

Т.М. Сивцева, Р.И. Чемезова, В.А. Владимирцев,  
Р.С. Никитина, А.П. Данилова, Т.Е. Попова,  
Л.Т. Оконешникова, В.Л. Осаковский

## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ИНТРАТЕКАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ ОЛИГОКЛОНАЛЬНЫХ IgG У БОЛЬНЫХ ВИЛЮЙСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

УДК [616.831-002+616.832-004.2]:612.017

В работе представлены результаты исследования интерлейкинов-6, -18 и интерферона- $\gamma$  (ИНФ $\gamma$ ) в сыворотке крови и ликворе больных вилюйским энцефаломиелитом (ВЭ), рассеянным склерозом (РС) и другими неврологическими заболеваниями. Выявлены статистически значимые различия в уровне интерлейкина-18 (ИЛ-18) и ИНФ $\gamma$  в ликворе больных ВЭ и РС. Показано, что больные ВЭ характеризуются повышенным уровнем ИЛ-18 в СМЖ, а больные РС – ИНФ $\gamma$  в СМЖ и сыворотке крови. Установлена ассоциация повышенного уровня ИНФ $\gamma$  в ликворе с выявлением интракраниального синтеза IgG у больных РС.

**Ключевые слова:** вилюйский энцефаломиелит, рассеянный склероз, цитокины, интракраниальный синтез IgG.

In work results of interleukin-6,-18 and interferon -  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) investigation in blood serum and liquor of patients with Viliuisk encephalomyelitis (VE) and multiple sclerosis (MS) and other neurologic diseases are presented. Statistically significant distinctions in level of interleukin-18 (IL-18) and INF $\gamma$  in liquor of VE and MS patients are revealed. It is shown that VE patients are characterized by IL-18 raised level in cerebrospinal fluid (CSF), and MS patients - INF $\gamma$  in CSF and blood serum. The association of INF $\gamma$  raised level in liquor with revealing intrathecral synthesis IgG in MS patients is ascertained.

**Keywords:** Viliuisk encephalomyelitis, multiple sclerosis, cytokines, intrathecal synthesis IgG.

Этиология и патогенез заболевания вилюйским энцефаломиелитом (ВЭ) по сей день остаются неясными. Гистопатологические находки острого и хронического воспаления в головном и спинном мозге умерших от ВЭ указывают на персистирующий воспалительный процесс [11]. В ликворе больных выявлен интракраниальный (в пределах мозговых оболочек) синтез олигоклональных IgG [15]. Однако механизмы и причины развития локального иммунного ответа при этом заболевании недостаточно изучены.

Многие авторы указывают на значительную роль иммуногенетических факторов в патогенезе ВЭ [3, 5, 8]. В крови показан дисбаланс в соотношении популяций лимфоцитов и угнетение системы интерферона- $\alpha$  [2, 4]. Выявлена существенная связь заболевания ВЭ с двумя нуклеотидными заменами в третьем инtronе гена интерферона- $\gamma$  (ИНФ $\gamma$ ) [3].

ФГНУ «Институт здоровья»: СИВЦЕВА Татьяна Михайловна – к.б.н., с.н.с., sivtceva@list.ru, ЧЕМЕЗОВА Рита Ивановна – зав. лаб., ВЛАДИМИРЦЕВ Всеволод Афанасьевич – к.м.н., вед.н.с., НИКИТИНА Раиса Семеновна – зав. клиникой, ДАНИЛОВА Альбина Прокопьевна – врач-невролог, ПОПОВА Татьяна Егоровна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, научный консультант ЦРС и ДДЗ в РС(Я), ОКОНЕШНИКОВА Людмила Тимофеевна – зав. отделением РБ №2-ЦЭМП, руководитель ЦРС и ДДЗ в РС(Я), ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович – к.б.н., зав. лаб., iz\_labgene@mail.ru.

В последние годы в якутской популяции стало распространяться другое заболевание нервной системы, в патогенезе которого существенную роль играют иммунопатологические реакции – рассеянный склероз. В нарушение иммунного равновесия в мозге при РС и других воспалительных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) значительный вклад вносят изменения в цитокиновом статусе больных, которые могут влиять на активность локального иммунного ответа, приводить к срыву иммунологической толерантности и развитию аутоиммунных процессов [6, 7].

