

Связь полиморфизмов генов цитокинов со скоростью прогрессирования рассеянного склероза

Врач Д.С. КОРОБКО^{1*}, Е.А. КУДРЯВЦЕВА^{3,4}, д.м.н., проф. Н.А. МАЛКОВА^{1,2}, к.б.н. М.Л. ФИЛИПЕНКО³

Association between polymorphisms of cytokine genes and the rate of multiple sclerosis progression

D.S. KOROBKO, E.A. KUDRYAVTSEVA, N.A. MALKOVA, M.L. FILIPENKO

¹Областной центр рассеянного склероза, Государственная новосибирская областная клиническая больница; ²кафедра клинической неврологии и алгологии факультета повышения квалификации Новосибирского государственного медицинского университета; ³группа фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; ⁴Новосибирский государственный университет

В развитии рассеянного склероза (РС) важную роль играет наследственная предрасположенность, реализуемая полигенной системой, ответственной за формирование иммунного ответа. Проведено генотипирование полиморфных вариантов генов *TNFA* (rs1800629), *TNFRSF1A* (rs4149584), *CD40* (rs6074022 и rs11086998) с использованием технологии TaqMan. Показано достоверное влияние генотипа на уровень инвалидизации по шкале EDSS и скорость прогрессирования РС. Выявлена связь генотипов GA и AA полиморфизма гена *TNFA* с более высокой среднегодовой частотой обострений РС. Генотипы CC полиморфизма rs6074022 (*CD40*) и CG полиморфизма rs11086998 (*CD40*) ассоциированы с более высоким уровнем инвалидизации. Генотип CC полиморфизма rs11086998 гена *CD40* сопряжен с более высокой скоростью прогрессирования РС. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы как потенциальные предикторы высокой скорости прогрессирования РС и позволят индивидуализировать лечение на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, молекулярная генетика, прогноз.

A genetic predisposition due to the polygenic system responsible for the formation of immune response plays a key role in the development of multiple sclerosis. We genotyped the following polymorphisms: *TNFA* (rs1800629), *TNFRSF1A* (rs4149584), *CD40* (rs6074022 and rs11086998) using TaqMan technology. The significant genotype effect on the disability index on EDSS and rate of MS progression was found. The association between GA and AA *TNFA* genotypes and higher average annual frequency of exacerbations was revealed. Genotypes CC (rs6074022) and GG (rs11086998) were associated with the higher disability level. Genotype CC (rs11086998) was associated with the higher rate of MS progression. The results may be used as potential predictors of high rate of MS progression and allow to tailor treatment on early stages of the disease.

Key words: multiple sclerosis, genetics, prediction.

В развитии рассеянного склероза (РС) большую роль играет наследственная предрасположенность, реализуемая полигенной системой, ответственной за формирование иммунного ответа [2, 6, 10, 29, 36, 38, 43]. Согласно современным генетическим представлениям, подверженность индивидов мультифакториальным заболеваниям определяется сочетанием вариантов генов, отдельные эффекты которых в отношении патологии могут быть невелики. Большое значение имеет определенный набор аллелей генов главного комплекса гистосовместимости, расположенного на 6-й хромосоме [16, 32, 48]. Наряду с системой *HLA* генетический контроль иммунного ответа определяют гены цитокинов — растворимых регуляторных факторов [2, 3, 26]. Недавно проведенные масштабные генетические исследования дали статистические и функциональные свиде-

тельства вовлечения также и иных, чем *HLA*, генов в патогенез заболевания [29]. Участие цитокинов разнонаправленного действия в патогенезе РС многократно показано в экспериментальных исследованиях. При этом обсуждается роль полиморфизма генов цитокинов в развитии различных типов заболевания, скорости прогрессирования, интенсивности воспалительной реакции и других важных клинико-патогенетических характеристик РС [4, 44].

Наиболее распространенным приемом анализа генов-кандидатов является исследование их ассоциаций с клиническими фенотипами заболеваний. В качестве генов подверженности РС преимущественно рассматриваются гены, так или иначе вовлеченные в иммунный ответ, гены миелина, некоторых гормонов, а также ряд генов, определяющих

дегенеративные изменения (например, гены, управляющие процессом апоптоза) и ремиелинизацию [1–3, 9, 10].

