ ассоциаций полиморфных локусов исследуемых генов с рассеянным склерозом с учетом пола и принадлежности к определенной этнической группе.
5. Осуществить анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с клиническими показателями у больных рассеянным склерозом.
6. Провести анализ роли межгенных взаимодействий изучаемых полиморфных локусов в определении предрасположенности к рассеянному склерозу.
7. Оценить потенциальную прогностическую значимость аллельных вариантов исследуемых генов как предикторов риска возникновения рассеянного склероза.

Научная новизна полученных результатов

В рамках настоящей работы было впервые выполнено проспективное комплексное клинико-генетическое исследование, позволившее оценить динамику клинических характеристик рассеянного склероза и исходы заболевания за 20-летний период. Определены особенности и тенденции течения рассеянного склероза у жителей Республики Башкортостан, что в совокупности с данными по другим регионам может пролить свет на механизмы распространения, а возможно, и этиопатогенеза заболевания. Проанализирована изменчивость клинической картины рассеянного склероза в Республике Башкортостан за 20 лет.

Впервые в выборке представителей трёх этнических групп, проживающих на территории Республики Башкортостан (башкиры, русские и татары), изучены молекулярные механизмы рассеянного склероза на основании анализа полиморфных участков генов *CD6*, *CD40*, *CD58*, *CD86*, *SOX8*, *ZBTB46*, *MANBA*, *CLEC16A*, *RPS6KB1* и *PVT1*. Выявлены ассоциации с заболеванием полиморфных маркеров генов *CD6* (rs17824933), *CD40* (rs6074022), *CD58* (rs2300747), *CD86* (rs9282641), *RPS6KB1* (rs180515), *CLEC16A* (rs12708716), *PVT1* (rs759648) и *ZBTB46* (rs6062314), обладающие этно- и гендерспецифичностью. В результате проведенного исследования

межгенных взаимодействий идентифицированы комбинированные маркеры, состоящие из генотипов и/или аллелей исследуемых полиморфных локусов, ассоциированные с развитием рассеянного склероза в исследуемых группах, в составе которых представлены все изученные генетические варианты, в том числе те, для которых не найдено ассоциаций с рассеянным склерозом по данным индивидуального анализа. Установлена ассоциация полиморфизма генов *CD58* (rs2300747), *CD40* (rs6074022), *PVT1* (rs759648) с прогрессированием рассеянного склероза.

В результате проведенного исследования получены новые знания о роли полиморфизма генов дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека (*CD6*, *CD40*, *CD58*, *CD86*), факторов транскрипции (*SOX8* и *ZBTB46*), бета-маннозидазы (*MANBA*), домена лектина С-типа (*CLEC16A*), рибосомальной протеин S6 киназы В1 (*RPS6KB1*) и гена длинной некодирующей РНК (*PVT1*) в формировании предрасположенности к развитию РС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные по итогам проведенного исследования, значимы для популяционно-генетической характеристики этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, расширяют представления о вкладе полиморфизма анализируемых генов-кандидатов в определение предрасположенности к заболеваниям аутоиммунной природы, способствуют постижению основ этиологии и патогенеза рассеянного склероза, открывают новые возможности для конкретизации устоявшихся концепций развития заболевания и для появления новых теорий. Полученные нами данные могут стать базисом для дальнейших исследований по генетике рассеянного склероза. Созданная на основании результатов исследования прогностическая модель может применяться в рамках персонализированной медицины для выделения групп повышенного риска возникновения заболевания среди женщин русской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан.

Данные, полученные в результате проведенного 20-летнего проспективного исследования, и дающие представление о тенденциях развития рассеянного склероза в Республике Башкортостан с 2000 по 2020 год, позволяют органам системы здравоохранения проводить целенаправленную политику по оказанию персонифицированной специализированной помощи пациентам с рассеянным склерозом в рамках перехода к модели 4П (предиктивной, превентивной, персонализированной, партисипативной) медицины.

Полученные нами данные об особенностях клинических вариантов течения рассеянного склероза, прогностических факторах прогрессирования и исходов заболевания дают возможность неврологам специализированного центра Республики Башкортостан проводить дифференцированную терапию и применять различную тактику ведения пациентов в зависимости от наблюдаемого варианта течения заболевания.

Результаты исследования применяются в процессе обучения на кафедре неврологии и кафедре медицинской генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного медицинского университета.

Методология и методы исследования

При выполнении работ в рамках диссертационного исследования использовался стандартный дизайн ассоциативных генетических исследований типа «случай-контроль». Для анализа были выбраны полиморфные варианты генов, для которых были идентифицированы ассоциации с заболеванием в ходе выполнения полногеномных исследований. Выборка для исследования была сформирована в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека в качестве субъекта. Анализировались сведения, содержащиеся в историях болезни и полученные в ходе анкетирования, а также клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Молекулярно-генетический анализ проводился с применением современных методов. ДНК выделяли при

помощи метода фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось при посредстве аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Дизайн праймеров и выбор эндонуклеаз выполняли при помощи стандартных программ. Статистическую обработку полученных данных проводили, применяя прикладные программы IBM SPSS Statistics v.22.0, Arlequin V. 3.5.2.2, APSSampler V. 3.6.0.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Особенности клинической картины рассеянного склероза в начале заболевания и через 10 лет после дебюта обладают прогностической значимостью в отношении прогрессирования заболевания. Высокий риск прогрессирования связан с мужским полом, поздним возрастом начала заболевания, преобладанием в дебюте двигательных нарушений.
2. Рассеянный склероз в группе башкир чаще, чем в других этнических группах, характеризуется полисимптомным дебютом с преобладанием двигательных нарушений.
3. В этнической группе башкир с повышенным риском рассеянного склероза значимо ассоциированы генотипы *PVT1* rs759648*A/C (OR=2.29), *CD6* rs17824933*G/G (OR=4.78) и *CD40* rs6074022*C/C (OR=4.55), а с пониженным – генотип *CLEC16A* rs12708716*A/G (OR=0.48). У русских маркером повышенного риска рассеянного склероза является аллель *CD86* rs9282641 G (OR=1.97), маркером пониженного риска – аллель A (OR=0.51). В этнической группе татар предрасполагающий к развитию рассеянного склероза эффект проявляют аллели *CD86* rs9282641*G (OR=2.02), *PVT1* rs759648*C (OR=1.43) и *ZBTB46* rs6062314*T (OR=2.26), а протективный – аллели *PVT1* rs759648*A (OR=0.70) и *ZBTB46* rs6062314*C (OR=0.44) и *CD86* rs9282641*A (OR=0.49).

4. У мужчин в этнической группе башкир маркером предрасположенности к рассеянному склерозу является генотип *CD40* rs6074022*С/С (OR=11.09), в группе русских – генотип *CD58* rs2300747*А/Г (OR=2.03) и *RPS6KB1* rs180515*С/С (OR=2.56). У женщин в этнической группе русских повышенный риск развития рассеянного склероза ассоциирован с аллелем *CD86* rs9282641*G (OR=2.58), в группе татар – с аллелем *PVT1* rs759648*С (OR=1.55).
5. Предрасполагающими в отношении прогрессирования рассеянного склероза являются генотипы *CD58* rs2300747* А/А (OR=2.32) и *CD40* rs6074022*Т/Т (OR=3.26), протективным – генотип *PVT1* rs759648*А/С (OR=0.39).
6. Повышенный риск рассеянного склероза у мужчин в этнической группе русских ассоциирован с сочетанием *RPS6KB1* rs180515*С/С + *PVT1* rs759648*С (OR=7.96), в группе татар *RPS6KB1* rs180515*С + *CLEC16A* rs12708716*G/G + *CD58* rs2300747*G (OR=14.88); в группе башкир пониженный риск заболевания был связан с комбинацией *SOX8* rs2744148*А+ *CD40* rs6074022*Т (OR=0.06). Среди женщин в этнической группе русских протективный эффект в отношении рассеянного склероза демонстрировало сочетание *SOX8* rs2744148*А+*MANBA* rs228614*А + *CD86* rs9282641*А+ *CD58* rs23000747*А/А (OR=0.07), в группе татар – *MANBA* rs228614*А/А + *PVT1* rs759648*А + *CD40* rs6074022*С (OR=0.1), у женщин из этнической группы башкир повышенный риск рассеянного склероза ассоциирован с сочетанием *SOX8* rs2744148*G+ *RPS6KB1* rs180515*С+ *CD58* rs23000747*G (OR=10.38).
7. Оптимальная предиктивная модель рассеянного склероза для женщин из этнической группы русских включает генотипы полиморфного маркера *CD86* rs9282641, а также сочетания генотипов *RPS6KB1* rs180515 +*CD40* rs6074022 и *CLEC16A* rs12708716 + *MANBA* rs228614.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование выполнено на этнически однородных выборках больных рассеянным склерозом и практически здоровых лиц группы контроля без

признаков нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, сопоставимой с группой пациентов по полу и возрасту. Использование адекватных задач исследования современных методов молекулярно-генетического и статистического анализа служит подтверждением достоверности полученных результатов.

Основные результаты диссертационной работы представлены на российских и международных научных мероприятиях, включая 3-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС/RUCTRIMS, Екатеринбург, 2018), XI Всероссийский съезд неврологов и IV конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019), 4-й Конгресс РОКИРС «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Нижний Новгород, 2020), VII Международный неврологический форум совместно с XXIV Университетскими неврологическими чтениями (Уфа, 2020), Межрегиональную научно-практическую конференцию студентов и молодых ученых «Активный рассеянный склероз» (Ростов-на-Дону, 2021), IX Международную школу молодых учёных по молекулярной генетике «Геномика 21 века – от исследования геномов к генетическим технологиям» (2021), IX съезд Российского общества медицинских генетиков (Москва, 2021), 49-й Европейский съезд математической генетики (Париж, 2021), «Нейрофорум 2021 к 75-летию Научного Центра Неврологии» (Москва, 2021), XVI Всероссийская конференция "Нейроиммунология" (Санкт-Петербург, 2021).

Личное участие автора

Автором совместно с научными руководителями были поставлены цель и задачи и разработан дизайн исследования. Изучение литературы по теме диссертации, получение основных результатов исследования, подготовка рукописи были осуществлены автором лично. Результаты исследования были подготовлены к опубликованию вместе с сотрудниками лаборатории физиологической генетики ИБГ УФИЦ РАН.

Публикации

На основании результатов исследования опубликовано 15 работ, среди которых 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в Перечень журналов Высшей Аттестационной Комиссии, 1 статья в журнале, индексируемом в базе библиографических данных SCOPUS. Результаты работы представлены на 8 конференциях в виде тезисов, устных или стендовых докладов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Клинико-генетическая характеристика рассеянного склероза в Республике Башкортостан на основании 20-летнего проспективного исследования» соответствует формуле специальности 3.1.24. Неврология. В диссертации исследована динамика клинических показателей у больных рассеянным склерозом на протяжении 20-летнего периода наблюдения, и проведено изучение в трёх этнических группах населения Республики Башкортостан вклада в формирование наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу полиморфных маркеров риска заболевания, выявленных в результате проведения полногеномных ассоциативных исследований.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 195 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 272 ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов, содержит список сокращений и условных обозначений, включает 22 таблицы и 26 рисунков.

Связь работы с научными программами

Исследование выполнено при поддержке Мегагранта Правительства Российской Федерации (075-15-2021-595).

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальные представления о природе и механизмах развития рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) – заболевание, характеризующееся хроническим аутоиммунным демиелинизирующим нейродегенеративным поражением ЦНС [194]. Несмотря на то, что триггеры заболевания остаются неизвестными, современная концепция этиопатогенеза РС основывается на мультифакторной модели взаимодействий между генетическими, эпигенетическими, инфекционными, нутритивными, климатическими и другими средовыми факторами, к числу которых относят вирус Эпштейна-Барра, низкий уровень инсоляции, курение [197]. Сочетанное воздействие этих факторов приводит к нарушению иммунного гомеостаза и аутоотолерантности, проявляющееся в виде инфильтрации головного и спинного мозга активированными мононуклеарами, и развитию нерегулируемого патологического воспалительного ответа к структурным компонентам ЦНС. Потеря миелина и глиоз ведут к поражению аксонов, результатом чего является прогрессирующая тяжелая неврологическая дисфункция [62]. Данные ряда исследований демонстрируют, что процессы нейровоспаления и нейродегенерации, которые происходят при РС, являются перекрывающимися и имеют комплексную природу [98]. Аутоиммунная модель патогенеза РС послужила основой для раннего внедрения иммунотерапии как основной стратегии лечения, вначале путем глобального подавления иммунитета с использованием агрессивных противовоспалительных препаратов, а впоследствии при помощи избирательного воздействия на определенные звенья иммунного ответа [195, 243], продемонстрировавшей эффективность в отношении предотвращения

образования новых очагов поражения и возникновения рецидивов за счет истощения циркулирующих лимфоцитов или блокады их доставки в ЦНС [222].

| Средовые факторы | Генетические факторы | Эпигенетические факторы |
|---|---|---|
| <p>Сильное влияние</p> <ul style="list-style-type: none"> •Вирус Эпштейна-Барра •Курение | <ul style="list-style-type: none"> •Конкордантность по результатам близнецовых исследований •Полиморфные маркеры, идентифицированные в результате полногеномных ассоциативных исследований •Полиморфные варианты, идентифицированные в результате высокопроизводительного секвенирования <ul style="list-style-type: none"> • Гаплотипы генов системы HLA • Более 230 однонуклеотидных полиморфизмов • Болезнь-модифицирующие гены <ul style="list-style-type: none"> • <i>APOE, CXCR5, IL2RA, IL7R, IL7, IL12RB1, IL22RA2, IL12A, IL12B, IRF8, TNFRSF1A, TNFRSF14, TNFSF14, CBLB, GPR65, MALT1, RGS1, STAT4, TAGAP, TYK, CYP27B1, CYP24A1</i> | <ul style="list-style-type: none"> •микроРНК •Метилирование ДНК •Модификация гистонов <ul style="list-style-type: none"> •Модуляция процессов апоптоза и клеточной дифференцировки |
| <p>Среднее влияние</p> <ul style="list-style-type: none"> •Низкая инсоляция •Высокое содержание в пище полиненасыщенных жирных кислот •Беременность •Подростковое ожирение | | |
| <p>Слабое влияние</p> <ul style="list-style-type: none"> •Загрязнение воздуха •Органические растворители | | |

Рисунок 1 – Факторы риска рассеянного склероза [207]

Рассеянный склероз – мультифакторное заболевание (Рисунок 1), в этиологии которого заключено сочетание генетической предрасположенности к иммунному ответу против собственных структур и внешних факторов (включая инфекционные агенты), что в конечном счете приводит к воспалению, прогрессирующей дегенерации и формированию очагов демиелинизации, преимущественно в белом веществе головного мозга [79, 109]. Генетическая предрасположенность определяется набором локусов, как связанных, так и не связанных с иммунным ответом, и обладающих разными эффектами в различных этнических группах. Генетические факторы могут оказывать влияние на особенности клинических проявлений и

прогрессирование РС, а также вносить вклад в предрасположенность к развитию заболевания. У разных пациентов возможны различные сочетания аллельных вариантов риска РС, влияющих на особенности патогенеза, течения и прогноза заболевания. Факторы внешней среды могут модулировать клинические проявления генетической предрасположенности к РС посредством эпигенетических механизмов. Косвенным свидетельством этого являются отличия по риску развития РС у лиц одной и той же этнической принадлежности, проживающих на различных территориях в разных условиях среды. Кроме того, установлена связь повышенного риска развития и/или более тяжелого течения РС с воздействием внешних факторов, таких, как инфекционные агенты (в частности, вирус Эпштейна-Барра), недостаточная инсоляция и/или дефицит витамина D, курение [3, 4, 23, 175].

Продолжается работа по изучению сочетанного влияния генетических и средовых факторов на риск развития и особенности клинического течения РС, начатая еще в 90-е годы (Бойко А.Н., 1997 г.). Выделяют популяционный и индивидуальный уровни воздействия внешних факторов риска. Популяционный уровень включает климатогеографические особенности и характер питания, приводящие к дефициту витамина D (проживание в зонах низкой инсоляции, недостаточное содержание в рационе продуктов, содержащих кальциферол) [262], загрязнение окружающей среды (оксид углерода, свинец, органические растворители) [198, 266]. К индивидуальному уровню можно отнести вирусные инфекции, в основном вызываемые герпесвирусами человека (вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус) [217], курение [219], ожирение в детском и подростковом возрасте [71, 189], изменения микробиома кишечника, связанные с развитием аутоиммунных реакций [140]. Подтверждения роли в развитии РС внешних и поведенческих факторов, таких, как дефицит витамина D, ожирение, гиподинамия, воздействие органических растворителей, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус, были получены

при проведении исследований с применением метода менделевской рандомизации, использующего генетические инструменты для установления причинно-следственных связей [71, 270]. Впервые гипотеза о том, что причиной «градиента широты» распространенности РС является недостаток солнечного излучения была высказана в 1960 г. [45], а впоследствии многими исследователями было получено подтверждение того, что витамин D может выступать посредником в этом процессе [67]. Витамин D участвует в регуляции иммунитета путем подавления аутоиммунных реакций организма за счет стимуляции активности регуляторных Т-клеток и регуляции дифференцировки и активации Т-клеток, играющих важную роль в патогенезе РС. Высокое содержание в сыворотке витамина D связано с уменьшением риска РС (повышение уровня 25-гидрокси холекальциферола, основного метаболита витамина D, на 50 нмоль/л, связано со снижением риска заболевания на 40%) [97, 260, 261]. Однако, согласно данным трех рандомизированных клинических исследований, опубликованных в 2019-2020 гг., лечение высокими дозами витамина D мало влияет на течение РС, а сверхвысокие дозы витамина могут быть опасны [263]. К внешним факторам на индивидуальном уровне относятся также инфекции, в частности, вирусные. Накоплен значительный объем данных об ассоциации высокого риска РС с перенесенными инфекциями вирусами семейства Herpesviridae – инфекционным мононуклеозом, вызываемым вирусом Эпштейна-Барра [54, 56], а также ветряной оспы, вызываемой вирусом Varicella Zoster [221, 258]. Есть также сведения о связи развития РС с двумя членами семейства эндогенных ретровирусов человека гамма (**H**uman **E**ndogenous **R**etro**V**iruses, HERV) – РС-ассоциированный ретровирус (**MS**-associated **R**etro**V**irus, MSRВ) и эндогенный ретровирус оболочки группы W (**E**ndogenous **R**etro**V**irus Group **W** Member **1**, Envelope, ERVW-1) [102, 238]. HERV занимают промежуточное положение между экзогенными вирусами и генами, являясь остатками древних инфекций, вызванных обычными ретровирусами, эндогенно

передававшимися из поколения в поколение на протяжении десятков миллионов лет; и в настоящее время составляют около 8% ДНК человека [101, 238]. Продемонстрирована ассоциация с неблагоприятным прогнозом РС повышенной транскрипционной активности MSR_V в тканях мозга и повышения копийности транскриптов MSR_V в лейкоцитах периферической крови [91, 107]. Обнаружено, что в качестве активатора эндогенного ретровируса могут выступать инсоляция и вирусы семейства герпесвирус [35, 46, 106]. Есть много свидетельств влияния табакокурения на высокий риск развития РС (по-видимому, вследствие повышения уровня продукции провоспалительных цитокинов) [219]; проживания в экологически неблагоприятных условиях [11, 12, 72]; особенностей питания [13, 75] и т.д.

РС нельзя назвать исключительно аутоиммунным заболеванием. Было установлено несколько критериев аутоиммунного заболевания. Во-первых, необходимым условием является наличие аутоантигена у всех пациентов с доказанным иммунным ответом, однако подтверждения наличия специфического аутоантигена при РС в настоящее время нет. Во-вторых, необходимо идентифицировать аутоантитела в очаге поражения или сыворотке пациентов с прямой корреляцией с активностью заболевания или наблюдаемым клиническим улучшением после иммуносупрессивного лечения. При РС могут выявляться антитела, направленные против белков миелина ЦНС, липидов и углеводов (возможных кандидатов в качестве аутоантигенов), однако отсутствие антител у части пациентов с РС позволяет судить об отсутствии иммунного ответа, что противоречит гипотезе о РС как аутоиммунном заболевании [165].

Основная роль в развитии аутоиммунного процесса при РС принадлежит Т-лимфоцитам. Воспалительной реакции предшествует активация Т-клеток антигенпрезентирующими клетками (АПК) вне ЦНС. Аутореактивные Т-лимфоциты, в свою очередь, преодолев гематоэнцефалический барьер, проникают в ЦНС, где подвергаются повторной активации резидентными АПК, экспрессирующими молекулы

ГКГ в комплексе с аутоантигенами, разрушая миелиновую оболочку нейронов, и приводя к гибели олигодендроцитов, глиозу и дегенерации аксонов [88, 165].

Ведущая роль в иммунопатогенезе РС принадлежит CD4+Т-лимфоцитам, что подтверждается результатами исследований, выполненных на модельных объектах с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) - животной моделью заболевания. Так, у мышей в отсутствие CD4+ Т-клеток не удается добиться развития ЭАЭ, а с дефицитом CD8+ Т-клеток ЭАЭ развивается [250]. Результаты исследований, выполненных в последние годы, свидетельствуют вовлеченности в развитие заболевания В-лимфоцитов, которые способны продуцировать аутоантитела, и в связи с этим обладают антигенпрезентирующей способностью [174]. Вклад В-клеток в развитие заболевания долгое время находился в тени исследований Т-лимфоцитов из-за ограниченного влияния на индукцию мышинной модели ЭАЭ.

Данные о роли В-лимфоцитов в патогенезе РС [149, 151] и весьма многообещающие результаты В-клеточной терапии позволяют усомниться в ранней исключительно Т-клеточной теории патогенеза РС [195, 233, 234].

Клиническими проявлениями активного воспалительного процесса в ЦНС являются обострения РС и появление новых очагов на МРТ с накоплением контрастного вещества, что связано с повреждением ГЭБ. Одновременно с процессом демиелинизации происходит ремиелинизация, обуславливающая частичный или полный регресс неврологического недостатка, но не позволяющая полноценно восстановить миелиновую оболочку [55].

Аутоиммунные воспалительные процессы проявляются наиболее ярко во время начальных стадий РС, когда периоды обострений заболевания сменяются ремиссиями. Продемонстрировано, что нейродегенеративный процесс запускается уже во время ранних стадий заболевания [34, 142].

Явления атрофии в головном мозге пациентов с РС происходят в результате поражения в большей степени серого вещества, что подтверждено гистологически и связано с длительной инвалидизацией пациентов [142, 139, 148]. При РС поражение серого вещества неоднородно по всему головному мозгу, и некоторые области более подвержены атрофии [92]. Например, лимбическая система и височная кора наиболее рано вовлечены в процесс нейродегенерации у пациентов с ремиттирующим РС, поясная извилина коры раньше подвергается атрофии при ППРС [209]. Кора и островок поясной извилины имеют обширные связи и являются частью сети активных регионов (сеть режима по умолчанию), поэтому наиболее энергозатратны. При РС нейроны с демиелинизированными аксонами потребляют больше энергии, чтобы адаптироваться к демиелинизации, что создает микросреду, аналогичную гипоксии («виртуальная гипоксия»). Нейроны, находившиеся в состоянии стойкой виртуальной гипоксии, более подвержены дегенерации, чем и объясняется уязвимость поясной извилины и коры предклинья к атрофии [209, 211, 256].

Часть исследователей склоняется к тому, что РС является первичным воспалительным заболеванием, при котором демиелинизация и повреждение тканей вызвано аутоиммунными механизмами [251, 252]. В этом случае первично-прогрессирующая форма рассматривается как один из клинических вариантов течения заболевания. Другая точка зрения предполагает, что РС является первичным нейродегенеративным заболеванием, которое видоизменяется и усиливается под действием воспалительного процесса. В этом случае ППРС может отражать основной первичный процесс РС, а ремиттирующая и вторично-прогрессирующая – формы, которые модифицированы воспалительной реакцией [255]. Существенные различия между ремиттирующей и прогрессирующей формами РС подтверждаются также различной реакцией на имеющиеся в настоящее время варианты иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии [60, 186]. Между ремиттирующей и прогрессирующей формами РС есть некая общность, в

частности, сходство патологических признаков и некоторых патогенетических механизмов и терапевтических реакций [43, 208]. Новые очаги в головном или спинном мозге, накапливающие контрастное вещество и сообщающие об активности заболевания, могут присутствовать у пациентов и с ППРС, и с ВПРС, и с РРС. По этой причине в настоящее время предложено в диагнозе пациентов с РС отражать активность процесса по МРТ и обострениям, а также указывать наличие прогрессирования заболевания (по неврологическому статусу) [96].

Повреждение миелиновой оболочки, глиоз и аксонопатия приводят к прогрессирующему неврологическому дефициту. Исследователи в последнее время склоняются к тому, что нейровоспаление и нейродегенерация при РС – параллельно развивающиеся зависимые друг от друга процессы. В настоящее время отмечается значительное увеличение продолжительности жизни пациентов в результате внедрения в практику препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), воздействующих на патогенез заболевания. Результаты многоцентрового исследования SURVIMUS с участием 29 430 больных РС показали, что уровень смертности среди пациентов с РС в течение первых 20 лет заболевания не отличался от общепопуляционного [112]. Избыточная смертность отмечалась спустя 20 лет после начала заболевания, уменьшая ожидаемую продолжительность жизни на 6-7 лет, при этом РС указывался в качестве истинной или неявной (контрибутивной) причины смерти в 76% случаев [112].

Концепция применения противовоспалительной иммунной терапии подавления и профилактики обострений РС, вероятно, не улучшает отдаленный прогноз инвалидизации пациентов. Понимание факта неэффективности ПИТРС в отношении нейродегенеративных процессов требует поиска новых генетических механизмов поражения головного мозга при РС, что может способствовать созданию новых подходов патогенетической терапии [153].

1.2 Эпидемиология, клинические особенности и типы течения рассеянного склероза

Одной из особенностей РС является вариабельность его распространённости в зависимости от климатогеографических факторов. В 1882 английский ученый Байрон Бромвелл идентифицировал своеобразный паттерн географического распространения РС, обратив внимание, что заболевание чаще встречается в более высоких широтах (севернее 30-параллели) [190]. Подобный «градиент широты» связывают с влиянием средовых факторов на развитие заболевания (инсоляция, уровень витамина D) [164]. Следует отметить, что в связи с увеличением распространённости РС во всем мире (под влиянием таких факторов, как усилившиеся миграционные потоки и пр.), границы зон подвергаются изменениям [192]. В частности, в настоящее время, преимущественно в Европе, отмечается размывание «градиента широты» заболеваемости РС и увеличение распространённости РС среди тех этнических групп, в которых прежде заболевание диагностировалось редко [176, 203].

В России распространённость РС выше в южной, западной и центральной частях страны, особенно в сравнении с Сибирью и Дальним Востоком [20]. Основную часть территории России можно отнести к зоне среднего риска развития РС (40–60 случаев на 100 тыс. населения) [73]. Отмечается неоднородное распределение не только между территориальными округами, но и в пределах одного региона, это требует проведения полноценных эпидемиологических исследований для определения истинной частоты встречаемости РС.

В Республике Башкортостан с 1982 г. по 2019 г. показатель распространённости РС увеличился с 29.0 до 47.9 на 100 тыс. населения [2, 5]. Распространённость РС у татар, проживающих на территории Республики Башкортостан, почти в 1.7 раза больше, чем в группе русских, и в 3 раза

выше, чем в группе башкир [2,3]. Этнический состав населения республики отражает миграционные потоки между европейской и азиатской частью мира и характеризуется своеобразием генофонда. Коренное население республики – башкиры составляют около 30,3% всего населения; 24,6% всех жителей – татары и 37% населения – русские. Русские относятся к индоевропейской языковой семье, славянской группе. Татары и башкиры относятся к тюркской языковой семье и занимают промежуточное положение между европеоидной и монголоидной расами.

В последние годы отмечается увеличение распространенности РС в европейских странах и в России. К основным причинам с наибольшей вероятностью можно отнести как истинное увеличение частоты РС, так и ряд других факторов: улучшение качества диагностики РС с разработкой диагностических шкал, критериев постановки диагноза и внедрением МРТ диагностики; повсеместное создание центров РС и проведение качественных эпидемиологических исследований; улучшение качества медицинской помощи, что улучшило качество жизни, увеличило продолжительность жизни пациентов и количество случаев с замедленным течением заболевания.

Отличительной особенностью рассеянного склероза является соотношение пациентов по полу: распространенность РС среди женщин в 1.4–3 раза выше, чем среди мужчин, и продолжает неуклонно увеличиваться. Влияние пола на клинические признаки РС не так очевидно, как влияние на распространенность заболевания, но есть свидетельства того, что для женщин характерно более раннее начало заболевания, более низкая распространенность ППРС, и в целом наблюдается меньшее прогрессирование инвалидности, чем у мужчин [142, 264].

Все чаще сообщается об изменениях клинических проявлений РС, которые связывают как с внешними факторами, так и ранней диагностикой РС и все более широким применением ПИТРС. Чаще регистрируются

атипичные формы РС, среди которых ранний и поздний дебют, факторы риска, клиническое течение и прогноз которых вызывает пристальный интерес в последние годы.

В настоящее время пристальное внимание уделяется различным вариантам клинического течения, симптомокомплексам РС и их предиктивному значению. Наиболее часто в начале заболевания отмечаются чувствительные (40 %), двигательные (21%), стволовые (16 %), мозжечковые (15%) и тазовые нарушения [34]. При составлении прогноза заболевания принимают во внимание особенности дебюта, число затронутых функциональных систем, возраст пациента во время начала манифестации заболевания, пол, длительность и выраженность первой ремиссии [13, 20, 34]. Согласно результатам проведенных исследований, женский пол, раннее (в возрасте моложе 40 лет) начало по моночаговому типу с развитием оптического неврита или чувствительных нарушений, продолжительная первая ремиссия, доброкачественный характер течения в первые 5 лет заболевания являются прогностически благоприятными признаками [191]. Принадлежность к мужскому полу, поздний дебют заболевания по полиочаговому типу с преобладанием мозжечковых, стволовых, асимметричных пирамидных симптомов или тазовых нарушений, продолжительность ремиссии менее года, активный характер течения в первые 5 лет болезни можно отнести к неблагоприятным в отношении прогноза заболевания [160, 163, 237].

Если в прошлом случаи раннего или позднего дебюта РС были исключительно редки, то сейчас, в связи с ранней выявляемостью и истинным увеличением распространенности РС в популяции, они встречаются гораздо чаще, входят в «атипичную» форму РС и являются предметом пристального изучения [148]. К атипичным формам РС относится РС с ранним или поздним клиническим дебютом (в возрасте до 16 лет и после 45 лет соответственно) [6, 196], злокачественным (быстрое развитие стойкого неврологического дефицита) или доброкачественным (длительная

сохранность физической активности) течением заболевания. Многие авторы в качестве «позднего» РС рассматривают первые клинические симптомы заболевания в возрасте, старше 50 лет. Принято также выделять раннее начало РС – до 16 лет и поздний дебют – старше 45 лет. По результатам немногочисленных исследований дебют рассеянного склероза в возрасте до 16 лет отмечается в 5–10% случаев, а распространенность РС с поздним дебютом составляет в мире в среднем 3,4–4,6% [205], в России – 0,52–5% [13, 36]. Дебют в виде моносимптомного начала с двигательных и координаторных нарушений, а также отсутствие дебюта в виде ретробульбарного неврита в отличие от дебюта РС в молодом возрасте – отличительная черта РС с поздним дебютом, описанная в литературе [159].

Все чаще сообщается об изменениях клинических проявлений РС, которые связывают как с внешними факторами, так и ранней диагностикой РС и применением ПИТРС. Чаще регистрируются атипичные формы РС, среди которых ранний и поздний дебют, факторы риска, клиническое течение и прогноз которых вызывает пристальный интерес в последние годы.

Доброкачественными считают те варианты течения РС, при которых EDSS через 10 лет составляет не более 3 баллов [86]. К вариантам злокачественного течения РС относят случаи, при которых наблюдается быстрая инвалидизация (до 5-6 баллов EDSS менее чем за 5 лет) и развитие фармакорезистентности. Варианты РС с наличием двух или более обострений в течение одного года и обнаружение единичного или множественных контрастируемых очагов, или повышение количества очагов на T2-ВИ согласно результатам МРТ в динамике следует относить к высокоактивному РС (ВАРС) [20, 268]

РС – клинически многообразное заболевание, что подтверждается тем обстоятельством, что практически не существует пациентов с идентичным течением. В настоящее время выделяют несколько типов течения РС.

На начальном этапе характерно ремиттирующее течение с чередованием обострения и ремиссии. Обострение проявляется стойкими неврологическими нарушениями более 24 часов. Ремиссия характеризуется регрессом неврологической симптоматики вплоть до полного восстановления и стабилизации клинического состояния пациента [160, 248]. Индивидуально для каждого пациента, в том числе в случае отсутствия эффективной терапии, как правило, спустя 15-20 лет развивается вторично-прогрессирующая форма РС (ВПРС). Для данной формы характерно постепенное нарастание неврологического дефицита, сокращение светлых промежутков, утрата трудоспособности, социальная дезадаптация с последующей инвалидизацией больных [248]. Первично-прогрессирующее течение РС (ППРС) встречается в 10-15% случаев, для него характерно наблюдающееся с самого начала заболевания неуклонное нарастание неврологического дефицита без выраженных клинических обострений и ремиссий, иногда с небольшими периодами стабилизации. ППРС прогностически менее благоприятен, чем другие формы РС, характерен больше для взрослых мужчин со спинальной неврологической симптоматикой [96].

1.3 Молекулярно-генетические аспекты рассеянного склероза

Вклад генетических факторов в развитие РС неоспорим. Основные эпидемиологические данные, согласующиеся с заметной ролью генетических факторов в патогенезе РС, включают высокую распространенность заболевания в отдельных этнических группах (особенно в популяциях Северной Европы) по сравнению с другими (например, африканскими и азиатскими популяциями), в некоторых случаях независимо от географического положения. Примечательно, что распространенность РС в

течение последнего столетия демонстрировала неуклонный рост, в первую очередь среди женщин и в регионах, в которых ранее регистрировалась низкая заболеваемость РС [184, 161]. По-прежнему наблюдается повышенная распространенность (140–250 на 100 тыс. населения) в странах Северной Европы и среди европеоидного населения США и Канады [88, 187]. Напротив, низкие уровни распространенности РС обнаружены в азиатских странах (например, 6 на 100 тыс. населения в Японии) и среди коренного населения Северной и Южной Америки и Океании [218]. Принимая во внимание недостаток эпидемиологических данных, следует, тем не менее, отметить крайне низкую заболеваемость РС у чернокожих африканцев; согласно результатам ранних исследований в США, заболевание значительно реже встречалось у афроамериканцев, чем у американцев европейского происхождения [244]. Однако результаты более поздних исследований опровергают первоначальные данные, демонстрируя заболеваемость РС у афроамериканцев равную или потенциально более высокую, чем у американцев европейского происхождения [152, 244]. Кроме того, по сравнению с европейцами, у афроамериканцев также отмечается более высокий риск инвалидизации, который может быть генетически детерминирован [85].

Результаты многочисленных исследований показали, что у монозиготных близнецов наблюдается более высокий уровень конкордантности по РС (20–30%) по сравнению с дизиготными (2–5%), что является убедительным подтверждением значимого вклада генетических факторов в развитие заболевания [89, 90, 257]. Обнаружено также, что у сиблингов пациентов с РС вероятность развития заболевания в 7 раз выше, чем в основной популяции [180, 220]. У родственников второй и третьей степени родства, но не у супругов, отмечается умеренно повышенный риск [103, 104]. Имеющиеся данные о семейных случаях РС согласуются с существующими представлениями о том, что предрасположенность к заболеванию

обусловлена сочетанием полиморфных вариантов риска, которые достаточно часто встречаются в популяции [221].

Обнаружение в начале 1970-х г.г. ассоциации полиморфных вариантов лейкоцитарного антигена человека (HLA) в составе кластера генов ГКГ на хромосоме 6 (6p21) с риском РС явилось первым шагом на пути к идентификации молекулярно-генетических механизмов развития заболевания. Созданная впоследствии полигенная модель многофакторных заболеваний, в том числе РС, послужила теоретической основой для проводимых исследований генетической природы РС. С этой целью используется три основных метода: анализ сцепления, анализ ассоциаций с заболеванием генов-кандидатов и полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Проведение анализа сцепления в семьях с накоплением случаев РС не позволило выявить универсальные гены, ответственные за патогенез заболевания [39].

Наиболее часто применяемым методом в изучении генетики РС является анализ генов-кандидатов, отобранных на основании знаний о вовлеченности продуктов этих генов в потенциальные патогенетические механизмы заболевания. К предполагаемым генам предрасположенности к РС обычно относят гены, кодирующие белки, участвующие в иммунном ответе, воспалении, дегенеративных изменениях и ремиелинизации [62]. Основанием для начала проведения подобных исследований РС послужила гипотеза об аутоиммунной природе заболевания, которая определила круг возможных генов кандидатов, которыми стали в основном гены компонентов иммунной системы.

Недостатком метода является низкая воспроизводимость полученных результатов, причиной которой может быть использование небольших по размеру выборок, нерепрезентативность и генетическая гетерогенность исследуемых групп и многие другие факторы. Показателем качества оценки полученных результатов является показатель, при помощи которого проводится оценка мощности исследования, то есть вероятность выявить

истинные ассоциации изучаемых генов-кандидатов с заболеванием. Для вычисления данного параметра необходимо учитывать распространенность заболевания и частоту минорных аллелей исследуемых полиморфных вариантов в популяции, величину выборки, эффект исследуемых локусов на развитие заболевания. Чем незначительнее ассоциация между изучаемым генетическим полиморфизмом и исследуемым признаком, тем крупнее должна быть выборка. Таким образом, для установления роли генов-кандидатов в развитии заболевания необходимо применение адекватных статистических методов, а также валидация полученных результатов в других этнических группах.

В настоящее время для изучения генетической природы РС наиболее широко используется GWAS, с помощью которого на сегодняшний день выявлено более 200 локусов, ассоциированных с риском развития РС. Этот метод стал большим достижением в изучении мультифакториальных заболеваний благодаря своей «агностической» (так называемой «hypothesis-free») природе. При использовании метода GWAS выбор генов для исследования не требует знания патогенеза заболевания. На основании выявленных ассоциаций и характеристики генов возможно построение моделей механизма развития заболевания. Метод основан на использовании микрочипов для определения сотен тысяч полиморфных локусов одновременно. В то же время это усложняет статистическую обработку полученных результатов, в частности, возникает проблема множественных сравнений (ошибка первого рода, ложное отклонение гипотезы). Для исключения или снижения количества ложноположительных результатов применяются различные поправки на множественное тестирование, и для GWAS пороговым уровнем значимости является $P < 5 \times 10^{-8}$ [156].

Метод GWAS послужил основой для значительного прогресса в развитии представлений о механизмах этиопатогенеза РС. Полногеномные исследования позволили выявить новые гены, ассоциированные с РС, роль

которых в патогенезе заболевания ранее была неизвестна. Одной из характерных особенностей генетической предрасположенности к РС является большая доля ассоциаций (либо точно такой же вариант, либо в пределах одного и того же гена или локуса), которые являются общими с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа (СД1), ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона и другие.

Не вызывает сомнений необходимость верификации результатов GWAS, в том числе в разных популяциях. Дальнейшие направления исследований роли ассоциированных с РС полиморфных маркеров в развитии заболевания включают поиск функционального варианта в идентифицированных генах. Несмотря на то, что для многих генов, ассоциированных с РС по данным GWAS, роль в патогенезе заболевания остается неясной, анализ этих генов и биологических путей, в которых они задействованы, в разных популяционных группах должно обогатить наши знания о патогенезе РС и, соответственно, способствовать разработке новых диагностических и лечебных мероприятий [16].

1.4 Полиморфизм генов дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека CD6, CD40, CD58, CD86

Ген *CD6* кодирует мембранный гликопротеин, преимущественно экспрессируемый Т-лимфоцитами и частично В-лимфоцитами [247]. Внеклеточная часть белка CD6 содержит три домена богатых цистеином рецепторов-мусорщиков (SRCR), в то время как цитоплазматическая часть включает сайты фосфорилирования и связывания белков-трансдукторов сигнала [117]. Сообщалось, что CD6 может усиливать передачу сигнала через рецепторный комплекс Т-лимфоцитов [177], а результаты более поздних

исследований на мышах с дефицитом CD6 показывают, что CD6 ослабляет ранние стадии активации Т-клеток и усиливает дифференцировку CD4+эффекторных клеток Th1 и Th17 [76]. Имеются также свидетельства участия CD6 в селекции клеток в вилочковой железе и в сигналинге CD6+В-лимфоцитов [77].

Ген *CD6* локализован на длинном плече хромосомы 11 (11q12.2) по соседству с геном *CD5*, также кодирующим SRCR-рецептор лимфоцитов, который обладающим высокой гомологией с рецептором CD6, в связи с чем предполагается, что эти два гена являются результатом дупликации общего гена-предшественника [183]. Ген *CD6* содержит 13 экзонов, из которых 6 кодируют сигнальную последовательность, 1 – трансмембранный домен, и 6 – цитоплазматический домен [229]. Обнаружены изоформы белка, отличающиеся строением как внутри- так, и внеклеточного участка, и образующиеся в результате альтернативного сплайсинга [114, 146].

Первым обнаруженным эндогенным лигандом для CD6 является молекула адгезии суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) CD166 (также известная как ALCAM), широко представленная в различных тканях, включая активированные зрелые Т- и В-лимфоциты, клетки эпителия вилочковой железы, фибробласты, клетки костного мозга, эндотелиоциты, клетки эпителия пищеварительного тракта и клетки коры головного мозга [84]. CD6 взаимодействует со своим лигандом CD166 путём установления связи между проксимальным к мембране доменом SRCR (D3) CD6 и наиболее близким к N-концу доменом (V1) CD166 [230]. Продемонстрировано, что активация Т-лимфоцитов вызывает экспрессию изоформы CD6 Δ D3, являющейся результатом альтернативного сплайсинга и не содержащей CD166-связывающий домен [232]. Кроме того, активация Т-лимфоцитов сопровождается продукцией других изоформ CD6, не имеющих цитоплазматического домена, обеспечивающего передачу сигнала, а также расщеплением мембрано-связанного CD6, что делает Т-клетки более

подверженными апоптозу [144, 146]. Эти механизмы обеспечивают ослабление сигнала активации, генерируемого комплексом TCR/CD3 [84].

Другим лигандом для CD6 является CD138, обнаруживаемый на клетках различных видов эпителия, некоторых кроветворных клетках и мезенхимальных стволовых клетках, но не экспрессирующийся в клетках иммунной системы, в частности, лимфоцитах [81].

Внеклеточный домен CD6 также может связываться с различными молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждениями и патоген-ассоциированными молекулярными фрагментами (**D**amage- и **P**athogen-**A**ssociated **M**olecular **P**atterns – DAMPs и PAMPs, соответственно) [202]. В частности, CD6 связывается с бактериальными PAMP, которые являются компонентами клеточной стенки грамположительных (липотейхоевая кислота и пептидогликан) или грамотрицательных (липополисахарид) бактерий [236]. Что касается DAMP, CD6 также связывает галектины 1 и 3, которые представляют собой растворимые Ca^{2+} -независимые связывающие β -галактозид белки, экспрессируемые как в воспалительных, так и в невоспалительных клетках и играющие роль в соответствующих клеточных процессах, таких как адгезия, миграция, дифференцировка, пролиферация и гибель клеток [181]. Следует отметить, что связывание галектина 1 и 3 с CD6 препятствует как адгезивным взаимодействиям CD6-CD166, так и апоптотическим событиям, индуцированным этими галектинами [181].

В локусе *CD6* картированы несколько SNP, ассоциированных с РС по данным GWAS. Первым полиморфным вариантом гена *CD6*, для которого была обнаружена ассоциация с РС, стал rs17824933 (A>G), локализованный в интроне 1 [98]. Продемонстрировано, что аллель rs17824933*G ассоциирован с повышенной экспрессией изоформы CD6 Δ D3, лишенной CD166-связывающего домена [169]. Помимо rs17824933, в локусе *CD6* обнаружены две несинонимичные замены, rs11230563 (R225W) в экзоне 4 (домен SRCR2) и rs2074225 (A257V) в экзоне 5 (домен SRCR3), находящиеся в состоянии

неравновесного сцепления друг с другом ($r^2=0.465$), также ассоциированные с РС [115, 173].

Ассоциация полиморфного варианта rs17824933 гена *CD6*, впервые обнаруженная в выборке жителей Северной и Западной Европы и американцев европейского происхождения, впоследствии была воспроизведена в популяциях юга Европы (баски) и жителей Южной Индии [94, 258]. В исследовании с участием популяции поляков было установлено, что риск прогрессирования РС повышен у носителей аллеля rs17824933*G [49]. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что нокаут гена *CD6* приводит к ослаблению Т-клеточного ответа, уменьшает степень инфильтрации спинного мозга Т-лимфоцитами и снижает тяжесть экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита – животной модели РС [76]. При проведении GWAS найдены ассоциации полиморфных локусов в гене *CD6* с язвенным колитом, болезнью Крона, экземой [57, 166]. Таким образом, *CD6* является перспективной мишенью для разработки новых методов терапии РС и других аутоиммунных состояний, протекающих с участием Т-лимфоцитов [84].

CD40 является членом суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли TNF, конститутивно экспрессированным на поверхности В-лимфоцитов, макрофагов, клеток микроглии и других APC. *CD40* взаимодействует со своим лигандом *CD154* (ранее известным как *CD40L*), который представлен на Т-лимфоцитах и играет роль костимуляторной молекулы для В-лимфоцитов [78]. Взаимодействие *CD40* с *CD154* является ключевым компонентом активации клеток иммунной системы, способствуя пролиферации, дифференцировке и выживанию В-лимфоцитов, а также продукции IL12 в макрофагах и дендроцитах [68]. *CD40* действует, активируя сигнальные пути NF-κB, N-концевой киназы c-Jun (JNK) и янус киназ/трансдукторов сигнала и активаторов транскрипции (JAK/STAT). Цитоплазматический домен *CD40* содержит расположенный проксимально к

мембране сайт связывания для белка TRAF6 и более дистальный для TRAF2/3/5, а также для других передающих сигналы молекул, включая JAK3 и Ku [114]. Белки TRAF обеспечивают специфические и перекрывающиеся эффекты CD40, в частности, в В-лимфоцитах TRAF6 отвечает за опосредованную CD40 активацию JNK и продукцию IL-6, TRAF2 необходим для активации NF- κ B, а TRAF3 служит негативным регулятором передачи сигналов CD40 [254].