**Цель исследования:** сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов в ликворе и крови больных ВЭ и РС и их ассоциации с интракраниальным синтезом олигоклональных IgG

**Материалы и методы исследования.** Были исследованы три группы неврологических больных:

**Вилюйский энцефаломиелит.** Анализированы сыворотка крови и ликвор 16 больных ВЭ, обследованных в стационаре и во время экспедиций Института здоровья. Все больные имели хроническую форму заболевания продолжительностью от 3 до 54 лет (в среднем 22,3±13,4 года). В группу входили 6 женщин, 10 мужчин в возрасте от 38 до 74 лет (в среднем 51,9±11,2 лет), из них 14 – саха, 2 – эвенки.

**Рассеянный склероз.** Анализированы сыворотка крови и ликвор 11 боль-

ных РС, проходивших обследование в Республиканской больнице №2-Центр экстренной медицинской помощи. По типу течения заболевания больные распределялись следующим образом: ремитирующий – 7, первично-прогредиентный – 1, вторично-прогредиентный – 3 чел., продолжительность заболевания составила от 1 года до 18 лет (в среднем 7,1±5,3 лет). В группу входили 6 женщин, 5 мужчин в возрасте от 17 до 55 лет (в среднем 38,5±12,3 года), из них 9 чел. европейского происхождения и 2 саха.

**Другие неврологические заболевания (др.н.з.).** В эту группу вошли 9 чел. с другими невоспалительными заболеваниями нервной системы со следующими диагнозами: сенситивная дистония – 1, гидроцефалия – 1, инсульт – 2, дисциркуляторная энцефалопатия – 2, эпилепсия – 3 чел., все якутской национальности, 7 женщин, 2 мужчин в возрасте от 18 до 72 лет (в среднем 40,1±19,0 лет).

Интракраниальный синтез IgG выявляли методом изоэлектрофороксимирования с иммуноблоттингом, описанным ранее [10]. Тест считался положительным при выявлении олигоклональных (двух и более) полос IgG на общем поликлональном фоне в спинномозговой жидкости (СМЖ) при отсутствии полос в параллельно исследованной сыворотке того же пациента.

В сыворотке крови и ликворе больных исследовали содержание ИНФ $\gamma$ , интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-

18 (ИЛ-18) с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-бест» на оборудовании ЗАО «ПИК-Н», Россия. За норму принимались концентрации в сыворотке (плазме) крови, взятой у условно здоровых доноров юго-восточной зоны Западной Сибири, исследованных тем же набором реагентов.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 8.0. Результаты описаны с помощью вычисления медианы (Me) 25 и 75 процентилей (25-75%). Сравнение полученных результатов в группах проводили с использованием непараметрических критериев Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и Вальда-Вольфовича.

#### Результаты и обсуждение

**Интратекальный синтез IgG.** Интрапекальный синтез олигоклональных IgG выявлен у 9 из 16 больных ВЭ. Продолжительность заболевания этих больных составила  $15,3 \pm 4,9$  года ( $n=9$ ), т.е индуцированная продукция IgG сохранялась у больных более 10 лет. Отрицательный результат связан с большей длительностью заболевания, более 20 лет, в среднем  $31,1 \pm 15,9$  года ( $n=7$ ), что статистически значимо выше, чем у больных с положительным результатом ( $p=0,02$  по критерию Манна-Уитни). Эти данные согласуются с ранее полученными результатами [1].