В ходе исследований идентифицировано несколько регионов, возможно, связанных с восприимчивостью к РС [22–24, 27]. Было обнаружено 17 однонуклеотидных полиморфизмов (*англ.* single nucleotide polymorphism, SNP) в 13 разных генах, не относящихся к HLA-кластеру, показывающих значительную ассоциацию (от $p=10^{-3}$ до $p=10^{-81}$) с развитием у пациента РС [29].

SNP — вариация последовательности ДНК, при которой геномы или участки генетического кода двух особей одного вида или двух хромосом одной особи отличаются на один нуклеотид [29].

Недавно было сообщено, что рецептор TNF α (TNFR II) играет существенную роль в развитии и прогрессировании экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), модели РС у животных [25]. Ген *TNF α* представлен одной копией на 6-й хромосоме человека [39]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что аллель А полиморфного локуса в положении G-308A гена *TNF α* ассоциирован с более высокой генной транскрипцией *TNF* [18, 20]. Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) считается классическим провоспалительным цитокином, но недавно было показано, что этот цитокин обладает существенным противовоспалительным и нейропротективным эффектом при демиелинизирующих болезнях [21]. На сегодняшний день накоплен очень большой опыт изучения полиморфизма гена *TNF α* [1, 5, 12, 13, 15, 28]. Так, еще в Российских исследованиях 1995–1997 гг. было выявлено, что аллели *TNF α 1* и *TNF α 9* встречались достоверно чаще в группе больных РС [5, 6, 12]. В другой работе не обнаружено достоверной разницы в распределении аллелей *TNF α* (–308) у больных и в контрольной группе [1]. В одном из последних исследований [9] показано, что аллель *TNF α* (–308A) чаще передается больным детям от здоровых гетерозиготных родителей. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют об участии гена *TNF α* в развитии предрасположенности к РС у русских.

CD40 — поверхностный рецептор, член семейства рецепторов TNF (TNFRS5), экспрессирующийся на В-лимфоцитах, дендритных клетках, активированных моноцитах, эндотелиальных клетках. Лиганд для CD40, CD40L экспрессируется на активированных Т-клетках. CD40L/CD40-сигнальная система играет важную роль в регулировании Т-клеточной активации антиген-презентирующими клетками, развитии Т-зависимых ответов на чужеродные антигены и болезнетворные микроорганизмы. Прайминг Т-клеток и активация В-лимфоцитов может наблюдаться и в отсутствие CD40/CD40L-костимулирующих сигналов, но многие иммунные функции нарушаются без этого взаимодействия, что

подчеркивает его важность для адекватного иммунного ответа. Таким образом, рецептор CD40 играет ключевую роль и является одним из компонентов патогенеза многочисленных аутоиммунных заболеваний, включая РС [19, 40]. Функциональная блокада CD40 мышинными антителами эффективно предотвращает клиническую манифестацию модели РС у животных [17, 30].

Цель исследования — изучение роли полиморфизмов системы генов цитокинов в патогенезе РС.

Задачами исследования были изучение полиморфизма генов цитокинов на примере генов *TNF α* (rs1800629), *TNFRSF1A* (rs4149584), *CD40* (rs6074022 и rs11086998); связи отдельных генотипов со скоростью прогрессирования РС и клиническими характеристиками заболевания; оценка прогностического значения выявленных ассоциаций для больных РС.

Материал и методы

В исследование были включены 119 пациентов с достоверным РС по критериям McDonald [41], наблюдавшихся в Новосибирском областном центре РС, русских по национальности (табл. 1). Перед включением в исследование у всех пациентов было получено информированное согласие.

В выборке преобладали женщины в соотношении 1,83:1 (77 женщин и 42 мужчины). Медиана возраста составила 32 года, средняя длительность заболевания — $8,98 \pm 8,7$ года. У большинства больных (78%) этой группы был диагностирован ремиттирующий характер течения РС (PPC). Вторично-прогрессирующее течение (ВППС) наблюдалось у 17% пациентов, а ремиттирующе-прогредиентное (РППС) — у 2,5%. У 2,5% пациентов, включенных в исследуемую группу, заболевание находилось на стадии клинически изолированного синдрома (КИС).

