

И.А. Николаева, С.А. Бабенко, Н.Р. Максимова, В.П. Пузырев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАССЕЯННОМУ СКЛЕРОЗУ У СЛАВЯН И ЯКУТОВ

Цель исследования. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов интерлейкинов *IL1B*, *IL1RN*, *IL12B*, *TNFA*, *IL10* с риском развития рассеянного склероза у русских и якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы. Обследованы 64 больных с диагнозом рассеянный склероз и неродственные здоровые лица, отобранные на основании сходства с больными по признакам возраста, пола и национальности (260 чел.). Проведен сравнительный анализ полиморфизма генов интерлейкинов (*IL1B*, *IL1RN*, *IL12B*, *TNFA*, *IL10*) в двух расово- и этнически различающихся группах якутов и русских жителей Республики Саха (Якутия).

Результаты. В выборке якутов, по сравнению с русскими, установлено статистически значимое преобладание частоты потенциально патологических аллелей: *IL1B** (+3953Ф1) (0,900 и 0,796 для якутов и русских соответственно, $p=0,001$), *IL12B** 1188С (0,331 и 0,191 соответственно, $p < 0,001$), *IL10** (-592С) (0,579 и 0,296 соответственно, $p < 0,001$) и низкая частота аллеля *IL1RN** А2 (0,158 и 0,275 соответственно, $p=0,002$). Ассоциации с рассеянным склерозом ни с одним из исследованных полиморфных вариантов у русских не обнаружено. У якутов, больных рассеянным склерозом, по сравнению с контролем, показано преобладание частоты аллеля *TNFA** А (0,357 и 0,133 соответственно, $p=0,005$).

Ключевые слова: рассеянный склероз, генетическая предрасположенность, полиморфизм, интерлейкин.

The purpose of research. The analysis of associations of polymorphic variants of interleukine genes *IL1B*, *IL1RN*, *IL12B*, *TNFA*, *IL10* with risk of development of a multiple sclerosis at Russian and the Yakuts living in territory of Republic Sakha (Yakutia).

Materials and methods. 64 patients with the diagnosis a multiple sclerosis and the unrelated healthy persons selected on the basis of similarity to patients to attributes of age, sex and nationality (260 p. are surveyed.). Comparative analysis of polymorphism of interleukine genes (*IL1B*, *IL1RN*, *IL12B*, *TNFA*, *IL10*) is lead to two race - and ethnically differing groups of Yakuts and Russian inhabitants of Republic Sakha (Yakutia).

Results. In sample of Yakuts, in comparison with Russians, statistically significant prevalence of frequency of potentially pathological alleles is established: *IL1B** (+3953Ф1) (0,900 and 0,796 for Yakuts and Russian accordingly, $p=0,001$), *IL12B** 1188С (0,331 and 0,191 accordingly, $p < 0,001$), *IL10** (-592С) (0,579 and 0,296 accordingly, $p < 0,001$) and low frequency of the allele *IL1RN** А2 (0,158 and 0,275 accordingly, $p=0,002$). Associations with a multiple sclerosis with one of the investigated polymorphic variants at Russian are not revealed. At the Yakuts with a multiple sclerosis, in comparison with the control, prevalence of frequency of the allele *TNFA** А (0,357 and 0,133 accordingly, $p=0,005$) is shown.

Keywords: a multiple sclerosis, genetic predisposition, polymorphism, interleukine.

Введение

Согласно современным представлениям о генетике человека, предрасположенность индивидов к мультифакториальным заболеваниям (МФЗ) определяется сочетанием вариантов генов, отдельные эффекты которых в отношении патологии могут быть невелики. Наиболее распространенным приемом анализа «генов-кандидатов» МФЗ является исследование их ассоциаций с клиническими фенотипами заболеваний [6].

Рассеянный склероз (РС) – хроническое нейровоспалительное и ней-

родегенеративное заболевание, протекающее с широким спектром клинических проявлений и различным течением болезни в разных этнических группах. Основные причины распространения и механизм развития РС остаются неясными, что существенно затрудняет профилактику заболевания и его обострений. Решение проблемы ранней диагностики и целенаправленного лечения РС представляет большую практическую и социальную значимость.