В группе больных РС интрапекальный синтез IgG выявлен у 6 из 11 больных. Это 5 больных с ремитирующим и один с первично-прогрессирующим типом течения, все европейского происхождения. Отрицательный результат получен у 5 чел.: 1 – с диагнозом оптикомиелит Девика, еще 1 – с атипичной формой РС (псевдотуморозной), 1 – с демиелинизирующей оптикомиелопа-

#### Содержание ИЛ-6, ИНФу, ИЛ-18 в сыворотке крови и СМЖ больных ВЭ, РС и др.н.з.

Показатель	Группа больных	Сыворотка, пг/мл		СМЖ, пг/мл	
		Ме (25-75%)	п	Ме (25-75%)	п
ИЛ-6	ВЭ	4 (3,4-15,4)	11	1,25 (1,15-1,45)	12
	РС	5,7 (5,2-8,5)	10		
	др.н.з.	5,7 (5,5-8,2)	8		
ИНФу	ВЭ	4 (3-4)*	11	7 (3,5-9,5)*	12
	РС	7 (6-19)*	11	20 (10-30)*	11
	др.н.з.	5 (3,75-6,5)*	8	18 (19-18,5)*	9
ИЛ-18	ВЭ	139,5 (90-210)	14	15,5 (13-20)*	10
	РС	125 (110-166)	11	4,6 (4,15-5,1)*	8
	др.н.з.	141 (110-219)	8	4,6 (3,8-7,8)*	9

Примечание. Ме (25-75%) – значение медианы и межквартильного размаха, п – число обследованных, \* –  $p<0,05$ .

тией. Двое остальных имели ремитирующее и вторично-прогредиентное течение заболевания. В этой подгруппе двое больных были якутской национальности, остальные европейской.

Группа больных с другими неврологическими заболеваниями составлена из пациентов с невоспалительными заболеваниями ЦНС, у которых не выявлен интрапекальный синтез IgG.

**Цитокины ИЛ-6, ИНФу, ИЛ-18.** Результаты исследования уровня цитокинов ИЛ-6, ИНФу, ИЛ-18 в трех группах больных представлены в таблице.

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови не различается в трех исследованных группах ( $p=0,16$  по критерию Краскела-Уоллиса). В группе больных ВЭ повышенный уровень (свыше 10 пг/мл) выявлен у 3 чел., что отражается в более широком межквартильном размахе. Он может отражать предрасположенность пациентов к системному воспалению, не связанному с исследуемой патологией. Содержание ИЛ-6 в СМЖ исследовано только у больных ВЭ и не выявило существенного повышения.

Содержание ИНФу в сыворотке крови у больных ВЭ и в группе др.н.з.

сопоставимо с уровнем этого цитокина у условно здоровых доноров, исследованных тем же набором реагентов, и не превышает значения 10 пг/мл. У больных РС этот показатель статистически значимо выше ( $p=0,01$ ) (рис.1).

В СМЖ содержание белка ИНФу повышено в трех группах больных по сравнению с сывороткой (таблица), что свидетельствует о протекании воспалительного процесса в головном мозгу этих больных. Несмотря на повышенный уровень ИНФу у больных ВЭ, этот показатель статистически значимо ниже ( $p=0,006$ ) по сравнению с больными РС и др.н.з. (рис. 1). Он указывает на ограниченность продукции белка этого цитокина у больных ВЭ по сравнению с другими неврологическими заболеваниями, что является характерной особенностью патологии ВЭ.

Содержание ИЛ-18 в сыворотке крови не различается в трех группах, тогда как в СМЖ выявлены статистически значимые различия (таблица). При этом наиболее высокие значения выявлены у больных ВЭ (рис.2). Это вторая характерная особенность патологии ВЭ, которая указывает на участ-