Ген *CD40* расположен на хромосоме 20 (20q13.12) и содержит 9 экзонов. Существует множество изоформ мРНК *CD40* (не менее 12), образующихся в результате альтернативного сплайсинга, экспрессия которых регулируется по-разному в различных типах клеток. На ранней стадии активации сплайсинг происходит преимущественно с образованием мРНК CD40, способного к передаче сигнала; на более поздних стадиях (через 24 ч) содержание мРНК CD40, не способного к передаче сигнала, составляет 50% [212]. Продемонстрировано, что сигнальный путь CD40 могут подавлять по меньшей мере три альтернативные изоформы, основной из которых является изоформа, лишенная мембраноассоциированного цитоплазматического домена [212]. Таким образом, экспрессия *CD40* находится под контролем посттранскрипционных и посттрансляционных механизмов регуляции при участии альтернативного сплайсинга.

В результате проведения GWAS в локусе *CD40* обнаружено три SNP, ассоциированных с РС (rs4810485 в интроне 2, rs6032662 и rs6074022 в 5'-нетранслируемой области гена), находящихся в состоянии неравновесия по сцеплению друг с другом ($r^2=0.99-1.00$). Ассоциация полиморфизма rs6074022 была впервые выявлена в исследовании с участием белых жителей Австралии и Новой Зеландии и воспроизведена в популяции британцев [47]. *CD40* rs6074022 был ассоциирован с РС в объединенной выборке русских жителей Москвы, Омска, Томска, Кемерово, Барнаула, Новосибирска и Якутска [239]. В этнической группе русских, проживающих в г. Омске, полиморфизм *CD40* rs6074022 был значимым предиктором РС только в

группе женщин [32], тогда как в группе больных с РС не было выявлено ассоциации данного полиморфного локуса с заболеванием [19]. В группе жителей г. Омска и Омской области также не было выявлено ассоциаций полиморфизма *CD40* rs6074022 с показателями церебральной гемодинамики [32]. В выборке пациентов с РС из Алтайского края не обнаружено ассоциации аллельных вариантов *CD40* rs6074022 и rs11086998 с числом рецидивов и прогрессированием РС [25]. Показано, что у носителей генотипов rs6074022*Т/С и rs6074022*С/С повышен риск развития резистентности к терапии интерфероном-β1а [20]. По данным GWAS, помимо РС, rs6074022 ассоциирован с другими аутоиммунными состояниями, в частности, болезнью Крона [57].

В экспериментальных моделях атеросклероза, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита и экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита было обнаружено, что ингибирование *CD40* или лиганда *CD154* при помощи нокаута соответствующих генов или с использованием антител снижало выраженность патологических проявлений [204]. Первая фаза клинических испытаний лекарственного препарата торализумаб (IDEC-131), содержащего моноклональные антитела к *CD154*, продемонстрировала эффективность препарата в отношении развития рецидивов у 15 больных РС, однако в связи с развитием тромбоэмболических осложнений у пациентов, участвующих в испытаниях препарата для лечения болезни Крона, системной красной волчанки, псориаза, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, дальнейшие испытания препарата были прерваны [132]. Тромбоэмболические осложнения были вызваны нарушением взаимодействия *CD154* с гликопротеином IIb/IIIa (интегрином αIIbβ3), экспрессированным на поверхности тромбоцитов в артериальных тромбах [246]. По этой причине, а также из-за потенциальных иммуносупрессивных побочных эффектов, необходимы альтернативные

стратегии использования терапевтического потенциала ингибирования CD40–CD154 при РС [241].

CD58 – молекула клеточной адгезии, известная также как лимфоцитарный функционально-ассоциированный антиген-3 (LFA-3), играет важную роль в активации наивных Т-хелперов (Th0) и Т-клеток памяти на ранней стадии иммунного ответа. Взаимодействие CD58 с CD2 инициирует сильную антиген-независимую клеточную адгезию, пролиферацию наивных Т-хелперов и индуцирует выработку IFN-гамма в клетках памяти [79]. IFN-гамма может усиливать экспрессию ICAM-1 и B7 на антигенпрезентирующих клетках (APC), активируя множественные пути адгезии и усиливая иммунный ответ, что позволяет перейти от аутокринного к паракринному иммунному ответу. Взаимодействие между CD58 и CD2 обеспечивает основной костимулирующий сигнал для CD8⁺CD28⁻ субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов [165], которые оказывают значительное влияние на Т-супрессоры, в частности, ингибируя их активацию и пролиферацию, уменьшая секрецию провоспалительных цитокинов активированными Т-клетками и индуцируя апоптоз *in vitro* [213]. Продемонстрировано, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими, как РС, содержание CD8⁺CD28⁻Т-лимфоцитов значительно снижено по сравнению со здоровыми людьми [227]. Впоследствии было высказано предположение, что CD8⁺CD28⁻Т-клетки могут действовать как медиаторы при заболеваниях, связанных с воспалением [82]. У CD8(-/-)CD28(-/-)-дефицитных мышей наблюдалась повышенная восприимчивость к ЭАЭ, причем адаптивный перенос CD8⁺CD28⁻Т клеток значительно подавлял выраженность патологических проявлений [265].

Ген *CD58* расположен на коротком плече хромосомы 1 (1p13.1), рядом с геном *CD2*, кодирующим поверхностный антиген Т-клеток, лигандом которого является CD58. Отмечено, что внеклеточные домены CD58 и CD2 обладают значительным сходством, что позволяет предположить, что гены *CD58* и *CD2* возникли в результате дупликации общего гена-

предшественника. Ген *CD58* содержит 6 экзонов; существует по меньшей мере 2 изоформы *CD58*, возникающие в результате альтернативного сплайсинга [120]. В интроне 1 гена *CD58* картированы полиморфные варианты, ассоциированные с риском РС по данным GWAS (rs12044852, rs10801908, rs1335532 и rs2300747) [53, 185, 231, 249].

Аллель *CD58* rs2300747*G обладает протективным эффектом в отношении РС, а также ассоциируется с дозозависимым увеличением экспрессии в лимфоцитах и циркулирующих мононуклеарах периферической крови [249]. В связи с этим необходимо отметить, что в интроне 1 гена *CD58* расположена микроРНК hsa-miR-548ac. МикроРНК — это малые некодирующие молекулы РНК (размером 20-22 п.н.), которые участвуют в регуляции активности генов, связываясь со специфическими нуклеотидными последовательностями в мРНК и влияя на такие процессы, как пролиферация и дифференцировка клеток и апоптоз. МикроРНК могут модулировать работу иммунной системы, оказывая влияние на активацию иммунокомпетентных клеток, секрецию цитокинов и развитие иммунологической толерантности [182]. МикроРНК hsa-miR-548ac принадлежит к семейству микроРНК, произошедших от приматоспецифичного элемента *made1* в результате адаптивных мутаций в части копий транспозона, впоследствии рекрутированных в систему сайленсинга генов, благодаря которой микроРНК способны модулировать генную экспрессию [29].

Помимо этого, привлекают внимание популяционные различия в частотах аллельных вариантов риска РС в локусе гена *CD58*: так, уже упоминавшийся протективный аллель rs2300747*G является преобладающим в популяциях Восточной Азии (68.3% у японцев, 58.1% у китайцев и вьетнамцев), в то время как у европейцев это минорный аллель (частота 18.2% у финнов, 14% у испанцев, 13.6% у итальянцев, 11.5% у британцев) [108]. Помимо РС, для rs2300747 также продемонстрирована ассоциация с

первичным билиарным холангитом [40]. В исследовании, проведенном в выборке русских Москвы и Московской области, не было выявлено ассоциации полиморфизма rs2300747 с РС [141].

Полиморфный вариант rs2300747 сцеплен с rs1335532, для которого также выявлена ассоциация с РС [131], и rs1414273 ($r^2=0.968$), находящимся внутри последовательности, соответствующей шпильке микроРНК hsa-miR-548ac в интроне 1 гена *CD58* [38]. Обнаружено, что аллель rs1414273*С, коррелирующий с аллелями rs2300747*А и rs1335532*А, для которых найдена ассоциация с РС, связан с понижением транскрипционной активности гена *CD58* и повышением уровня микроРНК hsa-miR-548ac [38]. Кроме того, показано, что аллель rs1335532*С, обладающий протективным действием в отношении РС, создает функциональный сайт связывания для фактора транскрипции ASCL2, являющегося мишенью сигнального пути Wnt [210]. Активация данного пути в клетках В-лимфобластоидных линий, первичных В-клетках, а также в моноцитах приводила к повышенной активности промотора *CD58* в присутствии протективного аллеля rs1335532, тогда как нокдаун ASCL2 аннулировал этот эффект [210]. Таким образом, есть основания полагать, что наблюдаемые ассоциации полиморфных вариантов в интроне 1 гена *CD58* отражают функциональную значимость данного локуса для патогенеза РС.

Ген *CD86* кодирует мембранный белок I типа, член семейства белков B7 суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессируемый на поверхности В-лимфоцитов, макрофагов, дендроцитов и других АПК. Наряду с другим членом семейства B7, CD80, CD86 представляет собой гликопротеин, содержащий сигнальный пептид, внеклеточный иммуноглобулин-подобный переменный (IgV) и постоянный (IgC) домены, трансмембранный домен и цитоплазматический домен, и являющийся лигандом для рецепторов Т-лимфоцитов CD28 и CTLA-4 [235]. Взаимодействие CD86 с CD28 активирует сигнальные пути NF-κB, митоген-активируемой протеин-киназы (МАРК) и кальциневрина (кальций-зависимой фосфатазы), что в свою очередь,

запускает продукцию IL-2, альфа-цепи рецептора IL-2 и CD154 Т-лимфоцитами, обеспечивая активацию, пролиферацию и выживание Т-клеток [239]. Напротив, взаимодействие CD86 с CTLA-4 выполняет роль негативного сигнала, подавляющего Т-клеточный ответ [235]. Таким образом достигается баланс между активацией и супрессией Т-лимфоцитов, предотвращающий развитие иммунных нарушений.

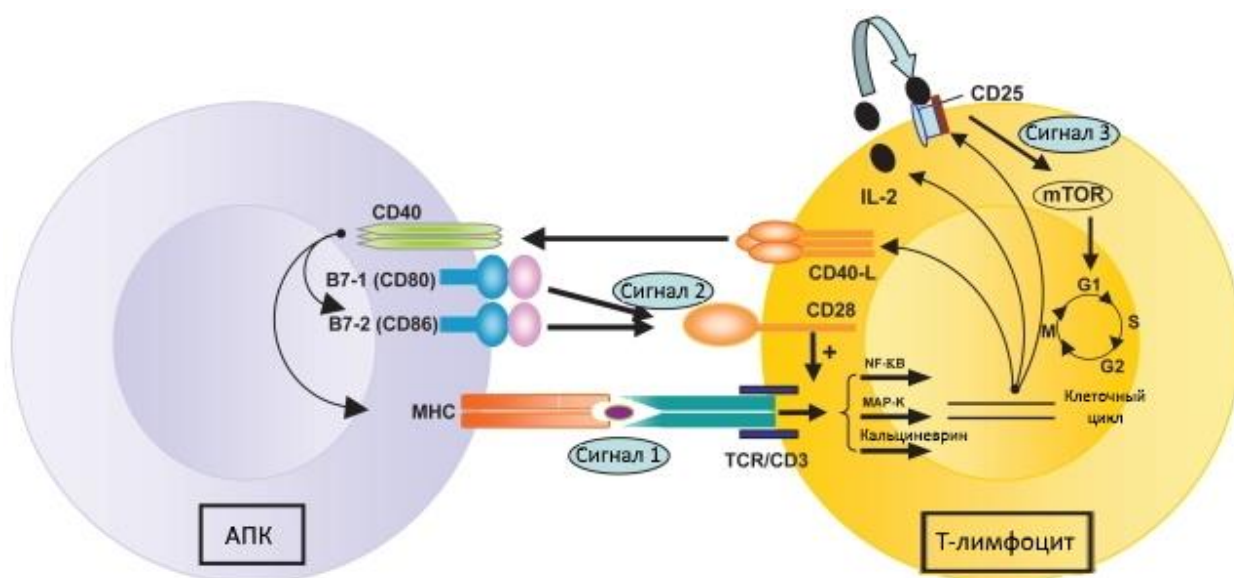


Рисунок 2 – Схематическое изображение путей активации Т-лимфоцитов

Первый сигнал включает активацию Т-клеточного рецептора (TCR) путём взаимодействия с антигеном на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК). Второй сигнал («сигнал костимуляции») – взаимодействие B7-1/CD80 и B7-2/CD86 на поверхности АПК с CD28 на поверхности Т-лимфоцитов (Рисунок 2). Эти два сигнала активируют пути передачи сигнала (ядерного фактора κВ [Nf-κB], путь митоген-активированной протеинкиназы [MAPK] и путь кальциневрина), которые приводят к продукции множества факторов, включая интерлейкин-2 (IL-2), α – цепь рецептора IL-2, CD25 и CD40 лиганда (CD154). CD40 экспрессируется на всех АПК (включая В-лимфоциты), а его лиганд (CD154 или CD40L) представлен на

активированных CD4⁺T-клетках и субпопуляции CD8⁺T-лимфоцитов и естественных киллерных клеток. Стимуляция CD40 на поверхности АПК с помощью CD154 является сигналом для продукции антител В-лимфоцитами и индуцирует экспрессию В7 и главного комплекса гистосовместимости (МНС) на АПК. Связывание IL-2 со своим рецептором активирует путь mTOR – третий сигнал, приводящий к клональной пролиферации Т-лимфоцитов [239].

В экспериментальной модели ЭАЭ было продемонстрировано, что CD80 на поверхности АПК индуцирует Th1-клеточный ответ, а CD86 способствует пролиферации Th2-клеток [90]. Терапия интерфероном-бета-1b (IFN-β-1b) снижала число циркулирующих CD80⁺В-лимфоцитов и увеличивала количество CD86⁺моноцитов [90]. Клинические исследования препарата абатацепт (CTLA4-Ig), состоящего из внеклеточного домена рецептора CTLA-4 и кристаллизующегося фрагмента иммуноглобулина G (FcIgG), блокирующего костимуляторный путь CD28-B7 и одобренного для лечения ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита, не показали эффективности препарата у пациентов с РРС [44].

Ген *CD86* локализован на длинном плече хромосомы 3 (3q13.33) и содержит 8 экзонов [136]. Альтернативный сплайсинг может приводить к образованию 9 различных изоформ CD86. В частности, при включении в транскрипт альтернативного экзона 1 в 5'UTR и делеции трансмембранного домена образуется растворимая форма белка (CD86deltaTM) [154]. Экзон 3 соответствует сигнальному пептиду, экзон 4 – IgV-подобному домену, экзон 5 – IgC-подобному домену, экзон 6 соответствует трансмембранной области и части цитоплазматического домена, оставшаяся часть которого кодируется экзонами 7 и 8 [136]. В результате проведения GWAS обнаружены ассоциации с РС нескольких полиморфных вариантов в гене *CD86* (rs2255214, rs9282641, rs4308217 и rs2681424) [53, 124, 134, 193]. Полиморфизм rs9282641 локализован в альтернативном экзоне 1 гена *CD86*

(в 5'UTR транскриптов, начинающихся с экзона 2) [188]. Обнаружено, что аллель риска РС rs9282641*G ассоциирован с более высоким содержанием CD8⁺V-лимфоцитов у пациентов с РС, не получавших лечения, и представителей группы контроля. Выявлена ассоциация генотипа rs9282641*G/G с пониженным риском РС в популяции иранцев [206].

1.5 Полиморфизм генов факторов транскрипции SOX8 и ZBTB46

Фактор транскрипции Sox8 относится к семейству белков Sox (SRY-related HMG box), характеризующихся наличием высококонсервативного домена HMG (high-mobility group – группа высокой мобильности), отвечающего за связывание с молекулой ДНК [162]. Впервые HMG-домен был идентифицирован в составе гена *SRY* (sex-determining region Y – участок на Y-хромосоме, определяющий пол) [37]. Белки семейства Sox связываются с малой бороздкой молекулы ДНК при помощи HMG-домена, состоящего из трёх альфа-спиралей, и подразделяются на девять групп (A-H) в зависимости от аминокислотной последовательности HMG-домена [158]. Sox8 относится к группе SoxE, к которой принадлежат также Sox9 and Sox10; эти белки отличает наличие самодимеризующегося домена в N-концевой части HMG-домена [226]. Функции белка включают участие в определении пола в процессе эмбрионального развития и предотвращение репрограммирования функции семенников и их дегенерации в постэмбриональном периоде [225], а также развитию головного мозга [253].

Ген *SOX8* расположен на хромосоме 16 (16p13.3), состоит из трёх экзонов и экспрессируется преимущественно в ЦНС (клетки Мюллера), яичках (клетки Сертоли, клетки Лейдига) и клетках иммунной системы (наивные CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты) [87, 223]. Предполагается, что утрата

гена *SOX8* в результате делеции участка хромосомы 16, содержащего регион 16p13.3, связана с развитием умственной недостаточности у пациентов с синдромом ATR-16 [253]. При проведении GWAS обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs2744148 в 3'UTR области гена *SOX8* с РС [124, 170]. Аллель риска РС по данному SNP (rs2744148*G) сцеплен ($r^2=0.582$) с другим аллельным вариантом в 3'UTR области гена *SOX8*, rs405343*T, ассоциированным с РС в популяции американцев азиатского происхождения [47].

ZBTB46 принадлежит к семейству факторов транскрипции BTF/ZF (**B**ric-a-brac, **T**ramtrack, **B**road complex and **Z**inc **F**inger), регулирующих экспрессию генов при помощи доменов «цинковых пальцев», связывающихся со специфическими последовательностями ДНК и рекрутирующих кофакторы, которые опосредуют ремоделирование хроматина и сайленсинг или активацию транскрипции [63]. ZBTB46 является преимущественно негативным регулятором экспрессии генов в дендритных клетках, поддерживающим их в состоянии покоя [271, 272].

Локус гена *ZBTB46* расположен на хромосоме 20 (20q13.33) и характеризуется сложной структурой, кодируя несколько белков с различающейся аминокислотной последовательностью [272]. При транскрипции образуется как минимум шесть различных вариантов мРНК (пять – в результате альтернативного сплайсинга, и один несплайсированный транскрипт). Предполагается существование четырёх альтернативных промоторов, двух неперекрывающихся альтернативных последних экзонов и трёх альтернативных сайтов полиаденилирования. Согласно данным GWAS, полиморфизм rs6062314, локализованный в интроне гена *ZBTB46*, ассоциирован с риском РС у европейцев [124, 170]. Данный SNP находится в состоянии умеренного неравновесного сцепления ($r^2 = 0.31-0.39$) с несинонимичными заменами rs1151625 (p.Pro211Leu) в гене *LIME1* (Lck-взаимодействующий трансмембранный адаптер 1), и rs1291212 (p.Ser61Arg) в гене *ZGPAT* (СССН-тип цинкового пальца с белком, содержащим домен G-

patch), а также с синонимичной заменой rs2738787 (p.Leu85=) в гене *TNFRSF6B* (рецептор- ловушка 3, член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 6B) [170].

1.6 Полиморфизм гена бета-маннозидазы

Ген *MANBA* кодирует лизосомальный фермент бета-маннозидазу, принадлежащую к семейству 2 гликозидгидролаз и катализирующую отщепление концевых бета-D-маннозных остатков в бета-D-маннозидах. Дефицит фермента связан с развитием бета-маннозидоза – редкой (описано всего 22 случая в 18 семьях) лизосомной болезни накопления, характеризующейся неврологическими нарушениями различной выраженности, задержкой развития и глубокой умственной недостаточностью [66, 143].

Ген *MANBA* локализован на длинном плече хромосомы 4 (4q24), содержит 17 экзонов и кодирует молекулу белка, состоящую из 879 аминокислотных остатков [145]. Согласно данным GWAS, аллельные варианты гена *MANBA* ассоциированы с различными заболеваниями и признаками, в числе которых псориаз [267], склерозирующий холангит [133], экзема [127], саркоидоз [147]. Обнаружено два полиморфных варианта в гене *MANBA*, ассоциированных с РС – rs228614 и rs62327181, находящиеся в состоянии неравновесного сцепления ($r^2=0.815$) [53, 124]. Показано, что полиморфизм rs228614 связан с изменением уровня транскрипционной активности гена *MANBA* [126].

1.7 Полиморфизм гена члена А семейства 16 лектиноподобных доменов С-типа

Ген *CLEC16A* кодирует белок, являющийся членом А семейства 16 лектиноподобных доменов С-типа и экспрессирующийся на поверхности В-лимфоцитов, естественных киллеров и дендритных клеток [243]. Полагают, что лектиноподобный домен С-типа белка *CLEC16A*, вероятно, не проявляет функциональной активности, поскольку активные углеводсвязывающие домены данного типа обычно обладают протяженностью > 200 аминокислот, тогда как лектиноподобный домен С-типа молекулы *CLEC16A* имеет длину всего 22 аминокислоты и лишен сайта связывания углеводов [215]. Высказана гипотеза о том, что более вероятным функциональным элементом является активирующий мотив иммунорецептора на основе тирозина (immunoreceptor tyrosine based activation motif), однако биологическая роль белка *CLEC16A* пока окончательно не ясна [215].

Ген *CLEC16A* расположен на хромосоме 16 в регионе 16p13.13, обладает протяженностью 238 тысяч п.н. и включает 24 экзона [65]. Описано три продукта транскрипции гена *CLEC16A*, возникающих в результате альтернативного сплайсинга: полная форма (1–24 экзоны), укороченная (1–21 экзоны) и короткая (21–24 экзоны) [65]. В результате проведения GWAS выявлено большое количество полиморфных локусов гена, ассоциированных с различными аутоиммунными заболеваниями, в том числе диабетом 1 типа [129, 215], первичным билиарным холангитом [99], системной красной волчанкой [121], а также ряд полиморфных вариантов, ассоциированных с РС – rs11865121, rs12708716, rs12927355, rs7200786, rs6498160 в интроне 19; rs6498168, rs6498169 в интроне 22; rs4780346 в 5'UTR области гена *CLEC16A* [53, 124, 173, 185, 193, 199, 214] (рисунок 3). Для полиморфных вариантов, находящихся в данном регионе, характерно наличие неравновесного сцепления различной степени, от умеренного ($r^2=0.319$) до сильного ($r^2=0.947$). Продемонстрировано, что у носителей генотипа rs12708716*A/A,

ассоциированного с повышенным риском РС, отмечается увеличение образования укороченной изоформы *CLEC16A* в вилочковой железе, но не в лейкоцитах периферической крови, что позволяет предположить наличие тканеспецифической экспрессии гена [193]. В эксперименте на мышах было установлено, что *Clec16a* играет ключевую роль в выживании клеток Пуркинье и протеолитической деградации содержимого аутолизосом, участвуя таким образом в нейродегенеративных процессах [83]. Обнаружено, что полиморфизм rs12708716 ассоциирован с экспрессией *CLEC16A* в островках Лангерганса, а также с нарушением функции бета-клеток поджелудочной железы и нарушением метаболизма глюкозы [242]. Кроме того, есть данные о том, что в локусе 16p13 находится энхансер гена *DEXI* (дексаметазон-индуцированного транскрипта), и полиморфные варианты, расположенные между интроном 19 и проксимальным промотором гена *DEXI* могут подавлять его экспрессию [116, 167].

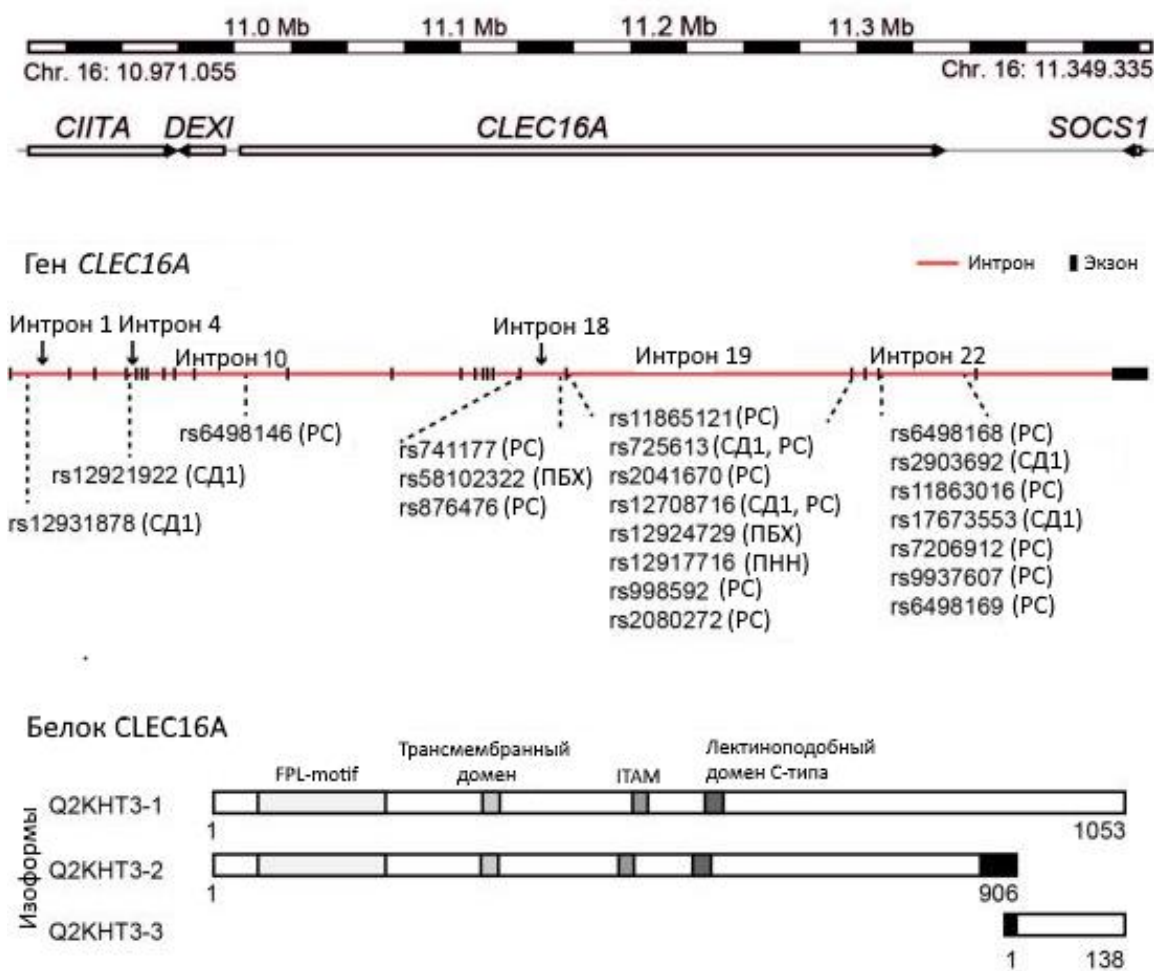


Рисунок 3 – Схематическое изображение участка хромосомы 16, содержащего ген *CLEC16A*, в котором расположены полиморфные варианты, ассоциированные с рассеянным склерозом, а также трёх описанных в литературе изоформ белка *CLEC16A* [65]

РС – рассеянный склероз, СД1 – сахарный диабет 1 типа, ПБХ – первичный билиарный холангит, ПНН – первичная надпочечниковая недостаточность

1.8 Полиморфизм гена рибосомальной протеин S6 киназы B1

Ген *RPS6KB1* кодирует фермент рибосомальную протеин S6 киназу B1 (p70S6K), относящуюся к семейству серин-треониновых протеинкиназ. Данный фермент участвует в контроле клеточного цикла и находится под

регуляцией сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы/мишени рапамицина у млекопитающих (**PhosphoInositide 3-Kinase /mammalian Target Of Rapamycin – PI3K/ mTOR**) [201]. Сигнальный путь PI3K/mTOR является одним из основных механизмов контроля выживания, пролиферации и метаболизма клеток и выполняет функцию центрального регулятора трансляции некоторых компонентов системы синтеза белка. После активации p70S6K фосфорилирует белок S6 рибосомальной субъединицы 40S, что приводит к селективной трансляции уникального семейства мРНК, содержащих мотив 5'TOP (Terminal Oligopyrimidine Tract – терминальный олигопиримидиновый тракт) [201].

Ген *RPS6KB1* находится на длинном плече хромосомы 17 (17q23.1), содержит 19 экзонов, и кодирует изоформу p70 рибосомальной протеин S6 киназы, которая на 23 аминокислоты короче изоформы p85 и представлена в основном в цитоплазме. Белок p70S6K содержит пять функциональных доменов: N-концевой домен, каталитический киназный домен, линкерная область, предполагаемый аутоингибиторный домен и C-концевой домен [74]. Координация между доменами осуществляется путём упорядоченного мультисайтового фосфорилирования (рисунок 4).

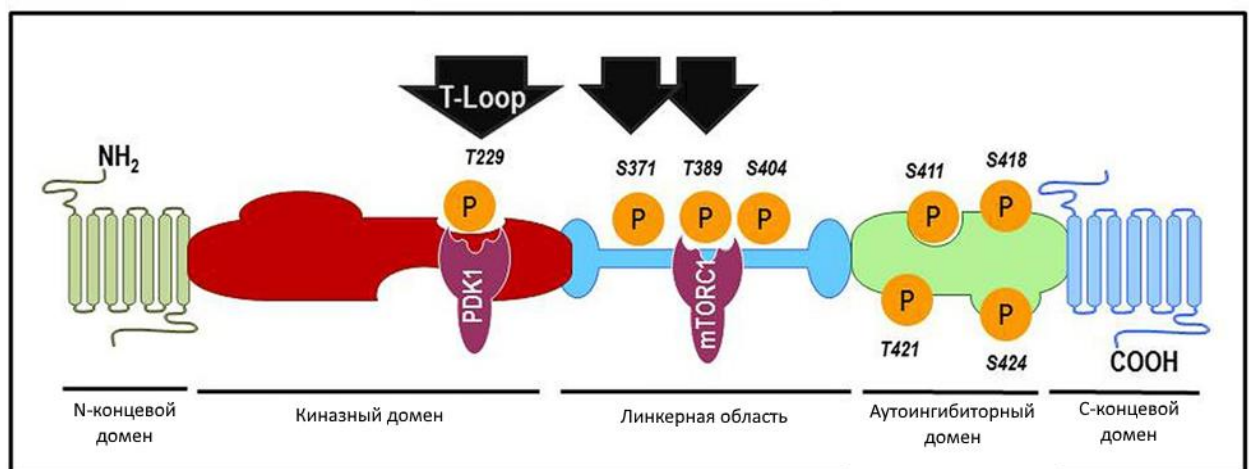


Рисунок 4 – Изображение доменной структуры белка p70S6K и сайтов фосфирирования [48]

Согласно данным GWAS, полиморфные варианты rs1292035, rs1292034, rs180515 в гене *RPS6KB1* ассоциированы с различными аутоиммунными состояниями, включая РС [105, 123, 124]. Полиморфизм rs180515, находящийся в 3'UTR гена *RPS6KB1*, расположен в области предполагаемого сайта связывания микроРНК для hsa-miR-3616-5p и hsa-miR-573 и, таким образом, может напрямую влиять на трансляцию RPS6KB1 [170]. Ассоциация данного полиморфного варианта с РС, впервые выявленная у европейцев, была впоследствии подтверждена в популяции иранцев [206].

1.9 Полиморфизм гена длинной некодирующей РНК (вариант транслокации плазмцитомы 1)

Ген *PVT1* картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q24.21) и при помощи альтернативного сплайсинга участвует в образовании ряда длинных некодирующих РНК (днкРНК), а также шести микроРНК (рисунок 5) [50, 245]. ДнкРНК представляют собой транскрипты длиной более 200 п.н., не несущие информации о структуре белка и предположительно играющие важную роль в регуляции транскрипции и процессинге матричной РНК (мРНК), хотя конкретная биологическая роль большинства днкРНК в настоящее время остается неясной [216].

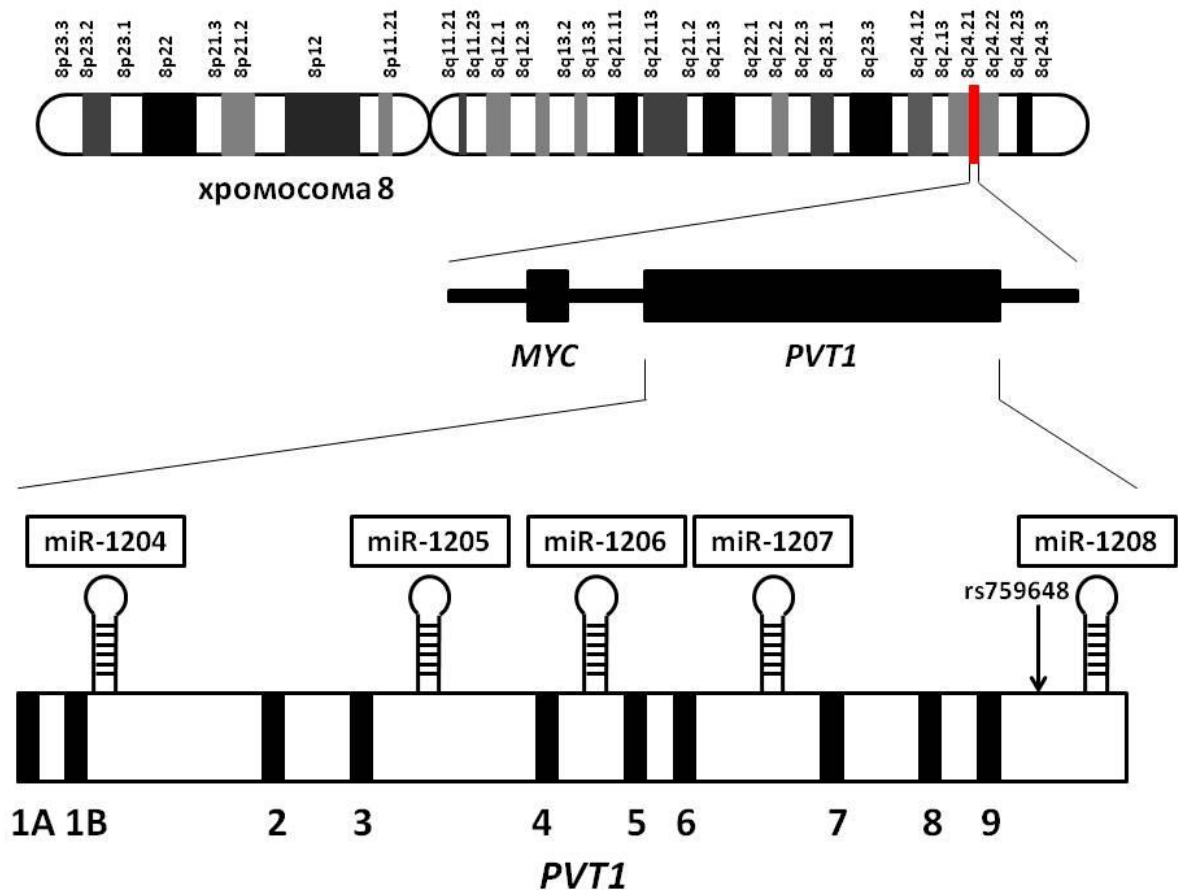


Рисунок 5 – Графическое изображение локуса *PVT1* [1]

Помимо *PVT1*, в хромосомном регионе 8q24 находится широко известный онкоген *MYC*, причем обнаружено, что оба этих гена амплифицируются совместно в опухолевых клетках [223]. Увеличение количества копий гена *PVT1* отмечается при таких заболеваниях, как рак молочной железы, рак яичников, острый миелолейкоз, лимфогранулематоз, детская злокачественная астроцитома; тем не менее, патофизиологические последствия нарушения регуляции локуса *PVT1* до сих пор окончательно неясны [200]. Было обнаружено, что в нормальных клетках, в отличие от опухолевых, *PVT1* выступает в качестве «ловушки», действуя как конкурентная эндогенная РНК и уменьшая количество микроРНК, доступной для связывания с мРНК [216]. Также продемонстрировано, что *PVT1* индуцирует ангиогенез путем активации STAT3-VEGFA сигнального пути,

приводя тем самым к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера, в том числе для иммунокомпетентных клеток, что может способствовать развитию РС [168].

Согласно данным, полученным при проведении GWAS, в локусе гена найдено около 80 полиморфных вариантов, ассоциированных более чем с 70 различными заболеваниями и признаками, в числе которых многие аутоиммунные нарушения, такие, как первичный билиарный цирроз, болезнь Крона, псориаз и РС [52, 53, 105, 124, 150, 185]. Ассоциация полиморфизма *PVT1* rs759648 с РС впервые была продемонстрирована в полногеномном исследовании с участием 41505 европейцев [53]. Впоследствии была выявлена ассоциация rs759648 с микроструктурными особенностями белого вещества головного мозга [148]. Кроме того, обнаружено, что полиморфизм rs759648 влияет на степень STAT1-фосфорилирования у пациентов с РС, получавших терапию интерфероном-бета-1b, что свидетельствует об активации провоспалительных механизмов [171]. Полиморфный вариант rs759648 находится в состоянии неравновесного сцепления с другими ассоциированными с РС SNP в локусе *PVT1*, причем обнаружены популяционные различия в структуре наблюдаемых ассоциаций. Так, rs1861842, для которого найдена ассоциация с РС у афроамериканцев, сцеплен с rs759648 у европейцев ($r^2=0.4$), тогда как у лиц африканского происхождения сила наблюдаемого сцепления значительно снижена ($r^2=0.08$) [51]. Это позволяет предположить, что оба генетических маркера являются tag-SNP (т.е. тесно сцеплены с рядом других полиморфных вариантов, благодаря чему наследуются с ними совместно) у европейцев и отражают наличие в этой области генома функционального полиморфизма, связанного с развитием заболевания. Помимо этого, rs759648 находится в неравновесном сцеплении ($r^2=0.6$) с полиморфным вариантом rs2019960 в гене *PVT1*, для которого также обнаружена ассоциация с РС [122, 124].

Таким образом, в результате проведенных к данному моменту молекулярно-генетических исследований природы РС получены сведения о влиянии полиморфных локусов генов-кандидатов на риск заболевания. Это диктует необходимость дальнейшего поиска информативных генетических предикторов РС в определенных популяциях и этнических группах. Гены *CD6*, *CD40*, *CD58*, *CD86*, *SOX8*, *ZBTB46*, *MANBA*, *CLEC16A*, *RPS6KB1* и *PVT1*, в составе которых присутствуют полиморфные варианты, ассоциированные с РС по данным проведенных исследований, обладают потенциальной прогностической ценностью в отношении развития заболевания. Тем не менее, использование полиморфных локусов этих генов в качестве предикторов РС затруднено, поскольку отсутствуют сведения об их распространенности и связи с развитием заболевания в российских популяциях, что определило цель и задачи диссертационного исследования.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика групп исследования

Работа выполнялась в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [269]. Было получено разрешение этического комитета ИБГ УФИЦ РАН и ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России на проведение исследования; всеми участниками исследования предоставлено добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменном виде. Для несовершеннолетних участников исследования согласие было получено от их родителей или иных законных представителей. Схематическое изображение дизайна исследования показано на рисунке 6.

Группа больных РС была составлена из 644 пациентов, не состоявших в родстве друг с другом, и принадлежащих к этническим группам башкир ($n=97$), русских ($n=283$) и татар ($n=264$), с достоверным диагнозом РС по критериям С. Poser et al. (1983) и McDonald (2001, 2010 г.) [100], в возрасте от 9 до 72 лет (средний возраст 39.88 ± 10.45 лет), находившихся на лечении в Республиканской клинической больнице имени Г.Г. Куватова (г. Уфа) в период с 2000 по 2020 г.г. Средний возраст манифестации в группе больных был равен 27.75 ± 8.73 годам (18 – 56 лет), средняя продолжительность заболевания составляла 13.2 ± 9.36 лет (1 – 35 лет). Количественное соотношение женщин и мужчин среди пациентов было 2:1. Клиническая характеристика выборки больных РС, принявших участие в исследовании, отображена в таблице 1.

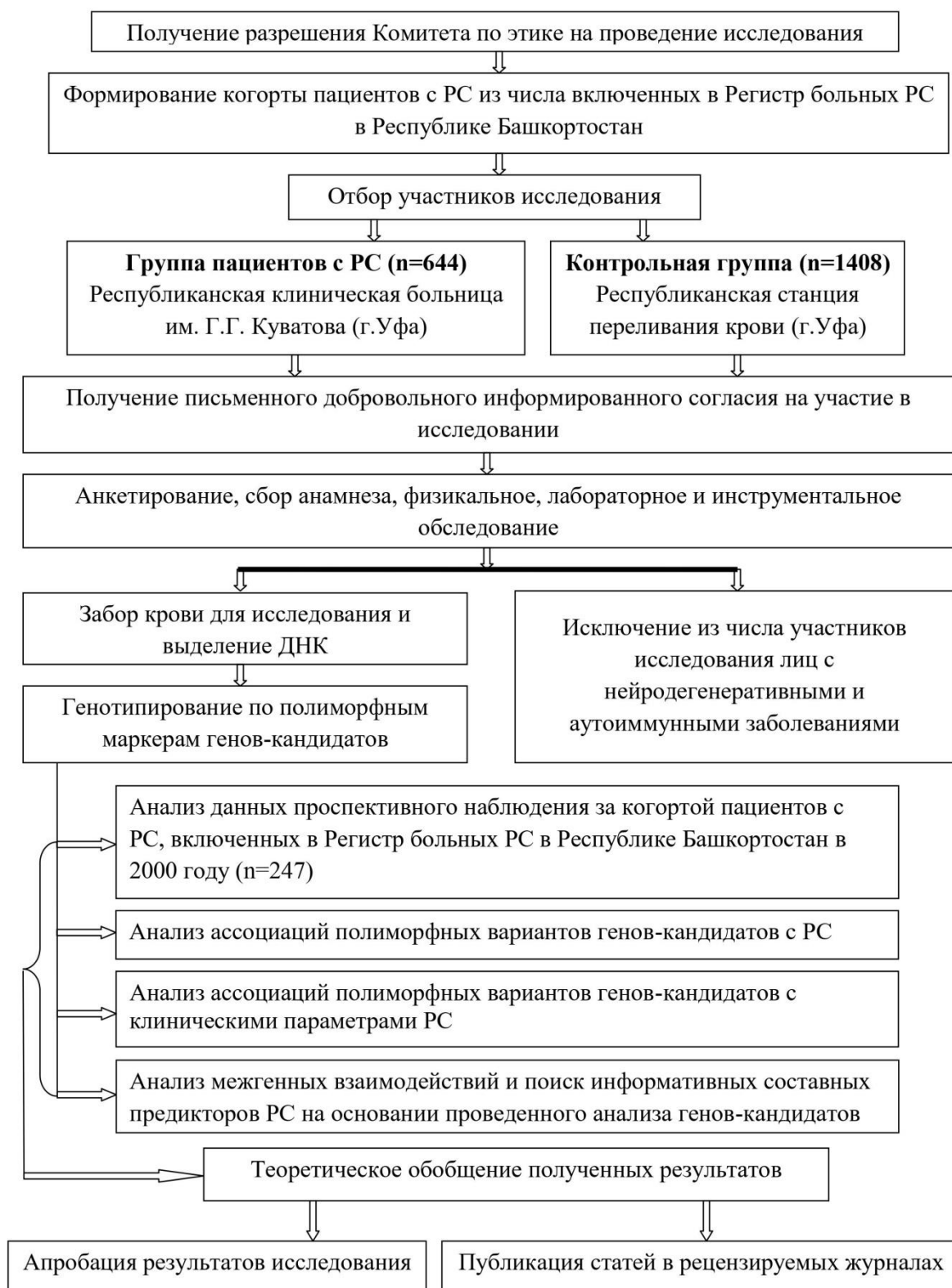


Рисунок 6 – Схематическое изображение дизайна исследования

В группу контроля были включены 1408 практически здоровых индивидов, башкиры (n=231), русские (n=490) и татары (n=687), не состоящие в родстве друг с другом, не проявляющие признаков РС и других аутоиммунных или нейродегенеративных заболеваний, в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст составил 37.76 ± 10.88 лет).

Критерии отнесения больных РС к группе исследования были следующими: достоверный диагноз РС по критериям С. Poser et al. (1983) и McDonald (2001, 2010 г.) [100]; продолжительность заболевания не менее года; добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании. Критерием исключения из группы больных был отказ участвовать в исследовании. Формирование группы контроля осуществлялось на основании соответствия группе больных РС по возрасту (сопоставимость календарного возраста представителей контрольной группы возрасту начала заболевания у пациентов) и полу, отсутствию клинических признаков неврологических и/или аутоиммунных заболеваний. Критериями исключения из группы контроля были: наличие нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний (в том числе у родственников по данным семейного анамнеза); отказ принимать участие в исследовании.

Таблица 1 – Клиническая характеристика группы пациентов с рассеянным склерозом

| Параметры | Башкиры | Русские | Татары |
|--|------------|------------|------------|
| Возраст (M±SD), лет | 40.28±9.86 | 40.6±9.77 | 40.89±9.75 |
| Пол (% женщин) | 66.0 | 66.8 | 66.7 |
| Возраст начала заболевания (M±SD), лет | 27.93±7.76 | 27.64±8.9 | 27.53±8.89 |
| Продолжительность заболевания (M±SD), лет | 12.4±8.65 | 13.17±9.53 | 13.36±9.93 |
| Типы течения РС (%): | | | |
| – РРС | 30.1 | 36.9 | 43.7 |
| – ППРС | 15.1 | 10.2 | 15.6 |
| – ВПРС | 54.8 | 52.9 | 40.7 |
| Клинические проявления (%): | | | |
| – расстройства чувствительности | 16.5 | 17.1 | 12 |
| – глазодвигательные расстройства | 6.5 | 4.9 | 4.4 |
| – двигательные расстройства | 23.1 | 35 | 29.8 |
| – нарушения координации | 22 | 18.6 | 18.7 |
| – сочетанные двигательные расстройства и нарушения координации | 12.1 | 4.2 | 6.4 |
| – ретробульбарный неврит | 4.4 | 2.7 | 2.8 |
| – симптомы поражения черепных нервов | 4.4 | 3.1 | 6 |
| – прочие | 11 | 14.4 | 19.9 |
| EDSS (M±SD) | 4.9±2.39 | 4.41±1.56 | 4.46±1.77 |
| Скорость прогрессирования (M±SD), балл/год | 0.74±1.05 | 0.73±1.09 | 0.69±0.89 |

Примечание (здесь и далее): M - среднее значение, SD - стандартное отклонение, EDSS - шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы

Определение тяжести состояния больных осуществляли при помощи расширенной шкалы степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS), для характеристики нарастания неврологического дефицита применяли показатель скорости прогрессирования, который рассчитывали как отношение степени инвалидизации по шкале EDSS в баллах к продолжительности заболевания в годах [244]. В соответствии с общепринятой классификацией выделяли первично прогрессирующий (ПП), вторично-прогрессирующий (ВП), ремиттирующий (РРС) типы течения заболевания. Для ППРС было характерно постепенное нарастание неврологической симптоматики с момента проявления заболевания в отсутствие обострений и ремиссий. Для ВПРС типично постепенное прогрессирование заболевания после периода обострений и ремиссий. При ВПРС порой наблюдаются обострения, во время которых развивалось нарастание симптоматики при прогрессирующем ухудшении. При РРС отмечалось наличие обострений (атак), при которых появлялись новые или усугублялись имеющиеся объективные симптомы поражения ЦНС, выявляемые при неврологическом осмотре.

