

Рассеянный склероз в Республике Башкортостан: популяционно-специфические генетические предикторы и результаты 20-летнего клинического наблюдения

© Я.Р. ТИМАСHEВА^{1,2}, Т.Р. НАСИБУЛЛИН¹, И.А. ТУКТАРОВА¹, В.В. ЭРДМАН¹, Т.Р. ГАЛИУЛЛИН², О.В. ЛЮТОВ², К.З. БАХТИЯРОВА²

¹ФГБНУ «Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра» Российской академии наук, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление комплексных генетических предикторов рассеянного склероза (РС) с использованием ранее установленных в полногеномных ассоциативных исследованиях маркеров заболевания (GWAS-маркеров) в популяции больных РС и здоровых лиц Республики Башкортостан (Российская Федерация) при помощи полигенного подхода.

Материал и методы. Общая группа исследования составила 2048 человек (641 пациент с РС и 1407 здоровых лиц), которые постоянно проживали в Республике Башкортостан и принадлежали к башкирской ($n=325$), русской ($n=772$) или татарской ($n=951$) национальностям. Выполнен анализ ассоциаций с РС полиморфных вариантов, ранее ассоциированных с заболеванием по данным GWAS. Из 641 пациента с РС 247 были объектом 20-летнего проспективного клинического наблюдения.

Результаты. В результате проведенного анализа установлено, что аллель *C6orf10 rs3129934*T* наиболее значимо ассоциирована с РС в группе русских (отношение шансов (ОШ)=2,00, $P=5,85 \cdot 10^{-5}$) и татар (ОШ=2,38, $P=8,61 \cdot 10^{-7}$). Повышенный риск заболевания у русских также связан с аллелями *EOMES rs11129295*T* (ОШ=1,56, $P=0,007$) и *IL7R rs1494558*I* (ОШ=1,61, $P=0,003$). При проведении метаанализа была подтверждена ассоциация аллелей *C6orf10 rs3129934*T*, *EOMES rs11129295*T* и *IL7R rs1494558*I* с РС в исследуемой группе, а также выявлены ассоциации аллелей *INAVA rs7522462*G*, *IL7R rs10624573*I*, *CD6 rs17824933*G*, *GPC5 rs9523762*A* и *GPR65 rs2119704*C* с заболеванием. При помощи полигенного анализа был идентифицирован комплексный предиктор *C6orf10 rs3129934*C + INAVA rs7522462*G + CD6 rs17824933*C*, обладающий выраженным протективным действием в отношении РС в общей группе исследования (ОШ=0,34, $P_{FDR}=2,65 \cdot 10^{-7}$).

Заключение. Нам удалось воспроизвести ассоциации между РС и 8 генетическими вариантами (*C6orf10 rs3129934*, *INAVA rs7522462*, *IL7R rs10624573*, *EOMES rs11129295*, *GPR65 rs2119704*, *GPC5 rs9523762*, *CD6 rs17824933* и *CD58 rs2300747*), ранее выявленными в GWAS европейских популяций. В дальнейшем проведение полноэкзомного или полногеномного секвенирования может помочь раскрыть механизмы, лежащие в основе патогенеза РС в популяциях России.

Ключевые слова: рассеянный склероз, полногеномные ассоциативные сигналы, лейкоцитарный антиген человека, главная область гистосовместимости.

Информация об авторах:

Тимашева Я.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>

Насибуллин Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>

Туктарова И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6928-648X>

Эрдман В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1219-3458>

Автор, ответственный за переписку: Тимашева Я.Р. — e-mail: ianina_t@mail.ru

Галиуллин Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-4558-6119>

Лютов О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1393-1122>

Бахтиярова К.З. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Как цитировать:

Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Эрдман В.В., Галиуллин Т.Р., Лютов О.В., Бахтиярова К.З. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан: популяционно-специфические генетические предикторы и результаты 20-летнего клинического наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7 вып. 2):34–42. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307234>

Multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan: population-specific genetic predictors and the results of a 20-year clinical follow-up study

© Y.R. TIMASHEVA^{1,2}, T.R. NASIBULLIN¹, I.A. TUKTAROVA¹, V.V. ERDMAN¹, T.R. GALIULLIN², O.V. LYUTOV², K.Z. BAKHTIAROVA²

¹Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Research Centre, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Objective. Identification of a complex of genetic predictors of multiple sclerosis (MS) based on previously obtained results in genome-wide association studies of disease markers (GWAS markers) in a population of MS patients and healthy individuals of the Republic of Bashkortostan (Russian Federation) using polygenic detection.

Material and methods. The total study group consisted of 2048 people (641 patients with MS and 1407 healthy individuals) who permanently resided in the Republic of Bashkortostan and belonged to the Bashkir ($n=325$), Russian ($n=772$) or Tatar ($n=951$) nationalities. The analysis of association between MS and polymorphisms previously associated with the disease according to GWAS data was performed. Of the 641 MS patients, 247 were the subject of a 20-year prospective clinical follow-up.

Results. The *C6orf10 rs3129934*T* allele was most significantly associated with MS in Russians ($OR=2.00$, $P=5.85 \cdot 10^{-5}$) and Tatars ($OR=2.38$, $P=8.61 \cdot 10^{-7}$). An increased MS risk in Russians was also associated with the *EOMES rs11129295*T* ($OR=1.56$, $P=0.007$) and *IL7R rs1494558*I* ($OR=1.61$, $P=0.003$) alleles. Meta-analysis confirmed the association of the *C6orf10 rs3129934*T*, *EOMES rs11129295*T* and *IL7R rs1494558*I* alleles with MS in the total group, as well as revealed associations of the *INAVA rs7522462*G*, *IL7R rs10624573*I*, *CD6 rs17824933*G*, *GPC5 rs9523762*A* and *GPR65 rs2119704*C* alleles with the disease. Using polygenic analysis, we identified a complex predictor *C6orf10 rs3129934*C + INAVA rs7522462*G + CD6 rs17824933*C* with a pronounced protective effect against MS in the total group ($OR=0.34$, $P_{FDR}=2.65 \cdot 10^{-7}$).