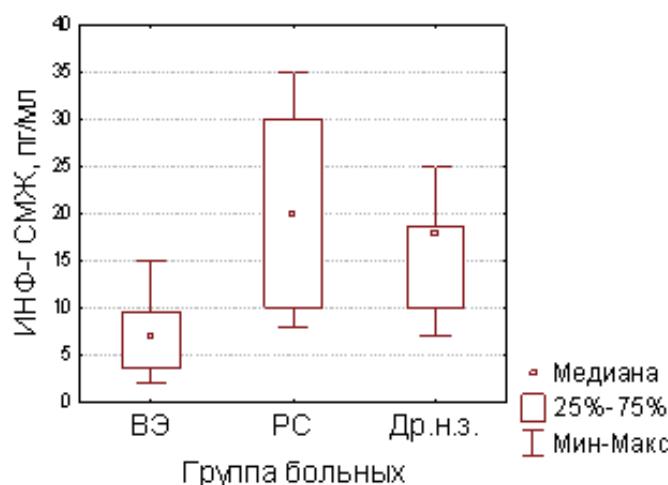
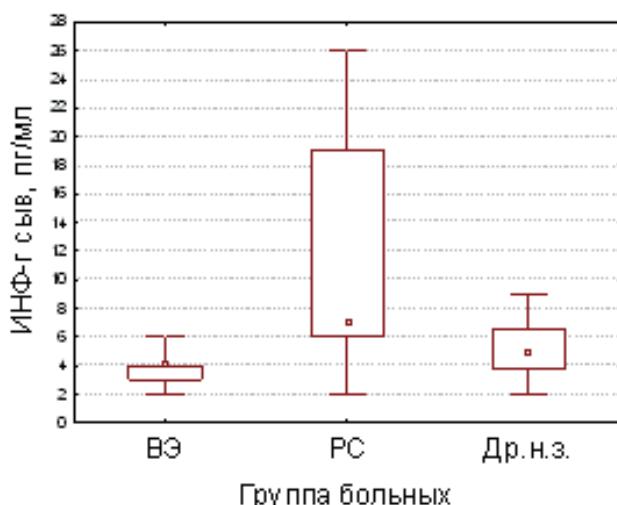


Рис. 1. Уровень ИНФу в сыворотке крови и в СМЖ больных трех групп

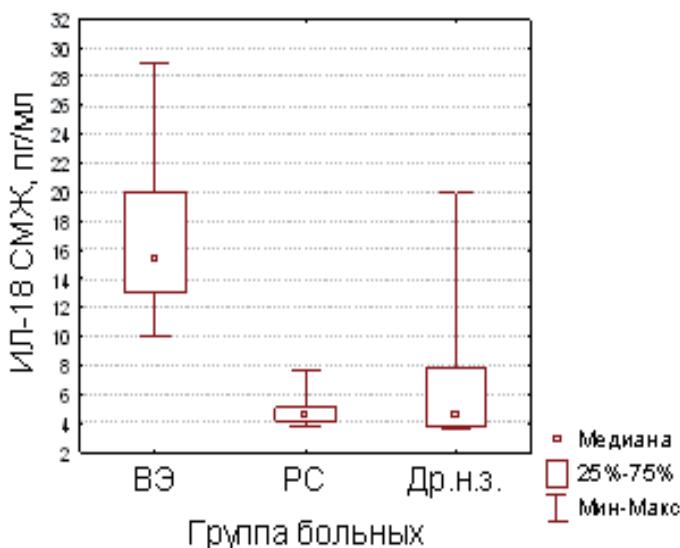


Рис. 2. Уровень ИЛ-18 в СМЖ больных трех групп

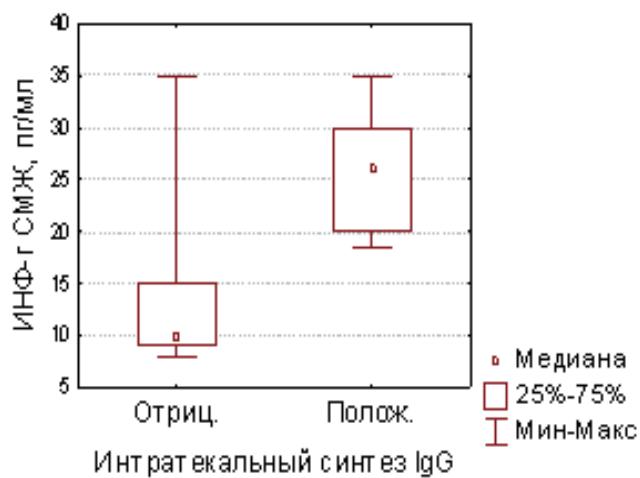


Рис. 3. Уровень ИНФу в СМЖ больных РС с отрицательным и положительным результатом выявления интрапекального синтеза олигоклональных IgG

тие в патогенезе заболевания клеток тканей мозга, продуцирующих цитокин ИЛ-18.