2.2.2 Молекулярно-генетические методы

2.2.2.1 Экстракция ДНК фенольно-хлороформным методом

Геномную ДНК выделяли из 8 мл цельной венозной крови. У участников исследования утром натощак производился забор крови в пробирки Vacuette, в которых в качестве консерванта использовался 0.5 М раствор ЭДТА (0.5 мл). Во время транспортировки полученные образцы крови хранили во льду. С целью экстракции ДНК полученный образец венозной крови смешивали с 25 мл лизирующего буфера (на 1 л: сахараза, 109.4 г; 0.2М магния хлорид, 25 мл; 1% тритон X-100, 10 мл; 1М трис (трис(гидроксиметил)аминометан)-HCl, pH=7.6, 10 мл) и подвергали центрифугированию в течение 20 минут при 4000 об/мин при температуре +4°C [28]. К осадку, оставшемуся после удаления супернатанта, добавляли 10 мл лизирующего буфера, после чего еще раз подвергали центрифугированию продолжительностью 10 мин при 4000 об/мин при температуре +4°C [28]. После этого удаляли супернатант, соединяли образовавшийся осадок с 400 мкл буферного раствора Saline ЭДТА, прибавляли 25 мкл 10% додецилсульфата натрия (SDS) и 25 мкл протеиназы К и инкубировали при температуре 37°C в течение 12 часов [28].

В дальнейшем проводили выделение ДНК из полученного лизата при помощи метода фенольно-хлороформной экстракции [28, 157]. Лизат соединяли с 800 мкл забуференного фенола (pH 7.6) и подвергали центрифугированию (6000 об/мин, 10 мин), затем переносили в отдельную пробирку образовавшийся супернатант, добавляя фенольно-хлороформную смесь (1:1 по объему) и центрифугировали (6000 об/мин, 10 мин) [28]. Затем снова переносили в отдельную пробирку супернатант, соединяли с 800 мкл хлороформа и опять подвергали центрифугированию при 6000 об/мин в течение 10 мин [28]. Для осаждения ДНК из образовавшегося на последнем этапе супернатанта к нему приливали предварительно охлажденный 96 % этиловый спирт в объеме, двукратно превышающем объем супернатанта. Образовавшийся осадок ДНК промывали 70% этанолом, сушили при температуре 24°C и элюировали в TE-буфере (pH=8.0). Элюированную ДНК

хранили при -20°C . Качество полученной ДНК оценивали путем проведения электрофореза в 1% агарозном геле и определения соотношения поглощения растворов на длине волны 260 и 280 ($A_{260/280}$) и 260 и 230 ($A_{260/230}$) с использованием спектрофотометра Nanodrop ND-200 (Thermo Scientific™, США) [220].

2.2.2.2 Метод полимеразной цепной реакции

Анализ полиморфизма изучаемых генов у участников исследования проводился посредством генотипирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами или ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ПЦР осуществляли на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США).

Дизайн праймеров выполняли с помощью программы DNASar 5.05 и базы данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), синтез праймеров и контроль качества осуществлялись научно-производственной компанией СИНТОЛ. Требуемое количество праймеров в смеси для проведения ПЦР рассчитывали следующим образом [154]:

$$V=(0.137 \times L)/C, \text{ где}$$

C – концентрация праймера (оптические единицы на 1 мл),

L – длина праймера (в п.н.).

Реакционная смесь для ПЦР в объеме 10 мкл включала 30 mM Трис-НСl (рН 8.6 при 25°C), 2,5 mM хлорида магния, по 0,2 mM каждого dNTP, 5 пМ каждого праймера, 1 ед активности Таq-полимеразы («Силекс», Москва), 1 мкг ДНК [18]. При проведении аллель-специфичной ПЦР с праймерами в 10 мкл смеси присутствовало 30 mM Трис-НСl, 2,5 mM хлорида магния, по 0.2 mM каждого dNTP, 3 пМ прямого (forward) праймера, 7 пМ обратного (reverse) праймера и 5 пМ аллель-специфичного праймера, 1 ед Таq-полимеразы, 1 мкг ДНК [16].

В таблице 2 приведены названия генов, номера rsID, хромосомная локализация исследуемых полиморфных локусов, последовательности праймеров, эндонуклеазы рестрикции, номенклатура аллелей и размеры амплифицируемых фрагментов.

Для контроля качества генотипирования вновь проводили ПЦР 5% случайно отобранных исследуемых образцов ДНК. Результаты повторного анализа полностью совпадали с первоначально полученными данными.

Критерии отбора генов-кандидатов и однонуклеотидных полиморфизмов

Отбор генов для анализа производился на основании изучения данных литературы, базы данных NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov), каталога GWAS (<http://www.ebi.ac.uk/gwas/search>).

Выбор генов был основан на следующих критериях:

- наличие ассоциации полиморфного локуса с РС и/или другими нейродегенеративными и аутоиммунными заболеваниями по данным полногеномных исследований;
- предполагаемая роль продукта гена в процессах, нарушения которых связаны с этиопатогенезом РС;
- недостаточная изученность полиморфного варианта и/или гена в ассоциативных исследованиях;
- функциональная значимость SNP, ассоциации с уровнем экспрессии гена.

Таким образом, в качестве генов-кандидатов были отобраны гены дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека *CD6* (rs17824933), *CD40* (rs6074022), *CD58* (rs2300747), *CD86* (rs9282641), факторов транскрипции *SOX8* (rs2744148) и *ZBTB46* (rs6062314), бета-маннозидазы *MANBA* (rs228614), домена лектина С-типа *CLEC16A* (rs12708716), рибосомальной протеин S6 киназы В1 *RPS6KB1* (rs180515) и гена длинной некодирующей РНК *PVT1* (rs759648).

2.2.2.3 Метод анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов

ПДРФ-анализ проводили для типирования аллельного варианта rs17824933 гена *CD6* (рестриктаза *Alw26I*) с использованием ампликонов, полученных в результате ПЦР. Выбор эндонуклеазы рестрикции производился при посредстве программы Restriction Mapper v.3 (www.restrictionmapper.org) на основании наличия сайта рестрикции, соответствующего замене нуклеотида (C>G) в анализируемой последовательности гена [16]. Реакцию расщепления амплифицированной ДНК эндонуклеазой *Alw26I* проводили в соответствии с протоколом фирмы-производителя (Thermo Scientific™, США).

Таблица 2 – Гены, полиморфные локусы, хромосомная локализация, последовательности используемых праймеров, эндонуклеаза рестрикции, номенклатура аллелей и размер амплифицируемых фрагментов

| Ген | Полиморфизм | Хромосомная локализация | Последовательности праймеров | Размер фрагментов |
|--------------|--------------|-------------------------|--|--------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>CD58</i> | rs2300747A>G | 1:117104215 | A ctggaattgtgctgacgta G ctgctaaaacatgggaaaaac F ttgagattatgcaaaagtgc R ctgttgatccctagcctga | BK 303 A 137 G 207 |
| <i>CD86</i> | rs9282641G>A | 3:121796768 | G aaggagccttaggaggtagg A ggagtatttgcgagctccgt F ccggcagaagttatttgaac R caaatgcctgtccactgtag | BK 261 G138 A 162 |
| <i>MANBA</i> | rs228614G>A | 4:103578637 | A ctgtgttccttcaggagcagt G ggtcccattcagtgctttgg F acggtaaaacagttgcaggatat R tgatagactgtgggcatgtgtt | BK 288 A 141 G 187 |

Продолжение Таблицы 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------|---------------|-------------|--|--------------------------|
| <i>PVT1</i> | rs759648A>C | 8:129158945 | C cttcaccacctccaactgc A catgtacaaataccacattttgtt F atctgccccattgctctgtc R cctgccccagactctgtttt | BK 324 C 169 A 197 |
| <i>CD6</i> | rs17824933C>G | 11:60760612 | C gccaggaccccaggacac G gccaggaccccaggacag F agccaaatccctactcttatac R tcttgtgaaccttatctgagc <i>Alw26I</i> | G 287 C 141+146 |
| <i>SOX8</i> | rs2744148A>G | 16:1073552 | G ctgccaggcacgttcttcg A ctgccaggcacgttcttca F gcttttgcctgaggtctgc R tggagatttctgaccaccca | BK 238 175 |
| <i>CLEC16A</i> | rs12708716A>G | 16:11179873 | G tgggcagttagggagaatcatg A tgggcagttagggagaatcata F tacctgtgggaagtgacttgg R gccaaaggaagccaaagtcc | BK 211 162 |

Продолжение Таблицы 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------|--------------|-------------|---|--------------------------|
| <i>RPS6KB1</i> | rs180515T>C | 17:58024275 | C cacgtttattttcctgtgtgc T cacgtttattttcctgtgtgt tcagaagcaacatcctaccct R agggagatgtgtgagcatcc | BK 277 105 |
| <i>CD40</i> | rs6074022T>C | 20:44740196 | F ccacttccacttccacttcc R ctctcccttctctgtctct C tgagtgtgagtgtcctgac T agcagctgtctgccatgtga | BK 397 C 307 T 125 |
| <i>ZBTB46</i> | rs6062314T>C | 20:62409713 | C atcaaaacacccccagaagac T atcaaaacacccccagaagat F acttgagtcatgaattcaacgga R gtggttctgatccccgattcct | BK 208 111 |

Примечание: хромосомная локализация приведена согласно версии сборки генома hg19, GRCh37 (Genome Reference Consortium Human Reference 37, <https://genome.ucsc.edu/>), BK – внутренний контроль

2.2.2.4 Метод электрофореза

Определение длин ДНК-фрагментов, амплифицируемых при помощи ПЦР и полученных в результате рестрикционного анализа, осуществляли при помощи электрофореза в 2% агарозном геле [21]. Для оценки длины и качества ДНК использовали ДНК-маркеры pUC19 ДНК/MspI (HpaII) и pBR322 DNA/BsuRI(HaeIII) (Thermo Scientific™, США). В качестве электрофоретического буфера использовали 0.5xTBE (45 мМ трис, 45 мМ борная кислота, 2 мМ ЭДТА, рН=8.0). Перед нанесением на гель к амплификату добавляли краситель, содержащий 0.25% бромфеноловый синий, 0.25% ксиленцианол и 15% фиколл (в соотношении 5:1). Для оценки длительности электрофореза использовали визуальный контроль миграции ДНК-фрагментов в геле при помощи красителей бромфенолового синего и ксиленцианола.

После окончания электрофоретического разделения фрагментов гель помещали в раствор бромистого этидия. Визуализацию продуктов амплификации и рестрикции проводили в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи видеогельдокументирующей системы Mega-Bioprint 1100 (Vilber Lourmat, Франция).

2.2.3 Методы статистического анализа результатов исследования

Статистический анализ данных, полученных в результате исследования, производился с использованием Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics v.22.0. Данные представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD (standard deviation) – стандартное среднеквадратическое отклонение. Для качественных переменных приведены также абсолютные и относительные (%) величины.

Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Однородность дисперсий проверяли с помощью критерия Ливиня (Levene's Test). При нормальном распределении количественных признаков группы сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента для независимых групп, при отклонении распределения количественных признаков применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Значимыми считали различия между группами при $P < 0.05$ [9, 25].

Соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов и аллелей теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга проверяли при помощи критерия χ^2 [15] с использованием программы Arlequin 3.5 [111]. Распределение частот генотипов и аллелей в группах сравнивали при помощи точного двухстороннего критерия Фишера. Для снижения вероятности ошибок первого рода (отвержение верной нулевой гипотезы) применяли поправку на множественность сравнений по методу Бенджамини-Хохберга с использованием FDR (false discovery rate)-теста [64].

Оценку ассоциации с заболеванием генотипов и аллелей исследуемых полиморфных локусов проводили с использованием показателя отношения шансов (OR – odds ratio), вычисляемого по следующей формуле [69]:

$$OR = (a \times d) / (b \times c), \text{ где:}$$

a – частота аллеля/генотипа в группе пациентов с РС,

b – частота аллеля/генотипа в контрольной группе,

c – сумма частот остальных аллелей/генотипов в группе пациентов с РС,

d – сумма частот остальных аллелей/генотипов в контрольной группе [34].

При равенстве одного из компонентов (a, b, c или d) нулю, вводилась поправка Йейтса (поправка на непрерывность) [31].

Доверительный интервал (95% confidence interval) для показателя OR (CI_{OR}) рассчитывали по следующей формуле [243]:

$$CI_{OR} = \left(\frac{OR - 1.96 \cdot SE_{OR}}{OR + 1.96 \cdot SE_{OR}} \right)$$

Для оценки статистической мощности исследования использовали программу Quanto (<http://biostats.usc.edu/Quanto.html>). Для расчета объема выборки, необходимого для выявления ассоциаций, учитывали распространенность заболевания, частоты минорных аллелей исследуемых локусов, а также минимально приемлемый 80% уровень мощности. Распространенность РС в Республике Башкортостан составила 47.9 на 100 тыс. населения [24]. Объем сформированных выборок пациентов с РС и представителей группы контроля при наблюдаемой распространенности заболевания и эмпирически выявляемых частотах аллелей риска достаточен для выявления ассоциаций с показателем $OR \geq 1.25$ при уровне мощности 80%.

С целью поиска ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с количественными признаками использовался дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису. Сравнение групп по ранжированным признакам проводилось с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Поиск комбинаций аллельных вариантов, ассоциированных с заболеванием, проводился с использованием алгоритма APSampler 3.6.0 (<https://code.google.com/p/apsampler>), использующего метод Монте-Карло с цепями Маркова (MCMC), основанный на байесовских подходах [41]. С целью поправки на множественность сравнений для снижения вероятности ошибки первого рода использовали пермутационный тест.

Для создания предиктивных моделей использовали метод логистической регрессии с пошаговым включением переменных. В уравнение регрессии включали переменные, коэффициенты для которых достигали уровня значимости $p_w < 0.05$ по критерию Вальда при нулевой гипотезе [27]. Помимо отдельных полиморфных маркеров, в качестве отдельных предикторов отбирались парные сочетания маркеров. Для этого рассчитывались показатели информационной значимости как отдельных маркеров $I(A)$ и $I(B)$, так и информационная значимость их взаимодействия $I(A;B)$. В качестве парных сочетаний отбирались пары, для которых $I(A;B) \geq I(A) + I(B)$. Процедура расчёта показателей информационной значимости описана в работе А. Jakulin и I. Vratko [155], и реализована в программе MDR 2.06. Оценку качества бинарной классификации проводили с использованием ROC-анализа (ROC – receiver operating characteristic) [16]. Для количественной интерпретации ROC применяли показатель AUC (area under ROC curve) [16]. Качество теста оценивали с использованием экспертной шкалы для значений AUC (интервал AUC 0.9–1.0 – отличное качество модели, 0.8–0.9 – очень хорошее, 0.7–0.8 – хорошее, 0.6–0.7 – среднее, 0.5–0.6 – неудовлетворительное качество модели).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ клинических проявлений рассеянного склероза, вариантов его течения и исходов заболевания на основании 20-летнего наблюдения за больными

В 2000 г. в исследование было включено 247 пациентов (123 (49.8%) русских, 98 (39.7%) татар, 26 (10.5%) башкир), не состоящих в родстве между собой (таблица 3). Соотношение женщин и мужчин составило 2:1 (166:81). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование был 38.4 ± 9.9 лет, у башкир он составил 39.3 ± 6.6 лет, у русских – 39.2 ± 10.2 лет, у татар – 37.2 ± 10.2 (таблица 3). Средний возраст дебюта РС в общей группе составил 28.4 ± 9.0 лет (женщины 28.9 ± 8.6 , мужчины 27.5 ± 9.9), среди башкир – 29.8 ± 9.3 лет (женщины 29 ± 9 , мужчины 31.8 ± 10.3), среди русских – 28.4 ± 8.6 лет (женщины 29 ± 7.8 , мужчины 26 ± 9.4), среди татар – 28.2 ± 9.7 лет (женщины 29.7 ± 9 , мужчины 25.6 ± 10.7). Ремиттирующий тип течения был выявлен у 95 (38.5%) пациентов, вторично-прогрессирующий – у 127 (51.4%), первично-прогрессирующий тип у 25 (10.1%) пациентов. Средний балл EDSS на момент включения в исследование составил 4.08 ± 1.4 , самостоятельная ходьба (1-5.5 баллов EDSS) была возможна у 211 (85.5%) пациентов, ходьба с поддержкой (6-6.5 баллов по шкале EDSS) – у 29 (11.7%). Прикованы к креслу-коляске (7-8 баллов) были 7 (2.8%) человек, осмотр которых проводился на дому.

В группе башкир чаще, чем в других группах, наблюдался полисимптомный дебют с преобладанием двигательных нарушений, что является изначально неблагоприятным прогностическим критерием. На момент включения в исследование медиана скорости прогрессирования в группе башкир составила $0.57 (0.39; 1.2)$ балл/год, что статистически значимо

выше, чем в группе русских $0.42 (0.27; 0.79)$ ($P=0.04$, $U=1202$) и незначимо выше, чем в группе татар $0.45 (0.25; 1)$ ($P=0.39$, $U=112$). На момент завершения исследования средняя скорость прогрессирования в группе башкир составила $0.24 \pm 0.06 (0.15; 0.38)$ балла/год, в группе татар $0.25 \pm 0.12 (0.07; 0.61)$ балла/год, а в группе русских пациентов $0.249 \pm 0.12 (0.07; 0.8)$ балла/год. Таким образом, наибольший темп нарастания неврологического дефицита был выявлен в группе татар, а наименьший в группе башкир ($U=413$, $P=0.9$), однако средняя скорость за весь период исследования рассчитывалась только у пациентов, закончивших исследование (умершие исключены).

Таблица 3 – Динамика клинических показателей рассеянного склероза по данным 20-летнего проспективного исследования в общей группе и в отдельных этнических группах

| Параметры | Общая группа (n=247) | Башкиры (n=26) | Русские (n=123) | Татары (n=98) |
|--|-------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
| Соотношение женщины/мужчины | 166/81 | 18/8 | 82/41 | 65/33 |
| Тип течения РС: | | | | |
| РРС | 95 (38.5%) | 7 (26.9%) | 41 (33.3%) | 48 (49%) |
| ВПРС | 125 (50.6%) | 15 (57.7%) | 70 (56.9%) | 40 (40.8 %) |
| ППРС | 26 (10.5%) | 4 (15.4%) | 12 (9.8%) | 10 (10.2 %) |
| Возраст дебюта, лет | 28.4±9.0 | 29.8 ±9.3 | 28.4±8.6 | 28.2± 9.7 |
| Женщины/мужчины | 28.9±8.6/27.5±9.9 | 29±9/31.8±10.3 | 29 ±7.8/26±9.4 | 29.7± 9/25.6± 10.7 |
| Возраст на момент включения в исследование, лет | 38.4±9.9 | 39.3±6.6 | 39.2 ± 10.2 | 37.2± 10.2 |
| «Дебют-диагноз» | 10.3±8.0 | 10± 8.0 | 11.8± 8.6 | 9.9± 7.9 |
| Умерли за 20 лет | 95 (38.5%) | 11 (42%) | 46 (37.3%) | 38 (38.8%) |
| Женщины/мужчины | 56/43 | 8/3 | 25/21 | 24/14 |

Продолжение таблицы 3

| | | | | |
|--|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Завершившие исследование | 152 (61.5%) | 15 (58%) | 77 (62.7%) | 60 (61.2%) |
| Женщины/мужчины (% завершивших) | 108 (65 %)/ 44 (54.3%) | 10 (56%)/ 5 (62.5%) | 57 (69.5%) / 20 (48.8%) | 41 (63%)/ 19 (57.6%) |
| Средняя длительность заболевания на момент завершения исследования (выжившие), лет | 22.3±9.2 | 22.5±9.9 | 24.4±11 | 22±8.9 |
| EDSS, баллы: | | | | |
| На момент включения в исследование | 4.08±1.4 | 4.5±1.2 | 4.1±1.4 | 3.9±1.4 |
| Через 10 лет после начала исследования | 4.4±1.4 | 5 ±1.2 | 4.3 ±1.4 | 4.2 ±1.5 |
| На момент завершения исследования (среди выживших) | 5.4±2.2 | 5.3±2.0 | 5.55±2.3 | 5±2.2 |
| На момент завершения исследования (с учетом умерших, где смерть = 10 баллов) | 7.2±2.7 | 6.9±2.8 | 7.2±2.8 | 7±3 |
| Скорость прогрессирования, балл/год | | | | |
| На момент включения в исследование | 0.48 (0.27;1) (0.78±0.87) | 0.57 (0.39;1.2) (0.92±0.96) | 0.42 (0.27; 0.79) 0.68±0.8 | 0.45 (0.25;1) 0.87± 0.9 |
| Скорость прогрессирования на момент завершения (среди живых) | 0.25±0.1 | 0.24±0.06 | 0.25 ±0.12 | 0.25±0.12 |

За 20-летний период наблюдения завершили исследование 152 человека (женщины/мужчины – 110/41), из них 77 (62.7%) русских, 60 (61.2%) татар (женщины/мужчины – 41/19), 15 (58%) башкир (женщины/мужчины – 10/5), умерло 95 (38.5%) пациентов с РС (женщины/мужчины – 56/43) – 11 (42%) в группе башкир (женщины/мужчины – 8/3), 46 (37.3%) в группе русских (женщины/мужчины – 25/21), 38 (38.8%) в группе татар (женщины/мужчины – 24/14). На момент завершения исследования (выжившие пациенты) в 2020 г. средний возраст больных составил 50.9 ± 10.9 лет. Способность к самостоятельному передвижению (без поддержки, 1–5.5 баллов EDSS) через 20 лет сохранилась у 81 (53%) человек, с поддержкой – 21 (14%), прикованы к креслу-коляске (7–8 баллов) – 44 (29%), прикованы к постели (8.5–9.5 баллов) – 6 (4%). Средний балл EDSS на момент завершения исследования составил 5.4 ± 2.24 , в неврологическом статусе доминировала полисимптоматика в различной степени моторных нарушений (от пирамидной недостаточности до глубоких парезов), стволовые и мозжечковые нарушения, расстройства чувствительности и нарушение функций тазовых органов.

За весь период наблюдения скорость прогрессирования замедлилась во всех трех этнических группах и на момент завершения исследования (спустя 20 лет) у всех исследуемых составила 0.25 ± 0.1 баллов/год (за счет длительности заболевания). В группе башкир скорость прогрессирования снизилась до 0.24 ± 0.06 балла/год, что статистически незначимо ниже, чем в группе татар 0.25 ± 0.12 балла/год ($P=0.33$, $U=350$) и в группе русских – 0.249 ± 0.12 балла/год ($P=0.17$, $U=407$).

ПИТРС по Федеральной программе «Семь высокозатратных нозологий» в 2008 г. начали принимать 182 (74%) пациента, из них глатирамера ацетат – 79 (43.4%), интерферон В 1а – 53 (29.1%), интерферон В 1б – 50 (27.5%). На момент завершения исследования лечение принимали 83 человека (55%), из них интерферон В 1б – 61 пациент (73.5%), интерферон В 1а – 10 (12%), глатирамера ацетат – 12 (14.5%). Увеличилось количество

пациентов, принимающих интерферон В, так как к моменту завершения исследования только для данного препарата являлось показанием вторично-прогрессирующее течение РС.

В возрасте до 16 лет заболело 20 человек (8%), из них 7 русских, 11 татар, 2 башкир. Средний возраст дебюта в этой подгруппе составил 12.6 ± 3.3 лет, средний возраст включения в исследование – 29.2 ± 9.6 лет, завершили исследование 9 человек (5 татар, 3 русских, 1 башкир), умерло 11 человек. Распределение по полу было следующим: 11 мальчиков, 9 девочек

При проведении оценки длительности заболевания с момента первых клинических симптомов до постановки диагноза (показатель «дебют-диагноз»), выявлено, что в среднем среди всех участников исследования этот показатель составил 10.3 ± 8 лет. Показатель «дебют-диагноз» в группе пациентов, диагноз которым был выставлен до 2004 г. (до появления МРТ в регионе) составил 11.7 ± 8.8 лет, а в группе пациентов, диагноз которым был выставлен после 2004 г., 8.55 ± 6.6 лет. Таким образом, с появлением МР-томографа время установления диагноза достоверного РС значительно сократилось ($P=0.001$, $U=5797$). Неврологами и терапевтами при первичном осмотре, наиболее вероятно, не оценивались дебюты заболевания с лёгким течением в виде чувствительных, глазодвигательных или зрительных нарушений.

В группе умерших пациентов средний возраст дебюта РС составил 28 ± 9.6 лет, средний возраст включения в исследование – 39.5 ± 10.8 лет. Интервал «дебют-диагноз» в среднем был равен 11.9 ± 9.3 годам. Неврологический дефицит на момент включения оценивался в 4.2 ± 1.5 баллов EDSS, через 5 лет – 4.7 ± 1.5 баллов.

В группе умерших пациентов на момент их включения в исследование ремиттирующая форма РС была диагностирована у 46 (48.5%), вторично-прогрессирующая – у 39 человек (41%), и первично прогрессирующая – у 9 человек (9.5%). ПИТРС принимали 68 человек (71.6%), из них 26 человек

(38%) принимали интерферон В1а, 26 человек (38%) – глатирамера ацетат, 16 человек (24%) – интерферон В1б. В группе умерших более чем у половины пациентов доминирующими симптомами дебюта РС были двигательные (31 человек, 32.6%) и координаторные нарушения (27 человек, 28.4%), которые являются прогностически неблагоприятными. У 12 человек (12.6%) первыми симптомами были чувствительные нарушения, у 9 (9.6%) – ретробульбарный неврит, у 6 (6.4%) – глазодвигательные нарушения, у 2 (2.1%) – цефалгия и у 8 (8.3%) отмечалось полисимптомное начало.

Выявлена группа пациентов – 46 человек (6 башкир, 20 русских, 20 татар), в которой не отмечалось нарастания инвалидизации за период наблюдения (таблица 4). Наиболее часто встречающимся типом течения РС был ремиттирующий, который был диагностирован у 32 (69.6%) человек, затем вторично-прогрессирующий, который наблюдался у 14 (30.4%) человек, пациентов с первично-прогрессирующим течением РС в этой группе не было. Средний возраст на момент начала исследования составил 33.3 ± 8.2 года, средний возраст дебюта РС – 26.6 ± 7 лет, интервал «дебют-диагноз» – 6.9 ± 5.3 лет, т.е. диагноз этим пациентам был установлен ранее, чем в общей группе исследуемых (10.3 ± 8 лет) ($P=0.08$, $U=4288$). Неврологический дефицит на момент включения составлял 3.5 ± 0.83 баллов EDSS, через 5 лет – 3.6 ± 0.88 баллов. Дебют заболевания в этой группе в 16 случаях (34.8%) был в виде ретробульбарного неврита, в 16 (34.8%) – в виде чувствительных нарушений, у 6 пациентов (13%) в дебюте отмечались координаторные нарушения, у 4 (8.7%) – двигательные нарушения, у 2 (2.2%) – глазодвигательные, у 1 (2.2%) цефалгия и в 1 случае (4.4%) – полисимптомное начало (координаторные + глазодвигательные). Скорость прогрессирования за весь период исследования в этой группе статистически значимо замедлилась ($P<0.001$, $U=120.5$) и составила 0.17 (0.12;0.21) баллов/год. ПИТРС принимали 43 человека (28 женщин, 15 мужчин, 1.7:1), из них 6 пациентов – интерферон В1а, 23 – интерферон В1б (7 переведены с других препаратов), 14 – глатирамера ацетат.

При сравнении трех групп по критерию Краскела-Уоллиса статистически значимых различий по возрасту дебюта, и скорости прогрессирования на момент включения в исследование и через 10 лет не выявлено. Статистически значимо отличается показатель «дебют-диагноз» – в группе пациентов без прогрессирования он ниже, чем в группе пациентов с прогрессированием ($P=0.005$) и группе умерших ($P=0.002$), свидетельствуя о том, что в группе пациентов без прогрессирования диагноз выставлялся раньше, соответственно раньше начинались мероприятия по профилактике и коррекции обострений. При сравнении группы пациентов без прогрессирования и пациентов с прогрессированием, скорость прогрессирования за весь период исследования и у мужчин и у женщин статистически значимо ниже в первой группе. Вероятно, высокие баллы EDSS (а, соответственно, высокая скорость прогрессирования) на момент включения в исследование связана с частыми обострениями, отсутствием наблюдения у специалиста и лечения ПИТРС. Далее через 10 лет скорость прогрессирования замедляется, еще через 10 лет в группе пациентов без прогрессирования продолжает замедляться, а вот в группах с прогрессированием увеличивается, что, вероятно, связано с превалированием и нарастанием процессов нейродегенерации.

При оценке динамики неврологического дефицита на момент включения в исследование – баллы EDSS и скорость прогрессирования в группе мужчин и женщин были равны. Через 10 лет наблюдается статистически значимое ухудшение неврологического статуса и инвалидизация в обеих группах ($P=0.04$) с превалированием у мужчин. В течение следующих 10 лет в группе женщин скорость прогрессирования замедляется, а в группе мужчин продолжает расти. Таким образом, для мужского пола характерен высокий риск прогрессирования РС.

Таким образом, за 20-летний период наблюдения определены группы с различными вариантами течения РС – без прогрессирования,

прогрессирующий РС, и умершие пациенты. Прогностически благоприятными факторами были моносимптомный дебют с немоторными нарушениями – РБН и чувствительные нарушения.

Через 20 лет основными клиническими проявлениями были парезы, атаксия, дисфункция тазовых органов.

Риск прогрессирования рассеянного склероза увеличивают мужской пол, поздний возраст дебюта заболевания, двигательные нарушения в дебюте.

Рассеянный склероз в группе башкир чаще, чем в других этнических группах, характеризуется полисимптомным дебютом с преобладанием двигательных нарушений.

У больных рассеянным склерозом в РБ преобладает типичное течение заболевания (69%), доброкачественный рассеянный склероз зарегистрирован у 17% больных, злокачественный – у 4%, детский – у 7%, поздний дебют заболевания – у 3%, что совпадает с данными других исследований в России и других странах. На течение заболевания оказывают влияние клинικο-демографические характеристики: пол, возраст и симптомы начала.

В трех этнических группах основное прогрессирование заболевания было в первые 10 лет наблюдения. Через 10 лет течения заболевания скорость прогрессирования замедляется.

Таблица 4 – Клиническая характеристика подгрупп, выделенных в зависимости от нарастания неврологического дефицита по данным 20-летнего проспективного исследования

| Параметр | Пациенты без прогрессирования | Пациенты с прогрессированием | Умершие |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Всего: | 46 (18.6%): | 106 (42.9%): | 95 (38.5%): |
| Русские | 20 (16%) | 57 (46.7%) | 46 (37.3%) |
| Татары | 20 (20.4%) | 40 (40.8%) | 38 (38.8%) |
| Башкиры | 6 (23%) | 9 (35%) | 11 (42%) |
| Женщины/мужчины | 29/17 | 81/25 | 56/39 |
| Средний возраст включения в исследование, лет | 33.3±8.2 | 39.8 ±9 | 39.5±10.8 |
| Женщины/мужчины | 33.5±7.7/32.7±9 | 40.1±8.9/36.5±8.7 | 40.7±11.1/37.5±10.2 |
| Средний возраст дебюта РС, лет | 26.6±7 | 29.6±9.3 | 28±9.6 |
| Женщины/мужчины | 27.3±6.6/26±7.8 | 31±8.6/24.8±9.9 | 29.5±8.8/26.6±11.1 |
| Показатель «дебют-диагноз» | 6.9±5.3 | 10.8±8 | 11.9±9.3 |
| EDSS, баллы | | | |
| На момент включения в исследование (Женщины/мужчины) | 3.5 ±0.83 (3.4±1/3.6 ±0.6) | 4.15 ±1.4 (4.1±1.3/4.3±1.7) | 4.3 ±1.5 (4.3±1.6/4.1±1.2) |

| | | | |
|---|---|---|--|
| Через 10 лет после включения в исследование (Женщины/мужчины) | 3.75±0.97 (3.7±1/3.8 ±0.9) | 4.3±1.5 (4.3±1.4/4.6 ±1.6) | 4.7±1.5 (4.6±1.6/4.7 ±1.4) |
| На момент завершения исследования (Женщины/мужчины) | 2.8±0.89 (2.7±0.9/3 ±0.8) | 6.5±1.67 (6.4±1.7/6.8 ±1.5) | - |
| Скорость прогрессирования, балл/год: На момент включения в исследование (Женщины/мужчины) | 0.6 (0.35;1.125) 0.6 (0.35;1)/ 0.58 (0.38;1.125) | 0.45 (0.27;0.95) 0.5 (0.05;3)/ 0.35 (0.3;0.83) | 0.39 (0.24;0.83) 0.39 (0.27;1)/0.4 (0.23;0.8) |
| Через 10 лет после включения в исследование (Женщины/мужчины) | 0.21 (0.18;0.3) 0.21 (0.18;0.3)/ 0.21 (0.18;0.27) | 0.24 (0.15;0.3) 0.23 (0.16;0.3)/0.25 (0.13;0.29) | 0.2 (0.17;0.3) 0.19 (0.17;0.29)/ 0.22 (0.14;0.3) |
| На момент завершения исследования (Женщины/мужчины) | 0.17 (0.11;0.2) 0.17 (0.12;0.21)/ 0.18 (0.1;0.2) | 0.25 (0.16;0.41) 0.22 (0.16;0.38)/0.3 (0.24;0.63) | - |

| | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Тип течения РС на момент включения (%): | | | |
| 1.РРС <i>(Женщины/мужчины)</i> | 32 (69.6%) <i>(20/12)</i> | 17 (16%) <i>(14/3)</i> | 46 (48.5%) <i>(25/21)</i> |
| 2.ВПРС <i>(Женщины/мужчины)</i> | 14 (30.4%) <i>(9/5)</i> | 72 (68 %) <i>(57/15)</i> | 39 (41%) <i>(22/17)</i> |
| 3.ППРС <i>(Женщины/мужчины)</i> | - | 17 (16%) <i>(10/7)</i> | 9 (9.5%) <i>(8/1)</i> |
| Дебют РС: <i>(Женщины/мужчины)</i> | | | |
| Двигательные нарушения <i>(Женщины/мужчины)</i> | 4 (8.7%) <i>3/1</i> | 52 (49.1%) <i>39/13</i> | 31 (32.6%) <i>17/14</i> |
| Чувствительные <i>(Женщины/мужчины)</i> | 16 (34.8%) <i>9/7</i> | 9 (8.5%) <i>8/1</i> | 12 (12.6%) <i>8/4</i> |
| Координаторные <i>(Женщины/мужчины)</i> | 6 (13%) <i>4/2</i> | 19 (17.9%) <i>14/5</i> | 27 (28.4%) <i>17/10</i> |
| Ретробульбарный неврит | 16 (34.8%) | 11 (10.5%) | 9 (9.6%) |

| | | | |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| <i>(Женщины/мужчины)</i> | <i>12/4</i> | <i>9/2</i> | <i>6/3</i> |
| Глазодвигательные <i>(Женщины/мужчины)</i> | 2 (4.3%) <i>0/2</i> | 7 (6.6%) <i>6/1</i> | 6 (6.4%) <i>3/3</i> |
| Цефалгия <i>(Женщины/мужчины)</i> | 1 (2.2%) <i>1/0</i> | 1 (0.9%) <i>1/0</i> | 2 (2.1%) <i>1/1</i> |
| Полисимптомный дебют: | | | |
| Двигательный + координаторный <i>(Женщины/мужчины)</i> | - | 1 (0.9%) <i>1/0</i> | 1 (1%) <i>1/0</i> |
| Глазодвигательный + координаторный <i>(Женщины/мужчины)</i> | 1 (2.2%) <i>0/1</i> | 2 (1.9%) <i>1/1</i> | 2 (2.1%) <i>2/0</i> |
| Двигательный + глазодвигательный <i>(Женщины/мужчины)</i> | - | 2 (1.9%) <i>1/1</i> | 3 (3.2%) <i>1/2</i> |
| Чувствительный + координаторный | - | - | 1 (1%) <i>0/1</i> |
| Ретробульбарный неврит + двигательный <i>(Женщины/мужчины)</i> | - | 1 (0.9%) <i>0/1</i> | 1 (1%) <i>0/1</i> |
| Двигательный + чувствительный <i>(Женщины/мужчины)</i> | - | 1 (0.9%) <i>1/0</i> | - |

3.2 Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом

При проведении настоящего исследования выполнялось генотипирование по полиморфным маркерам генов дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека *CD6* (rs17824933), *CD40* (rs6074022), *CD58* (rs2300747), *CD86* (rs9282641), факторов транскрипции *SOX8* (rs2744148) и *ZBTB46* (rs6062314), бета-маннозидазы *MANBA* (rs228614), домена лектина С-типа *CLEC16A* (rs12708716), рибосомальной протеин S6 киназы В1 *RPS6KB1* (rs180515) и гена длинной некодирующей РНК *PVT1* (rs759648). Согласно полученным результатам, наблюдаемые распределения частот генотипов среди представителей группы контроля в этнических группах башкир, русских и татар соответствуют теоретически ожидаемым согласно закону Харди-Вайнберга (таблица 5, 6 и 7).

Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с РС в этнической группе башкир представлены в таблице 5. Обнаружено, что у башкир с повышенным риском РС значимо ассоциированы генотипы *PVT1* rs759648*A/C (OR=2.29, 95% CI: 1.24–4.23, $P_{\text{perm}}=0.022$), *CD6* rs17824933*G/G (OR=4.78, 95% CI: 1.25–18.23, $P_{\text{perm}}=0.02$) и *CD40* rs6074022*C/C (OR=4.55, 95% CI: 1.4–14.83, $P_{\text{perm}}=0.019$), тогда как генотип *CLEC16A* rs12708716*A/G (OR=0.48, 95% CI: 0.27–0.85, $P_{\text{perm}}=0.044$) ассоциирован с пониженным риском РС.

В группе русских выявлена ассоциация с РС полиморфного локуса *CD86* rs9282641: повышенный риск РС ассоциирован с генотипом *CD86* rs9282641*G/G и аллелем *CD86* rs9282641*G (OR=1.99, 95% CI: .09–3.65, $P_{\text{perm}}=0.049$ и OR=1.97, 95% CI: 1.09–3.55, $P_{\text{perm}}=0.041$, соответственно), а пониженный риск – с аллелем *CD86* rs9282641*A (OR=0.51, 95% CI: 0.28–0.92, $P_{\text{perm}}=0.041$).

Таблица 5 – Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов изучаемых генов с рассеянным склерозом в этнической группе башкир

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные РС | | P | P _{perm} | OR (95%CI) |
|-----------------------|----------|------------|------------|------------|-------|-------------------|------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| CD58 rs2300747 | | | | | | | |
| A/A | 54 | 45.38±4.56 | 38 | 48.72±5.66 | 0.664 | 0.808 | 1.14 (0.64–2.02) |
| A/G | 53 | 44.54±4.56 | 34 | 43.59±5.61 | 1 | 1 | 0.96 (0.54–1.71) |
| G/G | 12 | 10.08±2.76 | 6 | 7.69±3.02 | 0.623 | 0.939 | 0.74 (0.27–2.06) |
| A | 161 | 67.65±3.03 | 110 | 70.51±3.65 | 0.560 | 0.638 | 1.14 (0.74–1.77) |
| G | 77 | 32.35±3.03 | 46 | 29.49±3.65 | 0.560 | 0.638 | 0.87 (0.56–1.35) |
| P _{HWE} | 0.849 | | | | | | |
| CD86 rs9282641 | | | | | | | |
| G/G | 114 | 95±1.99 | 69 | 87.34±3.74 | 0.064 | 0.095 | 0.36 (0.13–1.03) |
| G/A | 6 | 5±1.99 | 10 | 12.66±3.74 | 0.064 | 0.119 | 2.75 (0.96–7.9) |
| A/A | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| G | 234 | 97.5±1.01 | 148 | 93.67±1.94 | 0.069 | 0.097 | 0.38 (0.14–1.07) |
| A | 6 | 2.5±1.01 | 10 | 6.33±1.94 | 0.069 | 0.097 | 2.64 (0.94–7.42) |
| P _{HWE} | 0.779 | | | | | | |
| MANBA rs228614 | | | | | | | |
| G/G | 27 | 22.5±3.81 | 27 | 32.53±5.14 | 0.146 | 0.196 | 1.66 (0.89–3.11) |
| G/A | 60 | 50±4.56 | 38 | 45.78±5.47 | 0.571 | 0.795 | 0.84 (0.48–1.47) |
| A/A | 33 | 27.5±4.08 | 18 | 21.69±4.52 | 0.412 | 0.768 | 0.73 (0.38–1.41) |
| G | 114 | 47.5±3.22 | 92 | 55.42±3.86 | 0.130 | 0.167 | 1.37 (0.92–2.04) |
| A | 126 | 52.5±3.22 | 74 | 44.58±3.86 | 0.130 | 0.167 | 0.73 (0.49–1.09) |
| P _{HWE} | 0.978 | | | | | | |

Продолжение таблицы 5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------------------------------|-------|------------|-----|------------|-------|--------------|--------------------------|
| <i>PVT1 rs759648</i> | | | | | | | |
| A/A | 79 | 65.29±4.33 | 39 | 53.42±5.84 | 0.129 | 0.244 | 0.61 (0.34–1.1) |
| A/C | 32 | 26.45±4.01 | 33 | 45.21±5.83 | 0.012 | 0.022 | 2.29 (1.24–4.23) |
| C/C | 10 | 8.26±2.5 | 1 | 1.37±1.36 | 0.055 | 0.091 | 0.15 (0.02–1.2) |
| A | 190 | 78.51±2.64 | 111 | 76.03±3.53 | 0.616 | 0.687 | 0.87 (0.53–1.42) |
| C | 52 | 21.49±2.64 | 35 | 23.97±3.53 | 0.616 | 0.687 | 1.15 (0.71–1.87) |
| P _{HWE} | 0.205 | | | | | | |
| <i>CD6 rs17824933</i> | | | | | | | |
| C/C | 86 | 71.07±4.12 | 53 | 63.86±5.27 | 0.288 | 0.503 | 0.72 (0.4–1.31) |
| C/G | 32 | 26.45±4.01 | 21 | 25.3±4.77 | 0.873 | 1 | 0.94 (0.5–1.78) |
| G/G | 3 | 2.48±1.41 | 9 | 10.84±3.41 | 0.016 | 0.020 | 4.78 (1.25–18.23) |
| C | 204 | 84.3±2.34 | 127 | 76.51±3.29 | 0.054 | 0.106 | 0.61 (0.37 – 1) |
| G | 38 | 15.7±2.34 | 39 | 23.49±3.29 | 0.054 | 0.106 | 1.65 (1–2.72) |
| P _{HWE} | 0.991 | | | | | | |
| <i>SOX8 rs2744148</i> | | | | | | | |
| A/A | 95 | 77.24±3.78 | 60 | 68.97±4.96 | 0.204 | 0.351 | 0.65 (0.35–1.21) |
| A/G | 26 | 21.14±3.68 | 22 | 25.29±4.66 | 0.508 | 0.812 | 1.26 (0.66–2.41) |
| G/G | 2 | 1.63±1.14 | 5 | 5.75±2.5 | 0.129 | 0.186 | 3.69 (0.7–19.48) |
| A | 216 | 87.8±2.09 | 142 | 81.61±2.94 | 0.094 | 0.178 | 0.62 (0.36–1.07) |
| G | 30 | 12.2±2.09 | 32 | 18.39±2.94 | 0.094 | 0.178 | 1.62 (0.94–2.78) |
| P _{HWE} | 0.886 | | | | | | |
| <i>CLEC16A rs12708716</i> | | | | | | | |
| A/A | 57 | 45.24±4.43 | 52 | 59.77±5.26 | 0.051 | 0.149 | 1.8 (1.03–3.13) |
| A/G | 59 | 46.83±4.45 | 26 | 29.89±4.91 | 0.016 | 0.044 | 0.48 (0.27–0.85) |
| G/G | 10 | 7.94±2.41 | 9 | 10.34±3.26 | 0.627 | 0.987 | 1.34 (0.52–3.45) |
| A | 173 | 68.65±2.92 | 130 | 74.71±3.3 | 0.193 | 0.352 | 1.35 (0.88–2.08) |
| G | 79 | 31.35±2.92 | 44 | 25.29±3.3 | 0.193 | 0.352 | 0.74 (0.48–1.14) |
| P _{HWE} | 0.324 | | | | | | |

Продолжение таблицы 5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------------|-------|------------|-----|------------|-------|--------------|-------------------------|
| <i>RPS6KB1 rs180515</i> | | | | | | | |
| T/T | 46 | 37.7±4.39 | 32 | 37.21±5.21 | 1 | 1 | 0.98 (0.55–1.73) |
| T/C | 62 | 50.82±4.53 | 43 | 50±5.39 | 1 | 1 | 0.97 (0.56–1.68) |
| C/C | 14 | 11.48±2.89 | 11 | 12.79±3.6 | 0.830 | 1 | 1.13 (0.49–2.63) |
| T | 154 | 63.11±3.09 | 107 | 62.21±3.7 | 0.918 | 1 | 0.96 (0.64–1.44) |
| C | 90 | 36.89±3.09 | 65 | 37.79±3.7 | 0.918 | 1 | 1.04 (0.69–1.56) |
| P _{HWE} | 0.312 | | | | | | |
| <i>CD40 rs6074022</i> | | | | | | | |
| T/T | 64 | 52.03±4.5 | 46 | 55.42±5.46 | 0.671 | 1 | 1.15 (0.66–2.01) |
| T/C | 55 | 44.72±4.48 | 26 | 31.33±5.09 | 0.060 | 0.091 | 0.56 (0.31 – 1) |
| C/C | 4 | 3.25±1.6 | 11 | 13.25±3.72 | 0.012 | 0.019 | 4.55 (1.4–14.83) |
| T | 183 | 74.39±2.78 | 118 | 71.08±3.52 | 0.498 | 0.571 | 0.85 (0.55–1.32) |
| C | 63 | 25.61±2.78 | 48 | 28.92±3.52 | 0.498 | 0.571 | 1.18 (0.76–1.83) |
| P _{HWE} | 0.054 | | | | | | |
| <i>ZBTB46 rs6062314</i> | | | | | | | |
| T/T | 115 | 93.5±2.22 | 76 | 89.41±3.34 | 0.313 | 0.629 | 0.59 (0.22–1.6) |
| T/C | 7 | 5.69±2.09 | 9 | 10.59±3.34 | 0.289 | 0.650 | 1.96 (0.7–5.49) |
| C/C | 1 | 0.81±0.81 | 0 | – | 1 | 1 | 0.48 (0.04–5.38) |
| T | 237 | 96.34±1.2 | 161 | 94.71±1.72 | 0.467 | 0.765 | 0.68 (0.26–1.75) |
| C | 9 | 3.66±1.2 | 9 | 5.29±1.72 | 0.467 | 1 | 1.47 (0.57–3.78) |
| P _{HWE} | 0.141 | | | | | | |

Примечание (здесь и далее): n – численности носителей генотипа (аллеля), p – частоты генотипов (аллелей), SE – стандартное среднеквадратическое отклонение, P – уровень значимости, p_{perm} – уровень значимости с поправкой в виде пермутационного теста, OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (95% confidence interval) – доверительный интервал для показателя отношения шансов, P_{HWE} – уровень значимости при проверке соответствия эмпирического распределения частот генотипов в контрольной группе теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены значимые ассоциации исследуемых полиморфных маркеров с рассеянным склерозом.