Conclusion. We reproduced the association of eight polymorphisms (*C6orf10 rs3129934*, *INAVA rs7522462*, *IL7R rs10624573*, *EOMES rs11129295*, *GPR65 rs2119704*, *GPC5 rs9523762*, *CD6 rs17824933* and *CD58 rs2300747*) with MS, previously identified in GWAS in European populations. Whole exome or genome sequencing may help to reveal the mechanisms underlying the pathogenesis of MS in populations of the Russian Federation.

Keywords: multiple sclerosis, genome-wide association signals, human leukocyte antigen, major histocompatibility region.

Information about the authors:

Timasheva Y.R. — <https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>

Nasibullin T.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>

Tuktarova I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6928-648X>

Erdman V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1219-3458>

Corresponding author: Timasheva Y.R. — e-mail: ianina_t@mail.ru

Galiullin T.R. — <https://orcid.org/0000-0002-4558-6119>

Lyutov O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1393-1122>

Bakhtiarova K.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

To cite this article:

Timasheva YR, Nasibullin TR, Tuktarova IA, Erdman VV, Galiullin TR, Lyutov OV, Bakhtiarova KZ. Multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan: population-specific genetic predictors and the results of a 20-year clinical follow-up study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(7 vyp 2):34–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307234>

Рассеянный склероз (РС) представляет собой сложное заболевание, которое возникает у генетически предрасположенных лиц, подверженных влиянию факторов окружающей среды, провоцирующих развитие заболевания. Глобальная распространенность РС в 2020 г. увеличилась до 2,8 млн (35,9 на 100 000 человек) [1]. Распространенность заболевания и клинические особенности значительно различаются в разных популяциях. Наиболее высокая распространенность отмечается в западных странах (>300 на 100 000 населения в Германии и Сан-Марино, >200 в США, Дании, Канаде, Финляндии, Швеции, Исландии, Италии). Самая низкая распространенность наблюдалась (исключая страны с низкими показателями достоверности источников) на Африканском континенте (<1 на 100 000 в Нигере, Замбии, Судане, Кении), в Центральной и Южной Америке (1 в Никарагуа, 4 в Эквадоре) и в Азии (2 в Таиланде, 3 в Китае и Малайзии, 4 в Японии) [1].

Существование этногеографических паттернов предрасположенности к РС подтверждается данными генетических исследований, о чем свидетельствуют популяционно-специфические генетические маркеры, обнаруженные в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) [2–5]. Истинную генетическую структуру РС в разных популяциях мира трудно оценить из-за того, что подавляющее большинство GWAS проводится в европейских популяциях, и к настоящему моменту не получено подтверждения выявленных ассоциаций в популяциях неевропейского происхождения. Кроме того, комплексный характер заболевания предполагает, что

на предрасположенность к РС влияет взаимодействие множества аллельных вариантов, совокупный эффект которых может отличаться от действия каждого из них в отдельности [6]. Взаимодействия между большим количеством локусов предрасположенности к РС, обнаруженных в результате проведения GWAS, и паттерны неравновесия по сцеплению, специфичные для каждой популяции, еще больше усложняют интерпретацию результатов GWAS.

Популяции Волго-Уральского региона России являются перспективным объектом для генетических исследований из-за уникального сочетания европейских и азиатских влияний. Население Республики Башкортостан характеризуется мультиэтническим составом вследствие расположения на перекрестке миграционных потоков между Европой и Азией в Волго-Уральском регионе. Население Республики в большинстве представлено русскими (37%), башкирами (30,3%), проживающими преимущественно в южном и восточном районах, и татарами (24,6%), проживающими в основном в западном, северном и центральном районах. Башкиры и татары относятся к тюркской языковой семье, русские — к славянской группе индоевропейской языковой семьи. Распространенность РС в России составляет 40–60 на 100 000, в Республике Башкортостан — 47,9 на 100 000 [7, 8]. Распространенность РС среди татар почти в 1,7 раза выше, чем среди русских ($p<0,05$), и в 3 раза выше, чем среди башкир, что подтверждает этногеографические закономерности восприимчивости к заболеванию [9].

Цель исследования — выявление комплексных генетических предикторов РС с использованием ранее установленных GWAS-маркеров заболевания в популяции больных РС и здоровых лиц Республики Башкортостан (Российская Федерация) при помощи полигенного подхода.

Материал и методы

Группа исследования. Группу больных РС составили лица, состоящие на учете в Республиканском центре рассеянного склероза (РЦРС), содержащем данные о 1145 пациентах с РС. В исследование был включен 641 человек (97 башкир, 282 русских, 262 татарина; 427 женщин, средний возраст $40,04 \pm 9,6$ года; 214 мужчин, средний возраст $41,28 \pm 10,69$ года). Из них 247 пациентов с РС (26 башкир, 123 русских, 98 татар) были включены в 20-летнее клиническое наблюдение. Диагноз РС устанавливался в соответствии с критериями McDonald (2010). Контрольную группу составили 1407 здоровых лиц (228 башкир, 490 русских, 689 татар; 708 женщин, средний возраст $38,08 \pm 11,06$ года; 699 мужчин, средний возраст $37,48 \pm 10,71$ года) без нейродегенеративных и других хронических заболеваний.

Критерии включения пациентов с РС: достоверный диагноз РС по критериям McDonald (2010); продолжительность заболевания не менее 1 года.