Для объективизации клинической картины заболевания использовались оценка функциональных систем (FS) по Куртцке и расширенная шкала инвалидизации по Куртцке (EDSS). Средний показатель EDSS у больных РС был $2,5 \pm 1,04$ балла (min 1, max 6,5), что говорит о преобладании пациентов с легкой и умеренной степенью инвалидизации. Сумма неврологического дефицита по FS как показатель глубины поражения структур нервной системы составила $5,6 \pm 3,03$ балла (min 1, max 17). Оценивали скорость прогрессирования путем соотношения степени тяжести в баллах шкалы EDSS к длительности заболевания в годах [8, 46]. Средняя скорость прогрессирования составила $0,72 \pm 0,62$ (min 0,05, max 7) балла в год, при этом у 36 (34%) пациентов скорость прогрессирования была менее 0,25 балла в год, у 46 (43%) больных — от 0,25 до 0,75, и у 25 (23%) — выше 0,75 балла в год. Длительность первой ремиссии в среднем составила $3,8 \pm 3,4$ (min 0,08, max 24) года.

Таблица 1. Характеристики больных РС и группы контроля

Показатель	Группа РС	Контрольная группа
Общее число пациентов	119	437
Возраст, годы	32,1±10,9	33,3±10,8
Мужчины:женщины	1:1,77	1:1,73
Возраст больных в период дебюта РС	24,75±7,55	—
EDSS, баллы	2,5±1,04	—
Длительность заболевания, годы	8,98±8,7	—
Длительность первой ремиссии, годы	3,8±3,4	—
КИС/РПРС/ВПРС/РРС	3/3/20/93	—
Скорость прогрессирования заболевания, баллы в год	0,72±0,62	—
Наличие родственников с РС, число больных (%)	10 (8,4%)	—

Примечание. Сравнение больных РС и группы контроля по возрасту выполняли методом Манна—Уитни.

В контрольную группу были включены 437 здоровых, проживающих в Новосибирске (160 мужчин и 277 женщин), без воспалительных заболеваний ЦНС. Их средний возраст был 33,3±10,8 года. Группа контроля соответствовала по половому и национальному составу группе больных РС.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины (дир. — акад. РАН В.В. Власов) Сибирского отделения РАН. Исследовано 4 полиморфизма: rs1800629 (*TNF-α*), rs4149584 (*TNFRSF1A*), rs6074022 и rs11086998 (*CD40*). Все изученные варианты содержат однонуклеотидные замены (SNP). Интерес именно к этим генам неслучаен, поскольку во многих исследованиях познана роль кодируемых ими белков в патогенезе РС.

ДНК выделяли из 3—5 мл венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом [33]. Генотипирование проводилось с использованием технологии TaqMan. Амплификация осуществлялась с помощью амплификатора iCycler iQ5 («Bio-Rad», США).

Статистический анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере с использованием статистических программ Statistica for Windows, v.8.0 («StatSoft, Inc.») и языка программирования R (version 2.11.0). Различия в возрасте пациентов анализировали с помощью U-критерия Манна—Уитни. В качестве нулевой гипотезы принималась гипотеза об отсутствии различий в группах. Для выявления ассоциации возраста начала, длительности заболевания, EDSS и средней скорости прогрессирования с генотипом использовали линейный регрессионный анализ (функция *glm* языка программирования R). Для выявления ассоциации генотипа с развитием заболевания использовали логистический регрессионный анализ (функция *glm* языка программирования R). Тесты на со-

блюдение равновесия Харди—Вайнберга проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия) [31]. Для всех видов статистического анализа различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Течение РС очень индивидуально — нет двух больных с одинаковыми клиническими проявлениями патологического процесса. В соответствии с международной классификацией выделяют 4 основных типа течения РС [35].

В 85—90% случаев РС на начальных стадиях наблюдается волнообразное (ремиттирующее) течение с чередованием обострений и ремиссий. В большинстве случаев после определенного периода времени, индивидуального для каждого больного, ремиттирующее течение РС переходит во вторично-прогрессирующее [7] с постепенным углублением неврологического дефицита, сокращением периодов клинической стабилизации, инвалидизацией пациентов. Выделяют ВПРС с обострениями (когда на фоне прогрессирующего ухудшения отмечается резкое нарастание симптомов) и без них. Без проведения специфического лечения вторично-прогрессирование развивается через 10 лет у 50% пациентов с РРС [42, 47], а через 25—30 лет — у 90% больных.