Таблица 6 – Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов изучаемых генов с рассеянным склерозом в этнической группе русских

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные РС | | P | P _{perm} | OR (95% CI) |
|-----------------------|----------|------------|------------|------------|-------|-------------------|-------------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| CD58 rs2300747 | | | | | | | |
| G/G | 235 | 70.78±2.5 | 161 | 71.24±3.01 | 0.925 | 1 | 1.02 (0.7–1.48) |
| G/A | 86 | 25.9±2.4 | 58 | 25.66±2.91 | 1 | 1 | 0.99 (0.67–1.46) |
| A/A | 11 | 3.31±0.98 | 7 | 3.1±1.15 | 1 | 1 | 0.93 (0.35–2.44) |
| G | 556 | 83.73±1.43 | 380 | 84.07±1.72 | 0.934 | 1 | 1.03 (0.74–1.43) |
| A | 108 | 16.27±1.43 | 72 | 15.93±1.72 | 0.934 | 1 | 0.98 (0.71–1.36) |
| P _{HWE} | 0.372 | | | | | | |
| CD86 rs9282641 | | | | | | | |
| G/G | 283 | 87.62±1.83 | 225 | 93.36±1.6 | 0.032 | 0.049 | 1.99 (1.09–3.65) |
| G/A | 39 | 12.07±1.81 | 16 | 6.64±1.6 | 0.032 | 0.053 | 0.52 (0.28–0.95) |
| A/A | 1 | 0.31±0.31 | 0 | - | 1 | 1 | 0.45 (0.04–4.99) |
| G | 605 | 93.65±0.96 | 466 | 96.68±0.82 | 0.027 | 0.041 | 1.97 (1.09–3.55) |
| A | 41 | 6.35±0.96 | 16 | 3.32±0.82 | 0.027 | 0.041 | 0.51 (0.28–0.92) |
| P _{HWE} | 0.778 | | | | | | |
| MANBA rs228614 | | | | | | | |
| G/G | 72 | 24.49±2.51 | 48 | 19.92±2.57 | 0.213 | 0.381 | 0.77 (0.51–1.16) |
| G/A | 143 | 48.64±2.91 | 124 | 51.45±3.22 | 0.544 | 0.777 | 1.12 (0.8–1.57) |
| A/A | 79 | 26.87±2.59 | 69 | 28.63±2.91 | 0.698 | 1 | 1.09 (0.75–1.59) |
| G | 287 | 48.81±2.06 | 220 | 45.64±2.27 | 0.325 | 0.613 | 0.88 (0.69–1.12) |
| A | 301 | 51.19±2.06 | 262 | 54.36±2.27 | 0.325 | 0.613 | 1.14 (0.9–1.45) |
| P _{HWE} | 0.648 | | | | | | |

Продолжение таблицы 6

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------------------------------|-------|------------|-----|------------|-------|-------|--------------------|
| <i>PVT1 rs759648</i> | | | | | | | |
| A/A | 177 | 60±2.85 | 126 | 56.76±3.32 | 0.472 | 0.905 | 0.88 (0.62–1.25) |
| A/C | 108 | 36.61±2.8 | 83 | 37.39±3.25 | 0.855 | 1 | 1.03 (0.72–1.48) |
| C/C | 10 | 3.39±1.05 | 13 | 5.86±1.58 | 0.2 | 0.387 | 1.77 (0.76–4.11) |
| A | 462 | 78.31±1.7 | 335 | 75.45±2.04 | 0.296 | 0.557 | 0.85 (0.63–1.14) |
| C | 128 | 21.69±1.7 | 109 | 24.55±2.04 | 0.296 | 0.557 | 1.17 (0.87–1.57) |
| P _{HWE} | 0.183 | | | | | | |
| <i>CD6 rs17824933</i> | | | | | | | |
| C/C | 205 | 63.86±2.68 | 148 | 61.41±3.14 | 0.929 | 1 | 0.9 (0.64–1.27) |
| C/G | 105 | 32.71±2.62 | 76 | 31.54±2.99 | 1 | 1 | 0.95 (0.66–1.36) |
| G/G | 11 | 3.43±1.02 | 17 | 7.05±1.65 | 0.852 | 1 | 2.14 (0.98–4.66) |
| C | 515 | 80.22±1.57 | 372 | 77.18±1.91 | 0.882 | 1 | 0.83 (0.62–1.11) |
| G | 127 | 19.78±1.57 | 110 | 22.82±1.91 | 0.882 | 1 | 1.2 (0.9–1.60) |
| P _{HWE} | 0.583 | | | | | | |
| <i>SOX8 rs2744148</i> | | | | | | | |
| A/A | 244 | 70.52±2.45 | 169 | 68.7±2.96 | 0.651 | 1 | 0.92 (0.65–1.31) |
| A/G | 94 | 27.17±2.39 | 66 | 26.83±2.82 | 1 | 1 | 0.98 (0.68–1.42) |
| G/G | 8 | 2.31±0.81 | 11 | 4.47±1.32 | 0.16 | 0.307 | 1.98 (0.78 – 5.00) |
| A | 582 | 84.1±1.39 | 404 | 82.11±1.73 | 0.385 | 0.904 | 0.87 (0.64–1.18) |
| G | 110 | 15.9±1.39 | 88 | 17.89±1.73 | 0.385 | 0.904 | 1.15 (0.85–1.56) |
| P _{HWE} | 0.765 | | | | | | |
| <i>CLEC16A rs12708716</i> | | | | | | | |
| A/A | 148 | 43.4±2.68 | 118 | 48.76±3.21 | 0.207 | 0.56 | 1.24 (0.89–1.73) |
| A/G | 150 | 43.99±2.69 | 100 | 41.32±3.17 | 0.553 | 1 | 0.9 (0.64–1.26) |
| G/G | 43 | 12.61±1.8 | 24 | 9.92±1.92 | 0.357 | 1 | 0.76 (0.45–1.29) |
| A | 446 | 65.4±1.82 | 336 | 69.42±2.09 | 0.164 | 0.579 | 1.2 (0.93–1.54) |
| G | 236 | 34.6±1.82 | 148 | 30.58±2.09 | 0.164 | 0.579 | 0.83 (0.65–1.07) |
| P _{HWE} | 0.604 | | | | | | |

Продолжение таблицы 6

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------------|-------|------------|-----|------------|-------|-------|------------------|
| <i>RPS6KB1 rs180515</i> | | | | | | | |
| T/T | 139 | 40.17±2.64 | 92 | 38.02±3.12 | 0.608 | 0.952 | 0.91 (0.65–1.27) |
| T/C | 171 | 49.42±2.69 | 112 | 46.28±3.21 | 0.502 | 1 | 0.88 (0.63–1.22) |
| C/C | 36 | 10.4±1.64 | 38 | 15.7±2.34 | 0.059 | 0.226 | 1.6 (0.98–2.61) |
| T | 449 | 64.88±1.81 | 296 | 61.16±2.22 | 0.197 | 0.202 | 0.85 (0.67–1.08) |
| C | 243 | 35.12±1.81 | 188 | 38.84±2.22 | 0.197 | 0.202 | 1.17 (0.92–1.49) |
| P _{HWE} | 0.116 | | | | | | |
| <i>CD40 rs6074022</i> | | | | | | | |
| T/T | 176 | 54.32±2.77 | 147 | 61±3.14 | 0.122 | 0.209 | 1.32 (0.94–1.85) |
| T/C | 124 | 38.27±2.7 | 72 | 29.88±2.95 | 0.040 | 0.071 | 0.69 (0.48–0.98) |
| C/C | 24 | 7.41±1.46 | 22 | 9.13±1.86 | 0.534 | 1 | 1.26 (0.69–2.31) |
| T | 476 | 73.46±1.73 | 366 | 75.93±1.95 | 0.370 | 0.401 | 1.14 (0.87–1.5) |
| C | 172 | 26.54±1.73 | 116 | 24.07±1.95 | 0.370 | 0.401 | 0.88 (0.67–1.16) |
| P _{HWE} | 0.738 | | | | | | |
| <i>ZBTB46 rs6062314</i> | | | | | | | |
| T/T | 277 | 80.52±2.14 | 199 | 83.26±2.41 | 0.447 | 1 | 1.2 (0.78–1.85) |
| T/C | 63 | 18.31±2.09 | 39 | 16.32±2.39 | 0.58 | 0.698 | 0.87 (0.56–1.35) |
| C/C | 4 | 1.16±0.58 | 1 | 0.42±0.42 | 0.653 | 1 | 0.36 (0.04–3.24) |
| T | 617 | 89.68±1.16 | 437 | 91.42±1.28 | 0.363 | 0.436 | 1.23 (0.82–1.84) |
| C | 71 | 10.32±1.16 | 41 | 8.58±1.28 | 0.363 | 0.436 | 0.82 (0.55–1.23) |
| P _{HWE} | 0.845 | | | | | | |

Таблица 7 – Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов изучаемых генов с рассеянным склерозом в этнической группе татар

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные | | P | P _{perm} | OR (95% CI) |
|-----------------------|----------|------------|---------|------------|-------|-------------------|-------------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| CD58 rs2300747 | | | | | | | |
| A/A | 145 | 56.2±3.09 | 133 | 63.94±3.33 | 0.106 | 0.190 | 1.38 (0.95–2.01) |
| A/G | 99 | 38.37±3.03 | 70 | 33.65±3.28 | 0.333 | 0.628 | 0.81 (0.55–1.19) |
| G/G | 14 | 5.43±1.41 | 5 | 2.4±1.06 | 0.156 | 0.310 | 0.43 (0.15–1.21) |
| A | 389 | 75.39±1.9 | 336 | 80.77±1.93 | 0.057 | 0.098 | 1.37 (1–1.88) |
| G | 127 | 24.61±1.9 | 80 | 19.23±1.93 | 0.057 | 0.098 | 0.73 (0.53–1) |
| P _{HWE} | 0.585 | | | | | | |
| CD86 rs9282641 | | | | | | | |
| G/G | 221 | 87.35±2.09 | 203 | 93.12±1.71 | 0.045 | 0.072 | 1.96 (1.03–3.73) |
| G/A | 30 | 11.86±2.03 | 15 | 6.88±1.71 | 0.083 | 0.100 | 0.55 (0.29–1.05) |
| A/A | 2 | 0.79±0.56 | 0 | - | 0.502 | 0.535 | 0.23 (0.02–2.23) |
| G | 472 | 93.28±1.11 | 421 | 96.56±0.87 | 0.027 | 0.042 | 2.02 (1.08–3.76) |
| A | 34 | 6.72±1.11 | 15 | 3.44±0.87 | 0.027 | 0.042 | 0.49 (0.26–0.91) |
| P _{HWE} | 0.389 | | | | | | |
| MANBA rs228614 | | | | | | | |
| G/G | 62 | 22.79±2.54 | 44 | 20.18±2.72 | 0.509 | 0.837 | 0.86 (0.56–1.33) |
| G/A | 140 | 51.47±3.03 | 124 | 56.88±3.35 | 0.238 | 0.328 | 1.24 (0.87–1.77) |
| A/A | 70 | 25.74±2.65 | 50 | 22.94±2.85 | 0.526 | 0.790 | 0.86 (0.57–1.3) |
| G | 264 | 48.53±2.14 | 212 | 48.62±2.39 | 1 | 1 | 1 (0.78–1.29) |
| A | 280 | 51.47±2.14 | 224 | 51.38±2.39 | 1 | 1 | 1 (0.78–1.29) |
| P _{HWE} | 0.617 | | | | | | |

Продолжение таблицы 7

| <i>PVT1</i> rs759648 | | | | | | | |
|----------------------------------|-------|------------|-----|------------|-------|--------------|-------------------------|
| A/A | 165 | 62.5±2.98 | 111 | 53.62±3.47 | 0.060 | 0.110 | 0.69 (0.48–1) |
| A/C | 88 | 33.33±2.9 | 79 | 38.16±3.38 | 0.287 | 0.478 | 1.23 (0.84–1.8) |
| C/C | 11 | 4.17±1.23 | 17 | 8.21±1.91 | 0.078 | 0.090 | 2.06 (0.94–4.5) |
| A | 418 | 79.17±1.77 | 301 | 72.71±2.19 | 0.025 | 0.036 | 0.70 (0.52–0.95) |
| C | 110 | 20.83±1.77 | 113 | 27.29±2.19 | 0.025 | 0.036 | 1.43 (1.06–1.93) |
| P _{HWE} | 0.864 | | | | | | |
| <i>CD6</i> rs17824933 | | | | | | | |
| C/C | 172 | 67.19±2.93 | 134 | 62.62±3.31 | 0.332 | 0.350 | 0.82 (0.56–1.2) |
| C/G | 75 | 29.3±2.84 | 61 | 28.5±3.09 | 0.919 | 0.950 | 0.96 (0.64–1.43) |
| G/G | 9 | 3.52±1.15 | 19 | 8.88±1.94 | 0.018 | 0.025 | 2.67 (1.18–6.03) |
| C | 419 | 81.84±1.7 | 329 | 76.87±2.04 | 0.062 | 0.094 | 0.74 (0.54–1.02) |
| G | 93 | 18.16±1.7 | 99 | 23.13±2.04 | 0.062 | 0.094 | 1.36 (0.99–1.87) |
| P _{HWE} | 0.816 | | | | | | |
| <i>SOX8</i> rs2744148 | | | | | | | |
| A/A | 212 | 77.09±2.53 | 162 | 72±2.99 | 0.214 | 0.696 | 0.76 (0.51–1.14) |
| A/G | 57 | 20.73±2.44 | 58 | 25.78±2.92 | 0.2 | 0.440 | 1.33 (0.88–2.02) |
| G/G | 6 | 2.18±0.88 | 5 | 2.22±0.98 | 1 | 1 | 1.02 (0.31–3.39) |
| A | 481 | 87.45±1.41 | 382 | 84.89±1.69 | 0.267 | 0.558 | 0.81 (0.56–1.16) |
| G | 69 | 12.55±1.41 | 68 | 15.11±1.69 | 0.267 | 0.558 | 1.24 (0.86–1.78) |
| P _{HWE} | 0.358 | | | | | | |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716 | | | | | | | |
| A/A | 145 | 54.51±3.05 | 117 | 52±3.33 | 0.587 | 1 | 0.9 (0.63–1.28) |
| A/G | 107 | 40.23±3.01 | 88 | 39.11±3.25 | 0.853 | 1 | 0.95 (0.66–1.37) |
| G/G | 14 | 5.26±1.37 | 20 | 8.89±1.9 | 0.153 | 0.272 | 1.76 (0.87–3.57) |
| A | 397 | 74.62±1.89 | 322 | 71.56±2.13 | 0.311 | 0.571 | 0.86 (0.65–1.14) |
| G | 135 | 25.38±1.89 | 128 | 28.44±2.13 | 0.311 | 0.571 | 1.17 (0.88–1.55) |
| P _{HWE} | 0.311 | | | | | | |

Продолжение таблицы 7

| <i>RPS6KB1 rs180515</i> | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|------------|-----|------------|--------|--------------|-------------------------|
| T/T | 93 | 33.82±2.85 | 76 | 33.93±3.16 | 1 | 1 | 1.00 (0.69–1.45) |
| T/C | 138 | 50.18±3.02 | 112 | 50±3.34 | 1 | 1 | 0.99 (0.7–1.41) |
| C/C | 44 | 16±2.21 | 36 | 16.07±2.45 | 1 | 1 | 1.01 (0.62–1.63) |
| T | 324 | 58.91±2.1 | 264 | 58.93±2.32 | 1 | 1 | 1.00 (0.78–1.29) |
| C | 226 | 41.09±2.1 | 184 | 41.07±2.32 | 1 | 1 | 1.00 (0.78–1.29) |
| P _{HWE} | 0.544 | | | | | | |
| <i>CD40 rs6074022</i> | | | | | | | |
| T/T | 126 | 48.46±3.1 | 121 | 55.5±3.37 | 0.142 | 0.220 | 1.33 (0.93–1.91) |
| T/C | 109 | 41.92±3.06 | 74 | 33.94±3.21 | 0.0889 | 0.126 | 0.71 (0.49–1.03) |
| C/C | 25 | 9.62±1.83 | 23 | 10.55±2.08 | 0.762 | 0.814 | 1.11 (0.61–2.02) |
| T | 361 | 69.42±2.02 | 316 | 72.48±2.14 | 0.318 | 0.346 | 1.16 (0.88–1.54) |
| C | 159 | 30.58±2.02 | 120 | 27.52±2.14 | 0.318 | 0.346 | 0.86 (0.65–1.14) |
| P _{HWE} | 0.839 | | | | | | |
| <i>ZBTB46 rs6062314</i> | | | | | | | |
| T/T | 233 | 85.35±2.14 | 201 | 93.06±1.73 | 0.009 | 0.023 | 2.3 (1.23–4.29) |
| T/C | 39 | 14.29±2.12 | 15 | 6.94±1.73 | 0.013 | 0.039 | 0.45 (0.24–0.84) |
| C/C | 1 | 0.37±0.37 | 0 | — | 1 | 1 | 0.42 (0.04–4.66) |
| T | 505 | 92.49±1.13 | 417 | 96.53±0.88 | 0.008 | 0.017 | 2.26 (1.23–4.14) |
| C | 41 | 7.51±1.13 | 15 | 3.47±0.88 | 0.008 | 0.017 | 0.44 (0.24–0.81) |
| P _{HWE} | 0.638 | | | | | | |

В группе татар также отмечалась ассоциация РС с полиморфным вариантом *CD86* rs9282641: как и в группе русских, аллель G был ассоциирован с повышенным (OR=2.02, 95%CI: 1.083-76, $P_{perm}=0.042$), а аллель A – с пониженным риском РС (OR=0.49, 95%CI: 0.26–0.91, $P_{perm}=0.042$). Кроме того, среди татар риск РС был повышен у носителей аллеля *PVT1* rs759648*C (OR=1.43, 95%CI: 1.06–1.93, $P_{perm}=0.036$), генотипа *CD6* rs17824933*G/G (OR=2.67, 95%CI: 1.18–6.03, $P_{perm}=0.025$), а также аллеля T и генотипа T/T полиморфного варианта *ZBTB46* rs6062314 (OR=2.26, 95%CI: 1.23–4.14, $P_{perm}=0.017$ и OR=2.3, 95%CI: 1.23–4.29, $P_{perm}=0.023$, соответственно). Протективный эффект в отношении РС наблюдался у аллелей *PVT1* rs759648*A (OR=0.70, 95%CI: 0.52–0.95, $P_{perm}=0.036$) и *ZBTB46* rs6062314*C (OR=0.44, 95%CI: 0.24–0.81, $P_{perm}=0.017$), а также генотипа *ZBTB46* rs6062314*T/C (OR=0.45, 95%CI: 0.24–0.84, $P_{perm}=0.039$).

3.3 Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом в зависимости от пола

Учитывая более частую распространенность РС среди женщин, был проведен анализ ассоциаций исследуемых локусов с РС в трёх этнических группах в зависимости от пола. В этнической группе башкир у мужчин было обнаружено значимое повышение частоты гомозиготного по аллелю *CD40* rs6074022*C генотипа у больных РС по сравнению с контрольной группой (17.86% против 1.92%, $P=0.018$, $P_{perm}=0.028$), что позволяет считать его генотипом риска РС (OR=11.09, 95%CI: 1.23–100.37) (таблица 8), тогда как среди женщин значимых различий в частоте аллелей или генотипов по полиморфному локусу *CD40* rs6074022 не было выявлено (таблица 9). Таким

образом, наблюдавшаяся в общей группе башкир ассоциация полиморфизма *CD40* rs6074022 с РС при проведении анализа с учетом пола была подтверждена лишь у мужчин, а ассоциации с РС полиморфных вариантов *PVT1* rs759648, *CD6* rs17824933, *CLEC16A* rs12708716, идентифицированные в общей группе башкир, не достигали статистической значимости ни среди мужчин, ни среди женщин (таблица 8 и 9, соответственно).

Таблица 8 – Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов с риском рассеянного склероза у мужчин в этнической группе башкир

| Генотип/ Аллель | Контроль % | | Больные % | | P | P _{perm} | OR (95% CI) |
|------------------------------|------------|----------------|-----------|----------------|-------|-------------------|------------------|
| | n | p±SE 95% CI | n | p±SE 95% CI | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| <i>CD58 rs2300747</i> | | | | | | | |
| A/A | 22 | 45.83±7.19 | 14 | 58.33±10.06 | 0.454 | 0.510 | 1.65 (0.61–4.44) |
| A/G | 22 | 45.83±7.19 | 8 | 33.33±9.62 | 0.447 | 0.512 | 0.59 (0.21–1.64) |
| G/G | 4 | 8.33±3.99 | 2 | 8.33±5.64 | 1 | 1 | 1 (0.17–5.89) |
| A | 66 | 68.75±4.73 | 36 | 75±6.25 | 0.560 | 1 | 1.36 (0.62–2.98) |
| G | 30 | 31.25±4.73 | 12 | 25±6.25 | 0.560 | 1 | 0.73 (0.33–1.6) |
| <i>CD86 rs9282641</i> | | | | | | | |
| G/G | 46 | 93.88±3.42 | 23 | 88.46±6.27 | 0.412 | 0.783 | 0.5 (0.09–2.67) |
| G/A | 3 | 6.12±3.42 | 3 | 11.54±6.27 | 0.412 | 0.750 | 2 (0.37–10.7) |
| A/A | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| G | 95 | 96.94±1.74 | 49 | 94.23±3.23 | 0.418 | 0.760 | 0.52 (0.1–2.67) |
| A | 3 | 3.06±1.74 | 3 | 5.77±3.23 | 0.418 | 0.760 | 1.94 (0.38–9.97) |
| <i>MANBA rs228614</i> | | | | | | | |
| G/G | 11 | 21.15±5.66 | 7 | 25±8.18 | 0.781 | 1 | 1.24 (0.42–3.67) |
| G/A | 27 | 51.92±6.93 | 15 | 53.57±9.42 | 1 | 1 | 1.07 (0.43–2.69) |
| A/A | 14 | 26.92±6.15 | 6 | 21.43±7.75 | 0.787 | 1 | 0.74 (0.25–2.2) |
| G | 49 | 47.12±4.89 | 29 | 51.79±6.68 | 0.621 | 0.949 | 1.21 (0.63–2.32) |
| A | 55 | 52.88±4.89 | 27 | 48.21±6.68 | 0.621 | 0.949 | 0.83 (0.43–1.59) |
| <i>PVT1 rs759648</i> | | | | | | | |
| A/A | 34 | 66.67±6.6 | 11 | 52.38±10.9 | 0.292 | 0.475 | 0.55 (0.2–1.55) |
| A/C | 12 | 23.53±5.94 | 10 | 47.62±10.9 | 0.054 | 0.073 | 2.95 (1.01–8.63) |
| C/C | 5 | 9.8±4.16 | 0 | – | 0.312 | 0.364 | 0.2 (0.02–1.76) |
| A | 80 | 78.43±4.07 | 32 | 76.19±6.57 | 0.827 | 1 | 0.88 (0.38–2.06) |
| C | 22 | 21.57±4.07 | 10 | 23.81±6.57 | 0.827 | 1 | 1.14 (0.49–2.67) |

Продолжение таблицы 8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------|----|------------|----|------------|-------|-------|-------------------|
| CD6 rs17824933 | | | | | | | |
| C/C | 38 | 73.08±6.15 | 18 | 64.29±9.05 | 0.451 | 1 | 0.66 (0.25–1.77) |
| C/G | 13 | 25±6 | 7 | 25±8.18 | 1 | 1 | 1 (0.35–2.89) |
| G/G | 1 | 1.92±1.9 | 3 | 10.71±5.84 | 0.121 | 0.363 | 6.12 (0.61–61.86) |
| C | 89 | 85.58±3.44 | 43 | 76.79±5.64 | 0.192 | 0.576 | 0.56 (0.24–1.28) |
| G | 15 | 14.42±3.44 | 13 | 23.21±5.64 | 0.192 | 0.576 | 1.79 (0.78–4.09) |
| SOX8 rs2744148 | | | | | | | |
| A/A | 40 | 76.92±5.84 | 23 | 79.31±7.52 | 1 | 1 | 1.15 (0.38–3.48) |
| A/G | 12 | 23.08±5.84 | 4 | 13.79±6.4 | 0.392 | 0.598 | 0.53 (0.15–1.83) |
| G/G | 0 | – | 2 | 6.9±4.71 | 0.125 | 0.148 | 9.55 (0.95–96.12) |
| A | 92 | 88.46±3.13 | 50 | 86.21±4.53 | 0.804 | 1 | 0.82 (0.31–2.14) |
| G | 12 | 11.54±3.13 | 8 | 13.79±4.53 | 0.804 | 1 | 1.23 (0.47–3.21) |
| CLEC16A rs12708716 | | | | | | | |
| A/A | 23 | 44.23±6.89 | 17 | 58.62±9.15 | 0.252 | 0.598 | 1.79 (0.71–4.49) |
| A/G | 28 | 53.85±6.91 | 8 | 27.59±8.3 | 0.035 | 0.075 | 0.33 (0.12–0.88) |
| G/G | 1 | 1.92±1.9 | 4 | 13.79±6.4 | 0.053 | 0.061 | 8.16 (0.87–76.88) |
| A | 74 | 71.15±4.44 | 42 | 72.41±5.87 | 1 | 1 | 1.06 (0.52–2.17) |
| G | 30 | 28.85±4.44 | 16 | 27.59±5.87 | 1 | 1 | 0.94 (0.46–1.92) |
| RPS6KB1 rs180515 | | | | | | | |
| T/T | 20 | 38.46±6.75 | 12 | 42.86±9.35 | 0.812 | 1 | 1.2 (0.47–3.05) |
| T/C | 28 | 53.85±6.91 | 13 | 46.43±9.42 | 0.640 | 1 | 0.74 (0.29–1.86) |
| C/C | 4 | 7.69±3.69 | 3 | 10.71±5.84 | 0.691 | 1 | 1.44 (0.3–6.94) |
| T | 68 | 65.38±4.67 | 37 | 66.07±6.33 | 1 | 1 | 1.03 (0.52–2.04) |
| C | 36 | 34.62±4.67 | 19 | 33.93±6.33 | 1 | 1 | 0.97 (0.49–1.92) |

Продолжение таблицы 8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------------|----|------------|----|------------|-------|--------------|----------------------------|
| <i>CD40 rs6074022</i> | | | | | | | |
| T/T | 26 | 50±6.93 | 12 | 42.86±9.35 | 0.641 | 1 | 0.75 (0.3–1.89) |
| T/C | 25 | 48.08±6.93 | 11 | 39.29±9.23 | 0.488 | 0.936 | 0.7 (0.28–1.78) |
| C/C | 1 | 1.92±1.9 | 5 | 17.86±7.24 | 0.018 | 0.028 | 11.09 (1.23–100.37) |
| T | 77 | 74.04±4.3 | 35 | 62.5±6.47 | 0.150 | 0.272 | 0.58 (0.29–1.16) |
| C | 27 | 25.96±4.3 | 21 | 37.5±6.47 | 0.150 | 0.272 | 1.71 (0.85–3.43) |
| <i>ZBTB46 rs6062314</i> | | | | | | | |
| T/T | 48 | 92.31±3.69 | 24 | 85.71±6.61 | 0.441 | 1 | 0.5 (0.11–2.17) |
| T/C | 3 | 5.77±3.23 | 4 | 14.29±6.61 | 0.232 | 0.620 | 2.72 (0.56–13.13) |
| C/C | 1 | 1.92±1.9 | 0 | – | 1 | 1 | 0.6 (0.05–6.91) |
| T | 99 | 95.19±2.1 | 52 | 92.86±3.44 | 0.721 | 1 | 0.66 (0.17–2.56) |
| C | 5 | 4.81±2.1 | 4 | 7.14±3.44 | 0.721 | 1 | 1.52 (0.39–5.9) |

Таблица 9 – Результаты анализа ассоциаций полиморфных ДНК-маркеров с риском рассеянного склероза у женщин в этнической группе башкир

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные | | P | P _{perm} | OR (95%CI) |
|-----------------------|----------|------------|---------|------------|-------|-------------------|-------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| CD58 rs2300747 | | | | | | | |
| A/A | 31 | 44.29±5.94 | 24 | 44.44±6.76 | 1 | 1 | 1.01 (0.49–2.06) |
| A/G | 31 | 44.29±5.94 | 26 | 48.15±6.8 | 0.718 | 0.966 | 1.17 (0.57–2.39) |
| G/G | 8 | 11.43±3.8 | 4 | 7.41±3.56 | 0.549 | 0.953 | 0.62 (0.18–2.18) |
| A | 93 | 66.43±3.99 | 74 | 68.52±4.47 | 0.785 | 1 | 1.1 (0.64–1.88) |
| G | 47 | 33.57±3.99 | 34 | 31.48±4.47 | 0.785 | 1 | 0.91 (0.53–1.56) |
| CD86 rs9282641 | | | | | | | |
| G/G | 68 | 95.77±2.39 | 46 | 86.79±4.65 | 0.097 | 0.158 | 0.29 (0.07–1.18) |
| G/A | 3 | 4.23±2.39 | 7 | 13.21±4.65 | 0.097 | 0.115 | 3.45 (0.85–14.04) |
| A/A | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| G | 139 | 97.89±1.21 | 99 | 93.4±2.41 | 0.103 | 0.191 | 0.31 (0.08–1.23) |
| A | 3 | 2.11±1.21 | 7 | 6.6±2.41 | 0.103 | 0.191 | 3.28 (0.83 – 13) |
| MANBA rs228614 | | | | | | | |
| G/G | 15 | 22.39±5.09 | 20 | 36.36±6.49 | 0.109 | 0.190 | 1.98 (0.89–4.38) |
| G/A | 33 | 49.25±6.11 | 23 | 41.82±6.65 | 0.467 | 0.759 | 0.74 (0.36–1.52) |
| A/A | 19 | 28.36±5.51 | 12 | 21.82±5.57 | 0.531 | 0.833 | 0.71 (0.31–1.63) |
| G | 63 | 47.01±4.31 | 63 | 57.27±4.72 | 0.123 | 0.156 | 1.51 (0.91–2.51) |
| A | 71 | 52.99±4.31 | 47 | 42.73±4.72 | 0.123 | 0.156 | 0.66 (0.4–1.1) |
| PVT1 rs759648 | | | | | | | |
| A/A | 44 | 63.77±5.79 | 28 | 53.85±6.91 | 0.350 | 0.646 | 0.66 (0.32–1.37) |
| A/C | 20 | 28.99±5.46 | 23 | 44.23±6.89 | 0.089 | 0.183 | 1.94 (0.91–4.13) |
| C/C | 5 | 7.25±3.12 | 1 | 1.92±1.9 | 0.235 | 0.360 | 0.25 (0.03–2.21) |
| A | 108 | 78.26±3.51 | 79 | 75.96±4.19 | 0.757 | 1 | 0.88 (0.48–1.61) |
| C | 30 | 21.74±3.51 | 25 | 24.04±4.19 | 0.757 | 1 | 1.14 (0.62–2.09) |

Продолжение таблицы 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------|-----|------------|----|------------|-------|-------|-------------------|
| CD6 rs17824933 | | | | | | | |
| C/C | 47 | 69.12±5.6 | 35 | 63.64±6.49 | 0.567 | 1 | 0.78 (0.37–1.66) |
| C/G | 19 | 27.94±5.44 | 14 | 25.45±5.87 | 0.839 | 1 | 0.88 (0.39–1.97) |
| G/G | 2 | 2.94±2.05 | 6 | 10.91±4.2 | 0.138 | 0.414 | 4.04 (0.78–20.88) |
| C | 113 | 83.09±3.21 | 84 | 76.36±4.05 | 0.202 | 0.404 | 0.66 (0.35–1.24) |
| G | 23 | 16.91±3.21 | 26 | 23.64±4.05 | 0.202 | 0.404 | 1.52 (0.81–2.85) |
| SOX8 rs2744148 | | | | | | | |
| A/A | 54 | 77.14±5.02 | 37 | 63.79±6.31 | 0.118 | 0.240 | 0.52 (0.24–1.13) |
| A/G | 14 | 20±4.78 | 18 | 31.03±6.07 | 0.159 | 0.243 | 1.8 (0.8–4.04) |
| G/G | 2 | 2.86±1.99 | 3 | 5.17±2.91 | 0.658 | 0.835 | 1.85 (0.3–11.47) |
| A | 122 | 87.14±2.83 | 92 | 79.31±3.76 | 0.126 | 0.377 | 0.57 (0.29–1.11) |
| G | 18 | 12.86±2.83 | 24 | 20.69±3.76 | 0.126 | 0.377 | 1.77 (0.91–3.45) |
| CLEC16A rs12708716 | | | | | | | |
| A/A | 23 | 44.23±6.89 | 17 | 58.62±9.15 | 0.252 | 0.696 | 1.79 (0.71–4.49) |
| A/G | 28 | 53.85±6.91 | 8 | 27.59±8.3 | 0.035 | 0.102 | 0.33 (0.12–0.88) |
| G/G | 1 | 1.92±1.9 | 4 | 13.79±6.4 | 0.053 | 0.103 | 8.16 (0.87–76.88) |
| A | 74 | 71.15±4.44 | 42 | 72.41±5.87 | 1 | 1 | 1.06 (0.52–2.17) |
| G | 30 | 28.85±4.44 | 16 | 27.59±5.87 | 1 | 1 | 0.94 (0.46–1.92) |
| RPS6KB1 rs180515 | | | | | | | |
| T/T | 25 | 36.23±5.79 | 20 | 34.48±6.24 | 0.855 | 1 | 0.93 (0.45–1.93) |
| T/C | 34 | 49.28±6.02 | 30 | 51.72±6.56 | 0.859 | 1 | 1.1 (0.55–2.21) |
| C/C | 10 | 14.49±4.24 | 8 | 13.79±4.53 | 1 | 1 | 0.94 (0.34–2.56) |
| T | 84 | 60.87±4.15 | 70 | 60.34±4.54 | 1 | 1 | 0.98 (0.59–1.62) |
| C | 54 | 39.13±4.15 | 46 | 39.66±4.54 | 1 | 1 | 1.02 (0.62–1.69) |
| CD40 rs6074022 | | | | | | | |
| T/T | 37 | 52.86±5.97 | 34 | 61.82±6.55 | 0.365 | 0.639 | 1.44 (0.7–2.95) |
| T/C | 30 | 42.86±5.91 | 15 | 27.27±6.01 | 0.092 | 0.104 | 0.5 (0.23–1.07) |
| C/C | 3 | 4.29±2.42 | 6 | 10.91±4.2 | 0.180 | 0.325 | 2.73 (0.65–11.45) |
| T | 104 | 74.29±3.69 | 83 | 75.45±4.1 | 0.884 | 1 | 1.06 (0.6–1.89) |
| C | 36 | 25.71±3.69 | 27 | 24.55±4.1 | 0.884 | 1 | 0.94 (0.53–1.67) |

Продолжение таблицы 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|-------|------------------|
| ZBTB46 rs6062314 | | | | | | | |
| T/T | 66 | 94.29±2.77 | 52 | 91.23±3.75 | 0.730 | 0.927 | 0.63 (0.16–2.46) |
| T/C | 4 | 5.71±2.77 | 5 | 8.77±3.75 | 0.730 | 0.927 | 1.59 (0.41–6.22) |
| C/C | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| T | 136 | 97.14±1.41 | 109 | 95.61±1.92 | 0.520 | 0.699 | 0.64 (0.17–2.44) |
| G | 4 | 2.86±1.41 | 5 | 4.39±1.92 | 0.520 | 0.699 | 1.56 (0.41–5.95) |

В этнической группе русских при разделении по полу среди мужчин наблюдалось существенное увеличение числа гетерозигот по полиморфному локусу *CD58* rs2300747 в группе пациентов по сравнению с группой контроля (38.16% против 23.31%, $P=0.021$, $P_{perm}=0.030$) (таблица 10). Показатель OR по данному генотипу составляет 2.03 (95%CI: 1.13–3.66), что позволяет отнести его к генотипам повышенного риска развития заболевания у мужчин. Аналогичный эффект был отмечен для генотипа *RPS6KB1* rs180515*C/C и аллеля C (OR=2.56, 95%CI: 1.23–5.33, и OR=1.61, 95%CI: 1.1–2.35, соответственно) при пограничном уровне значимости ($P_{perm}=0.049$). Частота аллеля *RPS6KB1* rs180515*Т была снижена в группе больных РС в сравнении с контрольной (55.36% против 66.67%, $P=0.019$, $P_{perm}=0.049$), что может свидетельствовать о протективной роли данного аллеля в отношении развития заболевания у мужчин (OR=0.62, 95%CI: 0.42–0.91).

У женщин в этнической группе русских обнаруживается повышение частоты аллеля *CD86* rs9282641*G среди больных по сравнению с группой контроля (97.48% против 93.75%, $P=0.032$, $P_{perm}=0.049$) и снижение частоты аллеля *CD86* rs9282641*A и генотипа G/A (2.52% против 6.25%, $P=0.032$, $P_{perm}=0.049$, и 5.03% против 12.5%, $P=0.028$, $P_{perm}=0.036$, соответственно) (таблица 11). Относительный риск по аллелю A и гетерозиготному генотипу G/A полиморфного локуса *CD86* rs9282641 составил 0.39 и 0.37,

соответственно, что позволяет предположить протективный эффект в отношении РС у женщин в этнической группе русских, тогда как аллель *CD86* rs9282641*G является предрасполагающим к РС в данной группе (OR=2.58, 95%CI: 1.12 – 5.95).

Таким образом, анализ с учетом половой принадлежности позволил установить, что наблюдаемая в общей выборке русских ассоциация полиморфного варианта *CD86* rs9282641 с РС, вероятно, обусловлена влиянием данного локуса на риск РС у женщин, а также идентифицировать в группе мужчин ассоциацию с РС полиморфных маркеров *CD58* rs2300747 и *RPS6KB1* rs180515, не выявляемую в общей группе.

Таблица 10 – Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с риском рассеянного склероза у мужчин в этнической группе русских

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные | | P | P _{perm} | OR (95% CI) |
|------------------------------|----------|------------|---------|------------|-------|-------------------|-------------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| <i>CD58 rs2300747</i> | | | | | | | |
| A/A | 120 | 73.62±3.45 | 46 | 60.53±5.61 | 0.050 | 0.094 | 0.55 (0.31–0.98) |
| A/G | 38 | 23.31±3.31 | 29 | 38.16±5.57 | 0.021 | 0.030 | 2.03 (1.13–3.66) |
| G/G | 5 | 3.07±1.35 | 1 | 1.32±1.31 | 0.668 | 0.896 | 0.42 (0.05–3.66) |
| A | 278 | 85.28±1.96 | 121 | 79.61±3.27 | 0.145 | 0.214 | 0.67 (0.41–1.1) |
| G | 48 | 14.72±1.96 | 31 | 20.39±3.27 | 0.145 | 0.214 | 1.48 (0.9–2.44) |
| <i>CD86 rs9282641</i> | | | | | | | |
| G/G | 142 | 87.65±2.58 | 74 | 90.24±3.28 | 0.672 | 1 | 1.3 (0.55–3.09) |
| G/A | 19 | 11.73±2.53 | 8 | 9.76±3.28 | 0.829 | 1 | 0.81 (0.34–1.94) |
| A/A | 1 | 0.62±0.62 | 0 | – | 1 | 1 | 0.65 (0.06–7.27) |
| G | 303 | 93.52±1.37 | 156 | 95.12±1.68 | 0.548 | 1 | 1.35 (0.58–3.12) |
| A | 21 | 6.48±1.37 | 8 | 4.88±1.68 | 0.548 | 1 | 0.74 (0.32–1.71) |
| <i>MANBA rs228614</i> | | | | | | | |
| G/G | 42 | 26.25±3.48 | 17 | 20.73±4.48 | 0.429 | 0.832 | 0.73 (0.39–1.38) |
| G/A | 83 | 51.88±3.95 | 40 | 48.78±5.52 | 0.685 | 1 | 0.88 (0.52–1.5) |
| A/A | 35 | 21.88±3.27 | 25 | 30.49±5.08 | 0.158 | 0.206 | 1.57 (0.86–2.86) |
| G | 167 | 52.19±2.79 | 74 | 45.12±3.89 | 0.151 | 0.268 | 0.75 (0.51–1.09) |
| A | 153 | 47.81±2.79 | 90 | 54.88±3.89 | 0.151 | 0.268 | 1.33 (0.91–1.94) |
| <i>PVT1 rs759648</i> | | | | | | | |
| A/A | 103 | 63.19±3.78 | 39 | 50.65±5.7 | 0.069 | 0.131 | 0.6 (0.35–1.04) |
| A/C | 57 | 34.97±3.74 | 33 | 42.86±5.64 | 0.256 | 0.405 | 1.39 (0.8–2.42) |
| C/C | 3 | 1.84±1.05 | 5 | 6.49±2.81 | 0.115 | 0.132 | 3.7 (0.86–15.9) |
| A | 263 | 80.67±2.19 | 111 | 72.08±3.61 | 0.045 | 0.066 | 0.62 (0.4–0.97) |
| C | 63 | 19.33±2.19 | 43 | 27.92±3.61 | 0.045 | 0.066 | 1.62 (1.04–2.53) |

Продолжение таблицы 10

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|--------------|-------------------------|
| CD6 rs17824933 | | | | | | | |
| C/C | 107 | 64.85±3.72 | 50 | 60.98±5.39 | 0.576 | 0.874 | 0.85 (0.49–1.47) |
| C/G | 52 | 31.52±3.62 | 29 | 35.37±5.28 | 0.567 | 0.764 | 1.19 (0.68–2.08) |
| G/G | 6 | 3.64±1.46 | 3 | 3.66±2.07 | 1 | 1 | 1.01 (0.25–4.14) |
| C | 266 | 80.61±2.18 | 129 | 78.66±3.2 | 0.634 | 0.767 | 0.89 (0.56–1.41) |
| G | 64 | 19.39±2.18 | 35 | 21.34±3.2 | 0.634 | 0.767 | 1.13 (0.71–1.79) |
| SOX8 rs2744148 | | | | | | | |
| A/A | 115 | 69.28±3.58 | 58 | 69.05±5.04 | 1 | 1 | 0.99 (0.56–1.75) |
| A/G | 46 | 27.71±3.47 | 24 | 28.57±4.93 | 0.883 | 1 | 1.04 (0.58–1.86) |
| G/G | 5 | 3.01±1.33 | 2 | 2.38±1.66 | 1 | 1 | 0.79 (0.15–4.16) |
| A | 276 | 83.13±2.06 | 140 | 83.33±2.88 | 1 | 1 | 1.01 (0.61–1.66) |
| G | 56 | 16.87±2.06 | 28 | 16.67±2.88 | 1 | 1 | 0.99 (0.6–1.63) |
| CLEC16A rs12708716 | | | | | | | |
| A/A | 67 | 40.36±3.81 | 39 | 46.43±5.44 | 0.417 | 1 | 1.28 (0.75–2.17) |
| A/G | 79 | 47.59±3.88 | 38 | 45.24±5.43 | 0.789 | 1 | 0.91 (0.54–1.54) |
| G/G | 20 | 12.05±2.53 | 7 | 8.33±3.02 | 0.518 | 0.688 | 0.66 (0.27–1.63) |
| A | 213 | 64.16±2.63 | 116 | 69.05±3.57 | 0.318 | 0.706 | 1.25 (0.84–1.86) |
| G | 119 | 35.84±2.63 | 52 | 30.95±3.57 | 0.318 | 0.706 | 0.8 (0.54–1.19) |
| RPS6KB1 rs180515 | | | | | | | |
| T/T | 71 | 42.77±3.84 | 27 | 32.14±5.1 | 0.131 | 0.140 | 0.63 (0.36–1.09) |
| T/C | 79 | 47.59±3.88 | 39 | 46.43±5.44 | 0.894 | 1 | 0.95 (0.56–1.61) |
| C/C | 16 | 9.64±2.29 | 18 | 21.43±4.48 | 0.018 | 0.049 | 2.56 (1.23–5.33) |
| T | 221 | 66.57±2.59 | 93 | 55.36±3.84 | 0.019 | 0.049 | 0.62 (0.42–0.91) |
| C | 111 | 33.43±2.59 | 75 | 44.64±3.84 | 0.019 | 0.049 | 1.61 (1.1–2.35) |
| CD40 rs6074022 | | | | | | | |
| T/T | 92 | 55.76±3.87 | 54 | 65.85±5.24 | 0.134 | 0.220 | 1.53 (0.88–2.65) |
| T/C | 63 | 38.18±3.78 | 23 | 28.05±4.96 | 0.122 | 0.165 | 0.63 (0.35–1.12) |
| C/C | 10 | 6.06±1.86 | 5 | 6.1±2.64 | 1 | 1 | 1.01 (0.33–3.06) |
| T | 247 | 74.85±2.39 | 131 | 79.88±3.13 | 0.260 | 0.340 | 1.33 (0.84–2.1) |
| C | 83 | 25.15±2.39 | 33 | 20.12±3.13 | 0.260 | 0.390 | 0.75 (0.48–1.18) |

Продолжение таблицы 10

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|-------|-------------------|
| ZBTB46 rs6062314 | | | | | | | |
| T/T | 141 | 84.94±2.78 | 69 | 82.14±4.18 | 0.587 | 0.622 | 0.82 (0.41–1.65) |
| T/C | 23 | 13.86±2.68 | 14 | 16.67±4.07 | 0.575 | 0.737 | 1.24 (0.6–2.56) |
| C/C | 2 | 1.2±0.85 | 1 | 1.19±1.18 | 1 | 1 | 0.99 (0.09–11.08) |
| T | 305 | 91.87±1.5 | 152 | 90.48±2.26 | 0.615 | 0.635 | 0.84 (0.44–1.61) |
| C | 27 | 8.13±1.5 | 16 | 9.52±2.26 | 0.615 | 0.635 | 1.19 (0.62–2.28) |

Таблица 11 – Результаты анализа ассоциаций исследуемых локусов с риском рассеянного склероза у женщин в этнической группе русских