Частота рассеянного склероза, как и многих мультифакториальных заболеваний, широко варьирует в этнических группах мира. В его распространении и развитии значительную роль играют внешние факторы и генетическая предрасположенность [2,3]. Наиболее высокая распространенность РС установлена среди европейцев из Центральной и Северной Европы, Северной Америки, Австралии. Невысокая

распространенность РС отмечается в странах Азии (Японии, Корее, Китае), Африки, Южной Америки. У коренных народностей в этих странах преобладает оптикоспинальная форма РС и оптический нейромиеелит Девика, которые в настоящее время ряд авторов относят с целому семейству демиелинизирующих воспалительных заболеваний. Данные формы заболевания характеризуются патоморфологически деструкцией нервной ткани с образованием полостей, при нейровизуализации очагами в зрительных нервах, хиазме, спинном мозге (преимущественно на шейном и грудном уровнях), прогрессирующим течением, высокой летальностью [24].

Для различных популяций мира на сегодняшний день выявлено большое количество ассоциированных с РС и соответственно с его клиническими вариантами полиморфных участков [2]. При полном геномном скрининге и

НИКОЛАЕВА Ирина Аверьевна – н.с. ЯНЦ СО РАМН; БАБЕНКО Сергей Андреевич – аспирант НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН; МАКСИМОВА Надежда Романовна – к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ СО РАМН; ПУЗЫРЕВ Валерий Павлович – акад. РАМН, директор НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН.

ассоциативных исследованиях сцепленные с РС локусы обнаружены почти на всех хромосомах, причем для большинства этнических групп найдена ассоциация РС с аллелями гена DRB1, входящего в состав главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). В качестве генов предрасположенности к РС также рассматриваются гены, вовлеченные в аутоиммунные реакции, из них в первую очередь – гены интерлейкинов и их рецепторов. Проводимые исследования генетики РС во всем мире, в том числе в России, направлены на поиск «генов – кандидатов» и их сочетаний, в зависимости от функционального участия в патогенезе заболевания [2, 3, 9].

Предполагается, что небольшая численность предковой популяции якутов с последующей, значительной экспансией привела к эффекту родоначальника при распространении митохондриальных наследственных болезней. Для генетических исследований МФЗ наиболее подходящими по демографическим и генетическим параметрам считаются изолированные инбредные популяции с небольшим числом основателей [6]. Учитывая это, представляется важным изучение структуры наследственной компоненты рассеянного склероза в Якутии.

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов интерлейкинов *IL1B*, *IL1RN*, *IL12B*, *TNFA*, *IL10* с риском развития рассеянного склероза у русских и якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

Характеристика исследованных групп. До середины 80-х годов прошлого столетия в литературе не упоминались случаи РС среди коренных жителей Якутии (якутов, эвенков, эвенов, юкагиров) [5]. В последующих публикациях описывались единичные больные с подозрением на рассеянный склероз – якуты по этнической принадлежности [4]. В наше исследование включены 64 больных с достоверным диагнозом рассеянный склероз в соответствии с критериями МакДональда (2001). Всех больных РС разделили на две группы по этнической принадлежности. Первая группа включала русских – 50 чел. (31 женщина, 19 мужчин), средний возраст $39,70 \pm 1,70$ лет, проживающих в Республике Саха (Якутия). Во вторую группу вошли якуты – 14 чел. (11 женщин и 3 мужчины), средний возраст $33,92 \pm 2,26$ лет. Для объективизации клинической картины заболевания использовалась оценка

функциональных систем по Куртцке и расширенная шкала инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS – Expanded Disability Status Scale). Кроме того, больным проводились офтальмологическое, иммунологическое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, в случаях недостоверного РС дополнительно проводилось МРТ спинного мозга.