У 10—15% больных имеется изначально первично-прогрессирующее течение РС, которое характеризуется постепенным, иногда с временной стабилизацией, нарастанием функциональных нарушений без явных обострений. Такое течение болезни наблюдается чаще у мужчин старшего возраста. В клинике превалирует спинальная симптоматика. Прогноз в целом хуже.

Интересным, на наш взгляд, представляется обсуждение таких крайних вариантов РС, как доброкачественный (медленно прогрессирующий) и зло-

качественный РС (быстро прогрессирующий), так как нет единства определений критериев и терминологии данных понятий. В настоящее время все чаще стали выявляться варианты РС с минимальными неврологическими симптомами при длительности заболевания более 10 лет. Нам ближе всего критерии, которые под доброкачественным («благоприятным») РС определяют такое течение, при котором через 10 лет EDSS не превышает 3 баллов [7, 8, 11, 14].

К злокачественному РС следует относить варианты с быстрым нарастанием инвалидизации и фармакорезистентностью, формы, при которых менее чем за 3—5 лет тяжесть течения заболевания достигает 5—6 баллов по EDSS [8, 14]. Также выделяют следующие прогностические факторы, характеризующие злокачественность течения РС: увеличение балла по шкале EDSS не менее чем на 1 балл в течение 6 мес; стойкость и необратимость неврологической симптоматики и инвалидизации; неэффективность применения глюкокортикостероидов; неэффективность или незначительная эффективность применения иммуномодулирующей терапии. При оценке прогноза заболевания учитываются характер симптомов дебюта заболевания, количество вовлеченных функциональных систем, возраст больного на момент начала болезни, продолжительность и глужина первой ремиссии РС [7, 14, 34, 45].

Клиническими прогностическими критериями благоприятного типа течения РС достоверно являются развитие в дебюте нарушений функций опти-

ческого нерва и расстройств чувствительности, длительная первая ремиссия, женский пол [14, 37]. При расстройстве мозжечковых функций и, еще более вероятно, при полисимптомном начале РС с первой ремиссией меньше 1 года высокостепенно увеличивается риск развития злокачественного варианта заболевания. Начало заболевания в позднем возрасте является неблагоприятным прогностическим критерием вследствие достоверно более быстрого прогрессирования заболевания и перехода к вторично-прогредиентному течению РС [11, 14].

Патогенетические механизмы разных вариантов течения РС не ясны. Существует мнение о возможном различии патогенеза развития воспалительных изменений в ткани мозга при ремиттирующем, первично- и вторично-прогрессирующем течении РС. Уточнение этого вопроса окажет существенное влияние на выбор адекватной терапии для каждой стадии болезни.

В табл. 2 охарактеризован материал настоящего исследования — представлено распределение пациентов с РС и контрольной группы по генотипам. Распределение генотипов rs1800629, rs4149584, rs6074022 и rs11086998 соответствовало распределению Харди—Вайнберга в группах больных РС и контроля (HWE $p > 0,05$).

Методом логистической регрессии оценивали различия в частотах встречаемости генотипов между группой пациентов с РС и контрольной группой. Анализ проводили для четырех моделей наследования признака: аддитивной, доминантной, рецессив-

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов. Соответствие распределению Харди—Вайнберга

Ген (SNP)	Хромосома	Группа	Генотип			Всего	HWE p-value*
			Число пациентов (частота, %)				
<i>TNFA</i> rs1800629	6	РС	GG 93 (78,15)	GA 23 (19,33)	AA 3 (2,52)	119	0,38
		Контроль	323 (74,25)	109 (25,06)	5 (1,15)	435	0,31
<i>CD40</i> rs6074022	20	РС	TT 61 (54,95)	TC 44 (39,64)	CC 6 (5,41)	111	0,80
		Контроль	246 (57,48)	157 (36,68)	25 (5,84)	428	1,00
<i>CD40</i> rs11086998	20	РС	CC 113 (94,96)	CG 5 (4,20)	GG 1 (0,84)	119	0,09
		Контроль	424 (97,03)	13 (2,97)	0 (0,00)	437	1,00
<i>TNFRSF1A</i> rs4149584	1	РС	GG 95 (95,96)	GA 4 (4,04)	AA 0 (0,00)	99	1,00
		Контроль	420 (96,11)	16 (3,66)	1 (0,23)	437	0,16

Примечание. p-value — уровень статистической значимости соответствия частот генотипов закону распределения Харди—Вайнберга; HWE — Hardy—Weinberg equilibrium (равновесие Харди—Вайнберга).