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные | | P | P _{perm} | OR (95%CI) |
|------------------------------|----------|------------|---------|------------|-------|-------------------|-------------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| <i>CD58 rs2300747</i> | | | | | | | |
| A/A | 114 | 67.86±3.6 | 115 | 77.18±3.44 | 0.078 | 0.106 | 1.6 (0.97–2.64) |
| A/G | 48 | 28.57±3.49 | 28 | 18.79±3.2 | 0.048 | 0.089 | 0.58 (0.34–0.99) |
| G/G | 6 | 3.57±1.43 | 6 | 4.03±1.61 | 1 | 1 | 1.13 (0.36–3.58) |
| A | 276 | 82.14±2.09 | 258 | 86.58±1.97 | 0.156 | 0.311 | 1.4 (0.91–2.16) |
| G | 60 | 17.86±2.09 | 40 | 13.42±1.97 | 0.156 | 0.311 | 0.71 (0.46–1.1) |
| <i>CD86 rs9282641</i> | | | | | | | |
| G/G | 140 | 87.5±2.61 | 151 | 94.97±1.73 | 0.028 | 0.057 | 2.7 (1.15–6.33) |
| G/A | 20 | 12.5±2.61 | 8 | 5.03±1.73 | 0.028 | 0.036 | 0.37 (0.16–0.87) |
| A/A | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| G | 300 | 93.75±1.35 | 310 | 97.48±0.88 | 0.032 | 0.049 | 2.58 (1.12–5.95) |
| A | 20 | 6.25±1.35 | 8 | 2.52±0.88 | 0.032 | 0.049 | 0.39 (0.17–0.9) |
| <i>MANBA rs228614</i> | | | | | | | |
| G/G | 30 | 22.56±3.62 | 31 | 19.5±3.14 | 0.565 | 0.642 | 0.83 (0.47–1.46) |
| G/A | 59 | 44.36±4.31 | 84 | 52.83±3.96 | 0.160 | 0.302 | 1.4 (0.88–2.22) |
| A/A | 44 | 33.08±4.08 | 44 | 27.67±3.55 | 0.370 | 0.699 | 0.77 (0.47–1.27) |
| G | 119 | 44.74±3.05 | 146 | 45.91±2.79 | 0.803 | 1 | 1.05 (0.76–1.46) |
| A | 147 | 55.26±3.05 | 172 | 54.09±2.79 | 0.803 | 1 | 0.95 (0.68–1.32) |
| <i>PVT1 rs759648</i> | | | | | | | |
| A/A | 73 | 55.73±4.34 | 87 | 60±4.07 | 0.542 | 0.919 | 1.19 (0.74–1.92) |
| A/C | 51 | 38.93±4.26 | 50 | 34.48±3.95 | 0.456 | 0.591 | 0.83 (0.51–1.36) |
| C/C | 7 | 5.34±1.96 | 8 | 5.52±1.9 | 1 | 1 | 1.03 (0.36–2.92) |
| A | 197 | 75.19±2.67 | 224 | 77.24±2.46 | 0.617 | 0.714 | 1.12 (0.76–1.66) |
| C | 65 | 24.81±2.67 | 66 | 22.76±2.46 | 0.617 | 0.714 | 0.89 (0.6–1.32) |

Продолжение таблицы 11

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|-------|-------------------|
| CD6 rs17824933 | | | | | | | |
| C/C | 97 | 62.58±3.89 | 98 | 61.64±3.86 | 0.908 | 1 | 0.96 (0.61–1.51) |
| C/G | 53 | 34.19±3.81 | 47 | 29.56±3.62 | 0.398 | 1 | 0.81 (0.5–1.3) |
| G/G | 5 | 3.23±1.42 | 14 | 8.81±2.25 | 0.056 | 0.168 | 2.9 (1.02–8.26) |
| C | 247 | 79.68±2.29 | 243 | 76.42±2.38 | 0.337 | 0.989 | 0.83 (0.57–1.21) |
| G | 63 | 20.32±2.29 | 75 | 23.58±2.38 | 0.337 | 0.989 | 1.21 (0.83–1.77) |
| SOX8 rs2744148 | | | | | | | |
| A/A | 128 | 71.51±3.37 | 111 | 68.52±3.65 | 0.556 | 0.977 | 0.87 (0.55–1.38) |
| A/G | 48 | 26.82±3.31 | 42 | 25.93±3.44 | 0.902 | 1 | 0.96 (0.59–1.56) |
| G/G | 3 | 1.68±0.96 | 9 | 5.56±1.8 | 0.075 | 0.143 | 3.45 (0.92–12.97) |
| A | 304 | 84.92±1.89 | 264 | 81.48±2.16 | 0.259 | 0.369 | 0.78 (0.52–1.17) |
| G | 54 | 15.08±1.89 | 60 | 18.52±2.16 | 0.259 | 0.369 | 1.28 (0.86–1.92) |
| CLEC16A rs12708716 | | | | | | | |
| A/A | 67 | 40.36±3.81 | 39 | 46.43±5.44 | 0.417 | 0.883 | 1.28 (0.75–2.17) |
| A/G | 79 | 47.59±3.88 | 38 | 45.24±5.43 | 0.789 | 0.861 | 0.91 (0.54–1.54) |
| G/G | 20 | 12.05±2.53 | 7 | 8.33±3.02 | 0.518 | 1 | 0.66 (0.27–1.63) |
| A | 213 | 64.16±2.63 | 116 | 69.05±3.57 | 0.318 | 0.922 | 1.25 (0.84–1.86) |
| G | 119 | 35.84±2.63 | 52 | 30.95±3.57 | 0.318 | 0.782 | 0.8 (0.54–1.19) |
| RPS6KB1 rs180515 | | | | | | | |
| T/T | 68 | 37.99±3.63 | 65 | 41.14±3.91 | 0.578 | 0.775 | 1.14 (0.74–1.77) |
| T/C | 91 | 50.84±3.74 | 73 | 46.2±3.97 | 0.445 | 1 | 0.83 (0.54–1.27) |
| C/C | 20 | 11.17±2.35 | 20 | 12.66±2.65 | 0.737 | 1 | 1.15 (0.59–2.23) |
| T | 227 | 63.41±2.55 | 203 | 64.24±2.7 | 0.872 | 1 | 1.04 (0.76–1.42) |
| C | 131 | 36.59±2.55 | 113 | 35.76±2.7 | 0.872 | 1 | 0.96 (0.7–1.32) |
| CD40 rs6074022 | | | | | | | |
| T/T | 84 | 53.16±3.97 | 93 | 58.49±3.91 | 0.367 | 0.520 | 1.24 (0.8–1.93) |
| T/C | 60 | 37.97±3.86 | 49 | 30.82±3.66 | 0.195 | 0.252 | 0.73 (0.46–1.16) |
| C/C | 14 | 8.86±2.26 | 17 | 10.69±2.45 | 0.706 | 0.968 | 1.23 (0.58–2.59) |
| T | 228 | 72.15±2.52 | 235 | 73.9±2.46 | 0.655 | 0.730 | 1.09 (0.77–1.55) |
| C | 88 | 27.85±2.52 | 83 | 26.1±2.46 | 0.655 | 0.730 | 0.92 (0.65–1.31) |

Продолжение таблицы 11

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|-------|------------------|
| ZBTB46 rs6062314 | | | | | | | |
| T/T | 136 | 76.84±3.17 | 130 | 83.87±2.95 | 0.130 | 0.181 | 1.57 (0.9–2.73) |
| T/C | 39 | 22.03±3.12 | 25 | 16.13±2.95 | 0.210 | 0.504 | 0.68 (0.39–1.19) |
| C/C | 2 | 1.13±0.79 | 0 | – | 0.501 | 0.827 | 0.23 (0.02–2.23) |
| T | 311 | 87.85±1.74 | 285 | 91.94±1.55 | 0.096 | 0.178 | 1.58 (0.94–2.65) |
| C | 43 | 12.15±1.74 | 25 | 8.06±1.55 | 0.096 | 0.178 | 0.63 (0.38–1.06) |

В этнической группе татар среди женщин наблюдалось повышение частоты аллеля С полиморфного локуса *PVT1* rs759648 у пациентов по сравнению с контрольной группой (28.06% против 20.13%, $P=0.026$, $P_{perm}=0.030$) (таблица 12). Относительный риск по аллелю *PVT1* rs759648*С составил 1.55 (95%CI: 1.06–2.27), на основании чего можно сделать заключение, что у носителей аллеля *PVT1* rs759648*С повышены шансы развития РС. Аллель *PVT1* rs759648*А представлен с меньшей частотой в группе женщин с РС в сравнении с группой контроля (71.94% против 79.87%, $P=0.026$, $P_{perm}=0.030$). Величина показателя OR по данному аллелю составила 0.65 (0.44–0.95), таким образом, его можно оценивать как протективный в отношении развития РС у женщин татарской этнической принадлежности.

Следует также отметить, что, несмотря на сходство контрольной группы и группы пациентов с РС женщин татарской этнической принадлежности по распределению частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *CD58*, *CD86*, *MANBA CD6*, *SOX8*, *CLEC16A*, *RPS6KB1* и *CD40*, при сопоставлении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs6062314 гена *ZBTB46* оказалось, что генотип T/T и аллель T встречались чаще в группе больных РС, чем в контрольной (93.79 против 85.89, $P=0.025$, и 96.9 против 92.94, $P=0.030$, соответственно), различия утрачивали статистическую значимость после введения поправки на

множественность сравнений ($P_{perm}=0.051$ и $P_{perm}=0.083$, соответственно). Показатели относительного риска по генотипу T/T и аллелю T составили 2.48 (95%CI: 1.11–5.55) и 2.37 (95%CI: 1.08–5.21).

Как следует из данных таблицы 13, в группе мужчин-татар не выявлено значимых ассоциаций исследуемых полиморфных ДНК-локусов с РС. Таким образом, при проведении анализа с дифференциацией участников исследования по полу, как и в общей выборке татар, в группе женщин была обнаружена ассоциация с РС полиморфизма rs759648 гена *PVT1*. Ассоциаций полиморфных вариантов *CD86* rs9282641 и *CD6* rs17824933, наблюдаемых в общей группе татар, не удалось выявить ни у мужчин, ни у женщин.

Таблица 12 – Результаты анализа ассоциаций исследуемых локусов с риском рассеянного склероза у женщин в этнической группе татар

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные | | P | P _{perm} | OR (95%CI) |
|------------------------------|----------|------------|---------|------------|-------|-------------------|-------------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| <i>CD58 rs2300747</i> | | | | | | | |
| A/A | 82 | 55.41±4.09 | 93 | 65.96±3.99 | 0.072 | 0.110 | 1.56 (0.97–2.51) |
| A/G | 59 | 39.86±4.02 | 46 | 32.62±3.95 | 0.222 | 0.290 | 0.73 (0.45–1.18) |
| G/G | 7 | 4.73±1.74 | 2 | 1.42±1 | 0.174 | 0.235 | 0.29 (0.06–1.42) |
| A | 223 | 75.34±2.51 | 232 | 82.27±2.27 | 0.043 | 0.075 | 1.52 (1.01–2.28) |
| G | 73 | 24.66±2.51 | 50 | 17.73±2.27 | 0.043 | 0.075 | 0.66 (0.44–0.99) |
| <i>CD86 rs9282641</i> | | | | | | | |
| G/G | 127 | 86.99±2.78 | 134 | 91.78±2.27 | 0.254 | 0.332 | 1.67 (0.78–3.58) |
| G/A | 17 | 11.64±2.65 | 12 | 8.22±2.27 | 0.434 | 0.897 | 0.68 (0.31–1.48) |
| A/A | 2 | 1.37±0.96 | 0 | – | 0.498 | 0.641 | 0.2 (0.02–1.95) |
| G | 271 | 92.81±1.51 | 280 | 95.89±1.16 | 0.151 | 0.308 | 1.81 (0.87–3.75) |
| A | 21 | 7.19±1.51 | 12 | 4.11±1.16 | 0.151 | 0.308 | 0.55 (0.27–1.14) |
| <i>MANBA rs228614</i> | | | | | | | |
| G/G | 28 | 17.5±3 | 32 | 21.77±3.4 | 0.389 | 0.751 | 1.31 (0.74–2.31) |
| G/A | 85 | 53.12±3.95 | 84 | 57.14±4.08 | 0.493 | 0.848 | 1.18 (0.75–1.85) |
| A/A | 47 | 29.38±3.6 | 31 | 21.09±3.36 | 0.115 | 0.164 | 0.64 (0.38–1.08) |
| G | 141 | 44.06±2.78 | 148 | 50.34±2.92 | 0.125 | 0.173 | 1.29 (0.94–1.77) |
| A | 179 | 55.94±2.78 | 146 | 49.66±2.92 | 0.125 | 0.173 | 0.78 (0.57–1.07) |
| <i>PVT1 rs759648</i> | | | | | | | |
| A/A | 99 | 64.29±3.86 | 74 | 53.24±4.23 | 0.058 | 0.094 | 0.63 (0.39–1.01) |
| A/C | 48 | 31.17±3.73 | 52 | 37.41±4.1 | 0.270 | 0.486 | 1.32 (0.81–2.14) |
| C/C | 7 | 4.55±1.68 | 13 | 9.35±2.47 | 0.111 | 0.169 | 2.17 (0.84–5.61) |
| A | 246 | 79.87±2.28 | 200 | 71.94±2.69 | 0.026 | 0.030 | 0.65 (0.44–0.95) |
| C | 62 | 20.13±2.28 | 78 | 28.06±2.69 | 0.026 | 0.030 | 1.55 (1.06–2.27) |

Продолжение таблицы 12

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|-------|------------------|
| CD6 rs17824933 | | | | | | | |
| C/C | 97 | 65.54±3.91 | 91 | 63.19±4.02 | 0.715 | 1 | 0.9 (0.56–1.45) |
| C/G | 47 | 31.76±3.83 | 43 | 29.86±3.81 | 0.800 | 1 | 0.91 (0.55–1.5) |
| G/G | 4 | 2.7±1.33 | 10 | 6.94±2.12 | 0.106 | 0.312 | 2.69 (0.82–8.78) |
| C | 241 | 81.42±2.26 | 225 | 78.12±2.44 | 0.354 | 1 | 0.82 (0.55–1.23) |
| G | 55 | 18.58±2.26 | 63 | 21.88±2.44 | 0.354 | 1 | 1.23 (0.82–1.84) |
| SOX8 rs2744148 | | | | | | | |
| A/A | 127 | 76.97±3.28 | 100 | 66.67±3.85 | 0.045 | 0.117 | 0.6 (0.37–0.99) |
| A/G | 34 | 20.61±3.15 | 45 | 30±3.74 | 0.068 | 0.085 | 1.65 (0.99–2.76) |
| G/G | 4 | 2.42±1.2 | 5 | 3.33±1.46 | 0.741 | 1 | 1.39 (0.37–5.28) |
| A | 288 | 87.27±1.83 | 245 | 81.67±2.23 | 0.060 | 0.176 | 0.65 (0.42–1.01) |
| G | 42 | 12.73±1.83 | 55 | 18.33±2.23 | 0.060 | 0.176 | 1.54 (1–2.38) |
| CLEC16A rs12708716 | | | | | | | |
| A/A | 62 | 56.36±4.73 | 37 | 49.33±5.77 | 0.371 | 0.619 | 0.75 (0.42–1.35) |
| A/G | 37 | 33.64±4.5 | 29 | 38.67±5.62 | 0.533 | 1 | 1.24 (0.67–2.28) |
| G/G | 11 | 10±2.86 | 9 | 12±3.75 | 0.810 | 1 | 1.23 (0.48–3.13) |
| A | 161 | 73.18±2.99 | 103 | 68.67±3.79 | 0.351 | 0.625 | 0.8 (0.51–1.26) |
| G | 59 | 26.82±2.99 | 47 | 31.33±3.79 | 0.351 | 0.625 | 1.25 (0.79–1.97) |
| RPS6KB1 rs180515 | | | | | | | |
| T/T | 58 | 35.15±3.72 | 49 | 32.89±3.85 | 0.721 | 0.974 | 0.9 (0.56–1.44) |
| T/C | 82 | 49.7±3.89 | 73 | 48.99±4.1 | 0.910 | 1 | 0.97 (0.62–1.51) |
| C/C | 25 | 15.15±2.79 | 27 | 18.12±3.16 | 0.544 | 0.743 | 1.24 (0.68–2.25) |
| T | 198 | 60±2.7 | 171 | 57.38±2.86 | 0.517 | 0.687 | 0.9 (0.65–1.24) |
| C | 132 | 40±2.7 | 127 | 42.62±2.86 | 0.517 | 0.687 | 1.11 (0.81–1.53) |
| CD40 rs6074022 | | | | | | | |
| T/T | 77 | 50.99±4.07 | 80 | 54.42±4.11 | 0.564 | 0.707 | 1.15 (0.73–1.81) |
| T/C | 61 | 40.4±3.99 | 51 | 34.69±3.93 | 0.340 | 0.606 | 0.78 (0.49–1.25) |
| C/C | 13 | 8.61±2.28 | 16 | 10.88±2.57 | 0.561 | 1 | 1.3 (0.6–2.81) |
| T | 215 | 71.19±2.61 | 211 | 71.77±2.63 | 0.928 | 1 | 1.03 (0.72–1.47) |
| C | 87 | 28.81±2.61 | 83 | 28.23±2.63 | 0.928 | 1 | 0.97 (0.68–1.38) |

Продолжение таблицы 12

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|-----|------------|-----|-----------|-------|-------|------------------|
| ZBTB46 rs6062314 | | | | | | | |
| T/T | 140 | 85.89±2.73 | 136 | 93.79±2 | 0.025 | 0.051 | 2.48 (1.11–5.55) |
| T/C | 23 | 14.11±2.73 | 9 | 6.21±2 | 0.025 | 0.051 | 0.4 (0.18–0.9) |
| C/C | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| T | 303 | 92.94±1.42 | 281 | 96.9±1.02 | 0.030 | 0.083 | 2.37 (1.08–5.21) |
| C | 23 | 7.06±1.42 | 9 | 3.1±1.02 | 0.030 | 0.083 | 0.42 (0.19–0.92) |

Таблица 13 – Результаты анализа ассоциаций изучаемых ДНК-маркеров с риском рассеянного склероза у мужчин в этнической группе татар

| Генотип/ Аллель | Контроль | | Больные | | P | P _{perm} | OR (95%CI) |
|-----------------------|----------|------------|---------|------------|-------|-------------------|-------------------|
| | n | p±SE | n | p±SE | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| CD58 rs2300747 | | | | | | | |
| A/A | 63 | 57.27±4.72 | 40 | 59.7±5.99 | 0.876 | 1 | 1.11 (0.6–2.06) |
| A/G | 40 | 36.36±4.59 | 24 | 35.82±5.86 | 1 | 1 | 0.98 (0.52–1.85) |
| G/G | 7 | 6.36±2.33 | 3 | 4.48±2.53 | 0.744 | 1 | 0.69 (0.17–2.76) |
| A | 166 | 75.45±2.9 | 104 | 77.61±3.6 | 0.700 | 1 | 1.13 (0.68–1.88) |
| G | 54 | 24.55±2.9 | 30 | 22.39±3.6 | 0.700 | 1 | 0.89 (0.53–1.48) |
| CD86 rs9282641 | | | | | | | |
| G/G | 94 | 87.85±3.16 | 69 | 95.83±2.36 | 0.107 | 0.129 | 3.18 (0.87–11.59) |
| G/A | 13 | 12.15±3.16 | 3 | 4.17±2.36 | 0.107 | 0.135 | 0.31 (0.09–1.13) |
| A/A | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| G | 201 | 93.93±1.63 | 141 | 97.92±1.19 | 0.115 | 0.228 | 3.04 (0.85–10.87) |
| A | 13 | 6.07±1.63 | 3 | 2.08±1.19 | 0.115 | 0.228 | 0.33 (0.09–1.18) |
| MANBA rs228614 | | | | | | | |
| G/G | 34 | 30.36±4.34 | 12 | 16.9±4.45 | 0.054 | 0.096 | 0.47 (0.22–0.99) |
| G/A | 55 | 49.11±4.72 | 40 | 56.34±5.89 | 0.365 | 0.577 | 1.34 (0.74–2.44) |
| A/A | 23 | 20.54±3.82 | 19 | 26.76±5.25 | 0.369 | 0.547 | 1.41 (0.7–2.83) |
| G | 123 | 54.91±3.32 | 64 | 45.07±4.18 | 0.069 | 0.082 | 0.67 (0.44–1.02) |
| A | 101 | 45.09±3.32 | 78 | 54.93±4.18 | 0.069 | 0.082 | 1.48 (0.97–2.26) |
| PVT1 rs759648 | | | | | | | |
| A/A | 66 | 60±4.67 | 37 | 54.41±6.04 | 0.533 | 1 | 0.8 (0.43–1.47) |
| A/C | 40 | 36.36±4.59 | 27 | 39.71±5.93 | 0.750 | 0.994 | 1.15 (0.62–2.14) |
| C/C | 4 | 3.64±1.79 | 4 | 5.88±2.85 | 0.483 | 0.552 | 1.66 (0.4–6.87) |
| A | 172 | 78.18±2.78 | 101 | 74.26±3.75 | 0.439 | 0.531 | 0.81 (0.49–1.34) |
| C | 48 | 21.82±2.78 | 35 | 25.74±3.75 | 0.439 | 0.531 | 1.24 (0.75–2.04) |

Продолжение таблицы 13

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|-------|------------------|
| CD6 rs17824933 | | | | | | | |
| C/C | 75 | 69.44±4.43 | 43 | 61.43±5.82 | 0.330 | 0.564 | 0.7 (0.37–1.32) |
| C/G | 28 | 25.93±4.22 | 18 | 25.71±5.22 | 1 | 1 | 0.99 (0.5–1.97) |
| G/G | 5 | 4.63±2.02 | 9 | 12.86±4 | 0.084 | 0.093 | 3.04 (0.97–9.49) |
| C | 178 | 82.41±2.59 | 104 | 74.29±3.69 | 0.082 | 0.097 | 0.62 (0.37–1.04) |
| G | 38 | 17.59±2.59 | 36 | 25.71±3.69 | 0.082 | 0.097 | 1.62 (0.97–2.71) |
| SOX8 rs2744148 | | | | | | | |
| A/A | 85 | 77.27±4 | 62 | 82.67±4.37 | 0.459 | 0.753 | 1.4 (0.66–2.95) |
| A/G | 23 | 20.91±3.88 | 13 | 17.33±4.37 | 0.577 | 1 | 0.79 (0.37–1.68) |
| G/G | 2 | 1.82±1.27 | 0 | – | 0.515 | 1 | 0.29 (0.03–2.84) |
| A | 193 | 87.73±2.21 | 137 | 91.33±2.3 | 0.309 | 0.503 | 1.47 (0.73–2.95) |
| G | 27 | 12.27±2.21 | 13 | 8.67±2.3 | 0.309 | 0.503 | 0.68 (0.34–1.37) |
| CLEC16A rs12708716 | | | | | | | |
| A/A | 62 | 56.36±4.73 | 37 | 49.33±5.77 | 0.371 | 0.808 | 0.75 (0.42–1.35) |
| A/G | 37 | 33.64±4.5 | 29 | 38.67±5.62 | 0.533 | 1 | 1.24 (0.67–2.28) |
| G/G | 11 | 10±2.86 | 9 | 12±3.75 | 0.810 | 0.915 | 1.23 (0.48–3.13) |
| A | 161 | 73.18±2.99 | 103 | 68.67±3.79 | 0.351 | 0.728 | 0.8 (0.51–1.26) |
| G | 59 | 26.82±2.99 | 47 | 31.33±3.79 | 0.351 | 0.728 | 1.25 (0.79–1.97) |
| RPS6KB1 rs180515 | | | | | | | |
| T/T | 35 | 31.82±4.44 | 27 | 36±5.54 | 0.635 | 1 | 1.21 (0.65–2.25) |
| T/C | 56 | 50.91±4.77 | 39 | 52±5.77 | 1 | 1 | 1.04 (0.58–1.87) |
| C/C | 19 | 17.27±3.6 | 9 | 12±3.75 | 0.405 | 0.461 | 0.65 (0.28–1.53) |
| T | 126 | 57.27±3.34 | 93 | 62±3.96 | 0.390 | 0.428 | 1.22 (0.8–1.86) |
| C | 94 | 42.73±3.34 | 57 | 38±3.96 | 0.390 | 0.428 | 0.82 (0.54–1.25) |
| CD40 rs6074022 | | | | | | | |
| T/T | 49 | 44.95±4.76 | 41 | 57.75±5.86 | 0.127 | 0.167 | 1.67 (0.91–3.05) |
| T/C | 48 | 44.04±4.75 | 23 | 32.39±5.55 | 0.123 | 0.173 | 0.61 (0.33–1.14) |
| C/C | 12 | 11.01±3 | 7 | 9.86±3.54 | 1 | 1 | 0.88 (0.33–2.35) |
| T | 146 | 66.97±3.19 | 105 | 73.94±3.68 | 0.197 | 0.326 | 1.4 (0.88–2.24) |
| C | 72 | 33.03±3.19 | 37 | 26.06±3.68 | 0.197 | 0.326 | 0.71 (0.44–1.14) |

Продолжение таблицы 13

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|-----|------------|-----|------------|-------|-------|------------------|
| ZBTB46 rs6062314 | | | | | | | |
| T/T | 93 | 84.55±3.45 | 65 | 91.55±3.3 | 0.253 | 0.361 | 1.98 (0.74–5.29) |
| T/C | 16 | 14.55±3.36 | 6 | 8.45±3.3 | 0.252 | 0.599 | 0.54 (0.2–1.45) |
| C/C | 1 | 0.91±0.91 | 0 | – | 1 | 1 | 0.51 (0.05–5.73) |
| T | 202 | 91.82±1.85 | 136 | 95.77±1.69 | 0.194 | 0.299 | 2.02 (0.78–5.22) |
| C | 18 | 8.18±1.85 | 6 | 4.23±1.69 | 0.194 | 0.299 | 0.5 (0.19–1.29) |

Данные анализа ассоциаций изученных полиморфных локусов с РС с учетом пола показали наличие значительных различий в структуре наблюдаемых ассоциаций в трёх этнических группах. Большая часть ассоциаций, выявляемых в общей выборке, теряла статистическую значимость при разделении групп исследования по полу. Ассоциация с РС полиморфного варианта *CD40* rs6074022 в этнической группе башкир наблюдалась только у мужчин, а ассоциации с заболеванием полиморфных вариантов *CD86* rs9282641 в группе русских и *PVT1* rs759648 в группе татар – только у женщин. Выявлены ассоциации с РС генетических маркеров *CD58* rs2300747 и *RPS6KB1* rs180515 в группе русских мужчин, не обнаруживаемые в общей выборке.

3.4 Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом в зависимости от прогрессирования заболевания

Потенциальное влияние полиморфизма генов-кандидатов на прогрессирование заболевания оценивали при помощи теста Фишера.

Данные анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с РС в трёх группах пациентов – умерших (95 человек), пациентов без прогрессирования (без нарастания инвалидизации по шкале EDSS, 46 человек) и пациентов с прогрессированием заболевания (с нарастанием инвалидизации по шкале EDSS, 106 человек) представлены в таблице 14. Обнаружены значимые различия по частоте генотипа A/A полиморфизма *CD58* rs2300747 между группой умерших и пациентов без прогрессирования заболевания (70.93% против 51.28%, $P=0.043$). Показатель соотношения шансов по данному генотипу составил 2.32 (95%CI: 1.06–5.07).

Наблюдались также различия по частоте гетерозиготного генотипа полиморфизма *PVT1* rs759648 между группами умерших и пациентов без прогрессирования, а также между группами пациентов без прогрессирования и пациентов с прогрессированием (26.83% против 48.72%, $P=0.024$, и 48.72% против 28.75%, $P=0.041$, соответственно). Показатель соотношения шансов составил $OR=0.39$, 95%CI: 0.18–0.86 и $OR=0.42$, 95%CI: 0.19–0.93, соответственно, что позволяет отнести данный генотип к протективным в отношении прогрессирования заболевания.

При сопоставлении частот генотипов полиморфного варианта rs6074022 гена *CD40* в группах пациентов, выделенных в зависимости от увеличения баллов EDSS, обнаруживаются значимые различия между группами пациентов без прогрессирования и с прогрессированием по частоте генотипов *CD40* rs6074022*T/T и *CD40* rs6074022*T/C (41.46% против 69.77%, $P=0.003$, и 41.46% против 20.93%, $P=0.020$, соответственно).

Значение показателя соотношения шансов для генотипа Т/Т составило 3.26 (95%CI: 1.5–7.06), для генотипа Т/С – 0.37 (95%CI: 0.16–0.83). Это свидетельствует о том, что у носителей генотипа *CD40* rs6074022*Т/Т повышены, а у носителей гетерозиготного генотипа – понижены шансы прогрессирования заболевания.

Таким образом, для полиморфных маркеров *CD58* rs2300747, *CD40* rs6074022 и *PVT1* rs759648 продемонстрированы ассоциации с прогрессированием РС.

Таблица 14 – Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с рассеянным склерозом в зависимости от прогрессирования заболевания

| Генотип | Умершие (1) | | Пациенты без прогрессирования (2) | | Пациенты с прогрессированием (3) | | P | | |
|-----------------------|----------------|-------|---|-------|--|-------|--------------|-----------|--------------|
| | n | p(%) | n | p(%) | n | p(%) | (1) – (2) | (1) – (3) | (2) – (3) |
| CD58 rs2300747 | | | | | | | | | |
| A/A | 61 | 70.93 | 20 | 51.28 | 56 | 67.47 | 0.043 | 0.739 | 0.109 |
| A/G | 22 | 25.58 | 15 | 38.46 | 26 | 31.33 | 0.204 | 0.495 | 0.538 |
| G/G | 3 | 3.49 | 4 | 10.26 | 1 | 1.2 | 0.203 | 0.621 | 0.176 |
| CD86 rs9282641 | | | | | | | | | |
| G/G | 82 | 95.35 | 41 | 93.18 | 81 | 94.19 | 0.688 | 1 | 1 |
| G/A | 4 | 4.65 | 3 | 6.82 | 5 | 5.81 | 0.688 | 1 | 1 |
| A/A | 0 | – | 0 | – | 0 | – | – | – | – |
| MANBA rs228614 | | | | | | | | | |
| G/G | 17 | 18.68 | 11 | 26.83 | 18 | 20.93 | 0.358 | 0.711 | 0.501 |
| G/A | 51 | 56.04 | 18 | 43.9 | 44 | 51.16 | 0.259 | 0.549 | 0.456 |
| A/A | 23 | 25.27 | 12 | 29.27 | 24 | 27.91 | 0.673 | 0.735 | 1 |
| PVT1 rs759648 | | | | | | | | | |
| A/A | 53 | 64.63 | 19 | 48.72 | 54 | 67.5 | 0.115 | 0.742 | 0.070 |
| A/C | 22 | 26.83 | 19 | 48.72 | 23 | 28.75 | 0.024 | 0.861 | 0.041 |
| C/C | 7 | 8.54 | 1 | 2.56 | 3 | 3.75 | 0.434 | 0.328 | 1 |
| CD6 rs17824933 | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------|----|-------|----|-------|----|-------|-------|-------|--------------|
| C/C | 62 | 69.66 | 26 | 63.41 | 53 | 61.63 | 0.546 | 0.270 | 1.000 |
| C/G | 22 | 24.72 | 14 | 34.15 | 27 | 31.4 | 0.295 | 0.400 | 0.840 |
| G/G | 5 | 5.62 | 1 | 2.44 | 6 | 6.98 | 0.664 | 0.764 | 0.427 |
| SOX8 rs2744148 | | | | | | | | | |
| A/A | 66 | 72.53 | 29 | 70.73 | 61 | 70.93 | 0.837 | 0.868 | 1 |
| A/G | 20 | 21.98 | 9 | 21.95 | 23 | 26.74 | 1 | 0.487 | 0.664 |
| G/G | 5 | 5.49 | 3 | 7.32 | 2 | 2.33 | 0.703 | 0.445 | 0.327 |
| CLEC16A rs12708716 | | | | | | | | | |
| A/A | 46 | 50.55 | 15 | 36.59 | 43 | 50.59 | 0.186 | 1 | 0.182 |
| A/G | 36 | 39.56 | 18 | 43.9 | 34 | 40 | 0.704 | 1 | 0.703 |
| G/G | 9 | 9.89 | 8 | 19.51 | 8 | 9.41 | 0.161 | 1 | 0.152 |
| RPS6KB1 rs180515 | | | | | | | | | |
| T/T | 28 | 30.77 | 17 | 41.46 | 33 | 39.29 | 0.241 | 0.268 | 0.848 |
| T/C | 48 | 52.75 | 20 | 48.78 | 34 | 40.48 | 0.710 | 0.130 | 0.443 |
| C/C | 15 | 16.48 | 4 | 9.76 | 17 | 20.24 | 0.424 | 0.561 | 0.203 |
| CD40 rs6074022 | | | | | | | | | |
| T/T | 51 | 56.04 | 17 | 41.46 | 60 | 69.77 | 0.136 | 0.064 | 0.003 |
| T/C | 28 | 30.77 | 17 | 41.46 | 18 | 20.93 | 0.241 | 0.170 | 0.020 |
| C/C | 12 | 13.19 | 7 | 17.07 | 8 | 9.3 | 0.596 | 0.481 | 0.243 |
| ZBTB46 rs6062314 | | | | | | | | | |
| T/T | 81 | 90 | 37 | 92.5 | 70 | 85.37 | 0.754 | 0.364 | 0.381 |
| T/C | 8 | 8.89 | 3 | 7.5 | 12 | 14.63 | 1 | 0.341 | 0.381 |
| C/C | 1 | 1.11 | 0 | – | 0 | – | 1 | 1 | – |

Примечание: n – численность, p – частота, P – уровень значимости, жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами.

3.5 Анализ межгенных взаимодействий изучаемых полиморфных локусов

С использованием алгоритма APSampler были проанализированы межгенные взаимодействия с учетом этнической принадлежности и пола, в результате чего идентифицировано 19 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с РС (таблица 15).

Наиболее часто в составе паттернов, ассоциированных с РС, были представлены аллели и генотипы полиморфного локуса rs180515 гена *RPS6KB1* (10 из 19 сочетаний), следующим по частоте встречаемости являлся полиморфный вариант *MANBA* rs228614 (8 сочетаний), затем *PVT1* rs759648 (7), *CD40* rs6074022 (6), *SOX8* rs2744148 (5), *CD58* rs23000747 (5), *CD6* rs17824933 (4), *CD86* rs9282641 (4), *CLEC16A* rs12708716 (3) и *ZBTB46* rs180515 (1). Наибольшее число сочетаний генотипов и/или аллелей, ассоциированных с РС, было выявлено в группе русских мужчин (6 паттернов) и женщин-татарок (5 паттернов). Чаще всего идентифицированные паттерны состояли из трёх элементов (11 сочетаний из 19), также было найдено 6 сочетаний, содержавших 2 элемента, и 2 четырёхкомпонентных сочетания. Выявлено 13 комбинаций, предрасполагающих к РС, и 6 сочетаний, обладающих протективным эффектом в отношении развития заболевания.

Обращает на себя различие структуры паттернов, для которых выявлены ассоциации с РС, в зависимости от пола. Максимальный риск РС у мужчин в этнической группе русских связан с сочетанием аллеля *RPS6KB1* rs180515*С и генотипа *PVT1* rs759648*С/С А (OR=23.49, CI: 2.84–194.26, $P_{perm}=0.001$), а также сочетанием генотипа *RPS6KB1* rs180515*С/С с аллелем *PVT1* rs759648*С (OR=7.96, CI: 2.12–29.84, $P_{perm}=0.015$). На рисунке 7 представлена

диаграмма Эйлера-Венна, описывающая взаимодействие составных элементов в одного из этих сочетаний.

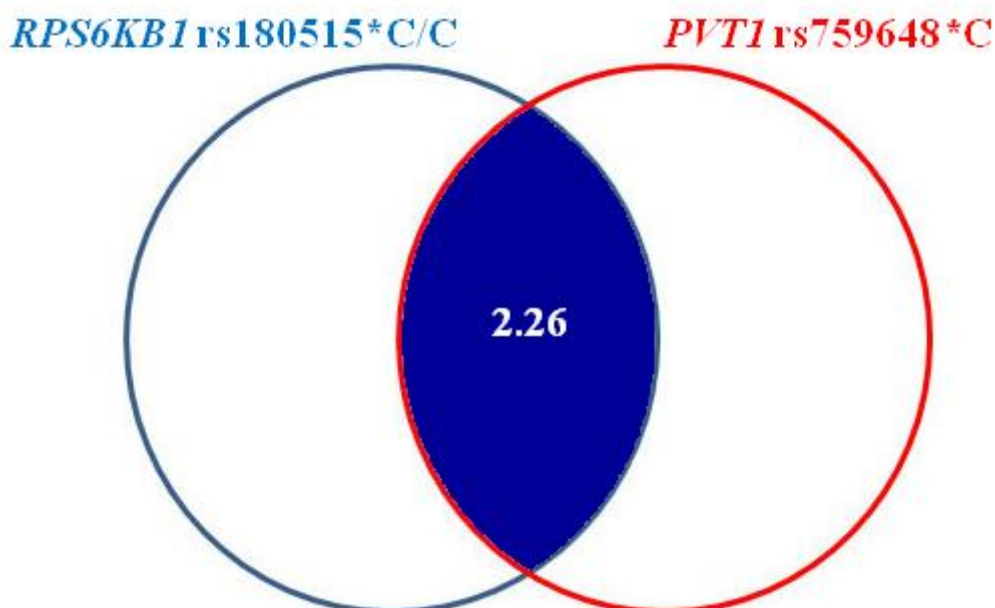


Рисунок 7 – Диаграмма Эйлера-Венна, описывающая характер взаимодействия составных элементов сочетания *RPS6KB1* rs180515*C/C с аллелем *PVT1* rs759648*C, для которого была выявлена ассоциация с рассеянным склерозом в группе русских мужчин

Примечание (здесь и далее): круги символизируют один из компонентов сочетания, а области их пересечения соответствуют их комбинации; окраска областей пересечения отличается в пределах градиентной шкалы, приведенной на рисунке, в соответствии со значениями ORR (отношение отношения шансов, которое определяют путем деления OR, полученного для сочетания двух элементов, на произведение OR, вычисленных для них обоим при раздельном анализе) [16, 169].

Пониженный риск РС в группе русских мужчин ассоциирован с комбинацией *RPS6KB1* rs180515*T/T + *MANBA* rs228614*G + *CD40* rs6074022*C (OR=0.21, CI: 0.07–0.63, $P_{perm}=0.004$). В группе русских женщин выявлено три паттерна, обладающих протективным эффектом в отношении

РС, который был наиболее выражен для сочетания *SOX8* rs2744148*A+*MANBA* rs228614*A + *CD86* rs9282641*A+ *CD58* rs23000747*A/A (OR=0.07, CI: 0.009–0.55, $P_{perm}=0.008$).

В группе женщин-татарок комбинации, ассоциированные с РС, наиболее часто включали в себя аллельные варианты генов *PVT1* и *MANBA*, причём наибольший риск заболевания был связан с четырёхкомпонентным сочетанием *CLEC16A* rs12708716*A/A + *MANBA* rs228614*G + *PVT1* rs759648*C + *CD40* rs6074022*C (OR=4.43, CI: 1.44–13.63, $P_{perm}=0.047$), а наиболее выраженный протективный эффект наблюдался для сочетания *MANBA* rs228614*A/A + *PVT1* rs759648*A + *CD40* rs6074022*C (OR=0.1, CI: 0.03–0.35, $P_{perm}=0.001$, рисунок 8).

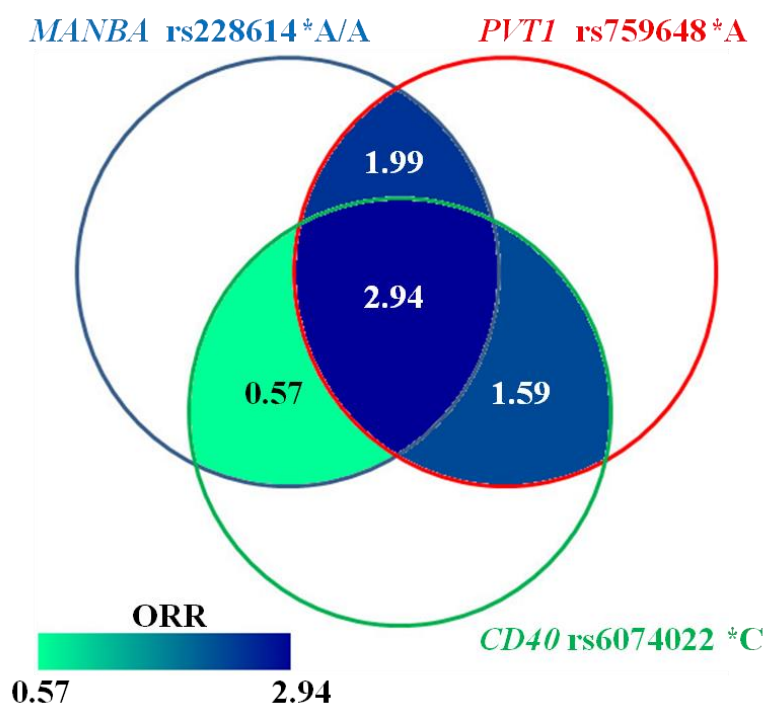


Рисунок 8 – Диаграмма Эйлера-Венна, описывающая характер взаимодействия составных элементов сочетания *MANBA* rs228614*A/A + *PVT1* rs759648*A + *CD40* rs6074022*C, для которого была выявлена ассоциация с рассеянным склерозом в группе женщин татарской этнической принадлежности

В связи с этим следует отметить, что аллели *CD40* rs6074022*С и *PVT1* rs759648*А в данной группе входили в состав как предрасполагающих, так и протективных в отношении РС сочетаний, а полиморфный локус *MANBA* rs228614 был отмечен в составе сочетания, протективного в отношении развития РС, в виде генотипа *MANBA* rs228614*А/А, тогда как в комбинациях, ассоциированных с повышенным риском РС, были представлены как аллель *MANBA* rs228614*G, так и аллель *MANBA* rs228614*А.

У мужчин-татар было выявлено лишь два сочетания, значимо ассоциированных с РС – *RPS6KB1* rs180515*С + *CLEC16A* rs12708716*G/G + *CD58* rs2300747*G (рисунок 6) и *RPS6KB1* rs180515*Т + *MANBA* rs228614*G + *CD6* rs17824933*G/G, причём оба были связаны с повышенным риском заболевания (OR=14.88, CI: 2.8–79.16, $P_{perm}=0.016$ и OR=13.68, CI: 1.67–111.96, $P_{perm}=0.016$, соответственно). В этой группе привлекала внимание амбивалентность эффекта полиморфного локуса *RPS6KB1* rs180515, который являлся составным элементом обоих сочетаний, будучи представленным в одном из них аллелем С, а в другом – аллелем Т (рисунок 9).

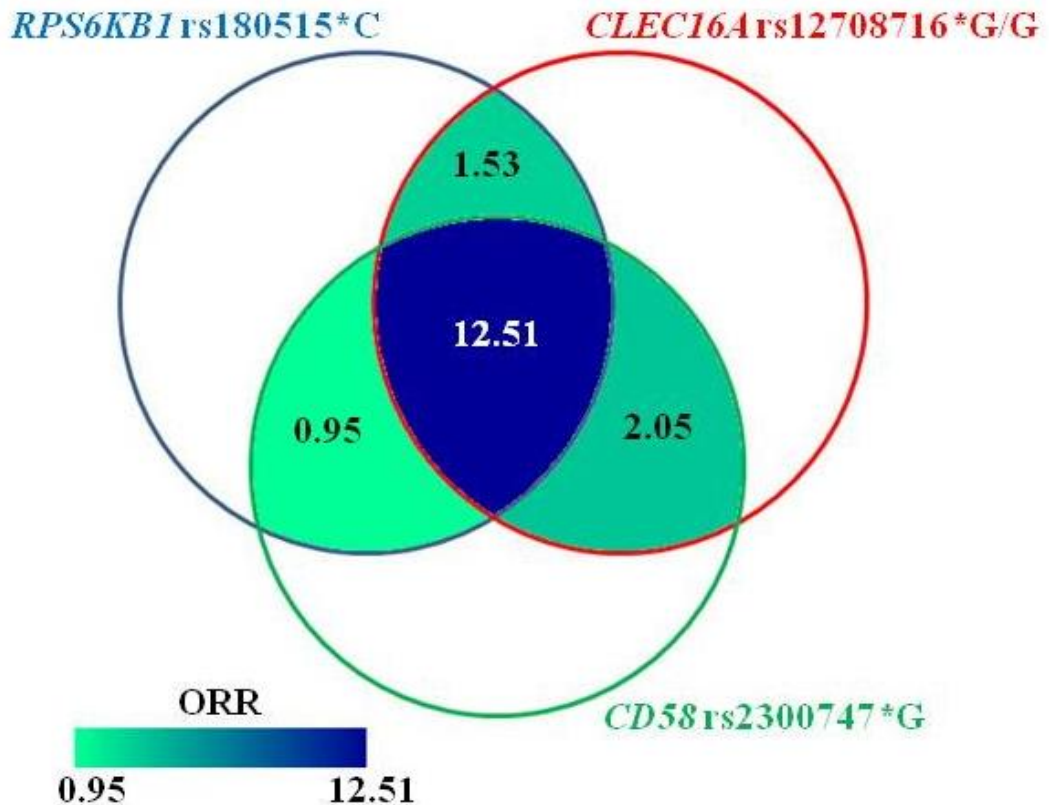


Рисунок 9 – Диаграмма Эйлера-Венна, описывающая характер взаимодействия составных элементов сочетания *RPS6KB1* rs180515*С + *CLEC16A* rs12708716*G/G + *CD58* rs2300747*G, для которого была выявлена ассоциация с рассеянным склерозом в группе мужчин татарской этнической принадлежности

Аналогичный эффект наблюдался в отношении полиморфного локуса *CD58* rs23000747, который был представлен в составе двух сочетаний, ассоциированных с повышенным риском РС, в группе женщин башкирской этнической принадлежности (рисунок 10).

У башкир-мужчин было выявлено одно биаллельное сочетание, обладающее протективным действием в отношении РС – *SOX8* rs2744148*А+ *CD40* rs6074022*Т (OR=0.06, CI: 0.006–0.51, $P_{perm}=0.032$) (рисунок 11).