Критерии включения в группу контроля: отсутствие нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний (в том числе у родственников по данным семейного анамнеза); возраст от 18 до 65 лет.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Этническое происхождение устанавливали при помощи опросника, содержащего вопросы об этнической принадлежности и месте рождения предков в трех поколениях. Все лица, включенные в исследование (общая группа: $n=2048$ человек), постоянно проживали в Республике Башкортостан и принадлежали к башкирской ($n=325$), русской ($n=772$) или татарской ($n=951$) национальностям. Лица смешанного происхождения не включались в генетический анализ.

Для оценки тяжести рассеянного склероза использовали расширенную шкалу оценки инвалидизации — EDSS (Expanded Disability Status Scale). Скорость прогрессирования заболевания рассчитывали путем деления балла EDSS на продолжительность РС в годах. Клиническая характеристика группы пациентов с РС ($n=641$) представлена в **табл. 1**. Представители контрольной группы были отобраны в Республиканском центре переливания крови (Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (2018 г.). От всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен Локальным комитетом по биомедицинской этике Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН (№1/28.10.2007).

Генотипирование. ДНК выделяли из цельной венозной крови при помощи фенольно-хлороформного метода. Качество полученной ДНК оценивали при помощи электрофореза в 0,8% агарозном геле и количественно определяли

Таблица 1. Клиническая характеристика группы пациентов с РС
Table 1. Clinical characteristics of the group of patients with MS

Параметр	Башкиры ($n=97$)	Русские ($n=282$)	Татары ($n=262$)
Возраст ($M \pm SD$), годы	$40,28 \pm 9,86$	$40,6 \pm 9,77$	$40,89 \pm 9,75$
Пол, % женщин	66,0	66,8	66,7
Возраст начала заболевания ($M \pm SD$), годы	$27,93 \pm 7,76$	$27,64 \pm 8,9$	$27,53 \pm 8,89$
Продолжительность заболевания ($M \pm SD$), годы	$12,4 \pm 8,65$	$13,17 \pm 9,53$	$13,36 \pm 9,93$
Тип течения РС, %			
ремиттирующий	30,1	36,9	43,7
первично-прогрессирующий	15,1	10,2	15,6
вторично-прогрессирующий	54,8	52,9	40,7
Клинические симптомы, %			
нарушения чувствительности	16,5	17,1	12
глазодвигательные нарушения	6,5	4,9	4,4
двигательные расстройства	23,1	35	29,8
нарушения координации	22	18,6	18,7
сочетанные двигательные и координационные нарушения	12,1	4,2	6,4
симптомы поражения черепных нервов	4,4	2,7	2,8
ретробульбарный неврит	11	14,4	19,9
другие	4,4	3,1	6
EDSS ($M \pm SD$)	$4,9 \pm 2,39$	$4,41 \pm 1,56$	$4,46 \pm 1,77$
Скорость прогрессирования ($M \pm SD$), баллы EDSS/год	$0,74 \pm 1,05$	$0,73 \pm 1,09$	$0,69 \pm 0,89$

Примечание. M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.
Note. M — mean value; SD — standard deviation.

при помощи спектрофотометрического анализа поглощения ультрафиолетового излучения. Праймеры для генотипирования подбирались с использованием программного обеспечения PrimerSelect 5.05 («DNASStar Inc.», Мэдисон, Висконсин, США). Выбор локусов ДНК для анализа основывался на следующих критериях: 1) наличие ранее выявленной в GWAS ассоциации с РС или другими аутоиммунными признаками; 2) известная или предполагаемая функциональная значимость; 3) частота редкого аллеля $>0,05$

в европейских популяциях согласно базе данных Ensembl. Генотипирование проводилось в соответствии с условиями, описанными ранее [10, 11].

Статистический анализ. Данные исследования анализировали с помощью IBM SPSS Statistics V22.0 (Чикаго, Иллинойс, США). Проводился анализ соответствия наблюдаемых частот исследуемых локусов в контрольной группе теоретически ожидаемым согласно закону Харди—Вайнберга (табл. 2). Для оценки нормальности распределения приме-

Таблица 2. Исследуемые ДНК-локусы, частоты редких аллелей и результаты анализа соответствия равновесию Харди—Вайнберга в трех этнических группах

Table 2. The list of the studied loci, minor allele frequencies, and the results of testing for Hardy—Weinberg equilibrium in the three ethnic groups

Chr	Локус	SNP	MA	Башкиры (n=228)		Русские (n=490)		Татары (n=689)	
				MAF	P	MAF	P	MAF	P
1	RGS1	rs1323292	G	10,17	1	3,43	0,418	5,43	0,737
1	CD58	rs2300747	G	4,35	0,114	4,56	0,595	3,69	0,135
1	INAVA	rs7522462	A	4,41	0,119	5,84	0,122	5,69	0,340
2	ASAP	rs1109670	A	—	1	1,99	0,264	4	0,089
3	EOMES	rs11129295	T	19,71	0,217	12,48	0,803	15,69	0,138
3	CD86	rs9282641	A	0,40	1	0,31	1	0,79	0,307
4	MANBA	rs228614	G	27,73	1	32,51	0,640	22,79	0,716
4	IL2	rs2069772	G	7,82	0,433	8,30	0,697	7,32	0,537
4	IL2	rs2069762	G	18,70	0,719	10,80	0,117	10	0,680
5	IL7R	rs10624573	I	14,22	0,384	18,66	0,104	17,45	0,075
5	IL7R	rs1494558	I	12,24	0,381	18,67	0,416	13,87	1
5	IL7RA	rs6897932	T	4,92	0,783	6,68	0,884	6,39	1
6	C6orf10	rs3129934	T	1,37	1	2,89	0,852	1,7	1
7	USP42	rs13232292	G	4,35	0,114	4,56	0,595	3,69	0,135
8	PVT1	rs4410871	T	12,50	0,210	6,32	0,259	6,61	1
10	IL2R	rs1570538	T	21,69	1	38,33	0,133	21,30	0,223
10	IL2R	rs12722580	D	4,50	0,451	10,70	0,538	7,35	0,320
10	FAS	rs1800682	G	21,95	0,368	29,01	0,233	23,36	1
11	CD6	rs17824933	G	2,50	1	3,56	0,725	3,52	0,833
12	TNFRSF1A	rs1800693	G	20,49	0,715	33,14	0,830	20,97	1
13	GPC5	rs9523762	A	18,02	0,090	21,78	0,621	17,63	0,550
14	GPR65	rs2119704	A	0,61	1	0,65	1	0,37	0,704
15	CYPIA1	rs4646903	C	1,14	1	0,35	0,490	2,74	1
16	SOX8	rs2744148	G	1,64	1	2,37	1	2,18	0,404
16	CLEC16A	rs12708716	G	8,00	0,408	14,46	0,551	5,26	0,417
17	STAT3	rs744166	C	12,80	0,848	18,12	0,121	13,14	0,309
17	RPS6KB1	rs180515	C	11,57	0,335	11,63	0,156	16	0,619
19	TNFSF14	rs1077667	A	2,44	0,126	5,59	0,403	4,69	1
19	TYK2	rs2304256	A	—	1	8,73	0,402	3,47	0,248
20	CD40	rs6074022	C	3,28	0,061	8,02	0,670	9,62	0,884
20	ZBTB46	rs6062314	C	0,82	0,142	1,18	0,767	0,37	1