Таблица 3. Сравнение отношения шансов (OR) для четырех моделей наследования признака исследованных полиморфных локусов

Ген (SNP) и локализация	Генотип	Больные РС	Контрольная группа	Кодоминантная OR (95% ДИ) GGvs.GA, AA	Доминантная OR (95% ДИ) GGvs.GA+AA	Рецессивная OR (95% ДИ) GG+GAvs.AA	Аддитивная OR (95% ДИ) GGvs.GAvs.AA
<i>TNFA</i> (rs1800629) 6-я хромосома	GG	93	323		0,79 (0,49—1,29)	2,24 (0,53—9,50)	0,88 (0,57—1,36)
	GA	23	109	0,73 (0,44—1,22)			
	AA	3	5	2,09 (0,49—8,89)			
	Аллель G	0,88	0,86				
	Аллель A	0,12	0,14				
	p-value			GA: 0,23 AA: 0,32	0,35	0,28	0,57
<i>CD40</i> (rs6074022) 20-я хромосома	TT	61	246	TT vs. TC, CC	0,11 (0,73—1,69)	TT+TC vs. CC	1,06 (0,75—1,49)
	TC	44	157	1,13 (0,73—1,75)		0,96 (0,61—1,52)	
	CC	6	25	0,97 (0,38—2,47)			
	Аллель T	0,75	0,76				
	Аллель C	0,25	0,24				
	p-value			TC: 0,58 CC: 0,95	0,63	0,87	0,74
<i>CD40</i> (rs11086998) 20-я хромосома	CC	113	424	CC vs. CG, GG	1,72 (0,63—4,65)	CC+CG vs. GG	1,89 (0,77—4,65)
	CG	5	13	1,43 (0,50—4,11)		Неприменимо	
	GG	1	0	Неприменимо			
	Аллель C	0,97	0,99				
	Аллель G	0,03	0,01				
	p-value			CG: 0,51 GG: 0,98	0,29	Неприменимо	0,17
<i>TNFRSF1A</i> (rs4149584) 1-я хромосома	GG	95	420	GGvs.GA, AA	1,03 (0,34—3,14)	GG+GAvs.AA	0,98 (0,34—2,80)
	GA	4	16	1,10 (0,36—3,36)		Неприменимо	
	AA	0	1	Неприменимо			
	Аллель G	0,98	0,98				
	Аллель A	0,02	0,02				
	p-value			GA: 0,87 AA: Неприменимо	0,96	Неприменимо	0,96

Примечание: *p* — достигнутый уровень значимости; OR — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

ной и кодоминантной. Статистически значимых различий в частотах встречаемости генотипов у больных РС и контрольной группы не выявлено (табл. 3).

На следующем этапе работы нами была принята попытка исследования влияния генотипа на такие характеристики течения заболевания, как возраст дебюта, длительность первой ремиссии и заболевания, частота обострений, оценка EDSS и средняя скорость прогрессирования РС. Для выбора модели, согласно которой наследуется признак, мы использовали критерий Акаике (Akaike's information criterion, AIC), который является критерием выбора из класса параметризованных регрессионных моделей. Чем ниже значение AIC, тем лучше модель. Проведен линейный регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 4. Рассчитывались значения отношения шансов (OR) и 95% дове-

рительный интервал (95% ДИ), в таблице приведены *p*-value для кодоминантной модели анализа. Для характеристик, где получены значимые отличия, данные приведены для модели, которая наилучшим образом описывает полученные результаты. Выбор модели определяли согласно критерию Акаике.

Методом линейного регрессионного анализа достоверно показано влияние полиморфизма гена *TNFA* (rs1800629) на среднегодовое количество обострений РС (OR 6,07, 95% ДИ 1,19—30,9, *p*=0,032). Признак наследуется согласно аддитивной модели. Таким образом, у гетерозигот (GA) и гомозигот AA по полиморфизму гена *TNFA* (G/A) отмечается более высокая клиническая активность заболевания по сравнению с гомозиготами GG.