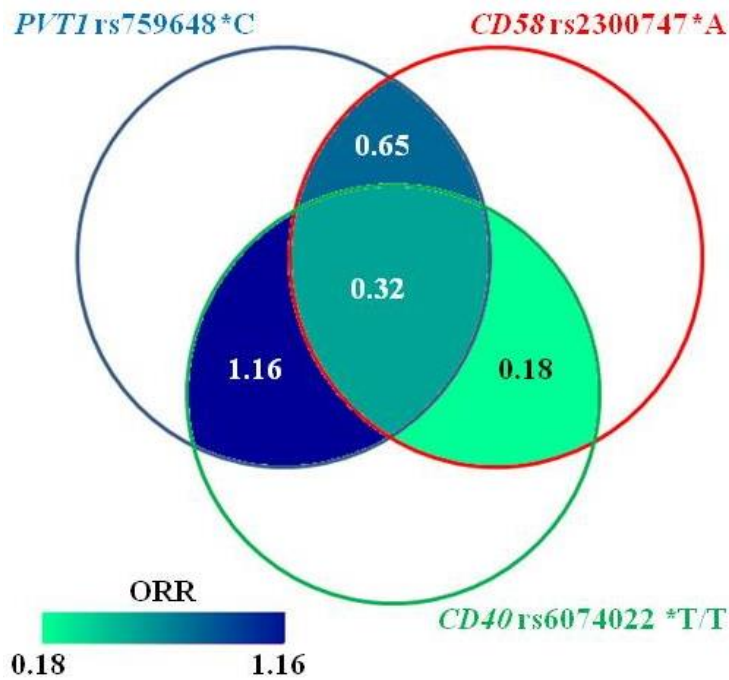


Рисунок 10 – Диаграмма Эйлера-Венна, описывающая характер взаимодействия составных элементов сочетания *PVT1 rs759648*C* + *CD58 rs2300747*A* + *CD40 rs6074022*T/T*, для которого была выявлена ассоциация с рассеянным склерозом в группе женщин башкирской этнической принадлежности

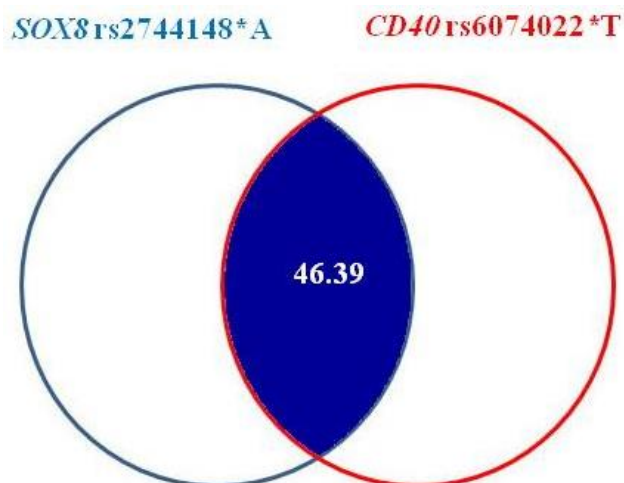


Рисунок 11 – Диаграмма Эйлера-Венна, описывающая характер взаимодействия составных элементов сочетания *SOX8 rs2744148*A* + *CD40 rs6074022*T*, для которого обнаружена ассоциация с рассеянным склерозом в группе мужчин башкирской этнической принадлежности

Таблица 15 – Комбинации генотипов и/или аллелей исследуемых полиморфных локусов, ассоциированные с риском рассеянного склероза

| Сочетание | Контроль, % | Больные, % | P | P _{perm} | OR | 95CI _{OR} |
|--|----------------|---------------|--------|-------------------|-------|--------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Башкиры женщины | | | | | | |
| <i>PVT1</i> rs759648*C+ <i>CD58</i> rs23000747*A+ <i>CD40</i> rs6074022*T/T | 9.23 | 33.33 | 0.001 | 0.002 | 4.92 | 1.77-13.66 |
| <i>SOX8</i> rs2744148*G+ <i>RPS6KB1</i> rs180515*C+ <i>CD58</i> rs23000747*G | 0.00 | 12.96 | 0.003 | 0.015 | 10.38 | 2.25-47.86 |
| Башкиры мужчины | | | | | | |
| <i>SOX8</i> rs2744148*A+ <i>CD40</i> rs6074022*T | 98.08 | 75.00 | 0.002 | 0.032 | 0.06 | 0.006-0.51 |
| Русские женщины | | | | | | |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515 *T/T + <i>CD40</i> rs6074022*C/T | 19.85 | 6.37 | 0.0005 | 0.006 | 0.27 | 0.13-0.59 |
| <i>SOX8</i> rs2744148*A+ <i>MANBA</i> rs228614*A + <i>CD86</i> rs9282641*A+ <i>CD58</i> rs23000747*A/A | 9.09 | 0.69 | 0.001 | 0.008 | 0.07 | 0.009-0.55 |
| <i>MANBA</i> rs228614*G/A+ <i>CD86</i> rs9282641*A+ <i>CD58</i> rs23000747*A | 8.26 | 0.69 | 0.002 | 0.009 | 0.08 | 0.01-0.62 |
| Русские мужчины | | | | | | |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C+ <i>PVT1</i> rs759648*C | 1.84 | 12.99 | 0.0008 | 0.001 | 7.96 | 2.12-29.84 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C+ <i>CD86</i> rs9282641*G+ <i>CD6</i> rs17824933*G | 2.47 | 13.92 | 0.001 | 0.003 | 6.39 | 1.97-20.78 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C+ <i>CD6</i> rs17824933*G | 2.42 | 13.41 | 0.001 | 0.003 | 6.24 | 1.92-20.25 |

Продолжение таблицы 15

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|-------|-------|------------------------|-------|-------|-------------|
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T+ <i>MANBA</i> rs228614*G+ <i>CD40</i> rs6074022*C | 19.38 | 4.88 | 0.001 | 0.004 | 0.21 | 0.07-0.63 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C + <i>ZBTB46</i> rs180515*C+ <i>CLEC16A</i> rs12708716*G | 1.82 | 9.76 | 0.007 | 0.01 | 5.84 | 1.51-22.63 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C+ <i>PVT1</i> rs759648*C/C | 0.00 | 5.19 | 0.01 | 0.015 | 23.49 | 2.84-194.26 |
| Татары женщины | | | | | | |
| <i>MANBA</i> rs228614*A/A+ <i>PVT1</i> rs759648*A+ <i>CD40</i> rs6074022*C | 18.06 | 2.21 | 5.69 x10 ⁻⁶ | 0.001 | 0.1 | 0.03-0.35 |
| <i>SOX8</i> rs2744148*G + <i>MANBA</i> rs228614*A + <i>CD86</i> rs9282641*G | 10.95 | 29.55 | 0.0001 | 0.01 | 3.41 | 1.77-6.56 |
| <i>SOX8</i> rs2744148*G + <i>MANBA</i> rs228614*G + <i>PVT1</i> rs759648*A | 11.81 | 28.68 | 0.0003 | 0.019 | 3 | 1.6-5.63 |
| <i>PVT1</i> rs759648*A/C+ <i>CD6</i> rs17824933*G | 4.79 | 16.18 | 0.001 | 0.022 | 3.83 | 1.58-9.29 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A+ <i>MANBA</i> rs228614*G+ <i>PVT1</i> rs759648*C+ <i>CD40</i> rs6074022*C | 2.92 | 11.76 | 0.004 | 0.047 | 4.43 | 1.44-13.63 |
| Татары мужчины | | | | | | |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C+ <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G+ <i>CD58</i> rs2300747*G | 0.00 | 9.09 | 0.003 | 0.016 | 14.88 | 2.8-79.16 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T+ <i>MANBA</i> rs228614*G+ <i>CD6</i> rs17824933*G/G | 0.93 | 11.43 | 0.003 | 0.016 | 13.68 | 1.67-111.96 |

Примечание: P – уровень значимости, P_{perm} – уровень значимости с поправкой на множественность сравнений, OR (odds ratio) – отношение шансов, CI – 95% доверительный интервал для показателя отношения шансов.

Следует отметить, что, в отличие от результатов анализа ассоциаций с РС индивидуальных локусов, в составе сочетаний, ассоциированных с заболеванием, присутствуют аллельные варианты всех исследуемых генов, в том числе и те, для которых не было обнаружено ассоциаций с РС при анализе отдельных полиморфных вариантов (*SOX8* rs2744148 и *MANBA* rs228614). Это позволяет предположить, что исследуемые полиморфные локусы могут оказывать влияние на риск РС в составе комбинированных ДНК-маркеров.

Согласно данным анализа межгенных взаимодействий, для исследуемой выборки идентифицированы паттерны генотипов и/или аллелей, ассоциированные с развитием РС в зависимости от этнической принадлежности и пола.

3.6 Прогнозирование риска развития рассеянного склероза

Для получения прогностических моделей развития РС в качестве предикторов были использованы исследуемые полиморфные маркеры, как по отдельности, так и их сочетания, с учётом результатов анализа межгенных взаимодействий. Учитывая различия в распространенности РС среди мужчин и женщин, прогностические модели развития РС были построены с учетом половой принадлежности.

Отбор моделей с оптимальными предиктивными возможностями производился с учетом таких критериев, как статистическая значимость модели, статистическая значимость эффектов каждого из предикторов. Относительный вклад отдельных предикторов оценивался при помощи статистики Вальда, коэффициентов регрессии, уровней значимости.

В этнической группе русских у женщин в качестве предикторов были выбраны двухкомпонентные сочетания *CLEC16A* rs12708716 + *MANBA* rs228614 и *RPS6KB1* rs180515 + *CD40* rs6074022 и *CD40* rs6074022 + *CLEC16A* rs12708716 (рисунок 12). По результатам логистического регрессионного анализа была получена предиктивная модель из 4 предикторов (таблица 16), обладающая хорошей прогностической значимостью (AUC=0.75, 95%CI: 0.69–0.81, чувствительность 78.2%, специфичность 61.2%) (рисунок 14).

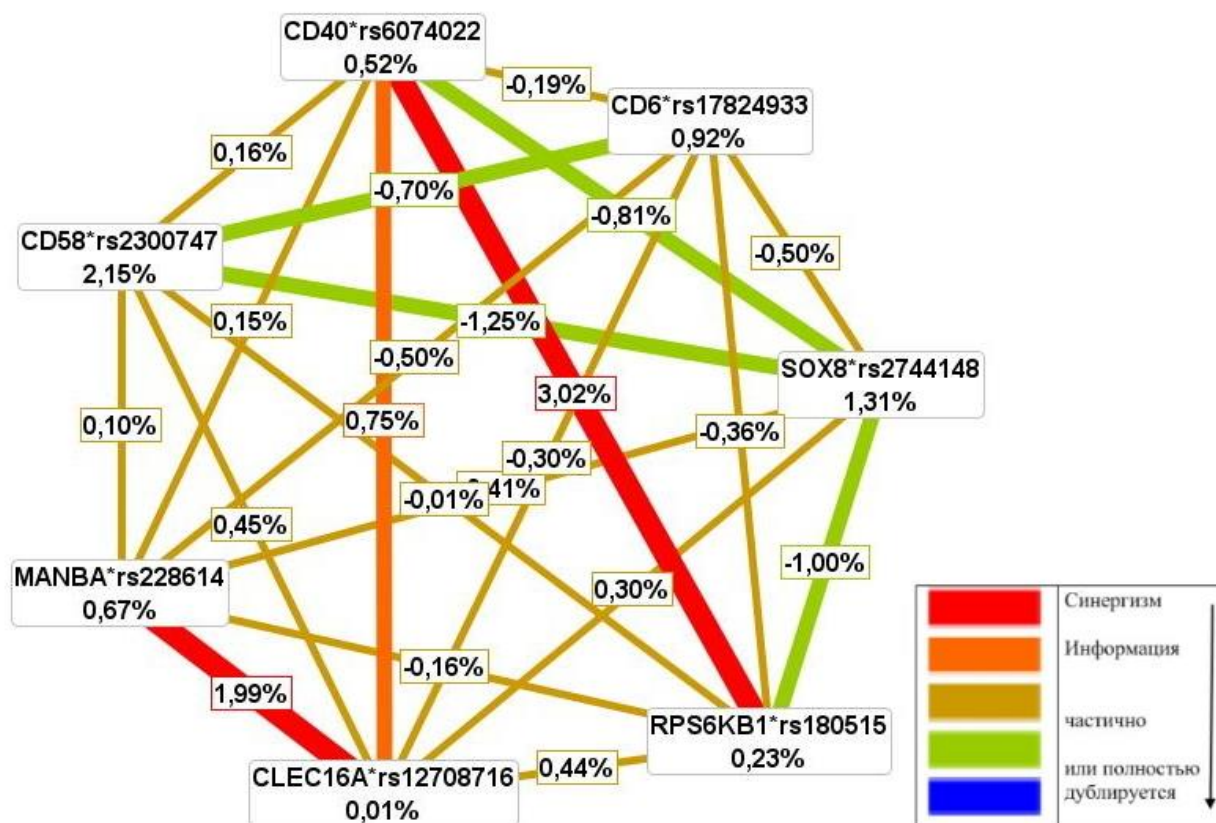


Рисунок 12 – Графическое изображение результатов анализа межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными локусами с использованием MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в группе русских женщин

Примечание (здесь и далее): на вершинах отображены информационные ценности индивидуальных маркеров, на ребрах – информационная ценность взаимодействия между парами маркеров.

Таблица 16 – Результаты поиска предикторов риска

рассеянного склероза с помощью логистического

регрессионного анализа для женщин из этнической группы русских

| Предиктор | B | P | OR | 95% CI _{OR} |
|---|--------|-------|-------|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| CD86 rs9282641*G/G | 0.637 | 0.014 | 1.892 | 1.14-3.14 |
| CD86 rs9282641*G/A | -0.637 | | 0.529 | 0.32-0.88 |
| CD58 rs2300747*C/C | 0.325 | 0.037 | 1.384 | 0.69-2.78 |
| CD58 rs2300747*C/G | -0.504 | | 0.604 | 0.29-1.27 |
| CD58 rs2300747*G/G | 0.179 | | 1.196 | 0.33-4.36 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | 0.675 | 0.003 | 1.965 | 1.2-3.23 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | -0.850 | | 0.427 | 0.23-0.8 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | 0.175 | | 1.191 | 0.57-2.5 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | -0.591 | | 0.554 | 0.35-0.88 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | 0.172 | | 1.188 | 0.68-2.08 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | 0.419 | | 1.520 | 0.79-2.94 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | -0.084 | | 0.919 | 0.5-1.69 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | 0.678 | | 1.970 | 0.93-4.16 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | -0.594 | | 0.552 | 0.22-1.38 |

Продолжение таблицы 16

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|--------|-------|-------|-----------|
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>MANBA</i> rs228614*G/G | 0.426 | 0.015 | 1.532 | 0.86-2.74 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>MANBA</i> rs228614*G/A | 0.487 | | 1.627 | 1.03-2.58 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>MANBA</i> rs228614*A/A | -0.913 | | 0.401 | 0.23-0.7 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/G | -0.376 | | 0.687 | 0.38-1.25 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/A | 0.026 | | 1.026 | 0.61-1.73 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>MANBA</i> rs228614*A/A | 0.350 | | 1.419 | 0.81-2.48 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/G | -0.051 | | 0.950 | 0.45-1.99 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/A | -0.512 | | 0.599 | 0.32-1.13 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>MANBA</i> rs228614*A/A | 0.563 | | 1.756 | 0.89-3.47 |
| Константа | -0.554 | | 0.184 | 0.575 |

Примечание (здесь и далее): В – коэффициент регрессии, Р – уровень значимости, OR – отношение шансов, 95%CI_{OR} – доверительный интервал для показателя отношения шансов.

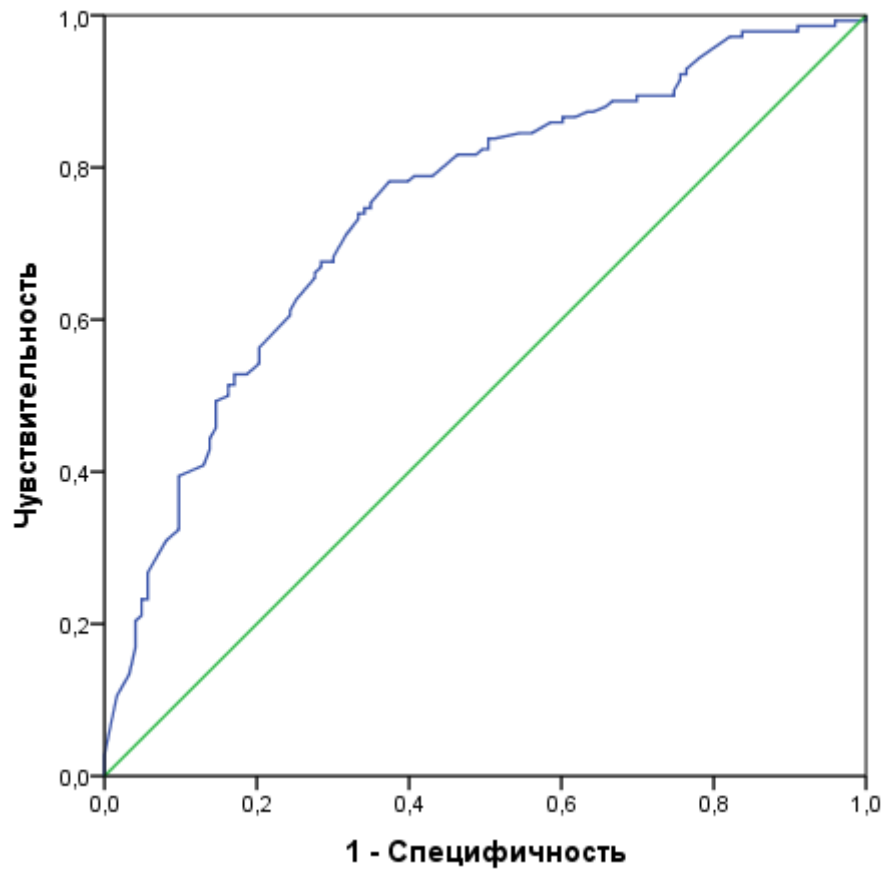


Рисунок 13 – Предиктивная ценность регрессионной модели, состоящей из четырёх предикторов, для прогнозирования развития рассеянного склероза у женщин русской этнической принадлежности

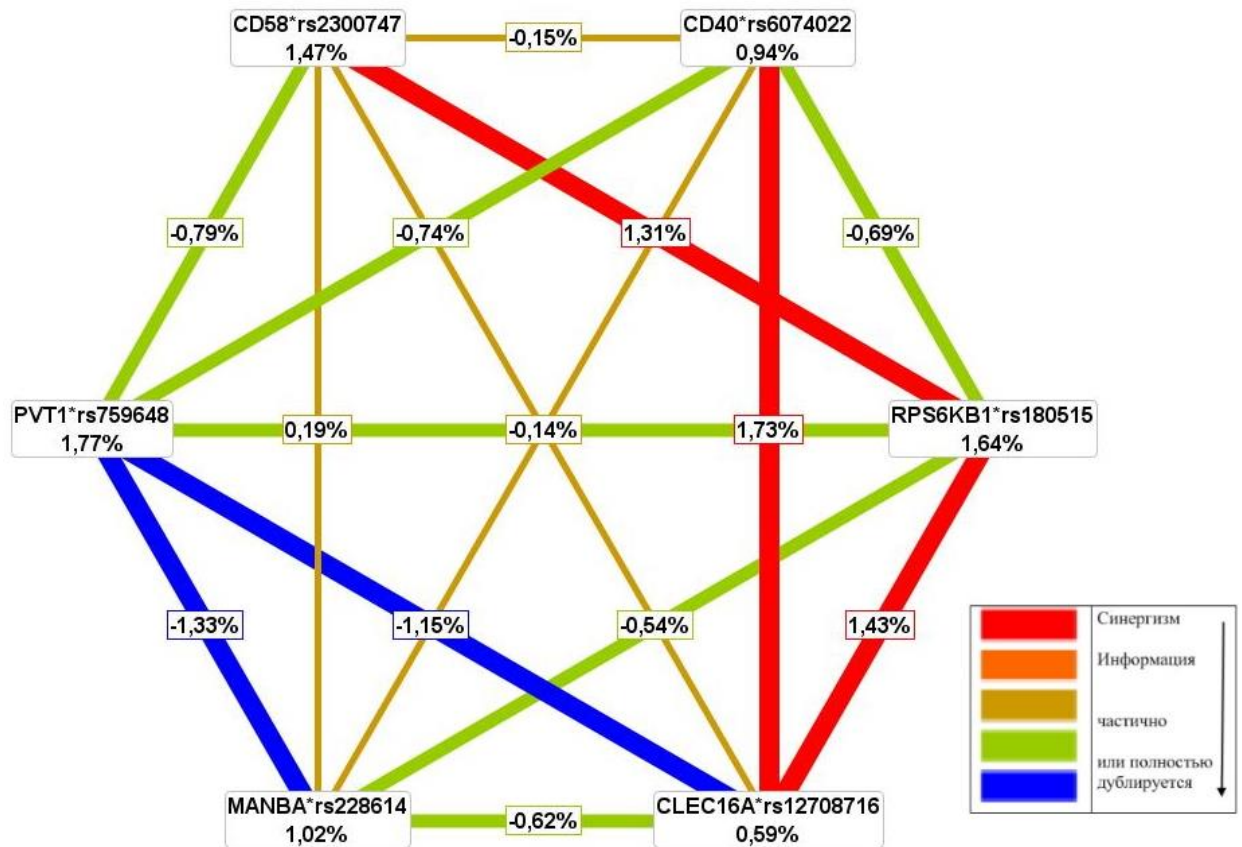


Рисунок 14 – Графическое изображение результатов анализа межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными локусами с использованием MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в группе русских мужчин

У мужчин в этнической группе русских в качестве предикторов были выбраны комбинации *RPS6KB1* rs180515 + *CD58* rs2300747 и *CLEC16A* rs12708716 + *CD40* rs6074022 (рисунок 14). По результатам логистического регрессионного анализа была получена предиктивная модель из 3 предикторов (таблица 17). Показатель AUC для данной модели составил 0.72 (95%CI: 0.65–0.79), чувствительность 32.4%, специфичность 89% (рисунок 15).

Таблица 17 – Результаты поиска предикторов риска рассеянного склероза с помощью логистического регрессионного анализа для мужчин из этнической группы русских

| Предиктор | B | P | OR | 95% CI _{OR} |
|---|--------|-------|-------|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>PVT1</i> rs759648*A/A | -0.758 | 0.05 | 0.469 | 0.26-0.86 |
| <i>PVT1</i> rs759648*A/C | -0.363 | | 0.695 | 0.37-1.29 |
| <i>PVT1</i> rs759648*C/C | 1.121 | | 3.068 | 1.07-8.78 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD58</i> rs2300747*A/A | -0.687 | 0.009 | 0.503 | 0.29-0.87 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD58</i> rs2300747*A/G | 0.551 | | 1.735 | 0.8-3.75 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD58</i> rs2300747*G/G | 0.136 | | 1.146 | 0.45-2.91 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD58</i> rs2300747*A/A | -0.147 | | 0.863 | 0.52-1.43 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD58</i> rs2300747*A/G | 0.667 | | 1.949 | 0.95-3.98 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD58</i> rs2300747*G/G | -0.520 | | 0.594 | 0.25-1.44 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD58</i> rs2300747*A/A | 0.834 | | 2.303 | 1.21-4.37 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD58</i> rs2300747*A/G | -1.218 | | 0.296 | 0.1-0.83 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD58</i> rs2300747*G/G | 0.384 | | 1.468 | 0.42-5.1 |

Продолжение таблицы 17

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|--------|-------|-------|-----------|
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>CD40</i> rs6074022T/T | 0.770 | 0.05 | 2.160 | 1.21-3.86 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | -0.716 | | 0.489 | 0.21-1.14 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | -0.054 | | 0.947 | 0.37-2.4 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | 0.375 | | 1.456 | 0.81-2.61 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | 0.028 | | 1.028 | 0.54-1.97 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | -0.403 | | 0.668 | 0.28-1.61 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | -1.145 | | 0.318 | 0.13-0.77 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | 0.688 | | 1.990 | 0.84-4.7 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | 0.457 | | 1.580 | 0.49-5.14 |
| Константа | -0.519 | 0.093 | 0.595 | |

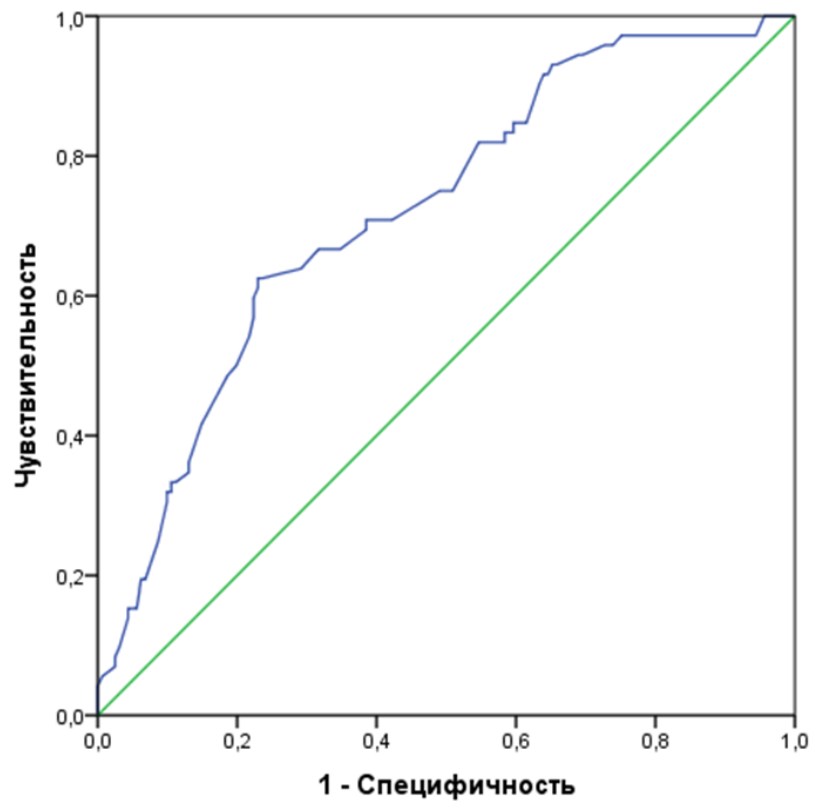


Рисунок 15 – Предиктивная ценность регрессионной модели, состоящей из трёх предикторов, для прогнозирования развития рассеянного склероза у мужчин русской этнической принадлежности

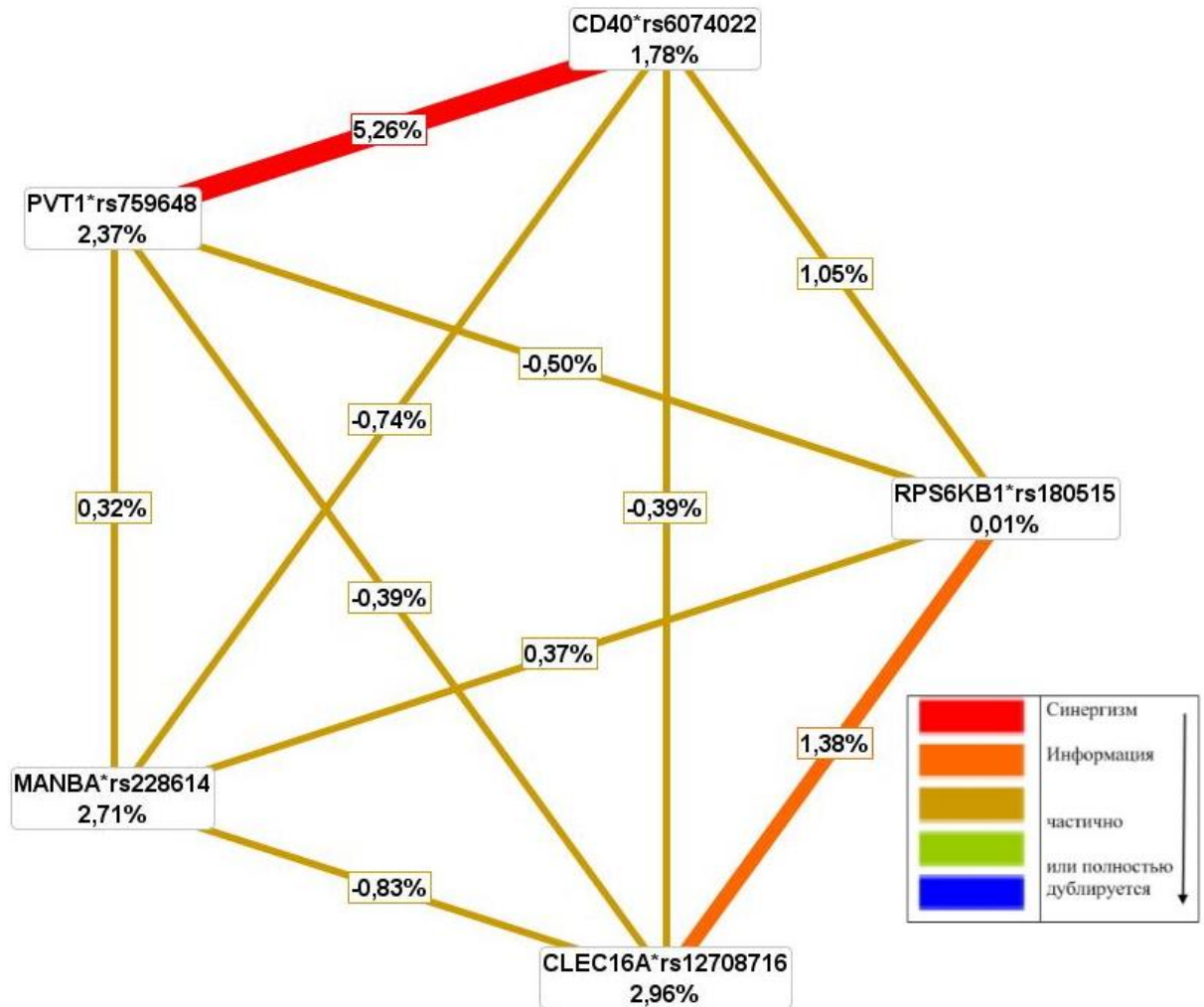


Рисунок 16 – Графическое изображение результатов анализа межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными локусами с использованием MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в группе женщин из этнической группы башкир

Для женщин из этнической группы башкир в качестве предиктора на основании анализа показателей информационной значимости было выбрано парное сочетание *CD40* rs6074022 + *PVT1* rs759648 (рисунок 16). По результатам логистического регрессионного анализа, представленным в таблице 17, была получена прогностическая модель, показатель AUC для которой составил 0.66 (95%CI: 0.56–0.76), чувствительность 42.6%, специфичность 88.7% (рисунок 17).

Таблица 17 – Результаты поиска предикторов риска

рассеянного склероза с помощью логистического

регрессионного анализа для женщин из этнической группы башкир

| Предиктор | B | P | OR | 95% CI _{OR} |
|--|-------|------|------|----------------------|
| <i>CD40</i> rs6074022*T/T + <i>PVT1</i> rs759648*A/A | -0.55 | 0.02 | 0.58 | 0.29-1.14 |
| <i>CD40</i> rs6074022*T/T + <i>PVT1</i> rs759648*A/C | 1.24 | | 3.47 | 1.39-8.67 |
| <i>CD40</i> rs6074022*T/T + <i>PVT1</i> rs759648*C/C | -0.69 | | 0.50 | 0.16-1.61 |
| <i>CD40</i> rs6074022*T/C + <i>PVT1</i> rs759648*A/A | -0.35 | | 0.70 | 0.31-1.56 |
| <i>CD40</i> rs6074022*T/C + <i>PVT1</i> rs759648*A/C | 0.12 | | 1.12 | 0.43-2.92 |
| <i>CD40</i> rs6074022*T/C + <i>PVT1</i> rs759648*C/C | 0.24 | | 1.27 | 0.37-4.31 |
| <i>CD40</i> rs6074022*C/C + <i>PVT1</i> rs759648*A/A | 0.91 | | 2.48 | 0.91-6.74 |
| <i>CD40</i> rs6074022*C/C + <i>PVT1</i> rs759648*A/C | -1.36 | | 0.26 | 0.07-0.99 |
| <i>CD40</i> rs6074022*C/C + <i>PVT1</i> rs759648*C/C | 0.45 | | 1.57 | 0.27-9.21 |
| Константа | -0.29 | 0.24 | 0.75 | |

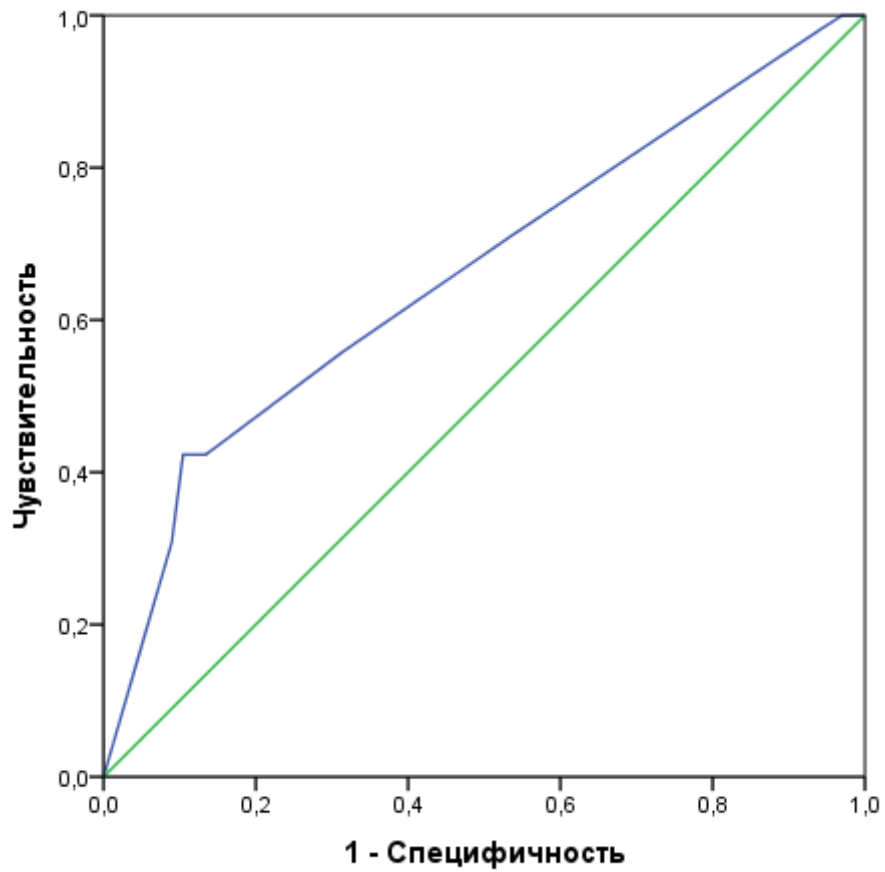


Рисунок 17 – Предиктивная ценность регрессионной модели для прогнозирования развития рассеянного склероза у женщин башкирской этнической принадлежности

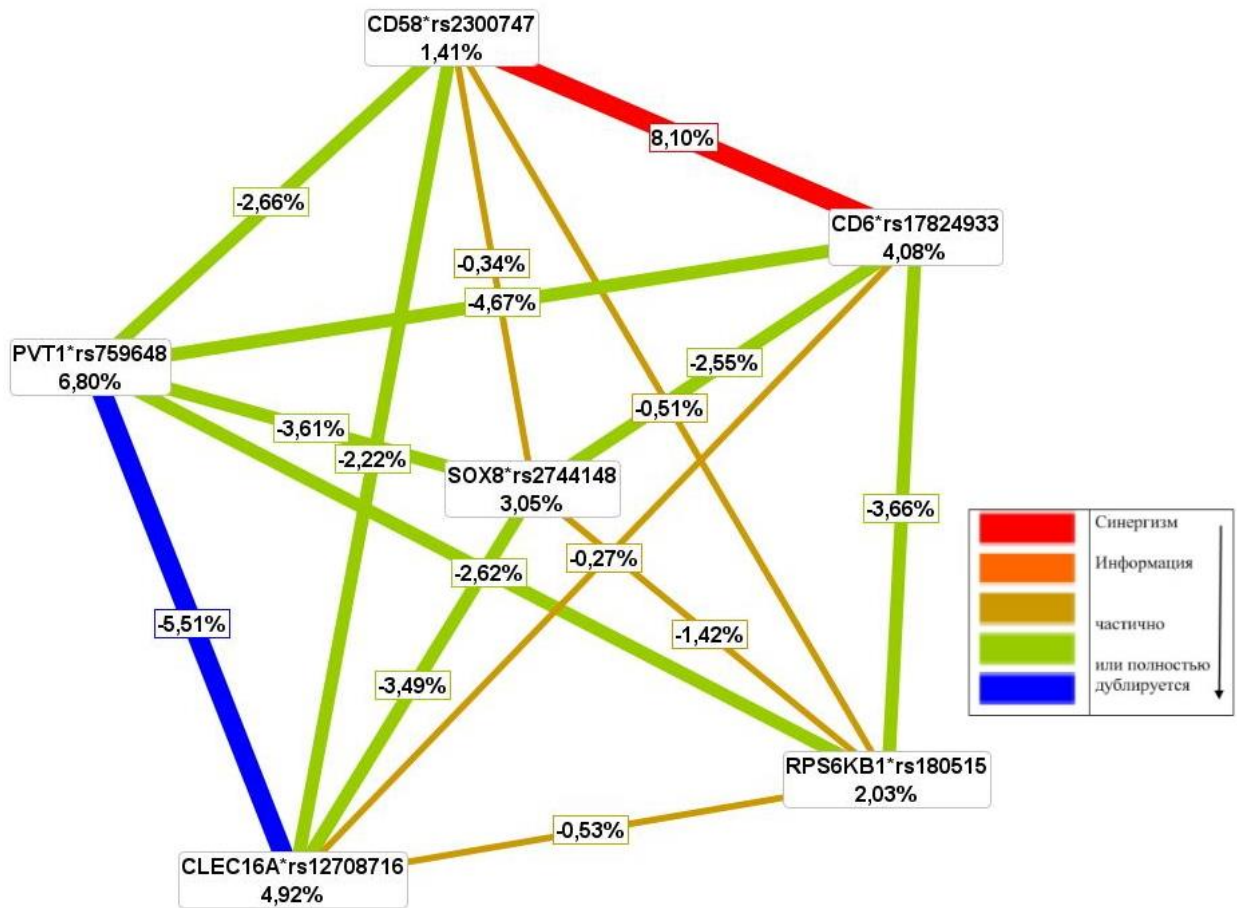


Рисунок 18 – Графическое изображение результатов анализа межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными локусами с использованием MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в группе мужчин из этнической группы башкир

Для мужчин из этнической группы башкир в качестве предиктора на основании анализа показателей информационной значимости использовалось сочетание аллельных вариантов генов *CD6* rs17824933 + *CD58* rs2300747 (рисунок 18). По результатам логистического регрессионного анализа, отражённым в таблице 18, была получена прогностическая модель, показатель AUC для которой составил 0.75 (95%CI: 0.64–0.87), чувствительность 29.2%, специфичность 93.8% (рисунок 19).

Таблица 18 – Результаты поиска предикторов риска рассеянного склероза с помощью логистического регрессионного анализа для мужчин из этнической группы башкир

| Предиктор | B | P | OR | 95% CI _{OR} |
|---|-------|------|-------|----------------------|
| <i>CD6</i> rs17824933*C/C + <i>CD58</i> rs2300747*A/A | 1.24 | 0.02 | 3.46 | 1.14-10.54 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/C + <i>CD58</i> rs2300747*A/G | -0.21 | | 0.81 | 0.22-2.98 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/C + <i>CD58</i> rs2300747*G/G | -1.04 | | 0.36 | 0.05-2.66 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/G + <i>CD58</i> rs2300747*A/A | -0.73 | | 0.48 | 0.08-2.75 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/G + <i>CD58</i> rs2300747*A/G | 2.25 | | 9.48 | 2.01-44.8 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/G + <i>CD58</i> rs2300747*G/G | -1.52 | | 0.22 | 0.03-1.63 |
| <i>CD6</i> rs17824933*G/G + <i>CD58</i> rs2300747*A/A | -0.51 | | 0.60 | 0.09-3.95 |
| <i>CD6</i> rs17824933*G/G + <i>CD58</i> rs2300747*A/G | -2.04 | | 0.13 | 0.01-1.17 |
| <i>CD6</i> rs17824933*G/G + <i>CD58</i> rs2300747*G/G | 2.55 | | 12.85 | 0.7-234.83 |
| Константа | -1.41 | 0.01 | 0.24 | |

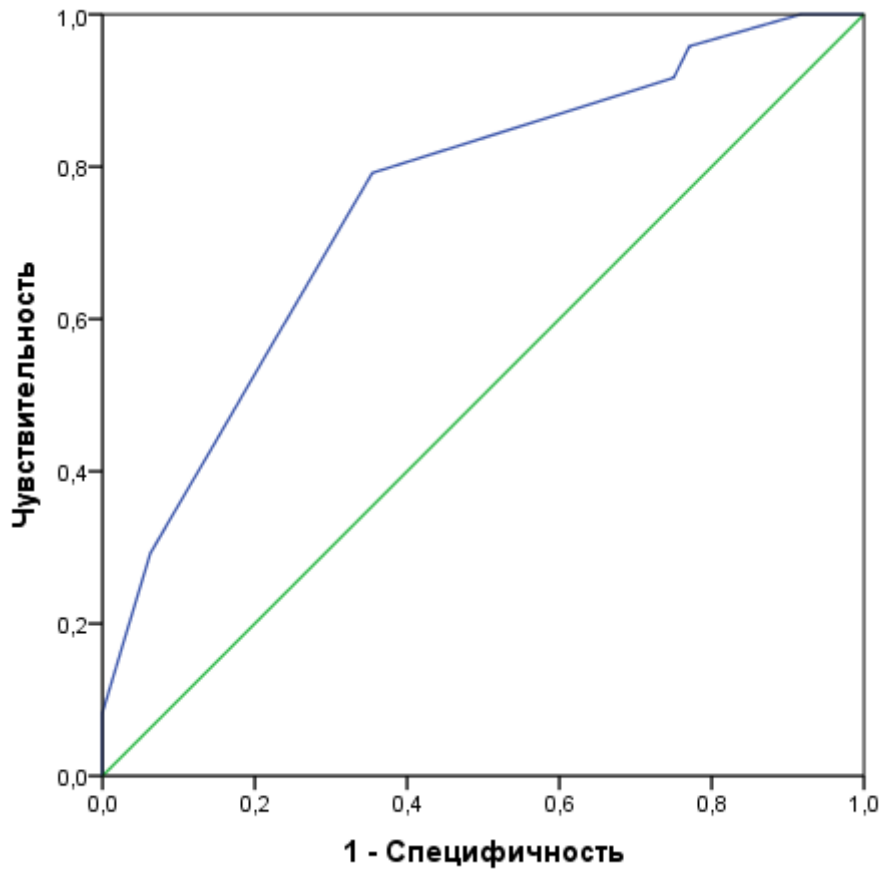


Рисунок 19 – Предиктивная ценность регрессионной модели для прогнозирования развития рассеянного склероза у мужчин башкирской этнической принадлежности

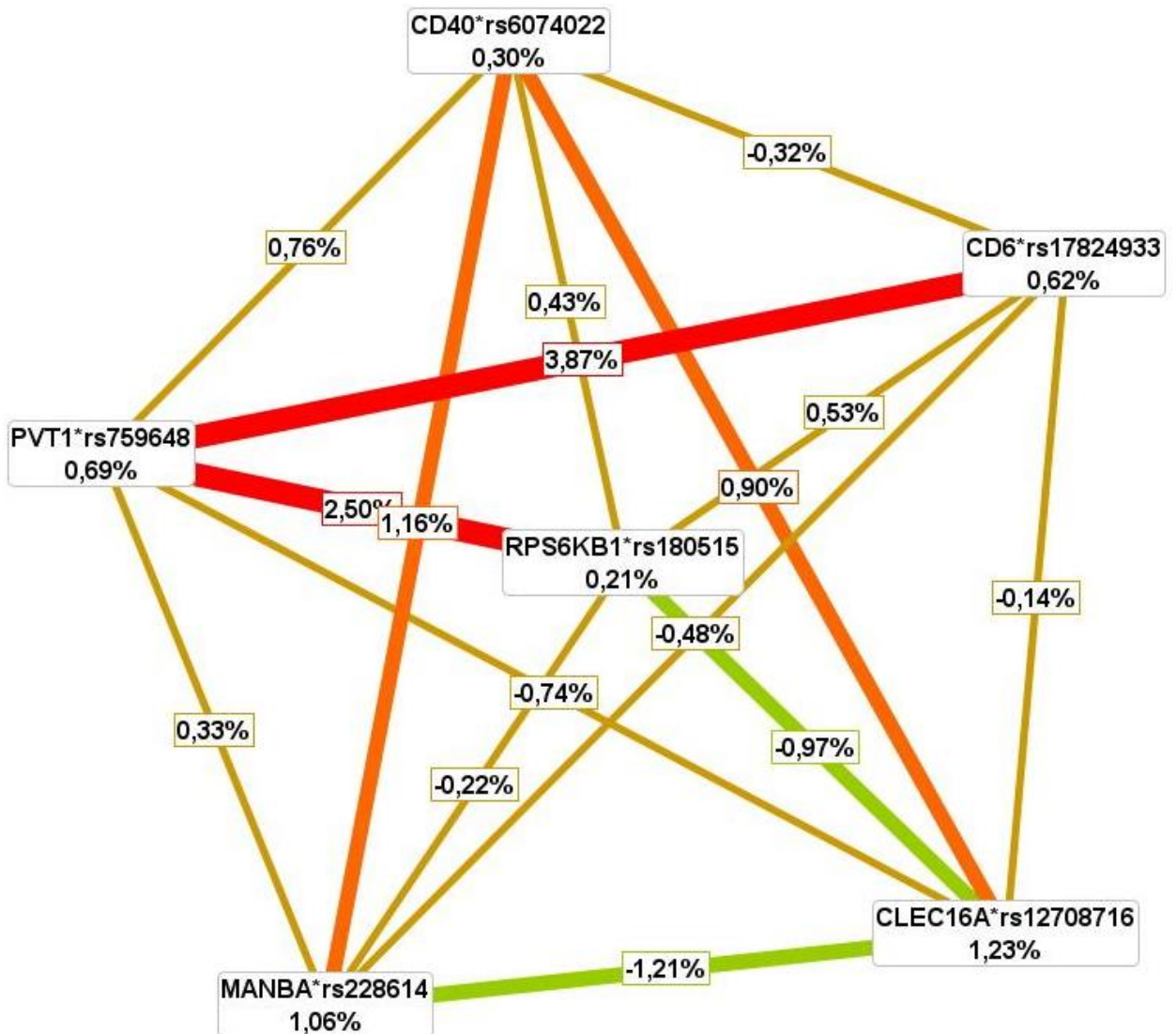


Рисунок 20 – Графическое изображение результатов анализа межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными локусами с использованием MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в группе женщин из этнической группы татар

Для женщин из этнической группы татар в качестве предиктора на основании анализа показателей информационной значимости использовалось сочетание аллельных вариантов генов *CD6* rs17824933 + *PVT1* rs759648 (рисунок 20). По результатам логистического регрессионного анализа, отражённым в таблице 19, была получена прогностическая модель, показатель AUC для которой составил 0.58 (95%CI: 0.51–0.64), чувствительность 25.7%, специфичность 91.8% (рисунок 21).