Клиническая характеристика болезни у якутов и русских, включенных в наше исследование, при сравнении различна (табл.1). В группе больных якутов отмечается более раннее начало заболевания ($23,50 \pm 2,09$ года против $29,11 \pm 1,46$), преобладание вторично-прогрессирующего типа течения (78,6% против 50) и увеличение скорости прогрессирования болезни ($0,71 \pm 0,13$ против $0,59 \pm 0,07$). У больных якутов существенно выше доля оптико-спинальной формы по сравнению со спинальной формой у русских (57,1% против 6%) и ниже доля цереброспинальной формы (35,7% против 86,0).

В качестве контрольной группы использовали соответственно две популяционные выборки. Первую группу также составили русские – 131 чел. (средний возраст $36,24 \pm 0,95$), проживающие в Республике Саха (Якутия). Вторая группа включала 130 якутов (средний возраст $38,12 \pm 0,92$). Все исследованные контрольные группы не имеют по результатам клинического обследования неврологической патологии. Для участия в исследовании у всех пациентов и индивидов соответствующих контрольных групп было получено информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом Якутского научного центра СО РАМН.

Исследовано пять полиморфных

вариантов генов интерлейкинов: полиморфизм +3953A1/A2 гена *IL1B*, VNTR гена *IL1RN*, 1188 A/C гена *IL12B*, -308 G/A гена *TNFA* и -592 C/A гена *IL10*. Все изученные варианты содержат одонуклеотидные замены (SNP), кроме минисателлитного маркера во втором интроне гена *IL1RN* (табл.2). Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, которые были описаны ранее [10,12,13,21,22]. Амплификат подвергали гидролизу рестриктазами TaqI для полиморфизма *IL1B* и *IL12B*, Bsp19I – *TNFA*, RsaI – *IL10* («Сибэнзим», Россия) при оптимальной для фермента температуре в течение 12 ч. Продукты рестрикции фракционировали в 3%-ном агарозном геле, затем визуализировали в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе «VilbarLourmat» (Франция).

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга и сравнения частот аллелей в исследуемых группах анализировали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Использовали также двухсторонний точный тест Фишера, в случае если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [1].

Результаты и обсуждение

Генетическое разнообразие любого биологического вида, в том числе и человека, – итог многовековой эволюции, в ходе которой в результате взаимодействия всевозможных факторов эволюции (соотносительная роль которых с течением времени могла меняться кардинальным образом) формировалась уникальность генофондов современных рас, народов, этнических

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с рассеянным склерозом на момент исследования

Показатель/ Группы		Русские (n=50)	Якуты (n=14)
Возраст, лет (mean±s.e.)		39,70±1,70	33,92±2,26
Женщины/мужчины		31/19	11/3
Возраст к началу заболевания, лет (mean±s.e.)		29,11±1,46	23,50±2,09
Продолжительность болезни, годы (mean±s.e.)		10,61±2,59	9,00±1,81
Балл по EDSS (mean±s.e.)		3,90±0,23	3,78±0,34
Тип течения, %	Ремитирующий	21 (42,0)	3 (21,4)
	Вторично-прогрессирующий	25 (50,0)	11 (78,6)
	Первично-прогрессирующий	4 (8,0)	-
Форма заболевания, %	Церебральная	4 (8,0)	1 (7,1)
	Цереброспинальная	43 (86,0)	5 (35,7)
	Оптико-спинальная форма	3 (6,0)	8 (57,1)
Длительность первой ремиссии, годы (mean±s.e.)		2,32±0,42	3,46±1,07
Коэффициент прогрессирования (mean±s.e.)		0,59±0,07	0,71±0,13

Примечание. mean±s.e. – среднее арифметическое значение с ошибкой.

Таблица 2

Характеристика исследованных полиморфных вариантов

Ген	Белковый продукт	Локализация в гене	Полиморфизм	Тип полиморфизма
<i>IL1B</i>	Интерлейкин-1B	2q14-q21 Экзон 5	+3953 A1/A2	SNP
<i>IL1RN</i>	Рецепторный антагонист интерлейкина-1	2q14-q21 Инtron 2	Повтор - 86 п.н. (аллель A1 – 4 повтора, A2-2 повтора, A3-5 повторов, A4-3 повтора, A5-6 повторов)	VNTR
<i>IL12p40</i>	Субъединица p40 интерлейкина -12	5q31.1-q33.1 3'-UTR	+1188A/C	SNP
<i>TNFA</i>	Фактор некроза опухолей альфа	6p21.1-21.3 Промоторный регион	-308 G/A	SNP
<i>IL10</i>	Интерлейкин -10	1q31-q32 Промоторный регион	-592 C/A	SNP

