

psikhiatrii imeni S.S. Korsakova: app. Stroke. 2001. - Is.1. - P.34-40.

4. Цереброваскулярные заболевания и инсульт в Якутии: сравнительная эпидемиология /Т.Я.Николаева [и др.] // Роль эпидемиологических и клинических исследований в

здравоохранении: планирование, организация, внедрение результатов в практику: материалы респ. науч.-практ. конф., посв. памяти д.м.н., проф. В.П. Алексеева. – Якутск, 2009. – С35-36.

Cerebrovascular diseases and a stroke in

Yakutia: relative epidemiology /Т.Я.Николаева [et al.] // Role of epidemiological and clinical researches in the healthcare: planning, organization, introduction of results in to practice: materials of republican scientific-practical conference. – Yakutsk, 2009. – P.35-36.

В.Л. Осаковский, М.Л. Филиппенко, Т.М. Сивцева,  
Ф.А. Платонов

## ГЕНЕТИКА БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ЯКУТИИ

УДК 616.83-0555/7 (035)

Приводятся результаты генетических исследований по ряду генов – кандидатов, определяющих предрасположенность к заболеванию рассеянным склерозом. Впервые показана достоверная ассоциация заболевания рассеянного склероза с генами рецептора CD40 и цитокина TNFα.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, рецептор CD40, цитокин TNFα.

Results of genetic research on row of gene-candidates determining predisposition to multiple sclerosis disease are given. For the first time it is shown that disease has reliable association with reception gene CD40 and cytokine gene TNF-α.

**Keywords:** multiple sclerosis, receptor CD40, cytokine TNFα.

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) – воспалительное заболевание центральной нервной системы, связанное с демиелинизацией нейронов и потерей нейрональных функций. Предполагается, что ключевым событием развития заболевания являются контакт клеток микроглии с неспецифически активированными Т-клетками, инфильтрованными в мозг [5,3]. Роль фактора, поражающего клетки олигодендроцитов, как показано ранее на культурах клеток, отводится цитокину TNFα, секретируемому в результате контакта Т-клеток с активированной микроглией. Однако этот процесс *in vivo*, по-видимому, протекает сложнее. Во-первых, активированная и превращенная в макрофаг, микроглия может секретировать кислородные радикалы, прямо поражающие клетки олигодендроцитов [6]. Во-вторых, поражающим фактором может являться индуцируемый болезнью IgG, протеазная активность которого разрушает молекулы гликопротеида мембран олигодендроцитов [4]. При рассеянном склерозе индуцированный интратектальный синтез IgG наблюдается почти у 90% больных и используется как один из критериев диагноза. Этот факт предполагает участие в ключевом со-

бытии развития патогенеза рассеянного склероза кроме микроглии Т-клеток, также В-клеток и астроцитов [2]. Раскрытие генетики этих взаимодействий могло бы прояснить реальную картину патогенеза данного заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Общее число больных РС в Республике Саха (Якутия) в настоящее время составляет около 150 чел., в основном они европейского происхождения, якутской национальности – 30 чел. Нами были анализированы 75 больных рассеянным склерозом (из них саха – 14, европейцев – 61).

Для исследований были собраны около 75 проб венозной крови больных РС, состоящих на учете республиканского Центра рассеянного склероза. Из собранных образцов были экстрагированы ДНК, и в совокупности с ранее набранными образцами ДНК создана коллекция генетического материала рассеянного склероза.

Анализ этого коллекционного материала был проведен совместно с коллекцией Института физико-химической биологии и фундаментальной медицины. Сводная коллекция представителей населения Западной Сибири региона РФ и Республики Саха (Якутия) составила 1808 чел. (больных рассеянным склерозом – 1048, контролей – 760).

Генотипирование сводной коллекции ДНК проводилось репликацией выявленных в GWAS (полногеномные исследования) полиморфных локусов генов KIF1B, TNFRS1A, CD40, а также полиморфных локусов генов IL18, TNFα и HLA-DRB1 локуса.

Гены TNFRS1A, CD40 и HLA-DRB1 кодируют белки рецепторов иммуно-

компетентных клеток. KIF1B кодирует белок kif1b, являющийся членом семейства кинезинов, необходимых для роста аксонов и их миелинизации. Гены IL18, TNFα кодируют воспалительные цитокины, участвующие в иммунном ответе человека.