Таблица 19 – Результаты поиска предикторов риска рассеянного склероза с помощью логистического регрессионного анализа для женщин из этнической группы татар

| Предиктор | B | P | OR | 95% CI _{OR} |
|---|-------|------|------|----------------------|
| <i>CD6 rs17824933*C/C + PVT1 rs759648*A/A</i> | -0.25 | 0.03 | 0.78 | 0.5-1.21 |
| <i>CD6 rs17824933*C/C + PVT1 rs759648*A/C</i> | -0.71 | | 0.49 | 0.3-0.81 |
| <i>CD6 rs17824933*C/C + PVT1 rs759648*C/C</i> | 0.96 | | 2.62 | 1.3-5.29 |
| <i>CD6 rs17824933*C/G + PVT1 rs759648*A/A</i> | -0.19 | | 0.83 | 0.49-1.4 |
| <i>CD6 rs17824933*C/G + PVT1 rs759648*A/C</i> | 0.67 | | 1.96 | 0.95-4.03 |
| <i>CD6 rs17824933*C/G + PVT1 rs759648*C/C</i> | -0.48 | | 0.62 | 0.28-1.38 |
| <i>CD6 rs17824933*G/G + PVT1 rs759648*A/A</i> | 0.44 | | 1.56 | 0.77-3.16 |
| <i>CD6 rs17824933*G/G + PVT1 rs759648*A/C</i> | 0.04 | | 1.04 | 0.46-2.37 |
| <i>CD6 rs17824933*G/G + PVT1 rs759648*C/C</i> | -0.48 | | 0.62 | 0.21-1.8 |
| Константа | 0.20 | | 0.23 | 1.22 |

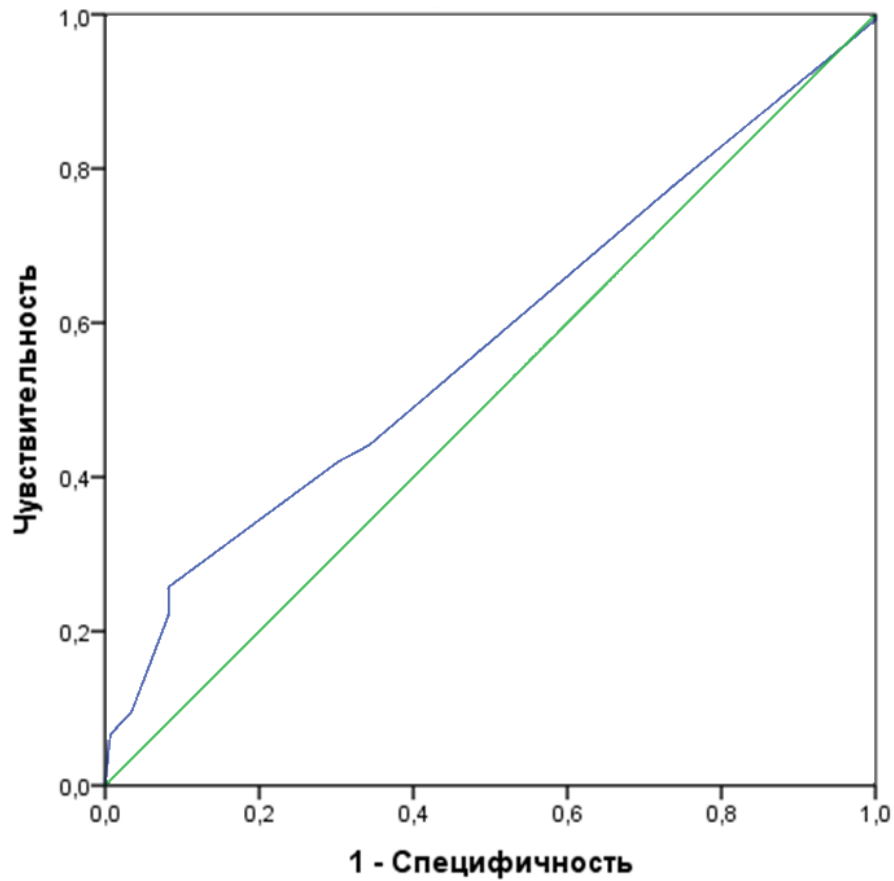


Рисунок 21 – Предиктивная ценность регрессионной модели для прогнозирования развития рассеянного склероза у женщин из этнической группы татар

Для мужчин из этнической группы татар в результате анализа показателей информационной значимости не было обнаружено информативных предикторов.

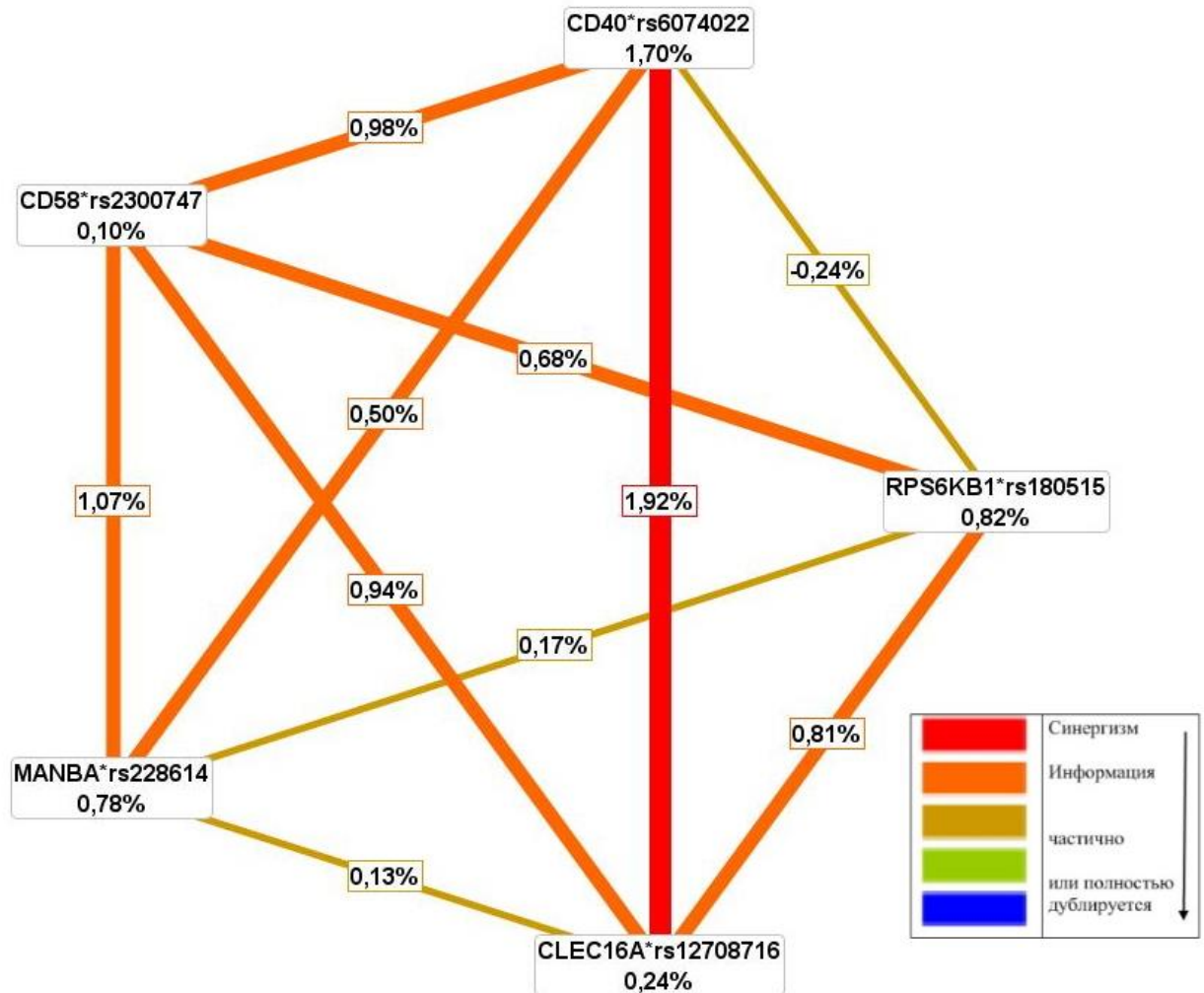


Рисунок 22 – Графическое изображение результатов анализа межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными локусами с использованием MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в общей группе мужчин

В общей выборке мужчин (без разделения на этнические группы) к предикторам РС была отнесена комбинация *CLEC16A* rs12708716 + *CD40* rs6074022 (рисунок 22). По результатам логистического регрессионного анализа была получена предиктивная модель из двух предикторов (таблица 20). Показатель AUC для данной модели составил 0.60 (95%CI: 0.55–0.65), чувствительность 13.8%, специфичность 94.7% (рисунок 23).

Таблица 20 – Результаты поиска предикторов риска рассеянного склероза с помощью логистического регрессионного анализа в общей группе мужчин

| Предиктор | B | P | OR | 95% CI _{OR} |
|---|-------|-------|------|----------------------|
| <i>CD6</i> rs17824933*C/C | -0.40 | 0.02 | 0.67 | 0.47-0.94 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/G | -0.38 | | 0.68 | 0.47-1 |
| <i>CD6</i> rs17824933*G/G | 0.79 | | 2.20 | 1.25-3.87 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | 0.40 | 0.004 | 1.49 | 1.04-2.14 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | -0.42 | | 0.66 | 0.43-1.01 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | 0.02 | | 1.02 | 0.6-1.72 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | 0.19 | | 1.21 | 0.84-1.76 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | -0.45 | | 0.64 | 0.42-0.98 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | 0.25 | | 1.29 | 0.76-2.18 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | -0.60 | | 0.55 | 0.33-0.92 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | 0.87 | | 2.38 | 1.42-3.99 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | -0.27 | | 0.76 | 0.38-1.53 |
| Константа | -0.42 | | 0.01 | 0.66 |

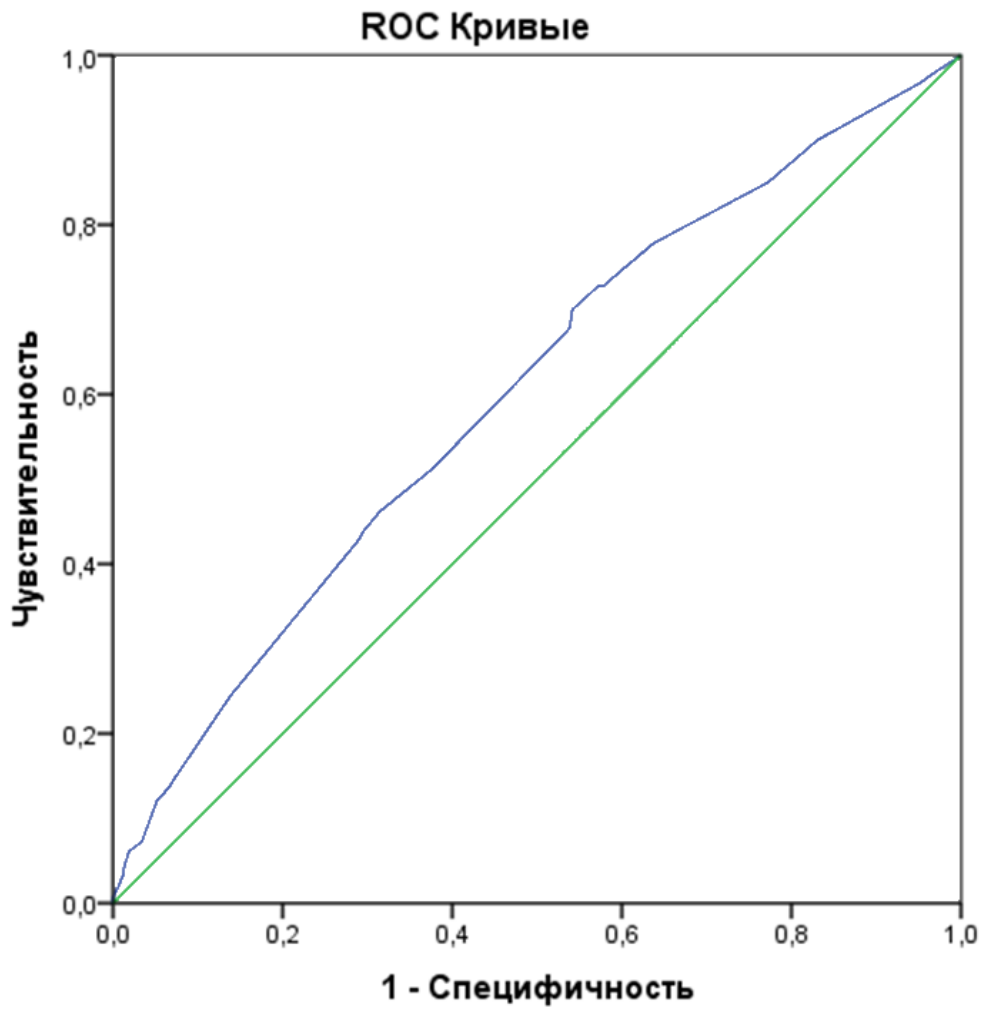


Рисунок 23 – Предиктивная ценность регрессионной модели для прогнозирования развития рассеянного склероза в общей группе мужчин

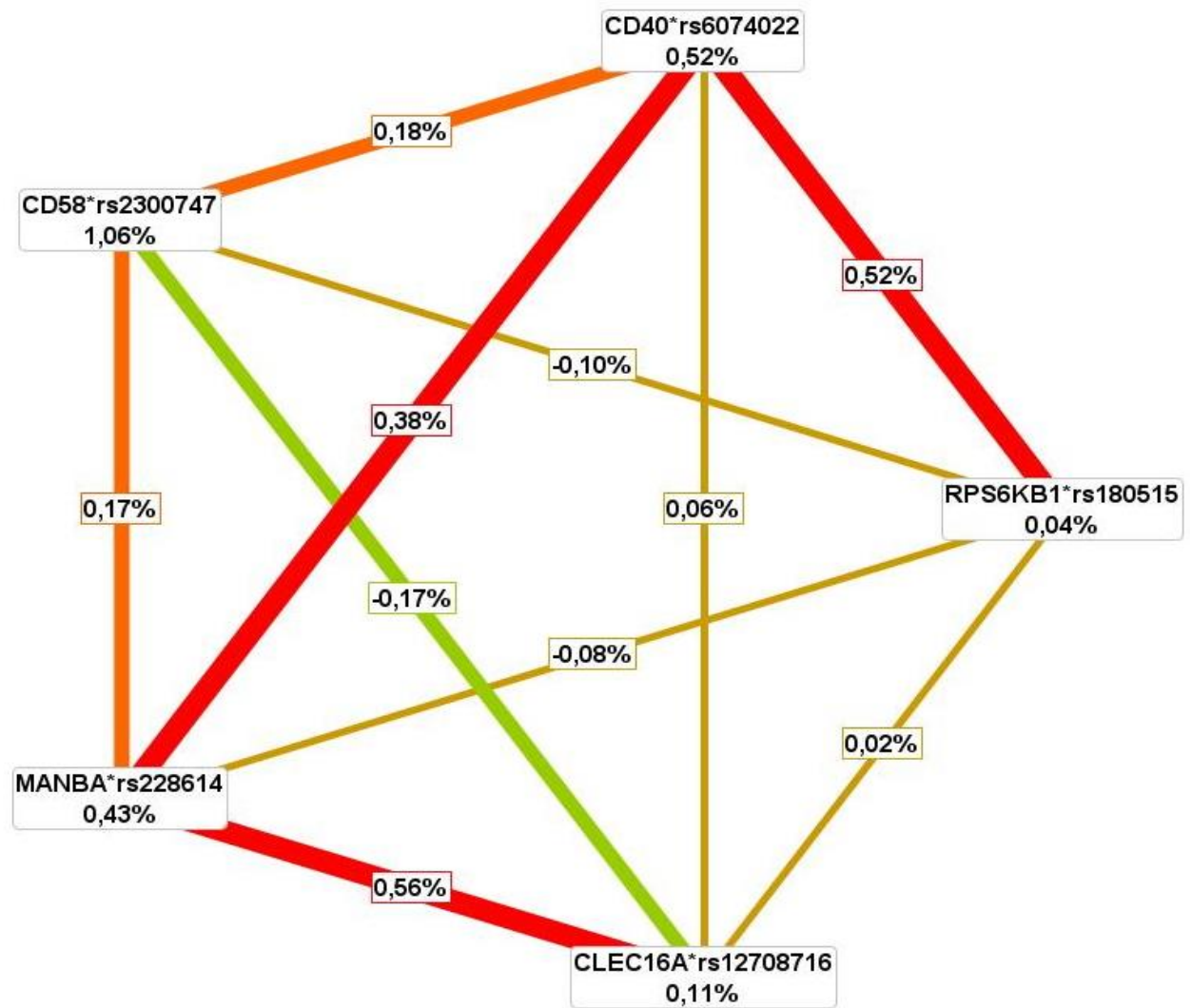


Рисунок 24 – Графическое изображение результатов анализа межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными локусами с использованием MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в общей группе мужчин

В общей выборке женщин (без разделения на этнические группы) в число предикторов РС были включены локусы *CD58* rs2300747 и *CD6* rs17824933, а также сочетания *RPS6KB1* rs180515 + *CD40* rs6074022 и *CLEC16A* rs180515 + *MANBA* rs228614 (рисунок 24). По результатам логистического регрессионного анализа была получена прогностическая модель из двух предикторов (таблица 21). Показатель AUC для данной модели составил 0.647 (95%CI: 0.61-0.69), чувствительность 63.5%, специфичность 59.6% (рисунок 25).

Таблица 21 – Результаты поиска предикторов риска рассеянного склероза с помощью логистического регрессионного анализа в общей группе женщин

| Предиктор | B | P | OR | 95% CI _{OR} |
|---|-------|-------|------|----------------------|
| <i>CD58</i> rs2300747*A/A | 0.49 | 0.009 | 1.63 | 1.16-2.3 |
| <i>CD58</i> rs2300747*A/G | 0.06 | | 1.06 | 0.74-1.52 |
| <i>CD58</i> rs2300747*G/G | -0.55 | | 0.58 | 0.31-1.06 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/C | -0.27 | 0.02 | 0.76 | 0.57-1.03 |
| <i>CD6</i> rs17824933*C/G | -0.42 | | 0.66 | 0.48-0.91 |
| <i>CD6</i> rs17824933*G/G | 0.69 | | 1.98 | 1.2-3.27 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | 0.19 | 0.01 | 1.20 | 0.89-0.74 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | -0.67 | | 0.51 | 0.35-1.24 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/T + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | 0.49 | | 1.63 | 1.04-2.56 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | -0.06 | | 0.94 | 0.72-1.27 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | -0.09 | | 0.92 | 0.66-0 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*T/C + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | 0.15 | | 1.16 | 0.79-1.71 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/T | -0.13 | | 0.88 | 0.61-1.27 |
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD40</i> rs6074022*T/C | 0.76 | | 2.14 | 1.38-3.33 |

Продолжение таблицы 21

| | | | | |
|---|-------|------|------|-----------|
| <i>RPS6KB1</i> rs180515*C/C + <i>CD40</i> rs6074022*C/C | -0.64 | | 0.53 | 0.31-0.91 |
| <i>CLEC16A</i> rs180515*A/A + <i>MANBA</i> rs228614*G/G | 0.39 | 0.01 | 1.47 | 1.04-1.68 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>MANBA</i> rs228614*G/A | 0.24 | | 1.27 | 0.96-1.56 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/A + <i>MANBA</i> rs228614*A/A | -0.63 | | 0.53 | 0.38-0.75 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/G | 0.08 | | 1.08 | 0.75-1.16 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/A | -0.17 | | 0.85 | 0.62-0 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*A/G + <i>MANBA</i> rs228614*A/A | 0.09 | | 1.09 | 0.76-1.55 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/G | -0.47 | | 0.63 | 0.39-1 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>MANBA</i> rs228614*G/A | -0.07 | | 0.93 | 0.63-1.37 |
| <i>CLEC16A</i> rs12708716*G/G + <i>MANBA</i> rs228614*A/A | 0.54 | | 1.72 | 1.1-2.68 |
| Константа | -0.04 | | 0.84 | 0.96 |

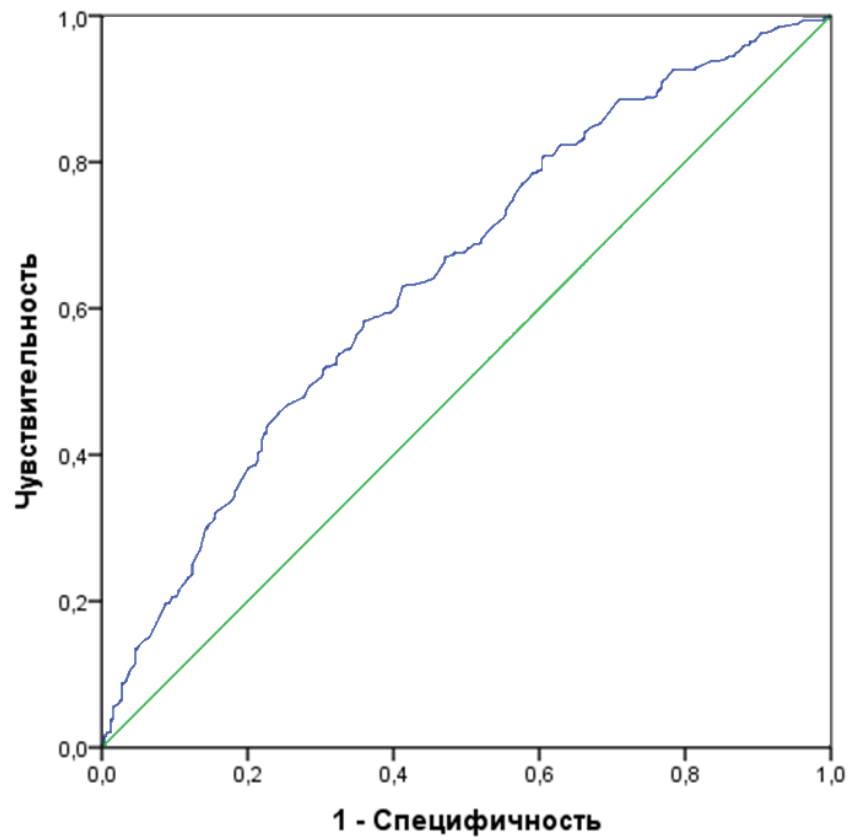


Рисунок 25 – Предиктивная ценность регрессионной модели для прогнозирования развития рассеянного склероза в общей группе женщин

Таким образом, при проведении логистического регрессионного анализа с включением в качестве переменных генотипов по исследуемым полиморфным маркерам генов-кандидатов и их наиболее информативных сочетаний, оптимальная предиктивная модель была получена для русских женщин. В модель вошли генотипы полиморфного маркера *CD86* rs9282641, а также комбинаций генотипов *RPS6KB1* rs180515 + *CD40* rs6074022 и *CLEC16A* rs12708716 + *MANBA* rs228614. Согласно данным ROC-анализа, прогностическое качество такой модели было хорошим (AUC=0.75), процент корректно предсказанных значений составляет 61.9%. Хорошим прогностическим качеством также характеризовались предиктивные модели, полученные для русских мужчин (AUC=0.72) и мужчин-башкир (AUC=0.75), однако доля корректно предсказанных значений для них составила 32.4% и 29.2%, соответственно. Предиктивные модели для остальных групп обладали средним прогностическим качеством (женщины из этнической группы башкир, AUC=0.66, общая группа женщин, AUC=0.65, общая группа мужчин, AUC=0.60), либо неудовлетворительным (женщины татарской этнической принадлежности, AUC=0.58).

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках настоящего исследования проведен анализ динамики клинических показателей у больных РС в течение 20-летнего периода, изучен вклад в формирование наследственной предрасположенности к РС полиморфных маркеров риска заболевания, выявленных в результате проведения полногеномных ассоциативных исследований, в трёх этнических группах населения Республики Башкортостан. В качестве исследуемых маркеров выбраны полиморфные локусы генов дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека *CD6*, *CD40*, *CD58*, *CD86*, факторов транскрипции *SOX8* и *ZBTB46*, бета-маннозидазы *MANBA*, домена лектина С-типа *CLEC16A*, рибосомальной протеин S6 киназы В1 *RPS6KB1* и длинной некодирующей РНК *PVT1*. Белки, кодируемые этими генами, вовлечены в ряд биологических процессов, вовлеченных в патогенез РС (таблица 22).

Согласно данным проспективного исследования, в течение 20-летнего периода наблюдения скорость прогрессирования замедлилась во всех этнических группах. Полученные результаты находятся в соответствии с данными исследования, в котором оценивались различные критерии прогрессирования инвалидности и определения прогрессирования, которое также продемонстрировало, что регресс инвалидности после обострения происходил в 11–34% случаев прогрессирования в течение 5 последующих лет [95].

В результате проведенного исследования выявлено, что при манифестации заболевания в возрасте до 16 лет, соотношение больных женского и мужского пола составило 0.82, что согласуется с данными А.Н. Бойко с соавт. (2001), которые также отмечали преобладание в возрастной группе до 8 лет мальчиков с увеличением среди больных количества девочек по мере приближения к возрасту полового созревания, что, вероятно, связано

Таблица 22 – Наиболее значимые генные онтологии, содержащие исследуемые гены

| Биологические процессы | Термин GO | Fold Enrichment | P | P _{FDR} |
|--|-------------|-----------------|-----------------------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Сигнальный путь CD40 | GO:0023035 | > 100 | 7.24x10 ⁻⁶ | 0.023 |
| Положительная регуляция пролиферации лимфоцитов | GO: 0050671 | 55.96 | 1.71x10 ⁻⁵ | 0.030 |
| Положительная регуляция пролиферации мононуклеаров | GO: 0032946 | 55.56 | 1.75x10 ⁻⁵ | 0.028 |
| Положительная регуляция пролиферации лейкоцитов | GO: 0070665 | 51.49 | 2.19x10 ⁻⁵ | 0.023 |
| Клеточный ответ на липополисахарид | GO: 0071222 | 42.67 | 3.80x10 ⁻⁵ | 0.037 |
| Ответ на интерферон-гамма | GO: 0034341 | 42.67 | 3.80x10 ⁻⁵ | 0.035 |
| Клеточный ответ на молекулу бактериального происхождения | GO: 0071219 | 40.44 | 4.45x10 ⁻⁵ | 0.037 |
| Клеточный ответ на биотический стимул | GO: 0071216 | 35.92 | 6.29x10 ⁻⁵ | 0.050 |
| Регуляция пролиферации лимфоцитов | GO: 0050670 | 34.17 | 7.28x10 ⁻⁵ | 0.055 |
| Регуляция пролиферации мононуклеарных клеток | GO: 0032944 | 33.87 | 7.47x10 ⁻⁵ | 0.049 |
| Ответ на липополисахарид | GO: 0032496 | 32.48 | 3.85x10 ⁻⁶ | 0.030 |
| Ответ на молекулу бактериального происхождения | GO: 0002237 | 30.83 | 4.73x10 ⁻⁶ | 0.019 |
| Положительная регуляция выработки цитокинов | GO: 0001819 | 23.4 | 1.39x10 ⁻⁵ | 0.027 |
| Клеточный ответ на липид | GO: 0071396 | 21.54 | 1.92x10 ⁻⁵ | 0.023 |

Продолжение таблицы 22

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|-------------|-------|-----------------------|-------|
| Положительная регуляция пролиферации клеточной популяции | GO: 0008284 | 13.81 | 9.61×10^{-6} | 0.025 |
| Активация лейкоцитов | GO: 0045321 | 13.77 | 9.76×10^{-6} | 0.022 |
| Положительная регуляция многоклеточных процессов в организме | GO: 0051240 | 13 | 4.79×10^{-8} | 0.001 |
| Положительная регуляция экспрессии генов | GO: 0010628 | 12.01 | 1.90×10^{-5} | 0.025 |
| Активация клеток | GO: 0001775 | 11.87 | 2.00×10^{-5} | 0.023 |
| Положительная регуляция процесса развития | GO: 0051094 | 10.22 | 4.13×10^{-5} | 0.036 |
| Реакция на другой организм | GO: 0051707 | 9.08 | 7.33×10^{-5} | 0.053 |
| Ответ на внешний биотический стимул | GO: 0043207 | 9.06 | 7.38×10^{-5} | 0.051 |
| Иммунный ответ | GO: 0006955 | 7.83 | 1.84×10^{-5} | 0.026 |
| Регуляция многоклеточных процессов в организме | GO: 0051239 | 6.81 | 4.15×10^{-6} | 0.022 |

Примечание: GO – генная онтология, Fold Enrichment – относительное обогащение генных онтологий, P – уровень значимости, P_{FDR} – уровень значимости с поправкой Бенджамини-Хохберга.

с изменениями в эндокринном и иммунном статусах [33].

Наиболее часто длительный интервал «дебют-диагноз» отмечался у пациентов с ранним дебютом РС, что можно отнести за счёт того обстоятельства, что дети, а нередко и родители, не акцентируют внимание на легких симптомах заболевания, в связи с чем ранний дебют заболевания долгое время остается недиагностированным.

При анализе проводимой терапии РС обнаружено преобладание препаратов интерферона, обусловленное тем, что в группе умерших превалировали прогрессирующие типы течения РС.

Есть данные о значимости начала заболевания с выраженным мозжечково-пирамидным синдромом или симптомами поражения пирамидной системы в качестве прогностического критерия злокачественного течения РС [2, 10, 13, 20, 34].

По результатам 20-летнего проспективного наблюдения выявлена группа пациентов (n=46), в которой не отмечалось нарастания инвалидизации. Скорость прогрессирования за весь период исследования в этой группе статистически значимо замедлилась, что свидетельствовало о минимальном ухудшении неврологического статуса в группе, что можно связать с началом приема ПИТРС в 2008 г. и эффективностью проводимой терапии.

В итоге выполненного исследования дана характеристика распределения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров в трёх этнических группах (башкир, русских и татар), проживающих в Республике Башкортостан, установлено соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов и аллелей в группе контроля теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга. Выявлена ассоциация с РС аллельных вариантов генов *PVT1* rs759648 и *CD6* rs17824933 в этнических группах татар и башкир, *CD86* rs9282641 в группах

татар и русских, *ZBTB46* rs6062314 в группе татар, *CD40* rs6074022 и *CLEC16A* rs12708716 в группе башкир.

Для полиморфного маркера *PVT1* rs759648 ранее была продемонстрирована ассоциация с РС в GWAS с участием 41505 лиц европеоидного происхождения (14802 пациентов с РС, 26703 лиц контрольной группы) [56]. Полученные нами результаты согласуются с данными GWAS в отношении аллеля риска по этому полиморфизму, хотя наблюдаемый нами эффект для аллеля *PVT1* rs759648*С несколько выше, чем тот, который был выявлен в GWAS (OR=1.08, 95%ДИ_{OR} 1.06-1.11, P=5.05x10⁻¹⁰ GWAS; OR=1.42, P=0.023 в группе татар, OR=1.29, P=0.018 мета-анализ по двум этническим группам). Возможно, наблюдаемое снижение размера эффекта в GWAS обусловлено этнической гетерогенностью группы исследования, которая включала жителей 11 стран, в том числе Бельгии, Дании, Финляндии, Франции, Германии, Италии, Норвегии, Швеции, Великобритании, а также представителей белого населения Австралии, Новой Зеландии и Соединенных Штатов Америки [53]. В то же время в проведенном ранее анализе ассоциаций с РС одиннадцати полиморфных локусов в выборке жителей Австрии, Франции, Германии, Нидерландов и Испании, а также жителей Москвы, Новосибирска и Якутска не обнаружено значимых различий в размерах наблюдаемых эффектов и направлении ассоциаций между западноевропейскими и российскими популяциями [135].

Ранее было показано, что полиморфизм *PVT1* rs759648 влияет на степень STAT1-фосфорилирования у пациентов с РС, получавших терапию интерфероном-бета-1b, что указывает на активацию провоспалительных механизмов [171]. Кроме того, выявлена ассоциация rs759648 с микроструктурными особенностями белого вещества головного мозга [125]. Полиморфный вариант rs759648 находится в локусе *PVT1*, в регионе, где расположены еще несколько ассоциированных с РС полиморфных вариантов, неравновесно сцепленных с данным маркером. В частности,

полиморфизм rs1861842, для которого найдена ассоциация с РС у афроамериканцев ($OR=1.30$, $95\%CI_{OR}$ 1.14-1.48, $P=8.5 \times 10^{-5}$), сцеплен с rs759648 у европейцев ($r^2=0.4$), тогда как у лиц африканского происхождения сила наблюдаемого сцепления значительно снижена ($r^2=0.08$) [150]. Это позволяет предположить, что оба генетических маркера являются tag-SNP (т.е. тесно сцеплены с рядом других полиморфных вариантов, благодаря чему наследуются с ними совместно) у европейцев и отражают наличие в этой области генома функционального полиморфизма, связанного с развитием заболевания. Помимо этого, rs759648 находится в неравновесном сцеплении ($r^2=0.6$) с полиморфным вариантом rs2019960 в гене *PVT1*, для которого также обнаружена ассоциация с РС [122, 124].

Ген *PVT1* картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q24) и при помощи альтернативного сплайсинга участвует в образовании ряда длинных некодирующих РНК (днкРНК), а также шести микроРНК: *miR-1204*, *miR-1205*, *miR-1206*, *miR-1207-5p*, *miR-1207-3p* и *miR-1208* (рис.1) [50, 245]. ДнкРНК представляют собой транскрипты длиной более 200 п.н., не несущие информации о структуре белка и предположительно играющие важную роль в регуляции транскрипции и процессинге матричной РНК (мРНК), хотя конкретная биологическая роль большинства днкРНК в настоящее время остается неясной [216]. МикроРНК — это малые некодирующие молекулы РНК (размером 20-22 п.н.), которые участвуют в регуляции активности генов, связываясь со специфическими нуклеотидными последовательностями в мРНК и влияя на такие процессы, как пролиферация и дифференцировка клеток и апоптоз. МикроРНК могут модулировать работу иммунной системы, оказывая влияние на активацию иммунокомпетентных клеток, секрецию цитокинов и развитие иммунологической толерантности [182].

Помимо *PVT1*, хромосомный регион 8q24 включает хорошо известный онкоген *MYC*, причем в опухолевых клетках обнаруживалась совместная амплификация этих генов [223]. Увеличение количества копий гена *PVT1*

отмечается при таких заболеваниях, как рак молочной железы, рак яичников, острый миелолейкоз, лимфогранулематоз, детская злокачественная астроцитома; тем не менее, патофизиологические последствия нарушения регуляции локуса *PVT1* до сих пор окончательно неясны [200]. Выявлено, что в нормальных клетках, в отличие от опухолевых, *PVT1* выступает в качестве «ловушки», действуя как конкурентная эндогенная РНК и уменьшая количество микроРНК, доступной для связывания с мРНК [216]. Также продемонстрировано, что *PVT1* индуцирует ангиогенез путем активации STAT3-VEGFA сигнального пути, приводя тем самым к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера, в том числе для иммунокомпетентных клеток, что может способствовать развитию РС [168].

Ранее в GWAS были выявлены ассоциации полиморфного варианта *CLEC16A* rs12708716 с РС, а также другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом 1 типа, псориазом, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, анкилозирующим спондилитом, первичным склерозирующим холангитом [105, 128, 129, 132, 174, 215, 273]. Было также обнаружено, что аллель *CD86* rs9282641*G ассоциирован с повышенным риском РС в двух исследуемых популяциях. Продемонстрировано, что у носителей аллеля rs9282641*G повышена экспрессия гена *CD86*, в первую очередь в наивных В-клетках (CD19 + / CD27 +) [188]. С использованием метода Hi-C была обнаружена ассоциация регуляторного элемента, содержащего полиморфный локус rs9282641, с промотором гена *CD86* [89]. *CD86* – белок, экспрессированный на В-лимфоцитах и других антигенпрезентирующих клетках, выполняющий роль ко-стимулирующего сигнала активации Т-лимфоцитов; показано, что содержание *CD86*+В-лимфоцитов значительно увеличено в периферической крови пациентов с РС [61].

Обнаруженные нами различия в структуре наблюдаемых ассоциаций полиморфных вариантов с РС в зависимости от пола могут свидетельствовать о наличии дифференциальных молекулярных механизмов

формирования предрасположенности к заболеванию, что находит свое отражение в различных показателях заболеваемости РС у мужчин и женщин.

Анализ межгенных взаимодействий при помощи алгоритма APSampler, который основывается на методе Монте-Карло, позволил выявить ассоциации с РС сочетаний аллелей и/или генотипов, содержащих все исследуемые полиморфные локусы [16].

С точки зрения принятой в настоящее время концепции развития многофакторных заболеваний, предрасположенность к РС формируется на основании взаимодействия множества аллельных вариантов, эффект которых может быть синергичным, антагонистичным или независимым и находится под влиянием поведенческих и внешних факторов. Эффект отдельных полиморфных вариантов в отношении риска заболевания может быть выражен в большей или меньшей степени, а также может потенцироваться или подавляться в зависимости от действия провоцирующих либо благоприятных факторов среды. Общее действие аллельных вариантов риска может возникать вследствие сложения их эффектов по отдельности (аддитивное действие), или как результат эпистатического взаимодействия. Эффект комбинированного действия полиморфных вариантов может оказываться качественно иным сравнительно с действием каждого из них в отдельности [169]. Есть основания полагать, что в основе выявленных в результате настоящего исследования ассоциаций с РС комбинаций генотипов и/или аллелей находятся сочетанные эффекты полиморфных локусов, а также их эпистатические взаимодействия. Обнаружение ассоциации с РС сочетаний аллелей/генотипов обладает информационной ценностью в плане углубленного понимания этиопатогенеза. Выявленные сочетания аллельных вариантов могут помочь в детализации сложных молекулярных механизмов, лежащих в основе развития РС. На рисунке 26 представлены возможные взаимодействия между белковыми продуктами исследуемых генов. Следует обратить внимание, что, по данным анализа с

использованием базы данных STRING, в отношении исследуемых генов имеются лишь сведения о совместной экспрессии/упоминаемости в научной литературе генов четырёх дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека *CD6*, *CD40*, *CD58* и *CD86*, а данных о взаимодействии белковых продуктов других генов в настоящее время не существует.

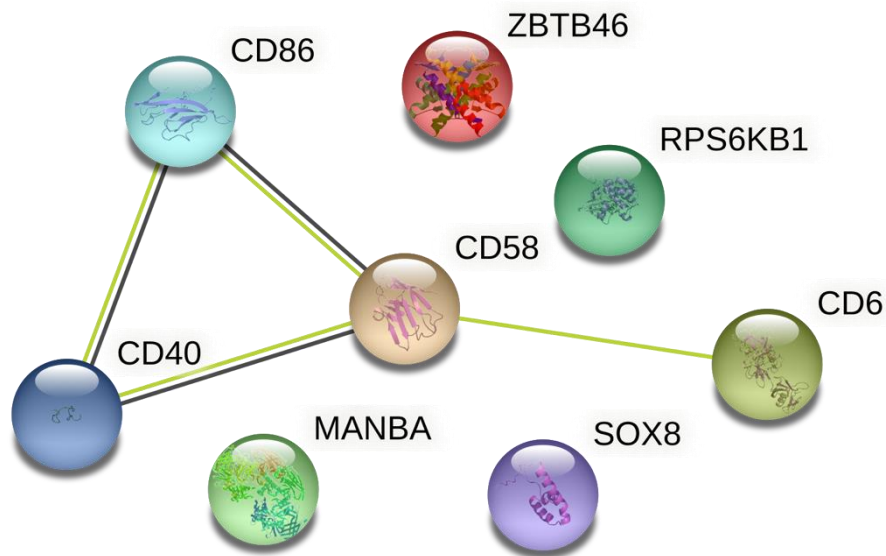


Рисунок 26 – Схема взаимодействий между белками, кодируемыми исследуемыми генами

Примечание: сведения получены при помощи встроенных онлайн-инструментов базы данных известных и предсказанных белковых взаимодействий STRING [228]; линии синего цвета отражают совместную экспрессию генов (и/или предполагаемых гомологов этих генов в других организмах); линии зелёного цвета указывают на совместное упоминание белков в литературе (по сведениям базы данных Pubmed).

РС является многофакторным заболеванием и в соответствии с общепринятой концепцией полигенного наследования, в основе его развития не может находиться сингулярный генетический фактор. Для оценки вклада

изученных полиморфных локусов и их сочетаний в формирование предрасположенности к РС был проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым включением значимых предикторов. В результате проведенного анализа была построена оптимальная предиктивная модель развития РС у женщин из этнической группы русских. Модель отличается хорошим прогностическим качеством, что дает возможность её использования для оценки риска развития РС в данной группе.

На основании полученных результатов проведенного исследования были сформулированы следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинической картины и течения рассеянного склероза за период 2000–2020 гг. выявил более высокую скорость прогрессирования заболевания в первые 10 лет болезни со значительным снижением скорости прогрессирования в последующее десятилетие
2. Риск быстрого прогрессирования рассеянного склероза увеличивают мужской пол, поздний возраст начала заболевания, двигательные нарушения в дебюте. Рассеянный склероз в группе башкир чаще, чем в других этнических группах, характеризуется полисимптомным дебютом с преобладанием двигательных нарушений.
3. В этнической группе башкир с повышенным риском рассеянного склероза значимо ассоциированы генотипы *PVT1* rs759648*A/C (OR=2.29), *CD6* rs17824933*G/G (OR=4.78) и *CD40* rs6074022*C/C (OR=4.55), а с пониженным – генотип *CLEC16A* rs12708716*A/G (OR=0.48). У русских маркером повышенного риска рассеянного склероза является аллель *CD86* rs9282641 G (OR=1.97), маркером пониженного риска – аллель A (OR=0.51). В этнической группе татар предрасполагающий к развитию рассеянного склероза эффект проявляют аллели *CD86* rs9282641*G (OR=2.02), *PVT1* rs759648*C (OR=1.43) и *ZBTB46* rs6062314*T (OR=2.26), а протективный – аллели *PVT1* rs759648*A (OR=0.70) и *ZBTB46* rs6062314*C (OR=0.44) и *CD86* rs9282641*A (OR=0.49).
4. У мужчин в этнической группе башкир маркером предрасположенности к рассеянному склерозу является генотип *CD40* rs6074022*C/C (OR=11.09), в группе русских – генотип *CD58* rs2300747*A/G (OR=2.03) и *RPS6KB1* rs180515*C/C (OR=2.56). У женщин в этнической группе русских повышенный риск развития рассеянного склероза ассоциирован с аллелем *CD86* rs9282641*G (OR=2.58), в группе татар – с аллелем *PVT1* rs759648*C (OR=1.55).

5. Предрасполагающими в отношении прогрессирования рассеянного склероза являются генотипы *CD58* rs2300747* A/A (OR=2.32) и *CD40* rs6074022*Т/Т (OR=3.26), протективным – генотип *PVT1* rs759648*A/C (OR=0.39).

6. Повышенный риск рассеянного склероза у мужчин в этнической группе русских ассоциирован с сочетанием *RPS6KB1* rs180515*C/C + *PVT1* rs759648*C (OR=7.96), в группе татар *RPS6KB1* rs180515*C + *CLEC16A* rs12708716*G/G + *CD58* rs2300747*G (OR=14.88); в группе башкир пониженный риск заболевания был связан с комбинацией *SOX8* rs2744148*A+ *CD40* rs6074022*Т (OR=0.06). Среди женщин в этнической группе русских протективный эффект в отношении рассеянного склероза демонстрировало сочетание *SOX8* rs2744148*A+*MANBA* rs228614*A + *CD86* rs9282641*A+ *CD58* rs23000747*A/A (OR=0.07), в группе татар – *MANBA* rs228614*A/A + *PVT1* rs759648*A + *CD40* rs6074022*C (OR=0.1), у женщин из этнической группы башкир повышенный риск рассеянного склероза ассоциирован с сочетанием *SOX8* rs2744148*G+ *RPS6KB1* rs180515*C+ *CD58* rs23000747*G (OR=10.38).

7. Оптимальная предиктивная модель рассеянного склероза для женщин из этнической группы русских включает генотипы полиморфного маркера *CD86* rs9282641, а также сочетания генотипов *RPS6KB1* rs180515 +*CD40* rs6074022 и *CLEC16A* rs12708716 + *MANBA* rs228614.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При изучении медико-частотных характеристик и проведении медико-экономического планирования необходимо использовать данные, получаемые в проспективном режиме.

С учетом проспективного исследования необходимо выделять категории пациентов, в отношении которых необходимо усовершенствование методов диагностики и лечения. В первую очередь это относится к пациентам с ранним и поздним дебютом заболевания, прогрессирующим течением рассеянного склероза. Расчет эффективности лечения должен проводиться в рамках отдельных клинических подгрупп, что позволяет выделять пациентов с наиболее качественными результатами лечения.

При выборе терапии рассеянного склероза необходимо учитывать, что факторами риска быстрого прогрессирования заболевания являются: мужской пол, поздний возраст дебюта, проявления дебюта пирамидными и мозжечковыми нарушениями.

В начальном периоде заболевания, с учетом выявленного патоморфоза рассеянного склероза, рекомендовано раннее назначение иммуномодулирующей терапии с целью профилактики инвалидизации и сохранения социальной адаптации, а также динамическое наблюдение больных с проведением комплексной терапии.

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать, что в группу риска по рассеянному склерозу могут быть отнесены лица с генетической предрасположенностью к этому заболеванию.

Для прогнозирования риска развития рассеянного склероза у женщин из этнической группы русских целесообразно использовать предиктивную модель, включающую генотипы полиморфного маркера *CD86* rs9282641, а также сочетания генотипов *RPS6KB1* rs180515 + *CD40* rs6074022 и *CLEC16A* rs12708716 + *MANBA* rs228614.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|------------------|--|
| АПК | – антиген-презентирующие клетки |
| ВПРС | – вторично-прогрессирующее течение заболевания |
| ГКГ | – главный комплекс гистосовместимости |
| ГЭБ | – гематоэнцефалический барьер |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| ПДРФ | – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов |
| ПИТРС | – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза |
| п.н. | – пар нуклеотидов |
| ППРС | – первично-прогрессирующее течение заболевания |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| РБН | – ретробульбарный неврит |
| РРС | – ремиттирующее течение заболевания |
| РС | – рассеянный склероз |
| ЦНС | – центральная нервная система |
| ЭАЭ | – экспериментальный аллергический (аутоиммунный) энцефаломиелит |
| EDSS | – расширенная шкала степени инвалидности РС (Expanded Disability Status Scale) |
| DAMP | – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями |
| GWAS | – полногеномные исследования ассоциации методом «случай- контроль» (GenomeWide Association Studies) |
| HLA | – человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigen) |
| IL | – интерлейкин (interleukin) |
| IFN- β -1b | – интерферон гамма (interferon γ) |
| INF- γ | – интерферон-бета-1b |

- NF- κ B – ядерный фактор каппа-бета (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
- PAMP – патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент
- TNF- α – фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor)
- Th1 – Т-хелперы 1-го типа
- Th2 – Т-хелперы 2-го типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ ассоциаций с рассеянным склерозом генетических маркеров предрасположенности, выявленных в результате полногеномных исследований / Я. Р. Тимашева, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец.выпуски. – 2020. – Т. 120, № 7. – С. 54-60.
2. Бахтиярова, К. З. Мягкие (благоприятные) и быстро прогрессирующие (злокачественные) варианты развития рассеянного склероза в Республике Башкортостан / К. З. Бахтиярова, Р. В. Магжанов // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2006. – Т. 38, № 3-4. – С. 36-39.
3. Бахтиярова, К.З. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика / К.З. Бахтиярова, З.А. Гончарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец. выпуск. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 5-9.
4. Бахтиярова, К.З. Рассеянный склероз в этнических группах Республики Башкортостан / К.З. Бахтиярова, Р.В. Магжанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 3. – С. 17-21.
5. Бахтиярова, К. З. Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра рассеянного склероза / К. З. Бахтиярова, Т. Р. Галиуллин, О. В. Лютов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 32-33.
6. Бойко, А. Н. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение / А. Н. Бойко, О. В. Быкова, С. А. Сиверцева. - М: Издательство" Медицинское информационное агентство", 2016. - 408 с.
7. Бухникашвили, Н. А. Клинико-эпидемиологический анализ рассеянного склероза в Томской области за 15 лет (1980—1994 гг.). : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Н.А. Бухникашвили. – Новосибирск, 1997. - 26 с.

