

## ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАССЕЯННОМУ СКЛЕРОЗУ И ОСОБЕННОСТЕЙ ЕГО ТЕЧЕНИЯ В РУССКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ

Елена Владимировна ХАНОХ<sup>1</sup>, Алексей Сергеевич РОЖДЕСТВЕНСКИЙ<sup>1</sup>,  
Екатерина Алексеевна КУДРЯВЦЕВА<sup>2</sup>, Анастасия Владимировна КАКУЛЯ<sup>1</sup>,  
Роман Андреевич ДЕЛОВ<sup>1</sup>, Максим Леонидович ФИЛИПЕНКО<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава  
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

<sup>3</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН  
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8

Рассеянный склероз (РС) является полигенным заболеванием, причем значение отдельных генов в разных популяциях неодинаково. В литературе представлено мало данных о генетических особенностях РС в русских популяциях. С целью изучения влияния полиморфных вариантов генов *TNFA*, *KIF1b*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18* на формирование и течение различных типов рассеянного склероза с учетом половой зависимости на территории г. Омска и Омской области нами обследовано 265 пациентов с РС и 576 практически здоровых доноров. Обнаружено, что rs1800629[G] (*TNFA*) и rs6074022[C] (*CD40*) предрасполагают к развитию РС, причем rs1800629[G] (*TNFA*) преимущественно повышает риск ремиттирующего рассеянного склероза, а rs6074022[C] (*CD40*) – вторично-прогрессирующего. Также установлены достоверная ассоциация полиморфного локуса rs6074022[C] (*CD40*) с умеренным темпом прогрессирования (OR = 1,49 (1,10–2,00), p = 0,0009) и ассоциация с высокой средней скоростью прогрессирования (ССП) с пограничным уровнем значимости (OR = 1,46 (1,03–2,07), p = 0,03). Отмечены ассоциации с пограничным уровнем значимости rs1800629[G] (*TNFA*) с умеренной (OR = 0,56 (0,34–0,92), p = 0,02) и высокой (OR = 1,88 (1,04–3,39), p = 0,03) скоростью прогрессирования.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, *TNFA*, *KIF1b*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18*.

В настоящее время изучение этиологических факторов развития рассеянного склероза (РС) является актуальной проблемой. Это связано в первую очередь с растущей повсеместно заболеваемостью РС [1] и с преимущественным поражением лиц молодого возраста [2, 3]. Современная концепция этиологии РС основана на представлении о мультифакториальности этого заболевания, причем большинство авторов придерживается мнения о главенствующей роли генетики как в предрасположенности к РС, так и в формировании различных клинических форм болезни [4–6]. Кроме того, неодинаковая эффективность лечения у пациентов с клинически идентичными проявлениями заболевания наталкивают исследователей на предположение о генетической природе этих различий

[7, 8]. В настоящее время методом полногеномного исследования ассоциаций идентифицирован ряд полиморфных локусов, ассоциированных с развитием РС [9–11]. Тем не менее такие исследования не теряют своей актуальности, так как генетические этиологические факторы могут варьировать в различных этнических группах [5]. Кроме того, в литературе подставлены редкие и разрозненные данные о генетике РС в славянских этнических группах [5]. Например, не обнаружено убедительных данных о влиянии SNP rs187238 (*IL-18*) на формирование и течение РС. Данные, касающиеся полиморфизмов других генов, очень противоречивы. Исследование факторов, влияющих на формирование РС у людей, проживающих

Ханох Е.В. — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики,  
e-mail: ekhanokh@mail.ru

Рождественский А.С. — д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики,  
e-mail: Al-S-R@yandex.ru

Кудрявцева Е.А. — аспирант кафедры молекулярной генетики, e-mail: kudrryavtseva\_katrin@ngs.ru

Какуля А.В. — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики,  
e-mail: kakulyaav@rambler.ru

Филипенко М.Л. — к.б.н., заведующий группой фармакогеномики, e-mail: max@niboch.nsc.ru

на территории города Омска и Омской области, ранее не проводилось.