Выявлена ассоциация полиморфизма rs6074022 гена *CD40* (согласно рецессивной модели) и полиморфизма rs11086998 гена *CD40* (согласно аддитив-

Таблица 4. Анализ связи генотипов с количественными характеристиками течения РС

Характеристика	OR (95% ДИ), p-value			
	<i>TNFα</i> (rs1800629)	<i>CD40</i> (rs6074022)	<i>CD40</i> (rs11086998)	<i>TNFRSF1A</i> (rs4149584)
Длительность заболевания	GA: 0,82	TC: 0,64	CG: 0,92	GA: 0,89
	AA: 0,61	CC: 0,69	GG: 0,06	AA: неприменимо
Возраст начала	GA: 0,08	TC: 0,71	CG: 0,40	GA: 0,64
	AA: 0,60	CC: 0,59	GG: 0,08	AA: неприменимо
Длительность первой ремиссии	GA: 0,68	TC: 0,95	CG: 0,38	GA: 0,39
	AA: 0,30	CC: 0,44	GG: 0,33	AA: неприменимо
EDSS	GA: 0,29	1,92 (1,05—3,52)	3,77 (1,39—10,24)	GA: 0,87
	AA: 0,97	<i>p</i> =0,036* (рецессивная)	<i>p</i> =0,010* (аддитивная)	AA: неприменимо
Количество обострений в год	6,07 (1,19—30,90)	TC: 0,73	CG: 0,44	GA: 0,92
	<i>p</i> =0,032* (аддитивная)	CC: 0,45	GG: 0,09	AA: неприменимо
Скорость прогрессирования	GA: 0,61	TC: 0,26	9,19 (3,06—27,53)	GA: 0,66
	AA: 0,65	CC: 0,54	<i>p</i> =0,00013* (доминантная)	AA: неприменимо

ной модели) с уровнем инвалидизации по шкале EDSS (OR 1,92, 95% ДИ 1,05—3,52, *p*=0,036 и OR 3,77, 95% ДИ 1,39—10,24, *p*=0,010 соответственно). Иными словами, у носителей генотипа CC полиморфизма rs 6074022 (*CD40*) и генотипа CG полиморфизма rs11086998 (*CD40*) наблюдается достоверно более высокий уровень инвалидизации по шкале EDSS согласно результатам линейного регрессионного анализа.

При анализе связи полиморфизма генов цитокинов со скоростью прогрессирования выявлена значимая ассоциация только для полиморфизма rs11086998 гена *CD40* (доминантная модель наследования). Т.е. у пациентов с генотипом CC и CT полиморфизма rs11086998 гена *CD40* отмечается более высокая скорость прогрессирования РС (OR 9,19, 95% ДИ 3,06—27,53, *p*=0,00013).

Никаких достоверных ассоциаций полиморфизма гена *TNFRSF1A* с клиническими характеристиками заболевания выявлено не было, возможно, из-за малого размера выборки и отсутствия возможности применить соответствующие статистические методы.

В нашей работе не выявлено влияния генотипов rs1800629, rs4149584, rs6074022 и rs11086998 на риск развития РС. Мы предположили, что изучаемые полиморфные локусы могут быть связаны с клиническими характеристиками заболевания. После проведенного статистического анализа выявлены значимые ассоциации по 3 полиморфизмам. Отмечает-

ся связь генотипов GA и AA полиморфизма гена *TNFα* с более высокой среднегодовой частотой обострений РС. Генотипы CC полиморфизма rs6074022 (*CD40*) и CG полиморфизма rs11086998 (*CD40*) ассоциируются с более высоким уровнем инвалидизации. А генотип CC полиморфизма rs11086998 гена *CD40* сопряжен с более высокой скоростью прогрессирования РС. С возрастом манифестации и длительностью заболевания до вступления пациента в исследование значимых ассоциаций не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что имеется достоверное влияние генотипа на уровень инвалидизации и скорость прогрессирования РС. Подтверждена связь клинической активности заболевания, определяемой как среднегодовая частота обострений, с наследственным фактором на примере полиморфизма генов цитокинов, которые вовлечены в иммунный ответ. Выявленные полиморфные варианты изученных генов ассоциированы с неблагоприятными факторами прогноза. Эти вариации в генах могут рассматриваться как потенциальные предикторы более высокой среднегодовой частоты обострений, уровня инвалидизации и скорости прогрессирования РС и позволят индивидуализировать лечение на ранних стадиях заболевания.