8. Генетические предикторы ответа на иммуномодулирующую терапию рассеянного склероза / Д. С. Коробко, Н. А. Малкова, Е. А. Соколова [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 5-10.
9. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Электронная книга / С. Гланц - М.: Практика, 1998. - 459 с.
10. Гончарова, З.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение рассеянного склероза (на примере глатирамера ацетат) / З.А. Гончарова, О.Ю. Руденко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 4. – С. 134-134.
11. Гончарова, З.А. Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области / З.А. Гончарова, В.А. Балязин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 7. – С. 10.
12. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н.Бойко - М.: МИКЛОШ, 2004. – 540 с.
13. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н.Бойко. – М.: Реал-тайм, 2011. – 528 с.
14. Егорова, Г.П. Семейные случаи рассеянного склероза в Чувашской Республике / Г.П. Егорова, И.К. Кузьмин, М.И. Егоров // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 83.
15. Животовский, Л.А. Популяционная биометрия / Л.А. Животовский. - М.: Наука, 1991. - 271 с.
16. Имаева, Э. Б. Роль полиморфизма генов регуляции сосудистого тонуса и молекул межклеточной адгезии в формировании предрасположенности к эссенциальной гипертензии у мужчин / Э. Б. Имаева. - Белгород, 2017. – 202 с.
17. Исследование наследственных факторов предрасположенности к рассеянному склерозу и особенностей его течения в русской этнической

- группе / Е. В. Ханох, А. С. Рождественский, Е. А. Кудрявцева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 113-118.
18. Карнаух, В. Н. Опыт лечения рассеянного склероза иммуномодулирующими препаратами / В. Н. Карнаух, Ю. А. Луговцова, И. А. Барабаш // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - № 2. – С. 53-55.
19. Клинико-электрофизиологическая и молекулярно-генетическая характеристика течения ремиттирующего рассеянного склероза / Р. А. Делов, А.С. Рождественский, Е.А. Маркс [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 55-59.
20. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз / Н.А. Малкова, А.П. Иерусалимский. – Новосибирск: Государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, 2006. – 197 с.
21. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.
22. Палащенко, А.С. Исследование ассоциации полиморфизмов TNF- α (rs1800629, rs361525), TNFRSF1A (rs4u9584), CD40 (rs6074022, rs11086998) с течением рассеянного склероза / А.С. Палащенко, И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова // Практическая Медицина. - 2018. - №10. – С 64-69.
23. Полиморфные варианты генов иммунного ответа как факторы риска развития первично-прогрессирующего рассеянного склероза / Е.В. Попова, И.С. Киселев, А.Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. – Вып.2, №2. – С. 14-21.
24. Проспективное 20-летнее клинико-генетическое исследование рассеянного склероза в Республике Башкортостан / Т. Р. Галиуллин, К. З. Бахтиярова, О. В. Заплахова [и др.] // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 50-56.
25. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера. – 2002. – 305 с.

26. Смагина, И.В. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова, С.А. Ельчанинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец.выпуски. – 2019. – Т. 119, № 2. – С. 7-11.
27. Совместное влияние генетических факторов, возраста и курения на риск развития инфаркта миокарда / Г. Ж. Осьмак, Н. А. Матвеева, Б. В. Титов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 5-10.
28. Тимашева, Я. Р. Роль полиморфизма и уровня экспрессии генов цитокиновой сети в формировании молекулярно-генетических основ предрасположенности к эссенциальной гипертензии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, 03.02.07 / Я.Р. Тимашева. – Москва, 2008. – 173 с.
29. Титов, И. И. Анализ дупликации генов мiРНК в геноме человека и роль эволюции транспозонов в этом процессе / И. И. Титов, П. С. Ворожейкин // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 139-147.
30. Ходос, Х. Г. Рассеянный склероз. / Х. Г. Ходос, И. И. Кожова, – Иркутск: Восточно-сибирское книжное издательство, 1980. – 176 с.
31. Хусаинова, А. Н. Молекулярно-генетическое исследование рассеянного склероза : полиморфизм генов цитокиновой сети: дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Хусаинова, А. Н. – Уфа, 2012. – 237 с.
32. Церебральная гемодинамика при полиморфизмах иммунокомпетентных генов у больных рассеянным склерозом / Е. А. Маркс, Р. А. Делов, Н. В. Сумцова [и др.] // Доктор. Ру. – 2014. № 9-10. – С. 40-43.
33. Чухловина, М. Л. Особенности диагностики рассеянного склероза в детском возрасте / М. Л. Чухловина, В. И. Гузева // Педиатр. - 2011. - Т. 2, № 3. - С. 48-51.
34. Шмидт, Т. Рассеянный склероз: руководство для врачей. / Т. Шмидт, Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 280 с.
35. Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза / М. Н. Захарова, Д. Ю. Логунов,

И. А. Кочергин [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 49-53.

36. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2002. – Т. 102. – С. 3-5.

37. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif / A. H. Sinclair, P. Berta, M. S. Palmer [et al.] // *Nature*. – 1990. – Vol. 346, № 6281. – P. 240-4.

38. A genetic variant associated with multiple sclerosis inversely affects the expression of CD58 and microRNA-548ac from the same gene / M. Hecker, N. Boxberger, N. Illner [et al.] // *PLOS Genetics*. – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. e1007961.

39. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22 / S. Sawcer, H. B. Jones, R. Feakes [et al.] // *Nature genetics*. – 1996. – Vol. 13, № 4. – P. 464-468.

40. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis / F. Qiu, R. Tang, X. Zuo [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – Vol. 8. – P. 14828.

41. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A. V. Favorov, T. V. Andreewski, M. A. Sudomoina [et al.] // *Genetics*. – 2005. – Vol. 171, № 4. – P. 2113-21.

42. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches / V. V. Bashinskaya, O. G. Kulakova, A. N. Boyko [et al.] // *Human Genetics*. – 2015. – Vol. 134, № 11. – P. 1143-1162.

43. Abdelhak, A. Primary Progressive Multiple Sclerosis: Putting Together the Puzzle / A. Abdelhak, M. S. Weber, H. Tumani // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8, № 234.

44. ACCLAIM: A randomized trial of abatacept (CTLA4-Ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis / S. J. Houry, J. Rochon, L. Ding [et al.] // *Multiple*

- sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 686-695.
45. Acheson, E. D. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables / E. D. Acheson, C. A. Bachrach, F. M. Wright // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1960. – Vol. 35, № S147. – P. 132-147.
46. Activation of MSRV-Type Endogenous Retroviruses during Infectious Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Latency: The Missing Link with Multiple Sclerosis? / G. Mameli, G. Madeddu, A. Mei [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e78474.
47. Admixture mapping reveals evidence of differential multiple sclerosis risk by genetic ancestry / C. Chi, X. Shao, B. Rhead [et al.] // *PLOS Genetics*. – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. e1007808.
48. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis / N.P. Robertson, M. Fraser, J. Deans [et al.] // *Brain*. – 1996. – Vol. 119, № 2. – P. 449-455.
49. ALCAM and CD6 — multiple sclerosis risk factors / M. Wagner, M. Bilinska, A. Pokryszko-Dragan [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2014. – Vol. 276, № 1. – P. 98-103.
50. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers / Y. Takahashi, G. Sawada, J. Kurashige [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 110, № 1. – P. 164-171.
51. An ImmunoChip study of multiple sclerosis risk in African Americans / N. Isobe, L. Madireddy, P. Khankhanian [et al.] // *Brain*. – 2015. – Vol. 138, № 6. – P. 1518-1530.
52. An Integrated Genomic and Transcriptomic Analysis Reveals Candidates of Susceptibility Genes for Crohn's Disease in Japanese Populations / Y. Kakuta, R. Ichikawa, Y. Fuyuno [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 10236.

53. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis / A. H. Beecham, N. A. Patsopoulos, D. K. Xifara [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45, № 11. – P. 1353-1360.
54. Anti-Epstein–Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel / K. Munger, L. Levin, E. O'Reilly [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 1185-1193.
55. Apoptosis of oligodendrocytes in the central nervous system results in rapid focal demyelination / A. V. Caprariello, S. Mangla, R. H. Miller [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2012. – Vol. 72, № 3. – P. 395-405.
56. Ascherio, A. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection / A. Ascherio, K. L. Munger // *Annals of neurology*. – 2007. – Vol. 61, № 4. – P. 288-299.
57. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations / J.Z. Liu, S. van Sommeren, H. Huang [et al.] // *Nat Genet*. – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 979-986.
58. Association of a history of varicella virus infection with multiple sclerosis / M. Rodríguez-Violante, G. Ordoñez, J.R. Bermudez [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 111, № 1. – P. 54-56.
59. Association of SNPs of CD40 Gene with Multiple Sclerosis in Russians / E. A. Sokolova, N. A. Malkova, D. S. Korobko [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e61032.
60. B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions / N. Claes, J. Fraussen, P. Stinissen [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Vol. 6, № 642.
61. B cells of multiple sclerosis patients induce autoreactive proinflammatory T cell responses / J. Fraussen, N. Claes, B. Van Wijmeersch [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 173. – P. 124-132.

62. Baranzini, S. E. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years / S. E. Baranzini, J. R. Oksenberg // *Trends Genet.* – 2017. – Vol. 33, № 12. – P. 960-970.
63. Beaulieu, A. M. The BTB-ZF family of transcription factors: key regulators of lineage commitment and effector function development in the immune system / A. M. Beaulieu, D. B. Sant'Angelo // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 187, № 6. – P. 2841-7.
64. Benjamini, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing / Y. Benjamini, Y. Hochberg // *Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological).* – 1995. – Vol. 57, № 1. - P. 289-300.
65. Berge, T. From Identification to Characterization of the Multiple Sclerosis Susceptibility Gene CLEC16A / T. Berge, I. S. Leikfoss, H. F. Harbo // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 4476-4497.
66. Beta-Mannosidosis caused by a novel homozygous intragenic inverted duplication in MANBA / M. Blomqvist, M. F. Smeland, J. Lindgren [et al.] // *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. a003954.
67. Bezzini, D. Multiple sclerosis epidemiology in Europe / D. Bezzini, M. A. Battaglia // *Multiple Sclerosis: Bench to Bedside: Springer, 2017.* – P. 141-159.
68. Bishop, G. A. The CD40-CD154 interaction in B cell-T cell liaisons / G. A. Bishop, B. S. Hostager // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14, № 3-4. – P. 297-309.
69. Bland, J. M. The odds ratio / J. M. Bland, D. G. Altman // *Bmj.* – 2000. – Vol. 320, № 7247. – P. 1468.
70. Blinkenberg, M. Monoclonal Antibodies for Relapsing Multiple Sclerosis: A Review of Recently Marketed and Late-Stage Agents / M. Blinkenberg, P. Soelberg Sørensen // *CNS Drugs.* – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 357-371.
71. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis / B. M. Jacobs, A. J. Noyce, G. Giovannoni [et al.] // *A Mendelian Randomization study.* – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. e662.

72. Boström, I. An ecological study of industry in a high-risk region of multiple sclerosis / I. Boström, A.-M. Landtblom, K. Lauer // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2011. – Vol. 311, № 1. – P. 50-57.
73. Boyko, A. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies / A. Boyko, M. Melnikov // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 305.
74. Carman, K. M. P70 S6 kinase and actin dynamics: A perspective / K. M. Carman, A. S. T. Wong // *Spermatogenesis*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 44-52.
75. Casetta, I. Prognosis of multiple sclerosis: environmental factors / I. Casetta, E. Granieri // *Neurological Sciences*. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. S839-S842.
76. CD6 as a potential target for treating multiple sclerosis / Y. Li, N.G. Singer, J. Whitbred [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 114, № 10. – P. 2687-2692.
77. CD6 modulates thymocyte selection and peripheral T cell homeostasis / M. Orta-Mascaró, M. Consuegra-Fernández, E. Carreras [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 213, № 8. – P. 1387-1397.
78. CD40-Mediated NF- κ B Activation in B Cells Is Increased in Multiple Sclerosis and Modulated by Therapeutics / D. Chen, S. J. Ireland, G. Remington [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2016. – Vol. 197, № 11. – P. 4257-4265.
79. CD58; leucocyte function adhesion-3 (LFA-3) could be used as a differentiating marker between immune and non-immune thyroid disorders / El N. Menshawy, M. Eissa, H. M. Abdeen [et al.] // *Comparative Clinical Pathology*. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 721-727.
80. CD58/CD2 Is the Primary Costimulatory Pathway in Human CD28-CD8+ T Cells / J. Leitner, D. Herndler-Brandstetter, G. J. Zlabinger [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 195, № 2. – P. 477-487.
81. CD318 is a ligand for CD6 / G. Enyindah-Asonye, Y. Li, J. H. Ruth [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2017. – Vol. 114, № 33. – P. E6912-E6921.

82. Chen, X. CD8+CD28-T cells: not only age-related cells but a subset of regulatory T cells / X. Chen, Q. Liu, A.P. Xiang // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 734-736.
83. Clec16a is Critical for Autolysosome Function and Purkinje Cell Survival / V. Redmann, C.A. Lamb, S. Hwang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 23326.
84. Clinical and experimental evidence for targeting CD6 in immune-based disorders / M. Consuegra-Fernández, F. Lin, D. A. Fox [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2018. – Vol. 17, № 5. – P. 493-503.
85. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis / B. A. C. Cree, O. Khan, D. Bourdette [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63, № 11. – P. 2039-2045.
86. 'Clinically definite benign multiple sclerosis', an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30-year observational study / E. Leray, M. Coustans, E. Le Page [et al.] // *Mult Scler*. – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 458-65.
87. Cloning and characterisation of the Sry-related transcription factor gene Sox8 / G. E. Schepers, M. Bullejos, B. M. Hosking [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2000. – Vol. 28, № 6. – P. 1473-1480.
88. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, № 9648. – P. 1502-1517.
89. Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins / H. Kuusisto, J. Kaprio, E. Kinnunen [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2008. – Vol. 15, № 10. – P. 1106-1110.
90. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study / T. Hansen, A. Skytthe, E. Stenager [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2005. – Vol. 11, № 5. – P. 504-510.
91. Correlation between disease severity and in vitro cytokine production mediated by MSR-V (multiple sclerosis associated retroviral element) envelope protein in patients with multiple sclerosis / A. Rolland, E. Jouvin-Marche, M. Saresella [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2005. – Vol. 160, № 1-2. – P. 195-203.

92. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant / M. D. Steenwijk, J. J. Geurts, M. Daams [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139, № 1. – P. 115-126.
93. Couzin, J. Magnificent obsession / J. Couzin, // *Science*. – 2005. – Vol. 307, № 5716. – P. 1712-1715.
94. D'Cunha, M. A. CD6 gene polymorphism rs17824933 is associated with multiple sclerosis in Indian population / M. A. D'Cunha, L. Pandit, C. Malli // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 491-494.
95. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis / T. Kalincik, G. Cutter, T. Spelman [et al.] // *Brain*. – 2015. – Vol. 138, № Pt 11. – P. 3287-98.
96. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions / F. D. Lublin, S. C. Reingold, J. A. Cohen [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, № 3. – P. 278-86.
97. Del Giudice, M. M. Vitamin D: immunomodulatory aspects / M. M. Del Giudice, C. Indolfi, C. Strisciuglio // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2018. – Vol. 52. – P. S86-S88.
98. Dendrou, C. A. Immunopathology of multiple sclerosis / C. A. Dendrou, L. Fugger, M. A. Friese // *Nature Reviews Immunology*. – 2015. – Vol. 15, № 9. – P. 545-558.
99. Dense fine-mapping study identifies new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis / J. Z. Liu, M. A. Almarri, D. J. Gaffney [et al.] // *Nat Genet*. – 2012. – Vol. 44, № 10. – P. 1137-41.
100. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 162-173.
101. Dolei, A. The aliens inside us: HERV-W endogenous retroviruses and multiple sclerosis / A. Dolei // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 42-47.
102. Dolei, A. The multiple sclerosis-associated retrovirus and its HERV-W endogenous family: a biological interface between virology, genetics, and

- immunology in human physiology and disease / A. Dolei, H. Perron // *Journal of neurovirology*. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 4-13.
103. Ebers, G. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis / G. Ebers, A. Sadovnick, N. Risch // *Nature*. – 1995. – Vol. 377, № 6545. – P. 150-151.
104. Ebers, G. C. Genetic factors in multiple sclerosis / G. C. Ebers // *Neurologic clinics*. – 1983. – Vol. 1, № 3. – P. 645-654.
105. Ellinghaus, D. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci / D. Ellinghaus, L. Jostins, S. L. Spain // *Nat Genet*. – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 510-8.
106. Emmer, A. The retrovirus/superantigen hypothesis of multiple sclerosis / A. Emmer, M. S. Staeger, M. E. Kornhuber // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2014. – Vol. 34, № 8. – P. 1087-1096.
107. Endogenous retroviruses and multiple sclerosis—new pieces to the puzzle / K. K. Nissen, M. J. Laska, B. Hansen [et al.] // *BMC neurology*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 1-5.
108. Ensembl variation resources / S. E. Hunt, W. McLaren, L. Gil [et al.] // *Database*. – 2018. – Vol. 2018. - P. 1-12
109. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review / E. Waubant, R. Lucas, E. Mowry [et al.] // *Annals of clinical and translational neurology*. – 2019. – Vol. 6, № 9. – P. 1905-1922.
110. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / L. Belbasis, V. Bellou, E. Evangelou [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 263-73.
111. Excoffier, L. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows / L. Excoffier, H. Lischer // *Molecular Ecology Resources*. – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 564-567.
112. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study / E. Leray, S. Vukusic, M. Debouverie [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0132033.

113. Exploring the CLEC16A gene reveals a MS-associated variant with correlation to the relative expression of CLEC16A isoforms in thymus / I. Mero, M. Ban, Å. R. Lorentzen [et al.] // *Genes & Immunity*. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 191-198.
114. Extracellular isoforms of CD6 generated by alternative splicing regulate targeting of CD6 to the immunological synapse / M. A. A. Castro, M. I. Oliveira, R. J. Nunes [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 178, № 7. – P. 4351-4361.
115. Fine Mapping and Functional Analysis of the Multiple Sclerosis Risk Gene CD6 / B. Swaminathan, A. Cuapio, I. Alloza [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 4.
116. Fine mapping and functional studies of risk variants for type 1 diabetes at chromosome 16p13.13 / M. J. Tomlinson, A. Pitsillides, R. Pickin [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, № 12. – P. 4360-8.
117. Fox, D. A. The role of CD6 in autoimmune diseases / D.A. Fox // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2018. – Vol. 15, № 11. – P. 1001-1002.
118. Friese, M. A. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis / M. A. Friese, B. Schattling, L. Fugger // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 225-238.
119. Genç, K. Increased CD80(+) B cells in active multiple sclerosis and reversal by interferon beta-1b therapy / K. Genç, D. L. Dona, A. T. Reder // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol. 99, № 11. – P. 2664-2671.
120. Gene structure, promoter characterization, and basis for alternative mRNA splicing of the human CD58 gene / R. Wallich, C. Brenner, Y. Brand [et al.] // *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. – 1998. – Vol. 160, № 6. – P. 2862-2871.
121. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus / J. Bentham, D. L. Morris, D. S. C. Graham [et al.] // *Nat Genet*. – 2015. – Vol. 47, № 12. – P. 1457-1464.

122. Genetic burden of common variants in progressive and bout-onset multiple sclerosis / M. Sorosina, P. Brambilla, F. Clarelli [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 802-811.
123. Genetic overlap between autoimmune diseases and non-Hodgkin lymphoma subtypes / L. Din, M. Sheikh, N. Kosaraju [et al.] // *Genet Epidemiol*. – 2019. – Vol. 43, № 7. – P. 844-863.
124. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis / S. Sawcer, G. Hellenthal, M. Pirinen [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 476, № 7359. – P. 214-9.
125. Genetic susceptibility to multiple sclerosis: Brain structure and cognitive function in the general population / M. A. Ikram, M. W. Vernooij, G. V. Roshchupkin [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2016. – Vol. 23, № 13. – P. 1697-1706.
126. Genevar: a database and Java application for the analysis and visualization of SNP-gene associations in eQTL studies / T. P. Yang, C. Beazley, S. B. Montgomery [et al.] // *Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 26, № 19. – P. 2474-6.
127. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema / Å. Johansson, M. Rask-Andersen, T. Karlsson [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2019. – Vol. 28, № 23. – P. 4022-4041.
128. Genome-wide association analysis of autoantibody positivity in type 1 diabetes cases / V. Plagnol, J. M. Howson, D. J. Smyth [et al.] // *PLoS Genet*. – 2011. – Vol. 7, № 8. – P. e1002216.
129. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes / J. C. Barrett, D. G. Clayton, P. Concannon [et al.] // *Nat Genet*. – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 703-707.
130. Genome-wide association study as a method to analyze the genome architecture in polygenic diseases, with the example of multiple sclerosis / O. Favorova, V. Bashinskaya, O. Kulakova [et al.] // *Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 48, № 4. – P. 496-507.

131. Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20 / M. Bahlo, D. R. Booth, S. A. Broadley [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 7. – P. 824-828.
132. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls / P. R. Burton, D. G. Clayton, L. R. Cardon [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 447, № 7145. – P. 661-78.
133. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease / S. G. Ji, B. D. Juran, S. Mucha [et al.] // *Nat Genet.* – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 269-273.
134. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci / N. A. Patsopoulos, F. Esposito, J. Reischl [et al.] // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol. 70, № 6. – P. 897-912.
135. Genome-wide significant association with seven novel multiple sclerosis risk loci / C. M. Lill, F. Luessi, A. Alcina [et al.] // *Journal of Medical Genetics.* – 2015. – Vol. 52, № 12. – P. 848-855.
136. Genomic organization of the gene coding for the costimulatory human B-lymphocyte antigen B7-2 (CD86) / C. L. Jellis, S. S. Wang, P. Rennert [et al.] // *Immunogenetics.* – 1995. – Vol. 42, № 2. – P. 85-89.
137. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / V. L. Feigin, E. Nichols, T. Alam [et al.] // *The Lancet Neurology.* – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 459-480.
138. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study / E. Fisher, J. C. Lee, K. Nakamura [et al.] // *Ann Neurol.* – 2008. – Vol. 64, № 3. – P. 255-65.
139. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis / L. K. Fisniku, D. T. Chard, J. S. Jackson [et al.] // *Annals of Neurology.* – 2008. – Vol. 64, № 3. – P. 247-254.
140. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice / K. Berer, L. A. Gerdes, E. Cekanaviciute

[et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2017. – Vol. 114, № 40. – P. 10719-10724.

141. GWAS-identified multiple sclerosis risk loci involved in immune response: validation in Russians / V. V. Bashinskaya, O. G. Kulakova, I. S. Kiselev [et al.] // J Neuroimmunol. – 2015. – Vol. 282. – P. 85-91.

142. Harbo, H. F. Sex and gender issues in multiple sclerosis / H. F. Harbo, R. Gold, M. Tintoré // Therapeutic advances in neurological disorders. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 237-248.

143. Human beta-mannosidase deficiency: biochemical findings in plasma, fibroblasts, white cells and urine / A. Cooper, C. Hatton, M. Thornley, I. B. Sardharwalla // J Inherit Metab Dis. – 1988. – Vol. 11, № 1. – P. 17-29.

144. Human CD6 down-modulation following T-cell activation compromises lymphocyte survival and proliferative responses / E. Carrasco, P. Escoda-Ferran, N. Climent [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2017. – Vol. 8. - P.1-18.

145. Human β -Mannosidase cDNA Characterization and First Identification of a Mutation Associated with Human β -Mannosidosis / A. H. Alkhayat, S. A. Kraemer, J. R. Leipprandt [et al.] // Human Molecular Genetics. – 1998. – Vol. 7, № 1. – P. 75-83.

146. Identification of functionally relevant phosphorylatable serine clusters in the cytoplasmic region of the human CD6 lymphocyte surface receptor / L. Bonet, M. Farnós, M. Martínez-Florensa [et al.] // FEBS Letters. – 2013. – Vol. 587, № 14. – P. 2205-2213.

147. Identification of Immune-Relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk / A. Fischer, D. Ellinghaus, M. Nutsua [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – Vol. 192, № 6. – P. 727-36.

148. Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives / M. Filippi, P. Preziosa, D. Langdon [et al.] // Annals of Neurology. – 2020. – Vol. 88, № 3. – P. 438-452.

149. IFN- β treatment requires B cells for efficacy in neuroautoimmunity / R. D. Schubert, Y. Hu, G. Kumar [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 194, № 5. – P. 2110-2116.
150. ImmunoChip analyses identify a novel risk locus for primary biliary cirrhosis at 13q14, multiple independent associations at four established risk loci and epistasis between 1p31 and 7q32 risk variants / B. D. Juran, G. M. Hirschfield, P. Invernizzi [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2012. – Vol. 21, № 23. – P. 5209-21.
151. Immunologic profiles of multiple sclerosis treatments reveal shared early B cell alterations / J. Dooley, I. Pauwels, D. Franckaert [et al.] // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. e240.
152. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups / A. Langer-Gould, S. M. Brara, B. E. Beaber [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80, № 19. – P. 1734-9.
153. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial / B. A. C. Cree, J. L. Bennett, H. J. Kim [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394, № 10206. – P. 1352-1363.
154. Innis, M. A. PCR protocols, a guide to methods and applications, edited by Michael A. Innis, David H. Gelfand, John J. Sninsky, Thomas J. White / Innis, M. A. // *Biochemistry and Molecular biology*. – 1991. - Vol. 19, № 1. - P. 45-45.
155. Jakulin, A. Analyzing attribute dependencies / A. Jakulin, I. Bratko // *European conference on principles of data mining and knowledge discovery Springer, 2003*. – P. 229-240.
156. Jannot, A. $S < 5 \times 10^{-8}$ has emerged as a standard of statistical significance for genome-wide association studies / A. S. Jannot, G. Ehret, T. Perneger // *J Clin Epidemiol*. – 2015. – Vol. 68, № 4. – P. 460-5.
157. Johns Jr. M. B. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol / M. B. Johns Jr, J. E. Paulus-Thomas // *Analytical biochemistry*. – 1989. – Vol. 180, № 2. – P. 276-278.

158. Kamachi, Y. Sox proteins: regulators of cell fate specification and differentiation / Y. Kamachi, H. Kondoh // *Development*. – 2013. – Vol. 140, № 20. – P. 4129-4144.
159. Kis, B. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis / B. Kis, B. Rumberg, P. Berlit // *Journal of neurology*. – 2008. – Vol. 255, № 5. – P. 697-702.
160. Klineova, S. Clinical course of multiple sclerosis / S. Klineova, F. D. Lublin // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2018. – Vol. 8, № 9. – P. 1-11.
161. Koch-Henriksen, N. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology / N. Koch-Henriksen, P. S. Sørensen // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. 520-532.
162. König, I. R. Validation in genetic association studies / I. R. König // *Briefings in bioinformatics*. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 253-258.
163. Krieger, S. C. New Insights into Multiple Sclerosis Clinical Course from the Topographical Model and Functional Reserve / S. C. Krieger, J. Sumowski // *Neurologic Clinics*. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 13-25.
164. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis / S. Simpson, W. Wang, P. Otahal [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2019. – Vol. 90, № 11. – P. 1193-1200.
165. Lemus, H. N. Multiple sclerosis: mechanisms of disease and strategies for myelin and axonal repair / H. N. Lemus, A. E. Warrington, M. Rodriguez // *Neurologic clinics*. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 1-11.
166. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power / G. Kichaev, G. Bhatia, P. R. Loh [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 2019. – Vol. 104, № 1. – P. 65-75.
167. Long-range DNA looping and gene expression analyses identify DEXI as an autoimmune disease candidate gene / L. J. Davison, C. Wallace, J. D. Cooper [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 322-33.

168. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer / J. Zhao, P. Du, P. Cui [et al.] // *Oncogene*. – 2018. – Vol. 37, № 30. – P. 4094-4109.
169. Lvovs, D. A polygenic approach to the study of polygenic diseases / D. Lvovs, O. O. Favorova, A. V. Favorov // *Acta Naturae*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 59-71.
170. MANBA, CXCR5, SOX8, RPS6KB1 and ZBTB46 are genetic risk loci for multiple sclerosis / C. M. Lill, B. M. Schjeide, C. Graetz [et al.] // *Brain*. – 2013. – Vol. 136, № Pt 6. – P. 1778-82.
171. MAPK pathway and B cells overactivation in multiple sclerosis revealed by phosphoproteomics and genomic analysis / E. Kotelnikova, N. A. Kiani, D. Messinis [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – Vol. 116, № 19. – P. 9671.
172. Melcon, M. O. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? / M. O. Melcon, J. Correale, C. M. Melcon // *J Neurol Sci*. – 2014. – Vol. 344, № 1-2. – P. 171-81.
173. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci / P. L. De Jager, X. Jia, J. Wang [et al.] // *Nature genetics*. – 2009. – Vol. 41, № 7. – P. 776-782.
174. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies / N. Molnarfi, Schulze- U. Topphoff, M. S. Weber [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2013. – Vol. 210, № 13. – P. 2921-2937.
175. Michel, L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis / L. Michel // *Revue Neurologique*. – 2018. – Vol. 174, № 6. – P. 372-377.
176. Milo, R. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment / R. Milo, E. Kahana // *Autoimmun Rev*. – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. A387-94.
177. Mitogen-activated protein kinase pathway activation by the CD6 lymphocyte surface receptor / A. Ibanez, M. R. Sarrias, M. Farnos [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 177, № 2. – P. 1152-1159.

178. Mitochondrial uncoupler carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone induces vasorelaxation without involving KATP channel activation in smooth muscle cells of arteries / Y. Q. Zhang, X. Shen, X. L. Xiao [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2016. – Vol. 173, № 21. – P. 3145-3158.
179. Modeling disease risk through analysis of physical interactions between genetic variants within chromatin regulatory circuitry / O. Corradin, A. J. Cohen, J. M. Luppino [et al.] // *Nature genetics.* – 2016. – Vol. 48, № 11. – P. 1313.
180. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden / H. Westerlind, R. Ramanujam, D. Uvehag [et al.] // *Brain.* – 2014. – Vol. 137, № 3. – P. 770-778.
181. Modulation of CD6 function through interaction with Galectin-1 and -3 / C. Escoda-Ferran, E. Carrasco, M. Caballero-Baños [et al.] // *FEBS Letters.* – 2014. – Vol. 588, № 17. – P. 2805-2813.
182. Mohammed, E. M. Environmental Influencers, MicroRNA, and Multiple Sclerosis / E. M. Mohammed // *Journal of Central Nervous System Disease.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1179573519894955.
183. Molecular linkage of the mouse CD5 and CD6 genes / O. Lecomte, J. B. Bock, B. W. Birren [et al.] // *Immunogenetics.* – 1996. – Vol. 44, № 5. – P. 385-390.
184. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review / S. Eskandarieh, P. Heydarpour, A. Minagar [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2016. – Vol. 46, № 3. – P. 209-221.
185. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility / N. A. Patsopoulos, S. E. Baranzini, A. Santaniello [et al.] // *Science.* – 2019. – Vol. 365, № 6460. – P. 1417.
186. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update / N. Dargahi, M. Katsara, T. Tselios [et al.] // *Brain Sciences.* – 2017. – Vol.7, № 7. – P. 78.
187. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population / P. Dilokthornsakul, R. J. Valuck, K.V. Nair [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, № 11. – P. 1014-1021.

188. Multiple sclerosis risk variants alter expression of co-stimulatory genes in B cells / I. Smets, B. Fiddes, J. E. Garcia-Perez [et al.] // *Brain*. – 2018. – Vol. 141, № 3. – P. 786-796.
189. Munger, K. L. Childhood obesity is a risk factor for multiple sclerosis / K. L. Munger // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2013. – Vol. 19, № 13. – P. 1800.
190. Murray, T. J. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries / T. J. Murray // *J Neurol Sci*. – 2009. – Vol. 277 Suppl 1. – P. S3-8.
191. Nerrant, E. Ocular motor manifestations of multiple sclerosis / E. Nerrant, C. Tilikete // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. 332-340.
192. Niedziela, N. Epidemiology and clinical record of multiple sclerosis in selected countries: a systematic review / N. Niedziela, M. Adamczyk-Sowa, K. Pierzchala // *Int J Neurosci*. – 2014. – Vol. 124, № 5. – P. 322-30.
193. Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation / T. F. Andlauer, D. Buck, G. Antony [et al.] // *Sci Adv*. – 2016. – Vol. 2, № 6. – P. 1-12.
194. Nylander, A. Multiple sclerosis / A. Nylander, D. A. Hafler // *J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 1180-8.
195. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis / S. L. Hauser, A. Bar-Or, G. Comi [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, № 3. – P. 221-234.
196. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study / F. Guillemin, C. Baumann, J. Epstein [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2017. – Vol. 48, № 3-4. – P. 179-187.
197. Olsson, T. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis / T. Olsson, L. F. Barcellos, L. Alfredsson // *Nature Reviews Neurology*. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 25-36.
198. Organic solvents and MS susceptibility / A. K. Hedström, O. Hössjer, M. Katsoulis [et al.] // *Interaction with MS risk HLA genes*. – 2018. – Vol. 91, № 5. – P. e455-e462.

199. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk / M. Steri, V. Orrù, M. L. Idda [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, № 17. – P. 1615-1626.
200. P53-Dependent induction of PVT1 and miR-1204 / A. M. Barsotti, R. Beckerman, O. Laptenko [et al.] // *J Biol Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 4. – P. 2509-19.
201. P70 Ribosomal protein S6 kinase (Rps6kb1): an update / F. Bahrami-B, Ataie- P. Kachoie, M. H. Pourgholami, D. L. Morris // *Journal of clinical pathology.* – 2014. – Vol. 67, № 12. – P. 1019-1025.
202. Pattern recognition by CD6: A scavenger-like lymphocyte receptor / A. Sarukhan, M. Martínez-Florensa, C. Escoda-Ferran [et al.] // *Current Drug Targets.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 640-650.
203. Pediatric multiple sclerosis / E. A. Yeh, T. Chitnis, L. Krupp [et al.] // *Nat Rev Neurol.* – 2009. – Vol. 5, № 11. – P. 621-31.
204. Peters, A. L. CD40 and autoimmunity: the dark side of a great activator / A. L. Peters, L. L. Stunz, G. A. Bishop // *Semin Immunol.* – 2009. – Vol. 21, № 5. – P. 293-300.
205. Polliack, M. L. Late-onset multiple sclerosis / M. L. Polliack, Y. Barak, A. Achiron // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2001. – Vol. 49, № 2. – P. 168-171.
206. Polymorphisms of RPS6KB1 and CD86 associates with susceptibility to multiple sclerosis in Iranian population / R. Abdollah Zadeh, N. Jalilian, M. A. Sahraian [et al.] // *Neurological Research.* – 2017. – Vol. 39, № 3. – P. 217-222.
207. Possible Correlation between Cholinergic System Alterations and Neuro/Inflammation in Multiple Sclerosis / V. Gatta, G. Mengod, M. Reale [et al.] // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 153-168.
208. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges / C. M. Rice, D. Cottrell, A. Wilkins [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2013. – Vol. 84, № 10. – P. 1100-1106.

209. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis / A. Eshaghi, R.V. Marinescu, A. L. Young [et al.] // *Brain*. – 2018. – Vol. 141, № 6. – P. 1665-1677.
210. Protective C allele of the single-nucleotide polymorphism rs1335532 is associated with strong binding of Ascl2 transcription factor and elevated CD58 expression in B-cells / N. A. Mitkin, A. M. Muratova, K. V. Korneev [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. – 2018. – Vol. 1864, № 10. – P. 3211-3220.
211. Raichle, M. E. The Brain's Default Mode Network / M. E. Raichle // *Annual Review of Neuroscience*. – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 433-447.
212. Regulation of CD40 function by its isoforms generated through alternative splicing / M. Tone, Y. Tone, P. J. Fairchild [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – Vol. 98, № 4. – P. 1751.
213. Reiser, J. Effector, Memory, and Dysfunctional CD8(+) T Cell Fates in the Antitumor Immune Response / J. Reiser, A. Banerjee // *J Immunol Res*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8941260.
214. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study / D. A. Hafler, A. Compston, S. Sawcer [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 9. – P. 851-862.
215. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes / J. A. Todd, N. M. Walker, J. D. Cooper [et al.] // *Nat Genet*. – 2007. – Vol. 39, № 7. – P. 857-864.
216. Role of the long non-coding RNA PVT1 in the dysregulation of the ceRNA-ceRNA network in human breast cancer / F. Conte, G. Fiscon, M. Chiara [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2.
217. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis / R. E. Tarlinton, E. Martynova, A. A. Rizvanov [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 643.
218. Rosati, G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update / G. Rosati // *Neurological Sciences*. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 117-139.

219. Rosso, M. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review / M. Rosso, T. Chitnis // *JAMA neurology*. – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 245-253.
220. Sambrook, J. The condensed protocols from molecular cloning: a laboratory manual / J. Sambrook, D. W. Russell, – Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006. – 800 c. – ISBN: 0879697725.
221. Sawcer, S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects / S. Sawcer // *Brain*. – 2008. – Vol. 131, № 12. – P. 3118-3131.
222. Segal, B. M. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Forum 2017: Environmental factors, genetics, and epigenetics in MS susceptibility and clinical course / B. M. Segal, J. A. Cohen, J. Antel // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 4-5.
223. Shtivelman, E. The PVT gene frequently amplifies with MYC in tumor cells / E. Shtivelman, J. M. Bishop // *Molecular and Cellular Biology*. – 1989. – Vol. 9, № 3. – P. 1148.
224. Soluble CD86 is a costimulatory molecule for human T lymphocytes / P. Jeannin, G. Magistrelli, J. P. Aubry [et al.] // *Immunity*. – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 303-12.
225. Sox9 and Sox8 protect the adult testis from male-to-female genetic reprogramming and complete degeneration / F. J. Barrionuevo, A. Hurtado, G. J. Kim [et al.] // *Elife*. – 2016. – Vol. 5. – P. 1-23.
226. Stolt, C. C. SoxE function in vertebrate nervous system development / C. C. Stolt, M. Wegner // *Int J Biochem Cell Biol*. – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 437-40.
227. Strioga, M. CD8⁺ CD28⁻ and CD8⁺ CD57⁺ T cells and their role in health and disease / M. Strioga, V. Pasukoniene, D. Characiejus // *Immunology*. – 2011. – Vol. 134, № 1. – P. 17-32.
228. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets / D. Szklarczyk, A. L. Gable, D. Lyon [et al.] // *Nucleic Acids Res*. – 2019. – Vol. 47, № D1. – P. D607-d613.

229. Structure and chromosomal location of the human CD6 gene: detection of five human CD6 isoforms / M. A. Bowen, G. S. Whitney, M. Neubauer [et al.] // *J Immunol.* – 1997. – Vol. 158, № 3. – P. 1149-56.
230. Structures of CD6 and Its Ligand CD166 Give Insight into Their Interaction / P. E. Chappell, L. I. Garner, J. Yan [et al.] // *Structure.* – 2015. – Vol. 23, № 8. – P. 1426-1436.
231. Susceptibility variants in the CD58 gene locus point to a role of microRNA-548ac in the pathogenesis of multiple sclerosis / M. Hecker, B. Fitzner, J. Blaschke [et al.] // *Mutat Res Rev Mutat Res.* – 2015. – Vol. 763. – P. 161-7.
232. T cell activation regulates CD6 alternative splicing by transcription dynamics and SRSF1 / V. G. Da Glória, M. M. De Araújo, A. M. Santos [et al.] // *Journal of Immunology.* – 2014. – Vol. 193, № 1. – P. 391-399.
233. Targeting B Cells to Modify MS, NMOSD, and MOGAD / J. Graf, J. Mares, M. Barnett [et al.] // Part 1. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e918.
234. Targeting B cells to modify MS, NMOSD, and MOGAD / J. Graf, J. Mares, M. Barnett [et al.] // Part 2. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e919.
235. Targeting B7-1 in immunotherapy / R. Chen, A. Ganesan, I. Okoye [et al.] // *Med Res Rev.* – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 654-682.
236. Targeting of key pathogenic factors from gram-positive bacteria by the soluble ectodomain of the scavenger-like lymphocyte receptor CD6 / M. Martínez-Florensa, M. Consuegra-Fernández, V. G. Martínez [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 209, № 7. – P. 1077-1086.
237. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis / F. D. Lublin, T. Coetzee, J. A. Cohen [et al.] // A clarification. – 2020. – Vol. 94, № 24. – P. 1088-1092.
238. The aliens inside human DNA: HERV-W/MSRV/syncytin-1 endogenous retroviruses and neurodegeneration / A. Dolei, E. Uleri, G. Ibba [et al.] // *The Journal of Infection in Developing Countries.* – 2015. – Vol. 9, № 06. – P. 577-587.

239. The blockade of T-cell co-stimulation as a therapeutic stratagem for immunosuppression: Focus on belatacept / R. Snanoudj, C. Frangie, B. Derouere [et al.] // *Biologics*. – 2007. – Vol. 1, № 3. – P. 203-13.
240. The CD6 multiple sclerosis susceptibility allele is associated with alterations in CD4+ T cell proliferation / D. M. Kofler, C. A. Severson, N. Mousissian [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 187, № 6. – P. 3286-3291.
241. The CD40-CD40L Dyad in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis / S. Aarts, T. T. P. Seijkens, K. J. F. van Dorst [et al.] // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 8, № 1791. – P. 1791.
242. The diabetes susceptibility gene *Clec16a* regulates mitophagy / S. A. Soleimanpour, A. Gupta, M. Bakay [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 157, № 7. – P. 1577-90.
243. The expanding genetic overlap between multiple sclerosis and type I diabetes / D. R. Booth, R. N. Heard, G. J. Stewart [et al.] // *Genes & Immunity*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 11-14.
244. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service / M. T. Wallin, W. J. Culpepper, P. Coffman [et al.] // *Brain*. – 2012. – Vol. 135, № 6. – P. 1778-85.
245. The Identification of MicroRNAs in a Genomically Unstable Region of Human Chromosome 8q24 / K. Huppi, N. Volfovsky, T. Runfola [et al.] // *Molecular Cancer Research*. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 212.
246. The immunobiology of CD154-CD40-TRAF interactions in atherosclerosis / D. Engel, T. Seijkens, M. Poggi [et al.] // *Semin Immunol*. – 2009. – Vol. 21, № 5. – P. 308-12.
247. The lymphocyte glycoprotein CD6 contains a repeated domain structure characteristic of a new family of cell surface and secreted proteins / A. Aruffo, M. B. Melnick, P. S. Linsley, B. Seed // *J Exp Med*. – 1991. – Vol. 174, № 4. – P. 949-52.

248. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis / M. Koch, E. Kingwell, P. Rieckmann [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2010. – Vol. 81, № 9. – P. 1039-1043.
249. The role of the CD58 locus in multiple sclerosis / P. L. De Jager, C. Baecher-Allan, L. M. Maier [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2009. – Vol. 106, № 13. – P. 5264-9.
250. The Role of CD8⁺ T Cells and Their Local Interaction with CD4⁺ T Cells in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein_{35–55}-Induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / T. Leuenberger, M. Paterka, E. Reuter [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2013. – Vol. 191, № 10. – P. 4960-4968.
251. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4⁺ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets / R. Hohlfeld, K. Dornmair, E. Meinl [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 198-209.
252. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8⁺ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research / R. Hohlfeld, K. Dornmair, E. Meinl [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 317-331.
253. The SOX8 gene is located within 700 kb of the tip of chromosome 16p and is deleted in a patient with ATR-16 syndrome / D. Pfeifer, F. Poulat, E. Holinski-Feder [et al.] // *Genomics*. – 2000. – Vol. 63, № 1. – P. 108-116.
254. TRAF proteins in CD40 signaling / G. A. Bishop, C. R. Moore, P. Xie [et al.] *Advances in Experimental Medicine and Biology*. - 2007. – P. 131-151.
255. Trapp, B. D. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? / B. D. Trapp, K.-A. Nave // *Annual Review of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 247-269.
256. Trapp, B. D. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis / B. D. Trapp, P. K. Stys // *The Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 280-291.

257. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis / C. Willer, D. Dymont, N. Risch [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 100, № 22. – P. 12877-12882.
258. Validation of the CD6 and TNFRSF1A loci as risk factors for multiple sclerosis in Spain / B. Swaminathan, F. Matesanz, M. L. Cavanillas [et al.] // *J Neuroimmunol*. – 2010. – Vol. 223, № 1-2. – P. 100-3.
259. Van Nierop, G. P. Prevalence of human Herpesviridae in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and noninfectious neurological disease in the Netherlands / G. P. van Nierop, R. Q. Hintzen, G. M. Verjans // *Journal of NeuroVirology*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 412-418.
260. Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis / C. Scazzone, L. Agnello, G. Bivona [et al.] // *Biochemical genetics*. – 2020. – Vol. 59, № 1. – P. 1-30.
261. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis / K. L. Munger, S. Zhang, E. O'reilly [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, № 1. – P. 60-65.
262. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / S. Duan, Z. Lv, X. Fan [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2014. – Vol. 570. – P. 108-113.
263. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats / J. Feige, T. Moser, L. Bieler [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 783.
264. Voskuhl, R. R. The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression / R. R. Voskuhl // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 554-560.
265. Vuddamalay, Y. CD28⁻ and CD28^{low}CD8⁺ Regulatory T Cells: Of Mice and Men / Y. Vuddamalay, J. P. M. van Meerwijk // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 31.
266. Waterpipe smoking associated with multiple sclerosis: A population-based incident case–control study / I. Abdollahpour, S. Nedjat, M. A. Sahraian [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2016. – Vol. 23, № 10. – P. 1328-1335.

267. Whole-exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for psoriasis / X. Zuo, L. Sun, X. Yin [et al.] // *Nat Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 6793.
268. Wildner, P. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases / P. Wildner, M. Stasiołek, M. Matysiak // *Multiple sclerosis and related disorders.* – 2020. – Vol. 37. – P. 101452.
269. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / World Medical Association // *The Journal of the American College of Dentists.* – 2014. – Vol. 81, № 3. – P. 14.
270. Yuan, S. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study / S. Yuan, Y. Xiong, S. C. Larsson // *Journal of Neurology.* – 2021. – Vol. 268, № 1. – P. 114-124.
271. ZBTB46 is a shear-sensitive transcription factor inhibiting endothelial cell proliferation via gene expression regulation of cell cycle proteins / Y. Wang, H.-Y. Sun, S. Kumar [et al.] // *Laboratory Investigation.* – 2019. – Vol. 99, № 3. – P. 305-318.
272. Zinc finger transcription factor zDC is a negative regulator required to prevent activation of classical dendritic cells in the steady state / M. M. Meredith, K. Liu, A. O. Kamphorst [et al.] // *Journal of Experimental Medicine.* – 2012. – Vol. 209, № 9. – P. 1583-1593.