Цель исследования — изучение влияния полиморфных вариантов генов *TNFA*, *KIF1B*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18* на формирование и течение различных типов рассеянного склероза с учетом половой зависимости на территории г. Омска и Омской области.

#### Материал и методы

**Участники исследования.** Для участия в исследовании были приглашены 265 пациентов с рассеянным склерозом, наблюдающихся в поликлиниках города Омска или получавших стационарное лечение в Омской областной клинической больнице с декабря 2008 по сентябрь 2009 года. Критерии включения: достоверный диагноз по критериям McDonald, 2005 [12], письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: невозможность однозначно оценить правильность диагноза, несмотря на соответствие критериям McDonald, принадлежность к неевропеоидной расе. Осмотр пациентов осуществлялся на дому при получении предварительного устного согласия или в условиях поликлиники по месту жительства. Неврологическое обследование проводилось по общепринятой методике с использованием шкалы неврологического дефицита Куртцке для оценки

нарушений основных неврологических функций. Суммарный неврологический дефицит определялся в соответствии со шкалой EDSS [12], средняя скорость прогрессирования (ССП) высчитывалась как отношение EDSS к длительности заболевания в годах. Выделяли 3 темпа прогрессирования: медленный (менее 0,25 б/г), умеренный (0,25–0,75 б/г) и быстрый (более 0,75 б/г) [13]. Группа контроля, которую составили 576 практически здоровых доноров, проживающих на территории г. Новосибирска, соответствовала по полу и возрасту группе больных РС. Все участники исследования подписывали информированное согласие, в процессе работы соблюдались все этические нормы.

**Коллекция ДНК и генотипирование.** Молекулярно-генетический анализ образцов проводили в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в г. Новосибирске. ДНК выделяли из 3 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 [14]. Генотипирование выполняли методами аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени или с использованием технологии конку-

Таблица 1

Частоты встречаемости аллелей полиморфных локусов *rs187238* (*IL-18*), *rs10492972* (*KIF1B*), *rs4149584* (*TNFRSF1A*), *rs1800629* (*TNFA*) и *rs6074022* (*CD40*)

rs187238 ( <i>IL-18</i> )					
	Частота аллеля G	Частота аллеля C	P <sub>H-W</sub>	OR <sub>a</sub> (95% C.I.) Аллель риска – C	Значение p <sub>a</sub>
PC	0,70	0,30	0,24	1,00 (0,77–1,30)	0,98
Контроль	0,70	0,30	0,57		
rs10492972 ( <i>KIF1b</i> )					
	Частота аллеля T	Частота аллеля C	P <sub>H-W</sub>	OR <sub>a</sub> (95% C.I.) Аллель риска – C	Значение p <sub>a</sub>
PC	0,68	0,32	0,67	0,98 (0,78–1,22)	0,85
Контроль	0,68	0,32	0,70		
rs4149584 ( <i>TNFRSF1A</i> )					
	Частота аллеля G	Частота аллеля A	P <sub>H-W</sub>	OR <sub>a</sub> (95% C.I.) Аллель риска – A	Значение p <sub>a</sub>
PC	0,99	0,01	1,00	0,41 (0,14–1,18)	0,09
Контроль	0,98	0,02	0,19		
rs1800629 ( <i>TNFA</i> )					
	Частота аллеля G	Частота аллеля A	P <sub>H-W</sub>	OR <sub>a</sub> (95% C.I.) Аллель риска – G	Значение p <sub>a</sub>
PC	0,93	0,07	1,00	1,91 (1,32–2,76)	0,0005
Контроль	0,87	0,13	0,19		
rs6074022 ( <i>CD40</i> )					
	Частота аллеля T	Частота аллеля C	P <sub>H-W</sub>	OR <sub>a</sub> (95% C.I.) Аллель риска – C	Значение p <sub>a</sub>
PC	0,69	0,31	0,66	1,40 (1,11–1,76)	0,004
Контроль	0,76	0,24	1,00		

Примечание:  $p_{H-W}$  — равновесие Харди – Вайнберга; здесь и в табл. 2, 3 OR<sub>a</sub> — частота аллеля риска в сравнении с частотой протективного аллеля ( $\chi^2$ -анализ), 95 % C.I. — 95% доверительный интервал.

рирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Амплификацию проводили с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США).

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез с учетом поправки Бонферрони принимали равным 0,0125 ( $0,05/4 = 0,0125$ ). Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка медианы и стандартного отклонения (признак описывался как  $M \pm SD$ ). Считали, что признаки наследуются согласно аддитивной модели наследования. Тесты на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона  $\chi^2$  проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Нулевыми гипотезами являлось соответствие распределению Харди – Вайнберга и отсутствие ассоциации (отношение шансов OR = 1).

#### Результаты и обсуждение

Пациенты были разделены на 3 группы соответственно типу течения заболевания: 148 (55,8 %) человек с ремиттирующим (РРС), 85 (32,07 %) со вторично-прогрессирующим (ВПРС) и 32 (12,07 %) с первично-прогрессирующим (ППРС) типом течения заболевания. Средний возраст всех больных составлял  $35,6 \pm 11,6$  года, значимых различий в возрасте между группами не выявлено.

Первой задачей нашего исследования стало изучение влияния полиморфных вариантов генов *TNFA*, *KIF1b*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18* на предрасположенность к рассеянному склерозу и его типам у представителей русской этнической группы, проживающих на территории г. Омска и Омской области. Распределение генотипов соответствовало ожидаемым при равновесии Харди – Вайнберга в группе больных

Таблица 2

Расчет отношения шансов для аллелей риска в подгруппах с различным типом течения РС

rs187238 ( <i>IL-18</i> )	G/G	G/C	C/C	OR <sub>a</sub> (95% C.I.)	Значение p <sub>a</sub>
РРС	78	54	14	Табл. 1	
ППРС	15	13	3	0,95 (0,54–1,69)	0,87
ВПРС	39	33	10	0,88 (0,61–1,28)	0,51
Контроль	143	115	27		
rs1800629 ( <i>TNFA</i> )	G/G	G/A	A/A	OR <sub>a</sub> (95% C.I.)	Значение p <sub>a</sub>
РРС	129	18	1	2,09 (1,29–3,40)	0,0024
ППРС	25	6	0	1,41 (0,60–3,34)	0,43
ВПРС	73	13	0	1,85 (1,03–3,35)	0,04
Контроль	426	138	6		
rs10492972 ( <i>KIF1b</i> )	T/T	T/C	C/C	OR <sub>a</sub> (95% C.I.)	Значение p <sub>a</sub>
РРС	72	58	16	1,07 (0,81–1,42)	0,62
ППРС	13	16	2	1,00 (0,58–1,73)	0,99
ВПРС	37	35	10	0,95 (0,67–1,34)	0,76
Контроль	258	254	57		
rs6074022 ( <i>CD40</i> )	T/T	T/C	C/C	OR <sub>a</sub> (95% C.I.)	Значение p <sub>a</sub>
РРС	72	63	13	1,36 (1,02–1,80)	0,03
ППРС	16	14	1	1,10 (0,61–1,97)	0,75
ВПРС	37	40	9	1,61 (1,14–2,27)	0,0067
Контроль	322	205	32		
rs4149584 ( <i>TNFRSF1A</i> )	G/G	G/A	A/A	OR <sub>a</sub> (95% C.I.)	Значение p <sub>a</sub>
РРС	131	2	0	2,47 (0,85–7,21)	0,09
ППРС	28	0	0	2,44 (0,15–40,72)	1,42
ВПРС	73	2	0	1,56 (0,36–6,71)	0,77
Контроль	511	20	1		