Примечание. Chr — хромосома; SNP — однонуклеотидный полиморфизм; MA — редкий аллель; MAF — частота редкого аллеля в контрольной группе; P — уровень значимости для теста Харди—Вайнберга в контрольной группе.

Note. Chr — chromosome; SNP — single nucleotide polymorphism; MA — minor allele; N — number of individuals with non-missing genotyping data; MAF — minor allele frequency in the control group; P-value — P-value for Hardy—Weinberg equilibrium in controls.

няли критерий Шапиро—Уилка, для установления равенства дисперсий использовали критерий Левена, для оценки равенства средних — t -критерий. При отклонении от нормального распределения для попарного сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни.

Ассоциации между изучаемыми локусами и РС анализировали отдельно в каждой группе с помощью логистического регрессионного анализа в рамках аддитивной генетической модели с поправкой на пол, реализованной в программе PLINK. (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>) [12]. Аддитивная модель предполагает наличие линейного градиента риска между гомозиготами по аллелю с отсутствием эффекта, гетерозиготами и гомозиготами по аллелю риска. Метаанализ результатов исследования проводился с использованием модели фиксированного эффекта и модели со случайными эффектами. Значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми. Поправку на множественные сравнения проводили с использованием метода FDR (false discovery rate) [13].

Мультилокусный анализ проводили с помощью программы APSampler 3.7.0 (программа и ее описание доступны на <http://apsampler.sourceforge.net/>). APSampler (Allelic Pattern Sampler): использует метод Монте-Карло марковскими цепями, основанный на байесовских подходах, для поиска комбинаций аллельных вариантов нескольких локусов, связанных с рассматриваемым признаком [14]. Поскольку APSampler не позволяет принимать во внимание при анализе потенциальные искажающие факторы, включая пол, и учитывая наличие выраженного полового диморфизма в распространенности РС, мультилокусный анализ проводился отдельно для мужчин и женщин.

Результаты

Результаты 20-летнего проспективного исследования. Подгруппа больных, включенных в исследование 2000 г., состояла из 247 человек (123 русских, 98 татар, 26 башкир). На момент включения в исследование средний возраст больных составил $38,4 \pm 9,9$ года ($39,3 \pm 6,6$ — в группе башкир, $39,2 \pm 10,2$ — в группе русских, $37,2 \pm 10,2$ — в группе татар), средняя длительность заболевания — $10,5 \pm 8,3$ года, а средняя скорость прогрессирования — $0,78 \pm 0,87$ балла/год. Соотношение женщин и мужчин было 2:1 (166:81). Первично-прогрессирующий РС выявлен у 25 (10,1%) больных, вторично-прогрессирующий — у 127 (51,4%), ремиттирующий — у 95 (38,5%).

Средний балл по шкале EDSS в 2000 г. составил $4,08 \pm 1,4$; 211 (85,5%) пациентов могли ходить без посторонней помощи (1—5,5 EDSS), 29 (11,7%) — с поддержкой (6—6,5 EDSS), 7 (2,8%) человек были прикованы к инвалидной коляске (7—8 EDSS) и обследованы на дому. По результатам 20-летнего наблюдения выживаемость составила 61,54% (152 участника). Средний балл по шкале EDSS в 2020 г. составил $5,4 \pm 2,24$; 81 (53%) пациент мог ходить без посторонней помощи, 21 (14%) — с поддержкой, 44 (29%) были прикованы к инвалидной коляске, 6 (4%) — к постели (8,5—9,5 EDSS). Показатели EDSS и скорость прогрессирования не различались у мужчин и женщин на момент включения в исследование, но через 10 лет неврологическая инвалидность и прогрессирование были более выражены у мужчин ($p = 0,04$). Через 20 лет умерли 96 (38,87%) человек исходной выборки. Группы больных с прогресси-

рованием и умерших характеризовались поздним началом заболевания и ранним проявлением двигательных и координационных нарушений.

Полисимптомное начало с преобладанием двигательных нарушений чаще встречалось в группе башкир. При поступлении темп прогрессирования у башкир составил 0,57 (95% ДИ 0,39—1,2) балла/год, что достоверно выше, чем у русских (0,42, 95% ДИ 0,27—0,79, $P = 0,04$) и у татар, но различия с последними не достигли статистической значимости (0,45, 95% ДИ 0,25—1, $P = 0,39$).