Таблица 3

Частота генотипов по исследованным полиморфным вариантам генов интерлейкинов в группах больных и здоровых якутов и русских

Ген/ Полимор- физм	Генотипы	Якуты			Русские		
		Больные	Здоровые	<i>p</i> *	Больные	Здоровые	<i>p</i> *
<i>IL1B</i> +3953 A1/A2	A1/A1	10 (71,4)	109 (83,9)	0,002	28 (56,0)	82 (63,1)	0,977
	A1/A2	4 (28,6)	16 (12,3)		20 (40,0)	43 (33,1)	
	A2/A2	0 (0,0)	5 (3,8)		2 (4,0)	5 (3,8)	
<i>IL1RN</i> VNTR	A1/A1	10 (71,4)	87 (66,9)	0,355	28 (56,0)	59 (45,7)	0,922
	A1/A2	2 (14,3)	30 (23,0)		17 (34,0)	52 (40,3)	
	A1/A3	0 (0,0)	1 (0,8)		1 (2,0)	7 (5,4)	
	A1/A4	0 (0,0)	4 (3,1)		0 (0,0)	1 (0,8)	
	A2/A2	2 (14,3)	4 (3,1)		3 (6,0)	9 (7,0)	
	A2/A3	0 (0,0)	1 (0,8)		1 (2,0)	1 (0,8)	
	A2/A4	0 (0,0)	2 (1,5)		0 (0,0)	0 (0,0)	
	A4/A4	0 (0,0)	1 (0,8)		0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>IL12B</i> 1188A/C	AA	7 (50,0)	58 (44,6)	0,996	27 (54,0)	88 (67,2)	0,451
	AC	6 (42,9)	58 (44,6)		19 (38,0)	36 (27,5)	
	CC	1 (7,1)	14 (10,8)		4 (8,0)	7 (5,3)	
<i>TNFA</i> -308G/A	GG	7 (50,0)	97 (75,8)	0,850	35 (70,0)	103 (78,6)	0,391
	GA	4 (28,6)	28 (21,9)		14 (28,0)	28 (21,3)	
	AA	3 (21,4)	3 (2,3)		1 (2,0)	0 (0,0)	
<i>IL10</i> -592 A/C	AA	2 (14,2)	24 (18,6)	0,999	21 (42,0)	65 (50,0)	0,969
	AC	6 (42,9)	63 (48,8)		21 (42,0)	53 (40,8)	
	CC	6 (42,9)	42 (32,6)		8 (16,0)	12 (9,2)	

*Достигнутый уровень значимости теста на равновесие Харди-Вайнберга по критерию χ^2 Пирсона или двустороннему точному тесту Фишера для здоровых лиц.

групп и отдельных популяций. Исследование пяти полиморфизмов генов интерлейкинов провели в двух расово- и этнически различающихся группах: русских и якутов. В группе русских распределение генотипов соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (PXB). В группе якутов отклонение от PXB отмечалось по генотипам A1A2 гена *IL1B* и мультиаллельному маркеру гена *IL1RN* (табл.3). В обоих случаях отклонение от PXB связано с недостатком гетеро-

зигот, в частности для гена *IL1B* частота гомозигот A1A1 составляет у якутов 83,9%, у русских – 63,1% ($H^{obs}=0,123$; $H^{exp}=0,180$). А для маркера гена *IL1RN* недостаток гетерозигот не столь выражен ($H^{obs}=0,277$; $H^{exp}=0,325$). Следует отметить, что у якутов по сравнению с русскими значительно ниже доля генотипов, содержащих аллель A2 гена *IL1RN* (0,158 и 0,275 соответственно, $p=0,002$) (табл.3).