Таблица 3

Расчет отношения шансов для аллелей риска в подгруппах с различной ССП

<b>rs187238 (<i>IL-18</i>)</b>	<b>G/G</b>	<b>G/C</b>	<b>C/C</b>	<b>OR<sub>a</sub> (95% C.I.)</b>	<b>Значение p<sub>a</sub></b>
Низкая ССП	27	15	5		
Умеренная ССП	63	47	13	1,00 (0,72–1,40)	0,99
Высокая ССП	44	35	9	1,02 (0,70–1,48)	0,90
Контроль	143	115	27		
<b>rs1800629 (<i>TNFA</i>)</b>	<b>G/G</b>	<b>G/A</b>	<b>A/A</b>	<b>OR<sub>a</sub> (95% C.I.)</b>	<b>Значение p<sub>a</sub></b>
Низкая ССП	37	11	0	0,85 (0,45–1,64)	0,63
Умеренная ССП	103	19	0	0,56 (0,34–0,92)	0,02
Высокая ССП	75	11	1	1,88 (1,04–3,39)	0,03
Контроль	426	138	6		
<b>rs10492972 (<i>KIF1b</i>)</b>	<b>T/T</b>	<b>T/C</b>	<b>C/C</b>	<b>OR<sub>a</sub> (95% C.I.)</b>	<b>Значение p<sub>a</sub></b>
Низкая ССП	20	24	3	1,02 (0,65–1,60)	0,93
Умеренная ССП	55	57	12	1,02 (0,76–1,36)	0,92
Высокая ССП	46	29	10	1,18 (0,83–1,68)	0,84
Контроль	258	254	57		
<b>rs6074022 (<i>CD40</i>)</b>	<b>T/T</b>	<b>T/C</b>	<b>C/C</b>	<b>OR<sub>a</sub> (95% C.I.)</b>	<b>Значение p<sub>a</sub></b>
Низкая ССП	24	22	3	1,26 (0,80–2,00)	0,99
Умеренная ССП	59	52	14	1,49 (1,10–2,00)	0,009
Высокая ССП	37	45	5	1,46 (1,03–2,07)	0,03
Контроль	322	205	32		
<b>rs4149584 (<i>TNFRSF1A</i>)</b>	<b>G/G</b>	<b>G/A</b>	<b>A/A</b>	<b>OR<sub>a</sub> (95% C.I.)</b>	<b>Значение p<sub>a</sub></b>
Низкая ССП	44	0	0	3,8 (0,23–63,5)	0,57
Умеренная ССП	111	3	0	1,58 (0,47–5,34)	0,60
Высокая ССП	75	1	0	3,19 (0,43–23,82)	0,36
Контроль	511	20			

РС и группе контроля для всех исследованных полиморфных локусов. Обнаружено, что полиморфные варианты генов *IL-18*, *KIF1b*, *TNFRSF1A* в исследуемой выборке не влияют на предрасположенность к РС (табл. 1) в отличие от данных, полученных в других популяциях: в частности, у жителей Испании В. Swaminathan и соавторы обнаружили ассоциацию rs4149584 в гене *TNFRSF1A* [15]. Нами установлено, что частота встречаемости аллеля риска G полиморфного локуса rs1800629 (*TNFA*) и аллеля C полиморфного локуса rs6074022 гена *CD40* достоверно выше у пациентов с РС, чем у лиц контрольной группы ( $p_a = 0,0005$  и  $p_a = 0,0039$  соответственно) (см. табл. 1). Полученные результаты согласуются с данными ряда исследователей, связывающих SNP в гене *CD40* с предрасположенностью к РС. J. Cathu и соавторы получили слабые доказательства более сильного влияния полиморфного локуса rs6074022 на показатели тяжести РС у мужчин [16], однако другие авторы не установили связей полиморфизмов

в гене *CD40* с показателями тяжести и скоростью прогрессирования РС [10]. Ряд авторов сообщают, что rs10492972 (*KIF1b*) ассоциирован с РС, однако риск, связанный с полиморфизмом этого гена, увеличивался несущественно [16, 17]. Кроме того, было выявлено отсутствие влияния этого полиморфизма на прогрессирование нетрудоспособности, а также различий по полу у носителей этого гена [9].