У части пациентов (46 человек: 6 башкир, 20 русских, 20 татар) не выявлено нарастания инвалидности в течение 20-летнего периода наблюдения. В этой подгруппе у 32 пациентов диагностирован ремиттирующий РС, у 14 — вторично-прогрессирующий РС. Средний возраст при включении в исследование составил $33,3 \pm 8,2$ года, средний возраст манифестации заболевания — $26,6 \pm 7$ лет, среднее время от первого симптома до установления диагноза — $6,9 \pm 5,3$ года, что меньше, чем в общей группе ($10,3 \pm 8$ лет, $p = 0,08$). Неврологический дефицит по шкале EDSS составил $3,5 \pm 0,83$ балла, через 5 лет — $3,6 \pm 0,88$ балла. В этой группе РС чаще всего дебютировал двигательными расстройствами (15 (32,6%) больных), расстройствами чувствительности (12 (26,1%)), ретробульбарным невритом (7 (15,2%)), координационными нарушениями (6 (13%)), глазоводительными нарушениями (4 (8,7%)), а у 2 (4,4%) пациентов было полисимптомное начало. Скорость прогрессирования значительно снизилась в этой группе в течение периода наблюдения ($P < 0,001$), что указывает на низкий уровень неврологического повреждения.

Анализ ассоциаций с РС индивидуальных локусов. Мы провели анализ ассоциаций между РС и 31 генетическим вариантом, для которого ранее выявлены ассоциации с РС или другим аутоиммунным заболеванием по результатам GWAS, в группе исследования, состоявшей из 641 пациента с РС и 1407 представителей контрольной группы. Наблюдаемое распределение частот генотипов всех анализируемых локусов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди—Вайнберга. Наиболее значимая ассоциация выявлена между аллелем *C6orf10* rs3129934*Т и РС в группах русских (ОШ=2,00, $P = 5,85 \cdot 10^{-5}$) и татар (ОШ=2,38, $P = 8,61 \cdot 10^{-7}$) (табл. 3). В группе русских два других аллеля связаны с повышенным риском заболевания: *EOMES* rs11129295*Т (ОШ=1,56, $p = 0,007$) и *IL7R* rs1494558*І (ОШ=1,61, $P = 0,003$) (см. табл. 3). Ассоциации между изучаемыми локусами и РС в группе башкир выявлено не было.

Метаанализ в трех этнических группах. Проведен метаанализ результатов исследования ассоциаций во всех трех группах (325 башкир, 772 русских, 951 татарин) по 30 генетическим вариантам (полиморфизм *MANBA* rs228614 исключен из метаанализа в связи с различием аллеля риска в разных этнических группах: в группах русских и татар аллель риска G, в группе башкир — А). Полученные результаты подтвердили ассоциации вариантов *C6orf10* rs3129934*Т, *EOMES* rs11129295*Т и *IL7R* rs1494558*І с РС (см. табл. 3). Кроме того, в результате метаанализа были выявлены ассоциации аллелей *INAVA* rs7522462*G, *IL7R* rs10624573*І, *CD6* rs17824933*G, *GPC5* rs9523762*A и *GPR65* rs2119704*C с заболеванием (см. табл. 3).

Полигенный анализ. При помощи APSampler был проведен поиск паттернов, значимо ассоциированных с РС, в общей группе исследования и отдельно в этнических группах (поскольку APSampler не допускает введения попра-

Таблица 3. Результаты анализа ассоциации изучаемых локусов с РС

Table 3. The results of the analysis of association between the studied loci and MS