При сравнении здоровых якутов и русских по частотам аллелей иссле-

дуемых генов обнаружены статистически значимые отличия по всем маркерам, за исключением маркера 308G/A гена *TNFA* (табл. 4). В частности у якутов отмечено повышение частоты аллелей *IL1B**+3953A1, *IL1RN**A1, *IL12B**1188C, *IL10**592C и понижение частоты аллеля *IL1RN**A2, *IL12B**1188A, *IL10**592A.

Ген *IL1B* кодирует интерлейкин - 1 β , провоспалительный цитокин, основной медиатор иммунологического ответа при аутоиммунных заболеваниях, воспалительных реакциях в центральной нервной системе. Установлено, что Taq I полиморфизм в 5 экзоне в позиции +3953 усиливает продукцию *IL1 β* и, что аллель *IL1B**(+3953A1) ассоциирован с повышенной экспрессией гена, а экспрессия *IL1* в свою очередь увеличивает периваскулярное воспаление в бляшках у больных РС [12]. У русских жителей Якутии частота потенциально патологического аллеля *IL1B**+3953A1 ниже, чем у якутов (0,796 и 0,900 соответственно, $p=0,001$), но выше, чем в популяциях европейцев (датчан – 0,750, американцев – 0,770, англичан – 0,739). Нужно отметить, что в популяции японцев (0,928) частота данного аллеля выше, чем у якутов [13,15,16].

Во втором интроне гена *IL1RN* содержится минисателлитный маркер, для которого известно 5 аллелей, различающихся по числу в 86 п.о. tandemных повторов (от 2 до 6). У якутов по сравнению с русскими повышена частота аллеля *IL1RN**A1(0,814 и 0,689 соответственно, $p=0,004$), но ниже частота *IL1RN**A2 (0,158 и 0,275 соответственно, $p=0,002$). С этим может быть связано наличие определенных типов течения РС у якутов (табл.1), так как для носителей аллелей *IL1RN**A1 характерно увеличение экспрессии провоспалительного цитокина *IL1 β* и уменьшение экспрессии его супрессора, кодируемого геном *IL1RN*. Некоторые авторы установили ассоциацию данных маркеров гена *IL1B* и *IL1RN* со средней тяжестью, длительным течением, медленной скоростью прогрессирования РС [7]. Интересно отметить, что частота аллеля *IL1RN**A1 у якутов ниже, чем у японцев (0,918), а у русских несколько ниже, чем у шведов (0,705), испанцев (0,711), датчан (0,730) и англичан (0,710) [15,16].

Интерлейкин-12(IL12) является центральным звеном патогенеза заболевания и одним из главных активаторов иммунитета, аллель 1188C гена *IL12B* характеризуется снижением экспрессии гена [20]. Интересно, что частота

Таблица 4

Частота аллелей по исследованным полиморфным вариантам генов интерлейкинов в группах больных и здоровых якутов и русских

Ген/аллель	Якуты		Русские		*p
	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые	
IL1B +3953 A1/A2	0,857/0,143	0,900/0,100	0,760/0,240	0,796/0,204	0,001
IL1RN A1	p=0,704		p=0,545		
A1	0,786	0,804	0,740	0,689	0,004**
A2	p=0,619		p=0,422		
	0,214	0,160	0,240	0,275	0,002**
	p=0,430		p=0,587		
IL12 +1188A/C	0,714/0,286	0,669/0,331	0,730/0,270	0,809/0,191	<0,001
TNFA -308G/A	p=0,786		p=0,133		
	0,643/0,357	0,867/0,133	0,840/0,160	0,893/0,107	0,439
	p=0,005		p=0,229		
IL10 -592 A/C	0,357/0,643	0,430/0,579	0,630/0,370	0,704/0,296	<0,001
	p=0,588		p=0,221		

*Достигнутый уровень значимости для сравнения частот аллелей между здоровыми якутами и русскими, жителями Якутии.

**Для исследованного полиморфизма известно пять аллелей, однако три из них являются редкими (A3, A4, A5), поэтому сравнение долей проведено для двух аллелей (A1 и A2).