Далее нами был проведен анализ риска развития того или иного типа течения РС в зависимости от генотипов исследуемых генов (табл. 2). В процессе анализа установлено, что наследование аллеля G полиморфного локуса rs1800629 (*TNFA*) повышало риск развития РРС ( $p = 0,0024$ ); есть тенденция к увеличению для ВПРС ( $p = 0,04$ ). Значимые отличия частот встречаемости аллелей также получены для полиморфного локуса rs6074022 (*CD40*), при этом аллели этого полиморфного локуса, с учетом множественности сравнений, достоверно не влияли на предрасположенность к РРС ( $p = 0,03$ ),

возможно, при увеличении объема выборки статистически значимый уровень был бы достигнут. Установлено влияние этого полиморфного локуса в гене *CD40* на формирование ВПРС ( $p = 0,0067$ ) (см. табл. 2).

Следующим этапом анализа было исследование связи генотипов исследуемых генов с темпами прогрессирования РС в омской выборке (табл. 3). Установлены статистически значимая связь полиморфного локуса rs6074022 (*CD40*) с умеренным темпом прогрессирования ( $p = 0,009$ ) и тенденция к наличию связи с высокой ССП ( $p = 0,03$ ). Статистически значимых связей с другими генами не обнаружено, однако выявлена тенденция к зависимости между полиморфным локусом rs1800629 (*TNFA*) и умеренной и высокой скоростью прогрессирования ( $p = 0,02$  и  $p = 0,03$  соответственно). По нашим данным, остальные локусы не связаны с ССП (см. табл. 3). Наши результаты отличаются от данных ряда авторов: S.V. Ramagopalan [3], E. Kamali-Sarvestani [18], S. Ristić [19], J. Drulovic [20] и их соавторы не обнаружили существенных ассоциаций полиморфизмов –308G/A и –376 G/A с типами течения или тяжестью РС.

#### Заключение

Отсутствие ассоциации полиморфных локусов rs187238 (*IL-18*), rs10492972 (*KIF1b*), rs4149584 (*TNFRSF1A*) в нашем репликативном исследовании может говорить как об отсутствии связи выбранных полиморфных локусов с развитием РС у жителей Омской области, так и о недостаточной мощности исследования. Для генов *KIF1b*, *IL-18* частота встречаемости аллеля риска в нашей популяции составляет около 0,3, распространенность РС — 0,0003 в популяции. Для данного количества пациентов (около 250 человек) с мощностью 80 % и уровнем статистической значимости 0,05 можно обнаружить ассоциации с  $OR \geq 1,4$ . Для гена *TNFRSF1A*, для которого частота встречаемости аллеля риска составляет примерно 0,02 в нашей популяции при данном размере выборки, с мощностью 80 % и уровнем статистической значимости 0,05 мы можем выявить ассоциации только с  $OR \geq 2,3$ . Для полиморфизмов генов *TNFA* и *CD40*, показавших ассоциацию в нашем исследовании, достигнутая мощность составляет 93 и 82 % соответственно. Следовательно, можно считать, что мы исключаем ошибку второго рода.

Суммарно, rs1800629[G] (*TNFA*) и rs6074022[C] (*CD40*) предрасполагают к развитию РС, причем rs1800629[G] (*TNFA*) преимущественно повышает риск РС, а rs6074022[C] (*CD40*) — ВПРС. Также установлены достоверная ассоциация полиморфного локуса rs6074022[C] (*CD40*) с умеренным темпом прогрессирования ( $p = 0,0009$ ) и ассоциация с высокой ССП с пограничным уровнем значимости ( $p = 0,03$ ). Отмечены ассоциации с пограничным уровнем значимости rs1800629[G] (*TNFA*) с умеренной ( $p = 0,02$ ) и высокой ( $p = 0,03$ ) скоростью прогрессирования.