Работа поддержана интеграционным проектом №17 «Геномные основы подверженности частым заболеваниям человека и проблема генетического тестирования».

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеевков А.Д., Судомоина М.В., Бойко А.Н., Демина Т.Л. и др. Анализ двух участков биаллельного полиморфизма в локусе фактора некроза опухолей у больных рассеянным склерозом в русской популяции: связь с ПДРФ NcoI в первом интроне гена лимфотоксина-α. Молекулярная биология 1999; 33: 190—196.
2. Андриевский Т.А., Спиринов Н.Н., Качуро Д.В. и др. Генетика рассеянного склероза. В кн.: Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М 2004; 43—59.
3. Бабенко С.А. Роль аллельных вариантов генов иммунного ответа в развитии рассеянного склероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск 2008.
4. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М 2001; 5—42.
5. Гусев Е.И., Судомоина М.А., Бойко А.Н., Турецкая Р.Л. и др. Факторы генетической предрасположенности к рассеянному склерозу (по данным генотипирования больных русской этнической группы). Журн неврол и психиатр 1997; 97: 5: 39—46.

6. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Демина Т.Л., Судомоина М.А. и др. Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции. II. Сочетание экзогенных и наследственных факторов. Журн неврол и психиатр 1999; 6: 47—52.
7. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Сибуянова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе. В кн.: Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М 2004; 158—190.
8. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск 2006; 197.
9. Макарычева О.Ю., Царева Е.Ю., Судомина М.А., Кулакова О.Г. и др. Анализ сцепления и ассоциации аллелей генов провоспалительных цитокинов IL-6, IFNG и TNF α с рассеянным склерозом с помощью теста неравновесной передачи аллелей (ТДТ). Молекулярная биология 2010; 44: 5: 824—830.
10. Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы. Под ред. А.Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда. Ст-Петербург 2001; 51—58, 111—126.
11. Сибуянова В.А. Атипичные формы рассеянного склероза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007.
12. Судомоина М.А., Бойко А.Н., Турецкая Р.Л., Гусев Е.И. и др. Генетический полиморфизм локуса генома человека, содержащего гены факторов некроза опухоли: новые маркеры восприимчивости к рассеянному склерозу. Доклады Акад. наук 1995; 343: 1: 119—123.
13. Судомоина М.А., Бойко А.Н., Спуркланд А., Бикмеева А.М. и др. Полиморфизм микросателлитных повторов в локусе фактора некроза опухоли при рассеянном склерозе у русских, татар и норвежцев. Тезисы. Нейроиммунология 2003; 2: 142.
14. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М: МЕДпресс-информ 2010; 272.
15. Alekseenkov A.D., Sudomoina M.V., Boiko A.N., Deomina T.L. et al. Genetic polymorphisms of the human tumor necrosis factor (TNF- α) first intron region in multiple sclerosis (MS) in the Russian ethnic group. Europ J Neurology 1998; 5: Suppl 3: 124—125.
16. Barcellos L.F., Oksenberg J.R., Begovich A.B. et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. Am J Hum Genet 2003; 72: 710—716.
17. Boon L., Brok H.P., Bauer J., Ortiz-Buijse A., Schellekens M.M. et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) using a chimeric antagonist monoclonal antibody against human CD40 is associated with altered B cell responses. J Immunol 2001; 167: 2942—2949. [PubMed].
18. Braun N., Michel U., Ernst B.P. et al. Gene polymorphism at position-308 of the tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) in multiple sclerosis and its influence on the regulation of TNF-alpha production. Neurosci Lett 1996; 6: 215: 2: 75—78.
19. Buck D., Kroner A., Rieckmann P., Mäurer M., Wiendl H. Analysis of the C/T(-1) single nucleotide polymorphism in the CD40 gene in multiple sclerosis. Tissue Antigens 2006; 68: 4: 335—338.
20. Cuenca J., Pérez C.A., Aguirre A.J. et al. Genetic polymorphism at position-308 in the promoter region of the tumor necrosis factor (TNF): implications of its allelic distribution on susceptibility or resistance to diseases in the Chilean population. Biol Res 2001; 34: 3—4: 237—241.