*Цитокиновый статус больных в зависимости от интрапекального синтеза IgG.* В трех группах больных как с интрапекальным синтезом IgG, так и в отсутствии его, уровень цитокинов ИЛ-6, ИНФу и ИЛ-18 в сыворотке крови не изменяется. Положительная ассоциация с интрапекальным синтезом IgG выявлена только в СМЖ у больных РС и только с цитокином ИНФу (рис.3). При сравнении полученных результатов с помощью непараметрического критерия Вальда-Вольфовича получены статистически значимые различия ( $p=0,02$ ). Другие цитокины (ИЛ-6, ИЛ-18) не проявляют такой зависимости.

Полученные данные указывают на некоторые особенности иммунного ответа в мозге у больных ВЭ и РС. Как известно, в развитии локальной иммунной реакции в ЦНС участвуют как клетки периферической иммунной системы, проникающие через гемато-энцефалический барьер, в частности Т- и В-клетки, которые при активации Т-лимфоцитов в Th2 клетки начинают интрапекальный синтез антител, так и клетки самого головного мозга. Ключевыми участниками врожденного иммунитета головного мозга являются активированные микроглия и астроциты, которые выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток в ЦНС [14]. Сенсибилизированные эндогенным или экзогенным фактором клетки микроглии и астроцитов стимулируют активацию Т-лимфоцитов и продуцируют цитокины ИНФу и ИЛ-18 соответствен-

но [13]. При этом ИЛ-18 является одним из первичных факторов индукции микроглии ИНФу [9]. Глиальные популяции клеток при активации лимфоцитов проявляют поляризацию, так, микроглия способна активировать Th1 (клеточный иммунитет) и Th2 клетки, а астроциты - Th2 (гуморальный иммунитет) [12]. Эта особенность будет проявляться в той или иной степени формирования клеточного или гуморального иммунитета при воспалительном процессе головного мозга.

Низкий уровень ИЛ-18 в СМЖ у больных РС и другими неврологическими заболеваниями по сравнению с больными ВЭ указывает, что у них предпочтительно формируется клеточный тип иммунного ответа, что прослеживается и достаточно высоким уровнем у них ИНФу.

Больные ВЭ предпочтительно формируют гуморальный тип иммунного ответа, что подтверждается высоким уровнем ИЛ-18 и достоверно низким уровнем ИНФу. По-видимому, у больных ВЭ существует проблема с продукцией ИНФу, которая уравновешивается активацией и пролиферацией астроцитов (глиоз). Эти данные подтверждают ранее установленную связь заболевания ВЭ с геном ИНФу. Дисфункция взаимосвязи микроглии и астроцитов проявляется в особой форме иммунопатологии мозга у больных ВЭ.

**Заключение.** Больные ВЭ характеризуются повышенным уровнем ИЛ-18 и ИНФу в СМЖ по сравнению с сывороткой крови. При этом более выражены изменения в интрапекальном содержании ИЛ-18, в СМЖ больных

ВЭ его уровень значительно выше, чем при РС и других неврологических заболеваниях. Несмотря на повышенный уровень ИНФу в СМЖ, у больных ВЭ этот показатель статистически значимо ниже ( $p=0,006$ ) по сравнению с больными РС и др.н.з. Он указывает на ограничение продукции белка этого цитокина у больных ВЭ по сравнению с другими неврологическими заболеваниями, что является характерной особенностью патологии ВЭ. В группе больных ВЭ отсутствует ассоциация уровня исследованных цитокинов с интрапекальным синтезом IgG.

У больных РС выявлено повышение содержания ИНФу как в крови, так и в СМЖ, причем в СМЖ наиболее высокий уровень выявляется при наличии интрапекального синтеза олигоклональных IgG, что указывает на положительную ассоциацию этих показателей.

Полученные результаты отражают различия в механизмах развития иммунопатологии мозга при ВЭ и РС. Если при РС большее значение имеет повышенная продукция ИНФу в крови и в СМЖ, то при ВЭ – интрапекальный синтез ИЛ-18.