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

#### Список литературы

1. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Золотова С.Н., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза // *Consilium medicum*. 2008. 10. (7). 5–8.  
Boiko A.N., Smirnova N.F., Zolotova S.N., Gusev E.I. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis // *Consilium medicum*. 2008. 10. (7). 5–8.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврологии и психиатрии. 2007. (S4). 4–12.  
Gusev E.I., Boiko A.N. Multiple sclerosis: achievement of decade // *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii*. 2007. (S4). 4–12.
3. Ramagopalan S.V., DeLuca G.C., Degenhardt A. et al. The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol*. 2008. 201–202. 183–199.
4. Завалишин И.А., Елисеева Д.Д. Патогенетическая терапия рассеянного склероза // *Лечащий врач*. 2009. (9). 43–46.  
Zavalishin I.A., Eliseeva D.D. Pathogenic therapy of multiple sclerosis // *Letchaschii vrach*. 2009. (9). 43–46.
5. Сиверцева С.А. Эпидемиологические и иммунологические особенности рассеянного склероза в Тюменском регионе: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2009.  
Sivertseva S.A. Epidemiological and immunological features of multiple sclerosis in Tyumen region: abstract of thesis. ... doct. med. sciences. M., 2009.
6. Aulchenko Y.S., Hoppenbrouwers I.A., Ramagopalan S.V. Genetic variation in the *KIF1b* locus influences susceptibility to multiple sclerosis // *Nature Genetics*. 2008. 40. 1402–1403.
7. Ghabaee M., Bayati A., Saroukolaei S.A. et al. Analysis of HLA DR2&DQ6 (DRB1\*1501, DQA1\*0102, DQB1\*0602) haplotypes in Iranian patients with multiple sclerosis // *Cell. Mol. Neurobiol*. 2009. 29. 109–114.
8. Byun E., Caillier S.J., Montalban X. et al. Genome-wide pharmacogenomic analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis // *Arch. Neurol*. 2008. 65. 337–344.
9. Martinelli-Boneschi F., Esposito F., Scalabrini D. et al. Lack of replication of *KIF1b* gene in an Italian primary progressive multiple sclerosis cohort // *Eur. J. Neurol*. 2010. 17. (5). 740–745.
10. Ramagopalan S., DeLuca G., Morrison K. et al. Analysis of 45 candidate genes for disease modifying activity in multiple sclerosis // *J. Neurol*. 2008. 255. 1215–1219.
11. Drulovic J., Popadic D., Mesaros S. et al. Decreased frequency of the tumor necrosis factor alpha –308 allele in Serbian patients with multiple sclerosis // *Eur. J. Neurol*. 2003. 50. 25–29.

12. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза / Под ред. Ф.А. Хабиров, А.Н. Бойко. Казань: Медицина, 2010. 88 с.
- Clinical picture, diagnostics and treatment of multiple sclerosis / Eds. F.A. Habirov, A.N. Boiko. Kazan: Meditsina, 2010. 88 p.
13. Барабаш И.А. Варианты течения и качество жизни больных рассеянным склерозом в Амурской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007.
- Barabash I.A. Variants of courses and quality of life of patients with multiple sclerosis in Amur region: abstract of thesis ... cand. med. sciences. Novosibirsk, 2007.
14. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. 480 с.
- Maniatis N., Frich E., Sembrouck J. Molecular cloning. M.: Mir, 1984. 480 p.
15. Swaminathan B., Matesanz F., Mariá L. et al. Validation of the *CD6* and *TNFRSF1A* loci as risk factors for multiple sclerosis in Spain // J. Neuroimmunol. 2010. 223. 100–103.
16. Jensen J.C., Stankovich J., Van der Walt A. et al. Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients // PLoS One. 2010. 5. e10003.
17. Ramagopalan S.V., Ebers G.C. Genes for multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2008. 371. 283–285.
18. Kamali-Sarvestani E., Nikseresht A., Aflaki E. *TNF-alpha*, *TNF-beta* and *IL-4* gene polymorphisms in Iranian patients with multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. 2007. 115. (3). 161–166.
19. Ristić S., Lovrečić L., Starcević-Cizmarević N. et al. Tumor necrosis factor alpha –308 gene polymorphism in Croatian and Slovenian multiple sclerosis patients // Eur. J. Neurol. 2007. 57. 203–207.
20. Ebers G.C. Environmental factors and multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2008. 7. 268–277.