**Результаты исследования.** Результаты исследования показали, что полиморфные локусы SNP (rs1800629) гена TNFα и SNP (rs6074022) гена CD40 ассоциированы с рассеянным склерозом ( $p=0,009$  и  $p=0,00009$  соответственно). Различий в частоте встречаемости аллелей для остальных исследованных полиморфных локусов между группой больных рассеянным склерозом и контрольной не выявлено.

Результаты этих исследований указывают на то, что в развитии рассеянного склероза среди населения Западной Сибири и Якутии принимают участие гены рецептора CD40, ответственные за контакт клеток микроглии и периферических лимфоцитов (Т-клеток), проникающих в мозг. Этот контакт активирует микроглию и способствует секреции воспалительного цитокина TNFα [5] и, возможно, связанной с этим цитокином активации В-клеток, с последующим формированием плазматических клеток и секрецией интратектального IgG. У больных рассеянным склерозом европейского происхождения интратектальный синтез IgG наблюдается в соотношении +6/-1 [7].

Результаты обработки аналитических данных для больных рассеянным склерозом, проживающих на территории Якутии, показаны на таблице, где видно, что больные РС саха и европейцы по показателям локуса гена

**ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович** – к.б.н, зав. лаб. ФГНУ «Институт здоровья», iz\_labgene@mail.ru; **ФИЛИППЕНКО Максим Леонидович** – д.б.н, руковод. группы фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н, с.н.с ФГНУ «Институт здоровья»; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н, руковод. отдела ФГНУ «Институт здоровья».

**Распределение больных рассеянным склерозом по генам TNFα и CD40 представителей якутского и неякутского происхождения**

| Ген            | Аллели | Саха (n=14)     | Европейцы (n=61) | Всего (n=75) |
|----------------|--------|-----------------|------------------|--------------|
| TNFα rs1800629 | G      | 16              | 110              | 126          |
|                | A      | 12              | 12               | 24           |
| X <sup>2</sup> |        | 14,546: p<0,005 |                  |              |
| CD40 rs6074022 | T      | 19              | 72               | 91           |
|                | C      | 9               | 32               | 41           |
| X <sup>2</sup> |        | 0,019: p>0,05   |                  |              |

CD40 тождественны ( $p>0,05$ ), т.е. этот ген у обоих этносов ассоциирован с заболеванием рассеянным склерозом, в то время как по локусу гена TNFα они достоверно различаются ( $p<0,005$ ). Больные РС саха в отличие от больных европейцев не ассоциированы с геном TNFα. Возможно, с этим связано и относительно низкое соотношение +1/-4 интратектального синтеза IgG у представителей саха. Такое соотношение характерно для азиатских народов [6]. Однако это соотношение у больных европейского происхождения, проживающих в Якутии, тоже низкое (+2/-1) по сравнению с литературными данными (+6/-1).

Возможно, природно-климатические условия проживания на Севере влияют на механизм протекания патогенеза рассеянного склероза.

**Обсуждение.** Sophie Chabot [5] с группой исследователей предложили схему участия CD40-CD40L в активации микроглии (рисунок). Она осуществляется контактом двух ее рецепторов CD40 и CD23 с лигандами, проникающими в мозг периферическими CD4 Т-клетками. Рецептор CD40 на микроглии рассматривается как усилитель воспалительного ответа.

В покое микроглия продуцирует немного CD40 рецепторов, но заметно повышается их уровень с активацией микроглии, при воздействии цитокинов (IFNγ и заметно

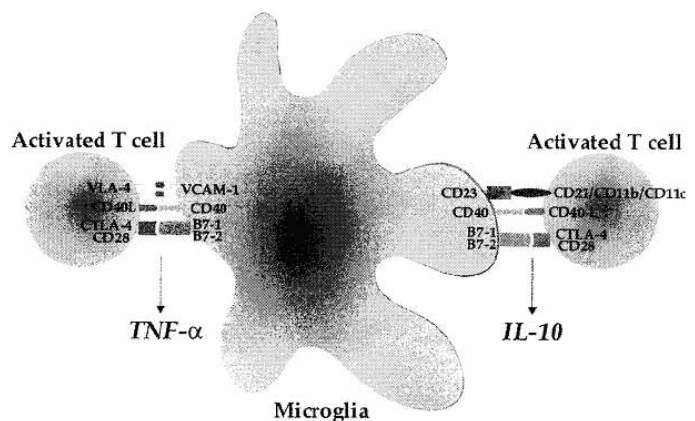
хуже TNFα и LPS).