#### Литература

1. Данилова А.П. Диагностика хронических форм вилюйского энцефаломиелита / А.П. Данилова, Т.М. Сивцева, М.Н. Яковleva. // Проблемы вилюйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний в Якутии: тезисы докл. III междунар. науч.-практич. конф. - Якутск, 2006. - С. 44-45.

Danilova A.P. Diagnostic of chronic Viliuisk encephalomyelitis / A.P. Danilova, T.M. Sivtseva, Yakovleva M.N. // Problems of Viliuisk Encephalomyelitis and other Neurodegenerative

Diseases in Yakutia: abstracts of the 3rd International Conference. – Yakutsk, 2006. – P. 44-45.

2. Дубов А.В. Вилюйский энцефаломиелит: проблемы и факты / А.В. Дубов, В.П. Алексеев, В.А. Владимиров. – Якутск, 1991. – 21с.

Dubov A.V. Viliuisk Encephalomyelitis: problems and facts / A.V. Dubov, V.P. Alexeev, V.A. Vladimirtsev. – Yakutsk, 1991. – 21 p.

3. Осаковский В.Л. Гипотеза иммуногенетической природы вилюйского энцефаломиелита / В.Л. Осаковский // Якутский медицинский журнал. – 2009. - № 4. – С.125-128.

Osakovskiy V.L. The Hypothesis of Immuno-genetic Nature of Viliuisk Encephalomyelitis / V.L. Osakovskiy // Yakut Medical Journal. – 2009. - N4. – P. 125-128.

4. Федоров А.И. Иммунология вилюйского энцефаломиелита / А.И. Федоров, В.Л. Осаковский // Проблемы вилюйского энцефаломиелита, нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы: тезисы докл. Второй междунар. науч.-практич. конф. - Якутск, 2000. - С. 65-66.

Fedorov A.I. Immunology of Viliuisk Encephalomyelitis / A.I. Fedorov, V.L. Osakovskiy // Problems of Viliuisk Encephalomyelitis, Neurodegenerative and Hereditary Diseases of the Nervous System: abstracts of the 2nd

International Conference. – Yakutsk, 2000. – P. 65-66.

5. Фефелова В.В. Изучение распределения генетических маркеров системы HLA в связи с проблемой вилюйского энцефалита / В.В. Фефелова, Т.Я. Николаева, В.А. Владимиров // Вилюйский энцефаломиелит: материалы Первой междунар. науч.-практич. конф. - Якутск, 1996. - С. 122-123.

Fefelova V.V. Study of HLA Genetic Markers Distribution in relation to problem of Viliuisk Encephalomyelitis / V.V. Fefelova, T.Ya. Nikolaeva, V. A. Vladimirtsev // Viliuisk Encephalomyelitis: materials of the 1st International Conference. – Yakutsk, 1996. – P. 122-123.

6. Boraschi D. IL-18 in autoimmunity: review / D. Boraschi, C.A. Dinarello // Eur. Cytokine Netw. – 2006. – No. 17 (4). - P. 224-252.

7. Brandao C.O. Cytokines and intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis patients during clinical remission /C.O. Brandao // Arq. Neuro-Psiquiatr. – 2005. – Vol. 63. – P. 914-919.

8. High frequency of HLA DQA1\*01301 in Yakut: no correlation with IDDM incidence / I.V. Mersiynova [et.al.] // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – P. 749-750.

9. IL-18: a key player in neuroinflammation and degeneration? / U. Felderhoff-Mueser [et.al.]

// Trends in Neurosciences. – 2005. – Vol. 28. – P. 487-493.

10. Keir G. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluids immunoglobulin G / G. Keir, P.W. Luxton, E.J. Thomson // Ann. Clin. Biochem. - 1990. – Vol. 27. – P. 436-443.

11. Masters C.L. Viliuisk encephalomyelitis: morphologic spectrum of disease, including demyelination following selfinoculation with cerebrospinal fluid / C.L. Masters, V.P. Alexeev, V.A. Vladimirtsev // Viliuisk Encephalomyelitis: Materials of First International Conference. – Yakutsk, 1996. – С. 90-98.