## RESEARCH ON HEREDITARY FACTORS OF MULTIPLE SCLEROSIS SUSCEPTIBILITY AND PECULIARITIES OF ITS COURSE IN RUSSIAN ETHNIC GROUP

Elena Vladimirovna KHANOKH<sup>1</sup>, Aleksey Sergeevich ROZHDESTVENSKY<sup>1</sup>,  
Ekaterina Alekseevna KUDRYAVTSEVA<sup>2</sup>, Anastasiya Vladimirovna KAKULYA<sup>1</sup>,  
Roman Andreevich DELOV<sup>1</sup>, Maksim Leonidovich FILIPENKO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy of Roszdrav  
644099, Omsk, Lenin str., 12

<sup>2</sup>Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

<sup>3</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS  
630090, Novosibirsk, Lavrint'ev av., 8

Multiple sclerosis (MS) is a polygenic disease; significance of separate genes is unequal in different populations. There are not enough information about MS genetic features in Russian populations. Polymorphous locus selection was based on contribution of its products in pathogenesis of MS. An aim of the study was to examine the influence of polymorphous locus on MS susceptibility and clinical course subject to gender in Omsk and Omsk district. Material and methods: 265 patients with MS and 576 healthy controls were examined. Results: inheritance of G allele of the polymorphous locus rs1800629 (*TNFA*) increases the MS risk twofold, C allele of polymorphous locus rs6074022 (*CD40*) — in 1,5 times in Russian ethnic group. Therewith rs1800629 (*TNFA*) primary increases the risk of relapsing-remitting MS development and rs6074022 (*CD40*) — of secondary-progressive. Association between rs6074022 (*CD40*) and moderate rate of disease progression (OR = 1,49 (1,10–2,00), p = 0,0009) and a tendency to severe rate (OR = 1,46 (1,03–2,07), p = 0,03) was established. The tendency to association between rs1800629 (*TNFA*) and moderate (OR = 0,56 (0,34–0,92), p = 0,02) and severe rate (OR = 1,88 (1,04–3,39), p = 0,03) of disease progression was shown.

**Key words:** multiple sclerosis, *TNFA*, *KIF1b*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18*.

**Khanokh E.V.** — post-graduated student of the chair for neurology and neurosurgery with medical genetics course, e-mail: ekhanokh@mail.ru

**Rozhdestvensky A.S.** — doctor of medical sciences, professor of the chair for neurology and neurosurgery with medical genetics course, e-mail: Al-S-R@yandex.ru

**Kudryavtseva E.A.** — post-graduated student of the chair for molecular genetics, e-mail: kudryavtseva\_katrin@ngs.ru

**Kakulya A.V.** — post-graduated student of the chair for neurology and neurosurgery department with medical genetics course, e-mail: kakulyaav@rambler.ru

**Delov R.A.** — post-graduated student of the chair for neurology and neurosurgery with medical genetics course, e-mail: delovr@mail.ru

**Filipenko M.L.** — candidate of biological sciences, head of the group for pharmacogenomics, e-mail: max@niboch.nsc.ru