потенциально патологического аллеля *IL12B**1188C у якутов статистически достоверно выше, чем у русских (0,331 и 0,191, $p < 0,001$), а также англичан (0,165) и греков (0,211), но не отличается от таковой у жителей Камеруна (0,375) и тувинцев (0,378). Van Veen, исследуя датскую популяцию, сообщил о выявлении ассоциации данного полиморфного варианта с РС [23]. У здоровых русских частота этого аллеля не отличается от таковой у англичан и греков.

Ген *IL10* кодирует интерлейкин-10, ключевой противовоспалительный цитокин, который подавляет продукцию интерлейкинов *IL12*, *IFN-γ*, *TNFα* и снижает воспалительный процесс. Уровень экспрессии гена *IL10* связан с полиморфизмами в промоторном регионе, где описано 11 полиморфизмов, из которых наибольший эффект на продукцию цитокина оказывают три полиморфных варианта в положениях -1082(G/A), -819(T/C), -592(A/C), находящихся в тесном неравновесии по сцеплению. Частота аллеля *IL10**592C, снижающего экспрессию гена *IL10*, у якутов существенно выше по сравнению с русскими (0,579 и 0,296 соответственно, $p < 0,001$), а также китайцами (0,502) и норвежцами (0,241) [13,17].

С точки зрения уникальности генотипа якутов по маркерам изученных генов интерлейкинов, можно отметить тот факт, что частота аллелей *IL1B**+3953A1 (0,900 у здоровых), *IL1RN**A1 (0,814), *IL12B**1188C (0,331), *IL10**592C (0,579) сравнительно высока. Кластер *IL1* ассоциирован с усилением провоспалительного ответа

(более выраженным воспалительным ответом). Своеобразный иммунный ответ может вызвать развитие описанных у якутов форм РС (табл.1), не встречающихся у русских, проживающих в данном регионе, но также распространенных у японцев, частота аллелей *IL1B**+3953A1 и *IL1RN**A1 в здоровой популяции которых выше, чем у якутов.

Связь исследуемых маркеров генов *IL1B*, *IL1RN*, *IL12B*, *TNFα* и *IL10* с РС анализировали, сравнивая частоту аллелей у больных и здоровых лиц. При этом у якутов связь с заболеванием обнаружена только по гену *TNFα*. Показано статистически значимое повышение частоты аллеля *TNFα**-308A (0,357 и 0,133 у больных и здоровых соответственно, $p = 0,005$), OR=3,63 (CI=1,42-9,17) (табл.4). Ген *TNFα* кодирует цитокин - фактор некроза опухолей альфа (*TNFα*), обладающий широким спектром биологического действия. Промоторная зона гена *TNFα* включает восемь полиморфных участков с однонуклеотидными заменами, однако наиболее значимыми для человека считаются два – это однонуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях -308 (G/A) и -238 (G/A), которые вызывают повышение уровня продукции *TNFα*. Следует отметить, что в контрольной группе якутов частота аллеля *TNFα**-308A выше, чем в популяции японцев (0,040), изолированной популяции острова Сардиния (0,014), и населения Кении (0,077). Ранее ассоциация полиморфизма -308 G/A гена *TNFα* была показана у больных РС сербов [8], хорватов и словаков [19].

Поэтому можно предположить, что ген *TNFα* – один из генов, предрасполагающих к развитию РС.

Но у русских ни один из полиморфных вариантов, в том числе вариант -308G/A гена *TNFα*, не связан с заболеванием. Восточные славяне (в том числе русские) пришли в Сибирь из западных регионов России – территорий, население которых несколько сот лет страдало РС. Учитывая это, можно предположить, что аллели с сильным эффектом в отношении заболевания у них эволюционировали в варианты генов с умеренным и слабым эффектом, структура наследственной компоненты расположенности к РС у русских соответствует полигенной, описанной для многих других европеоидных популяций мира. В то же время у якутов, расположенность к РС, возможно, определяется одним или несколькими генами с сильным эффектом проявления (главными генами, майоргенами), переданными от общего предка. Кроме того, возможно, вариант -308G/A гена *TNFα* у якутов находится в неравновесии по сцеплению с полиморфизмом главного гена, предрасполагающего к развитию РС, но не исследованного в данной работе и расположенного в области ГКГ. Ассоциация маркеров гена *TNFα* в сочетании с генами, расположенными в DR области ГКГ, в частности ассоциация маркера *TNFα**11 с DR(2)15 у французов [14], маркера *TNFα**107 с областью DR3 у датчан [11], DR/DQA1 и микросателлитным маркером *TNFα* у больных РС колумбийцев [18]. Нужно отметить, что при полном геномном картировании наиболее сильная ассоциация обнаруживается с маркерами ГКГ в различных популяциях [2].