12. Mikroglia are more efficient than astrocytes in antigen processing and in Th1, but not Th2 cell activation / F. Aloisi [et.al.] // The Journal of Immunology. – 1998. – No. 160. - P. 4671-4680.

13. Production of interferon- $\gamma$  by microglia / J. Kawanokuchi [et.al.] // Multiple sclerosis. – 2006. – Vol. 12, No. 5. – P. 558-564.

14. TLR signalling tailors innate immune responses in human microglia and astrocytes / C.S. Jack [et.al.] // The Journal of Immunology. – 2005. – No. 175. - P. 4320 - 4330.

15. Viliuisk encephalomyelitis: intrathecal synthesis of oligoclonal IgG./ A.J. Green [et.al.] // Journal of Neurological Science. – 2003. – No. 212(1-2). – P. 69-73.

**С.К. Степанова, М.Г. Спиридонова, А.В. Марусин,  
А.Л. Сухомясова, В.А. Степанов**

## ГАПЛОТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ В ГЕНЕ DMPK В ВЫБОРКЕ БОЛЬНЫХ МИТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИЕЙ ИЗ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) И В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

УДК 577.21:575.17:575.12.018.3:572.575

Проведён анализ шести однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене мышечной протеинкиназы (DMPK), ответственном за развитие миотонической дистрофии (МД). Исследовалось шесть популяционных выборок Северной Евразии (N=778) и выборка представителей коренного населения Якутии, больных МД (N=87). Данна популяционно-генетическая характеристика выборок по исследованным локусам, проведено сравнение выборок по частотам аллелей, гаплотипов, проанализирована структура неравновесия по сцеплению во всех наблюдаемых выборках. Найдены гаплотипы, ассоциированные с заболеванием, выявлены значимые отличия по исследованным локусам между популяциями кетов, бурят, хантов и русских, показаны блоки сцепления в популяционных выборках.

**Ключевые слова:** ген мышечной протеинкиназы, DMPK, полиморфный маркер, структура гаплотипов, неравновесие по сцеплению, якутская популяция, популяции Северной Евразии.

Analysis of six SNP in the muscle protein kinase (DMPK) gene, responsible for development of myotonic dystrophy (DM) was done. Six populations of Northern Eurasia (N = 778) and DM patients of the indigenous Yakut population (N = 87) were investigated. Population-genetical characterization of the studied loci, allele and haplotype frequencies comparison were performed

and coupling disequilibrium structure was analyzed. Haplotypes associated with the disease were found, significant differences for the studied loci among Ket, Buryat, Russian and Khanty populations were revealed, haplotype blocks of coupling disequilibrium in the investigated samples were shown.

**Keywords:** muscle protein gene (DMPK), polymorphic marker (SNP), haplotype structure, coupling disequilibrium, Yakut population, populations of Northern Eurasia.

**СТЕПАНОВА Светлана Кимовна** – с.н.с. ЯНЦ комплексных медицинских проблем СО РАМН, svetkim@rambler.ru; **СПИРИДОНОВА Мария Геннадьевна** – к.б.н., с.н.с. ГУ НИИ медицинской генетики СО РАМН, maria.spiridonova@medgenetics.ru; **МАРУСИН Андрей Викторович** – к.б.н., с.н.с. ГУ НИИ медицинской генетики СО РАМН, andrey.marusin@medgenetics.ru; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. МГК РБ№1-НЦМ, зав.лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, Aitalinas@yandex.ru; **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** – д.б.н., зам. директора по науке ГУ НИИ СО РАМН, vadim.stepanov@medgenetics.ru.

**Введение.** Миотоническая дистрофия Россолимо-Штейнера – Куршманна-Баттена (МД) – это аутосомно-доминантное, мультисистемное заболевание со стойкой совокупностью клинических признаков, включающих миотонию, мышечную дистрофию, дефекты сердца, последующие или призывающие катаркты и эндокринные нарушения. Известно 3 типа миотонической дистрофии. МД 1-го типа (около 98% всех заболевших) характеризуется началом мышечной слабости от дистальных мышц к проксимальным и была описана более 100 лет назад в европейских и североамериканских популяциях. Мутация, приводящая к развитию заболевания, была иден-