Периферические CD4 Т-клетки несут лиганды CD40L и CD23L. Активированный клеточный комплекс секретирует цитокины TNFα и интерлейкин IL10, по своему действию являющиеся антагонистами. Доминирование секреции одного подавляет действие другого. Баланс между действием воспалительного цитокина TNFα и противовоспалительного IL10 определяет клиническое состояние больного.

Представленный на рисунке клеточный комплекс должен включать и В-клетку (контакт CD4 Т-клеток с рецептором CD40 В-клетки), с активацией которой происходит последующая секреция IgG.

Наблюдаемое различие по цитокину TNFα, а также в соотношении интратектального олигоклонального синтеза IgG у больных саха, по-видимому, объясняется доминирующим влиянием цитокина IL-10, подавляющего действие TNFα.

Формирование воспалительного клеточного комплекса с проникающими в мозг периферическими Т-клетками свидетельствует о прямом участии адаптивного иммунитета организма, приобретенного в результате экзогенного (инфекции или другие факторы) воздействия на фоне генетической



Клеточный комплекс: микроглия-Т клетка [5]

предрасположенности к дисфункции иммунной системы.

### Литература

1. Cerebrospinal fluid IgG profiles and multiple sclerosis in Japan / F. Moriwaka, K. Sugiyama [et al.] // Acta Neurol. Scand. 1993, 88; 178-183.
2. Tumor necrosis factor –α mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present / R. Ramenaden, J. Peng [et al.] // The journal of neuroscience. – 2008, 28(20); 5321-5330.
3. CD40/CD40L dyad in the inflammatory and immune responses in the central nervous system / J. Huang, W. Gong [et al.] // Cellular & Molecular Immunology. – 2006, 3(3): 163-169.
4. Ponomarenko N. Autoantibodies to myelin basic protein catalyze site-specific degradation of their antigen / N. Ponomarenko, O. Durova, I. Vorobiev [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006; 103(2); 281-286.
5. Chabot S. / Mechanism of IL-10 production in human microglia-T cell interaction / S. Chabot, G. Williams, M. Hamilton [et al.] // Journal of immunology, 1999; 162; 6819-6828.
6. Lim S.Y., C. Constaninescu / TNFα: Paradigm of paradox and complexity in multiple sclerosis and its animal models / S.Y. Lim, C. Constaninescu // The open autoimmunity journal, 2010; 2: 160-170.
7. Thompson E.J., Keir G. / Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins / E.J. Thompson, G. Keir // Ann. Clin. Biochem. – 1990; 27; 425-435.

## Т.Г. Дмитриева, Е.Ф. Аргунова ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЯКУТИИ

УДК: 616.36-002.2:616-053.2(571.56)

В статье представлены данные о хронических вирусных гепатитах у детей с онкогематологическими заболеваниями. Были оценены клинико-лабораторные данные 11 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С, среди которых 10 пациентов с моноинфекцией и 1 – с микст-гепатитом В+С. Представлены результаты лечения интерфероном-α ХВГ у детей с онкогематологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** хронические гепатиты С и В, онкогематологические заболевания, дети, интерферон-альфа.

**ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, DTG63@mail.ru; **АРГУНОВА Елена Филипповна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, eargunova@mail.ru.

This article presents data on chronic viral hepatitis of children with oncohematological diseases. There were evaluated clinical and laboratory data of 11 children with chronic viral hepatitis B and C, among which 10 patients were with mono-infection and 1 was with mixed-hepatitis B + C. It also presents results of treatment of chronic viral hepatitis with interferon-alpha in children with hematologic malignancies.

**Key words:** chronic hepatitis C, chronic hepatitis B, oncohematological diseases, children, interferon-α.