Ген	SNP	Аллель риска	Метаанализ									
			Башкиры		Русские		Татары		модель с фиксированными эффектами		модель со случайными эффектами	
			ОШ	P_{FDR}	ОШ	P_{FDR}	ОШ	P_{FDR}	ОШ	P	ОШ (R)	$P(R)$
<i>CD58</i>	rs2300747	G	0,84	0,676	0,97	0,902	0,72	0,249	0,84	0,097	0,84	0,097
<i>RGS1</i>	rs1323292	G	0,94	0,919	0,83	0,418	1,17	0,528	0,97	0,761	0,97	0,788
<i>INAVA</i>	rs7522462	A	1,44	0,421	1,43	0,092	1,23	0,371	1,34	0,001*	1,34	0,001*
<i>ASAP</i>	rs1109670	A	NA	NA	1,30	0,266	1,02	0,977	1,16	0,187	1,16	0,208
<i>EOMES</i>	rs11129295	T	1,22	0,576	1,56	0,007*	1,48	0,061	1,46	6,72·10 ^{-6*}	1,46	6,72·10 ^{-6*}
<i>CD86</i>	rs9282641	A	2,77	0,392	0,52	0,149	0,49	0,178	0,64	0,030	0,80	0,610
<i>MANBA</i>	rs228614	G [#]	0,73	0,392	0,91	0,645	1,02	0,977	NA	NA	NA	NA
<i>IL2</i>	rs2069772	G	1,43	0,392	1,17	0,422	0,96	0,969	1,14	0,155	1,14	0,197
<i>IL2</i>	rs2069762	G	0,74	0,453	0,94	0,850	1,22	0,371	1,00	0,964	0,98	0,896
<i>IL7R</i>	rs10624573	I	0,58	0,323	0,85	0,395	0,83	0,371	0,79	0,005*	0,78	0,013*
<i>IL7R</i>	rs1494558	I	1,33	0,502	1,61	0,003*	1,38	0,249	1,49	1,75·10 ^{-5*}	1,49	1,75·10 ^{-5*}
<i>IL7RA</i>	rs6897932	T	1,30	0,502	1,00	0,977	0,90	0,691	1,00	0,986	1,00	0,986
<i>C6orf10</i>	rs3129934	T	1,39	0,919	2,00	5,85·10 ^{-5*}	2,38	8,61·10 ^{-7*}	2,16	2,55·10 ^{-13*}	2,16	2,55·10 ^{-13*}
<i>USP42</i>	rs13232292	G	0,94	0,919	0,83	0,418	1,17	0,528	0,97	0,761	0,97	0,788
<i>PVT1</i>	rs4410871	T	0,95	0,919	0,77	0,257	0,96	0,969	0,87	0,149	0,87	0,149
<i>IL2R</i>	rs1570538	T	0,96	0,939	0,95	0,850	1,03	0,969	0,98	0,836	0,98	0,836
<i>IL2R</i>	rs12722580	D	1,66	0,392	0,96	0,863	1,20	0,528	1,11	0,257	1,17	0,279
<i>FAS</i>	rs1800682	G	1,39	0,392	1,05	0,850	1,00	0,981	1,08	0,367	1,08	0,367
<i>CD6</i>	rs17824933	G	1,52	0,392	1,17	0,459	1,32	0,290	1,28	0,011*	1,28	0,011*
<i>TNFRSF1A</i>	rs1800693	G	1,11	0,821	0,98	0,911	1,22	0,371	1,19	0,106	1,19	0,106
<i>GPC5</i>	rs9523762	A	1,44	0,392	1,31	0,127	1,29	0,249	1,32	2,31·10 ^{-4*}	1,32	2,31·10 ^{-4*}
<i>GPR65</i>	rs2119704	A	0,38	0,392	0,68	0,290	0,65	0,371	0,63	0,006*	0,63	0,006*
<i>CYP11A1</i>	rs4646903	C	1,34	0,662	1,61	0,132	0,71	0,371	1,15	0,319	1,14	0,633
<i>SOX8</i>	rs2744148	G	1,39	0,498	1,12	0,670	1,20	0,528	1,19	0,120	1,19	0,120
<i>CLEC16A</i>	rs12708716	G	0,76	0,498	0,86	0,418	1,21	0,440	0,95	0,552	0,94	0,657
<i>STAT3</i>	rs744166	C	1,09	0,895	0,96	0,879	1,04	0,969	1,01	0,894	1,01	0,894
<i>RPS6KB1</i>	rs180515	C	0,98	0,974	1,19	0,395	1,01	0,981	1,08	0,373	1,08	0,373
<i>TNFSF14</i>	rs1077667	A	0,99	0,977	1,04	0,889	1,27	0,371	1,12	0,264	1,12	0,264
<i>TYK2</i>	rs2304256	A	NA	NA	0,80	0,290	1,17	0,528	0,94	0,569	0,96	0,833
<i>CD40</i>	rs6074022	C	1,20	0,662	0,86	0,449	0,88	0,528	0,91	0,303	0,91	0,303
<i>ZBTB46</i>	rs6062314	C	1,57	0,576	0,81	0,491	0,45	0,151	0,75	0,08	0,77	0,385

Примечание. SNP — однонуклеотидный полиморфизм; ОШ — показатель отношения шансов; P_{FDR} — уровень значимости с поправкой Бенджамини—Хохберга на множественные сравнения; * — статистически значимые различия; # — обозначена смена аллеля риска (для rs228614: в группах русских и татар аллель риска G, в группе башкир — A); NA — недоступно.

Note. SNP — single nucleotide polymorphism; OR — odds ratio; P_{FDR} — significance level corrected for multiple testing using Benjamini—Hochberg procedure; * — statistically significant associations; # — denotes the effect allele flipping (for rs228614: in the groups of Russians and Tatars the effect allele is G, in the group of Bashkirs — A); NA — not available.

вок, дополнительно выполнен анализ в группах мужчин и женщин). Наиболее значимые полигенные предикторы представлены в табл. 4 (ассоциации комплексных маркеров с РС у башкир и у мужчин-татар не достигли статистической значимости, вероятно, из-за ограниченного размера выборки). Среди предикторов РС наиболее часто пред-

ставлены локусы *C6orf10* rs3129934 (во всех исследуемых подгруппах, кроме русских мужчин и женщин-татарок), *EOMES* rs11129295 (у русских мужчин и женщин и у женщин-татарок), *GPC5* rs9523762 (общая группа, русские мужчины, общая группа русских) и *CD58* rs2300747 (все подгруппы женщин).

Таблица 4. Основные полигенные предикторы РС

Table 4. Top polygenic predictors of MS

Предиктор	Контрольная группа (%)	Пациенты с РС (%)	<i>P</i>	<i>P</i> _{FDR}	ОШ	95% ДИ _{ОШ}
Общая группа						
<i>C6orf10 rs3129934*С</i> + <i>INAVA rs7522462*G</i> + <i>CD6 rs17824933*С</i>	89,42	74,29	5,62·10 ⁻¹⁰	2,65·10 ⁻⁷	0,34	0,24—0,48
Общая группа женщин						
<i>C6orf10 rs3129934*T</i> + <i>GPR65 rs2119704*С</i> + <i>CD58 rs2300747*A</i>	20,80	46,91	6,32·10 ⁻¹¹	6,81·10 ⁻⁶	3,36	2,31—4,89
Общая группа мужчин						
<i>C6orf10 rs3129934*T</i> + <i>GPC5 rs9523762*A</i> + <i>TNFRSF1A rs1800693*G</i> + <i>RPS6KB1 rs180515*С</i>	5,07	21,68	3,22·10 ⁻⁷	0,012	5,19	2,70—9,97
Общая группа русских						
<i>C6orf10 rs3129934*T</i> + <i>GPC5 rs9523762*A</i> + <i>IL7R rs1494558*I</i>	9,63	30,0	7,65·10 ⁻⁹	3,65·10 ⁻⁵	4,02	2,44—6,61
Общая группа русских женщин						
<i>C6orf10 rs3129934*T</i> + <i>EOMES rs11129295*T</i> + <i>CD58 rs2300747*A</i> + <i>IL2 rs2069772*A</i>	5,06	34,33	1,96·10 ⁻⁷	0,001	9,80	3,37—28,49
Общая группа русских мужчин						
<i>EOMES rs11129295*T</i> + <i>GPC5 rs9523762*A</i> + <i>INAVA rs7522462*A</i> + <i>SOX8 rs2744148*A</i> + <i>CLEC16A rs12708716*A</i>	6,83	31,17	2,03·10 ⁻⁶	0,012	6,17	2,83—13,46
Общая группа татар						
<i>C6orf10 rs3129934*T</i> + <i>ASAP rs1109670*С</i>	20,33	39,05	8,69·10 ⁻⁶	0,009	2,51	1,66—3,81
Общая группа женщин-татарок						
<i>EOMES rs11129295*T</i> + <i>GPR65 rs2119704*С</i> + <i>CD58 rs2300747*A</i> + <i>TNFSF14 rs1077667*A</i>	13,24	38,06	2,11·10 ⁻⁶	0,047	4,03	2,20—7,39