21. Drulović J., Popadić D., Mesaros S., Dujmović I. et al. Decreased frequency of the tumor necrosis factor alpha -308 allele in Serbian patients with multiple sclerosis. Eur Neurol 2003; 50: 1: 25—29.
22. Ebers G.C., Sadovnick A.D., Risch N.J. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. Nature 1995; 377: 150—151.
23. Ebers G.C., Kukay K., Bulman D.E. et al. A full genome search in multiple sclerosis. Nat Genet 1996; 13: 4: 472—476.
24. Ebers G.C. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 1996; 9: 3: 155—158.
25. Ehling R., Gassner Ch., Lutterotti A., Strasser-Fuchs S. et al. Genetic variants in the tumor necrosis factor receptor II gene in patients with multiple sclerosis. Tissue Antigens 2004; 63: 1: 28—33.
26. Favorova O.O., Favorov A.V., Boiko A.N. et al. Three allele combinations associated with multiple sclerosis. BMC Med Genet 2006; 26: 7: 63.
27. Forte G.I., Ragonese P., Salemi G., Scola L. et al. Search for genetic factors associated with susceptibility to multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 2006; 1067: 264—269.
28. Gusev E.I., Sudomoina M.A., Boiko A.N., Deomina T.L. et al. TNF gene polymorphisms: association with multiple sclerosis susceptibility and severity. In: Frontiers in Multiple Sclerosis: Clinical research and therapy. Chapter 5. Eds: O. Abramsky and J. Ovadia. Martin Dunitz Publishers, London 1997; 35—41.
29. Hafler D.A., Compston A., Sawcer S. et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med 2007; 357: 851—862.
30. Hart B.A., Hintzen R.Q., Laman J.D. Preclinical assessment of therapeutic antibodies against human CD40 and human interleukin-12/23p40 in a non-human primate model of multiple sclerosis. Neurodegener Dis 2008; 5: 38—52.
31. <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>
32. Jersild C., Svejgaard A., Fog T. HLA antigens and multiple sclerosis. Lancet 1972; 1: 1240—1241.
33. Johns M.B.Jr., Paulus-Thomas J.E. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol. Anal Biochem 1989; 1: 180: 2: 276—278.
34. Langer-Gould A., Popat R.A., Huang S.M. et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Arch Neurol 2006; 63: 12: 1686—1691.
35. Lublin F.D., Reingold S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996; 46: 4: 907—911.
36. McElroy J.P., Oksenberg J.R. Multiple sclerosis genetics. Curr Top Microbiol Immunol 2008.
37. Myhr K.M., Riise T., Vedeler C. et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. Mult Scler 2001; 7: 1: 59—65.
38. Myhr K.M., Harbo H.F. Multiple sclerosis — a disease with complex genetics. Tidsskr Nor Laegeforen 2003; 9: 123: 19: 2723—2726.
39. Nedwin G.E., Naylor S.L., Sakaguchi A.Y. et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. Nucleic Acids Res 1985; 11: 13: 17: 6361—6373.
40. Peters A.L., Stunz L.L., Bishop G.A. CD40 and autoimmunity: The dark side of a great activator. Semin Immunol 2009; 10: 10.
41. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2005; 58: 6: 840—846.
42. Runmarker B., Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. Brain 1993; 116: Pt 1: 117—134.
43. Sadovnick A.D., Ebers G.C., Dymont D.A., Risch N.J. and the Canadian Collaborative Study Group. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. Lancet 1996; 347: 1728.
44. Smestad C., Brynedal B., Jonasdottir G. et al. The impact of HLA-A and -DRB1 on age at onset, disease course and severity in Scandinavian multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2007; 14: 835—840.
45. Sumelähti M.L., Tienari P.J., Hakama M. et al. Multiple sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive disease courses. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1: 25—28.
46. Verjans E., Theys P., Delmotte P. et al. Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I. J Neurol 1983; 229: 3: 155—165.
47. Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 1989; 112: Pt 6: 1419—1428.
48. Yeo T.W., De Jager P.L., Gregory S.G. et al. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. Ann Neurol 2007; 61: 228—236.