Также можно предположить, что своеобразная генетическая конституция якутов с выраженной реакцией иммунитета (более выраженным воспалительным ответом) и, возможно, сниженным противовоспалительным иммунитетом, может предрасполагать их к определенным формам РС, протекающим в виде оптико-спинальной формы с высокой скоростью прогрессирования болезни. В данном случае изучение носительства сочетаний аллелей и генотипов нескольких генов и их связи с заболеванием может быть следующим этапом исследования.

Таким образом, имеется этническая специфичность по уровню распределения частот маркеров, генов предрасположенности к РС у якутов и русских. Данные о частотах аллелей у якутов и русских, в сравнении с другими популяциями мира, свидетельствуют о том, что у коренных русских в Якутии

частота исследованных аллелей не отличается от частоты, наблюдаемой в других европейских популяциях, а у якутов отличается от других азиатских популяций по полиморфному варианту -308G/A гена *TNFα*. Генетический анализ с учетом эпидемиологических, клинических и этнических составляющих может способствовать более точному описанию структуры наследственной компоненты в развитии заболевания.

Литература

1. Вейр Б. Анализ генетических данных / Вейр Б. - М.: Мир, 1995. - 400 с.
2. Гусев Е.И. Клиническая генетика рассеянного склероза / Е.И. Гусев [и др.] // Журнал невролог. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2001. - №9. - С.61-68.
3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко - М.: Миклош, 2004. - 540 с.
4. Николаева Т.Я. Рассеянный склероз в Якутии / Т.Я.Николаева, В.С. Попов, Л.И. Бабенко // Материалы VII Всероссийского съезда невропатологов. - Нижний Новгород, 1995.-С.135.
5. Попов В.С. О клинике и эпидемиологии рассеянного склероза / В.С. Попов // Журнал неврология и психиатрия. -1983.- №9.- С.1330-1334.
6. Пузырев В.П. Патологическая анатомия генома человека / В.П. Пузырев, В.А. Степанов. - Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1997. - 224 с.
7. De Jong Brigit A.. Productions of IL-1β and IL-1Ra as risk factors for susceptibility and progression of relapse-onset multiple sclerosis / Brigit A. De Jong [et al.] // J. Neuroimmunol. - 2002. - V.126. - P.172-179.
8. Drulovic J. Decreased frequency of the tumor necrosis factor alpha -308 allele in Serbian patients with multiple sclerosis / J. Drulovic [et al.] // Eur.Neurol. -2003. - V.50. - P.25-29.
9. Favorova O.O. Three allele combinations associated with multiple sclerosis / O.O. Favorova [et al.] // BMC Medical Genetics. - 2006. -V.7. -P.63.
10. Hall M.A. Genetic polymorphism of IL-12p40 gene in immunemediated disease / M.A. Hall [et al.] // Gene Immune.- 2000.- V.1. -P.219-224.
11. Jong B.A. Evidence for additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region / B.A. Jong [et al.] // Neurology. - 2002. - V.59(4). -P.549-555.
12. Kantarsi O.H. Association of two variants in IL1beta and IL-1 receptor antagonist genes with multiple sclerosis / O.H. Kantarsi [et al.] // J. Neuroimmunol. - 2000. - V.106. - P.220-227.
13. Lan Yu. An association between polymorphisms of the interleukin-10 gene promoter and schizophrenia in the Chinese population / Yu Lan [et al.] // Schizophrenia Research. - 2004. - V.71. - P.179-183.
14. Lucotte G. TNF-alpha polymorphisms in multiple sclerosis: no association with -238 and -308 promoter alleles, but the microsatellite allele a11 is associated with the disease in French patients / G. Lucotte, C. Bathelier, G. Mercier // Multiple sclerosis. - 2000. - V.6. - P.78-80.
15. Mann C.L.A. Interleukin 1 genotypes in multiple sclerosis and relationship to disease severity / C.L.A. Mann [et al.] // J. Neuroimmunol. - 2002.- V.129. - P.197-204.
16. Masaaki Niino. Genetic polymorphisms of IL-1β and IL-1 reseptor antagonist in association with multiple sclerosis in Japanese patients / Niino Masaaki [et al.] // J. Neuroimmunol. - 2001. - V.118. - P.295-299.
17. Myhr K-M. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with multiple sclerosis / K-M.Myhr [et al.] // J. Neurological Sciences. - 2002. - V.202. - P.93-97.
18. Palacio L.G. Multiple sclerosis in the tropics: genetic association to STR's loci spanning the HLA and TNF / L.G Palacio [et al.] // Multiple sclerosis. - 2002. - V.8. - P.249-255.
19. Ristic S. Tumor necrosis factor-alpha-308 gene polymorphism in Croatian and Slovenian multiple sclerosis patients / S. Ristic [et al.] // Eur.Neurol. - 2007. - V.57. - P.203-207.
20. Rohowsky-Kochan C. Impaired interleukin-12 prodaction in multiple sclerosis patients / C. Rohowsky-Kochan [et al.] // Multiple sclerosis.- 1999.- V.5. -P.327-334.
21. Tarlow J.K. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat / J.K. Tarlow [et al.] // Hum.Genet. - 1993. - V.91. - P.403-404.
22. Toru Kubota. Effects of Tumor necrosis factor gene polymorphisms on patients with cognestive heart failure / Toru Kubota [et al.] // Circulation. - 1998. - V.97. - P.2499-2501.
23. Van Veen T. Interleukin-12p40 genotype plays a role in the susceptibility to multiple sclerosis / T.Van Veen [et al.] // Ann. Neurol. - 2001. - V.50. - P.275.
24. Wasay M. Multiple sclerosis in Asian Countries / M.Wasay [et al.]// The International MS Journal. - 2006. - V.13. - P.58-65.