Примечание. *P* — уровень значимости; *P*_{FDR} — уровень значимости с поправкой Бенджамини—Хохберга на множественные сравнения; ОШ — показатель отношения шансов; 95% ДИ_{ОШ} — доверительный интервал для показателя отношения шансов.

Note. *P* — significance level; *P*_{FDR} — significance level corrected for multiple testing using Benjamini—Hochberg procedure; OR — odds ratio; 95 CI_{OR} — confidence interval.

Обсуждение

Нами проведены 20-летнее проспективное клиническое исследование и поиск комплексных генетических предикторов РС в трех этнических группах Республики Башкортостан. Установлено, что полисимптомное начало с преобладанием двигательных нарушений, являющееся неблагоприятным прогностическим критерием, чаще наблюдалось в группе башкир. На момент включения в исследование скорость прогрессирования у башкир была достоверно выше, чем в группе русских (при сравнении с группой татар различия не достигали уровня статистической значимости). За 20-летний период наблюдения скорость прогрессирования уменьшилась во всех группах. Выявлена подгруппа пациентов (*n*=46), у которых не отмечено нарастания инвалидности в течение периода наблюдения, возможно, благодаря началу применения в 2008 г. препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС).

Проведен анализ 31 генетического варианта, ранее ассоциированного с РС по результатам GWAS РС и иных аутоиммунных заболеваний, и воспроизведены ассоциации восьми локусов с РС (см. табл. 3). Проведение мультилокусного анализа позволило выявить полигенные предикторы РС (см. табл. 4). Наиболее значимо ассоциированным с заболеванием как индивидуально, так и в сочетании с другими генетическими вариантами

был rs3129934, расположенный в *C6orf10* в области HLA-DRB/DQA. Ранее сообщалось об ассоциации этого полиморфизма с РС во многих популяциях европейского происхождения [3, 15].

Также выявлены ассоциации с РС локусов *INAVA rs7522462*, *IL7R rs10624573*, *EOMES rs11129295*, *GPR65 rs2119704*, *GPC5 rs9523762*, *CD6 rs17824933* и *CD58 rs2300747*. Полиморфизм rs7522462 SNP относится к локусу активатора врожденного иммунитета (*INAVA*) на хромосоме 1 в области, в которой обнаружены другие полиморфные варианты РС [16, 17]. Было высказано предположение, что этот полиморфизм может оказывать влияние на РС путем подавления экспрессии гена *INAVA* и снижение продукции цитокинов в макрофагах [18, 19]. *IL7R* Полиморфизм rs10624573 также может быть вовлечен в патогенез РС, влияя на уровни в крови альфа-цепи *IL7R* [10, 20].

Полиморфизм расположен в области гена эомезодермина, кодирующего транскрипционный фактор, активирующий продукцию интерлейкина-10 и влияющий на иммунологическую память [21, 22]. Показано, что у пациентов с РС, не получающих лечения, снижена экспрессия гена *EOMES*; rs11129295 является eQTL для *EOMES* в периферической крови [23]. Аллель rs11129295*T был связан с повышенным риском ремиттирующего РС у населения Китая [24]. SNP rs2119704 представляет собой eQTL для *GPR65*, кодирующего гликофинголипидный рецеп-

тор, измененная экспрессия которого может влиять на целостность миелина, способствуя прогрессированию РС.

Ассоциация *rs9523762* с РС была подтверждена в нескольких исследованиях [25–27]. Этот полиморфизм относится к гену *GPC5*, кодирующему глипикан 5, который присутствует в активных бляшках РС и участвует в регуляции клеточной передачи сигналов [25]. Ранее обнаружено, что аллель *CD58 rs2300747*G* обладает защитным действием против РС и увеличивает экспрессию гена *CD58* дозозависимым образом, предположительно благодаря *miR-548ac*, расположенной в интроне 1 гена *CD58* [28]. *CD6 rs17824933* связан с восприимчивостью к РС [28, 29] и снижением экспрессии полноразмерного *CD6*, приводящим к изменению пролиферации *CD4(+)* Т-клеток, что предполагает его участие в регуляции иммунологического ответа при РС [30].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что факторами, повышающими риск прогрессирования РС, являются мужской пол, позднее начало заболевания, двигательные нарушения как ранний симптом заболевания. Нам удалось воспроизвести ассоциации между РС и восемью генетическими вариантами (*C6orf10 rs3129934*, *INAVA*

rs7522462, *IL7R rs10624573*, *EOMES rs11129295*, *GPR65 rs2119704*, *GPC5 rs9523762*, *CD6 rs17824933* и *CD58 rs2300747*), ранее выявленными в крупномасштабных исследованиях, выполненных с участием европейских популяций. Наиболее значимая ассоциация была установлена для варианта *rs3129934*, расположенного в области главного комплекса гистосовместимости. Мультилокусный подход позволил выявить полигенные предикторы РС, которые могут отражать индивидуальную предрасположенность к заболеванию. Будущие направления исследований включают полногеномное или экзомное секвенирование, что может помочь раскрыть механизмы, лежащие в основе патогенеза рассеянного склероза в популяциях Волго-Уральского региона России.