А.П. Данилова, Т.М. Сивцева, Ф.А. Платонов

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВИЛЮЙСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

УДК 616.832-002-031.13:078.33

В исследовании проведено сравнение частоты клинических симптомов в двух группах больных с хроническими формами виллюйского энцефаломиелита и боковым амиотрофическим склерозом. Установлено, что клиническими признаками виллюйского энцефаломиелита являются нарушение походки, повышение мышечного тонуса ног, деменция, олигобрадикинезия, дизартрия, патологические рефлексы, тазовые расстройства. При МРТ-исследовании выявлены выраженная гидроцефалия и атрофия головного мозга. Обнаружение олигоклональных иммуноглобулинов G у больных виллюйским энцефаломиелитом является весьма чувствительным критерием и может служить дополнительным диагностическим тестом при этом заболевании.

In the given research, we lead the comparison of frequencies of clinical neural symptoms in two groups with chronic forms Viliuisk encephalomyelitis and with amyotrophic lateral sclerosis. It is established, that clinical attributes of chronic forms Viliuisk encephalomyelitis are infringement of gait, increase of a muscular tone of legs, dementia, oligobradikinesia, infringement of speech, pathological reflexes, pelvic frustration. MRI attributes of a brain are the expressed hydrocephaly

and an atrophy of a brain. Detection IgG in liquor is rather sensitive criterion and can serve as additional trouble-shooting test at Viliuisk encephalomyelitis

Сотрудники ФГНУ "Институт здоровья": **ДАНИЛОВА Альбина Прокопьевна** – врач невролог; **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., с.н.с.; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., зам. директора по научно-клинической работе.

Виллюйский энцефаломиелит (ВЭ) – воспалительное заболевание центральной нервной системы с неуточ-

ненной этиологией, распространенное в Якутии. ВЭ наиболее часто болеют молодые трудоспособные люди, и бо-