Исследование выполнено при поддержке мегагранта Правительства РФ [075-15-2021-595] и НИР №АААА-А16-116020350031-4; биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России; работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК» (ИБГ УФИЦ РАН).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Hafler DA, Kompsten A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(9):851–862. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073493>
- Comabella M, Craig DW, Camina-Tato M, et al. Identification of a novel risk locus for multiple sclerosis at 13q31.3 by a pooled genome-wide scan of 500,000 single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*. 2008;3(10):e3490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003490>
- De Jager PL, Jia X, Wang J, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify *CD6*, *IRF8* and *TNFRSF1A* as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2009;41(7):776–782. <https://doi.org/10.1038/ng.401>
- Patsopoulos NA, Esposito F, Reischl J, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol*. 2011;70(6):897–912. <https://doi.org/10.1002/ana.22609>
- Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae*. 2012;4(3):59–71.
- Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis In Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sciences*. 2020;10(5):305. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050305>
- Бахтиярова К.З., Гончарова З.А. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(2-2):5–9. Bakhtiarova KZ, Goncharova ZA. Multiple sclerosis in the Bashkortostan Republic and the Rostov region: a comparative epidemiologic study. *J Neurol Psychiatry im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2 vyp 2):5–9. (In Russ.).
- Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В. Рассеянный склероз в этнических группах Республики Башкортостан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(3):17–21. Bakhtiarova KZ, Magzhanov RV. Multiple sclerosis in the ethnic groups of the Republic of Bashkortostan. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(3):17–21. (In Russ.).
- Timasheva YR, Zaplakhova OV, Nasibullin TR, et al. Association between Allelic Variants of *IL2*, *IL2RA*, and *IL7R* Genes and Multiple Sclerosis. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(4):487–494.
- Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А. и др. Анализ ассоциаций с рассеянным склерозом генетических маркеров предрасположенности, выявленных в результате полногеномных исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2020;120(7-2):54–60. Timasheva YR, Nasibullin TR, Tuktarova IA, et al. The analysis of association between multiple sclerosis and genetic markers identified in genome-wide association studies. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(7. Vyp. 2):54–60. (In Russ.).
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological)*. 1995;289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Favorov AV, Andreevski TV, Sudomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113–2121. <https://doi.org/10.1534/genetics.105.048090>
- Martinelli-Boneschi F, Esposito F, Brambilla P, et al. A genome-wide association study in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(10):1384–1394. <https://doi.org/10.1177/1352458512439118>
- Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, et al. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188. <https://doi.org/10.1126/science.aav7188>
- Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 2013;45(11):1353–1360. <https://doi.org/10.1038/ng.2770>

18. Yan J, Hedl M, Abraham C. An inflammatory bowel disease—risk variant in INAVA decreases pattern recognition receptor—induced outcomes. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(6):2192–2205. <https://doi.org/10.1172/JCI186282>
19. Timasheva Y, Nasibullin TR, Tuktarova IA, et al. Multilocus Evaluation of Genetic Predictors of Multiple Sclerosis. *Gene*. 2021;146008. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146008>
20. Suhre K, Arnold M, Bhagwat AM, et al. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nat Commun*. 2017;8:14357. <https://doi.org/10.1038/ncomms14357>
21. Gruarin P, Maglie S, De Simone M, et al. Eomesodermin controls a unique differentiation program in human IL-10 and IFN- γ coproducing regulatory T cells. *European Journal of Immunology*. 2019;49(1):96–111. <https://doi.org/10.1002/eji.201847722>
22. Reiser J, Sadashivaiah K, Furusawa A, et al. Eomesodermin driven IL-10 production in effector CD8+ T cells promotes a memory phenotype. *Cellular Immunology*. 2019;335:93–102. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.11.008>
23. Parnell GP, Gatt PN, Krupa M, et al. The autoimmune disease-associated transcription factors EOMES and TBX21 are dysregulated in multiple sclerosis and define a molecular subtype of disease. *Clinical Immunology*. 2014;151(1):16–24. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.01.003>
24. Chen S, Zhang J, Liu QB, et al. Variant of EOMES Associated with Increasing Risk in Chinese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(6):643–647. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.226892>
25. Cavanillas ML, Fernández O, Comabella M, et al. Replication of top markers of a genome-wide association study in multiple sclerosis in Spain. *Genes & Immunity*. 2011;12(2):110–115. <https://doi.org/10.1038/gene.2010.52>
26. Johnson BA, Wang J, Taylor EM, et al. Multiple sclerosis susceptibility alleles in African Americans. *Genes & Immunity*. 2010;11(4):343–350. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.81>
27. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Human Molecular Genetics*. 2009;18(4):767–778. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn388>
28. De Jager PL, Baecher-Allan C, Maier LM, et al. The role of the CD58 locus in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5264–5269. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813310106>
29. Wagner M, Bilinska M, Pokryszko-Dragan A, et al. ALCAM and CD6 — multiple sclerosis risk factors. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;276(1):98–103. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.08.621>
30. Kofler DM, Severson CA, Mousissian N, et al. The CD6 multiple sclerosis susceptibility allele is associated with alterations in CD4+ T cell proliferation. *Journal of Immunology*. 2011;187(6):3286–3291. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100626>

Поступила 24.05.2023

Received 24.05.2023

Принята к печати 02.06.2023

Accepted 02.06.2023