# Ассоциация полиморфизмов гена *ВАFF* с прогрессированием рассеянного склероза

Смагина И.В.<sup>1,2</sup>, Ельчанинова С.А.<sup>1</sup>, Палащенко А.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия; <sup>2</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

<sup>1</sup>656038, Барнаул, просп. Ленина, 40; <sup>2</sup>656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Предполагается, что цитокин семейства фактора некроза опухоли — фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF; TNFSF13B), регулирующий пролиферацию, дифференцировку и выживаемость В-клеток, вовлечен в патогенез рассеянного склероза (PC).

**Цель** исследования— анализ ассоциации полиморфизмов гена BAFF (rs 1224141, rs 9514827) со скоростью прогрессирования и частотой обострений РС.

**Пациенты и методы.** Обследовано 100 больных ремиттирующим РС (24 мужчины и 76 женщин), европеоидов, родившихся и проживающих в Алтайском крае Российской Федерации. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием конкурирующих ТаqМап-зондов.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что риск нарастания инвалидизации >0,75 балла по EDSS (Expanded Disability Status Scale) в год ассоциирован с длительностью первой ремиссии менее 2 лет, генотипом G/G BAFF (rs1224141) у мужчин и женщин, а также с генотипом C/C BAFF (rs9514827) у женщин. Вероятность длительности первой ремиссии менее 2 лет повышена у женщин — носителей аллеля G BAFF (rs1224141). Не выявлено связи полиморфизмов BAFF (rs1224141, rs9514827) с частотой обострений PC.

Представляется перспективным дальнейшее изучение роли BAFF в патогенезе PC, влияния этого цитокина на особенности течения заболевания. Результаты исследований позволят прогнозировать эффективность терапии PC анти-BAFF-препаратами, определить критерии их индивидуализированного применения.

Заключение. У больных РС в Алтайском крае Российской Федерации риск высокой СП РС связан с носительством генотипов BAFF с редкими аллелями в гомозиготном состоянии: G/G-полиморфизма rs1224141, C/C rs9514827 в сочетании с женским полом. Аллель G BAFF (rs1224141) у женщин ассоциирован с риском прогностически неблагоприятной длительности первой ремиссии РС менее 24 мес.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; фактор активации В-клеток; TNFSF13B; полиморфизмы.

Контакты: Инна Вадимовна Смагина; siv 7000@yandex.ru

**Для ссылки:** Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Палащенко АС. Ассоциация полиморфизмов гена BAFF с прогрессированием рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):22—26.

#### Association of BAFF gene polymorphisms with multiple sclerosis progression Smagina I.V.<sup>1,2</sup>, Elchaninova S.A.<sup>1</sup>, Palashchenko A.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; <sup>2</sup>Territorial Clinical Hospital, Barnaul, Russia <sup>1</sup>40, Lenin Prosp., Barnaul 656038; <sup>2</sup>1, Lyapidevsky St., Barnaul 656024

The cytokine of the tumor necrosis factor (TNF) family B-cell activating factor (BAFF) (TNFSF13B) that regulates the proliferation, differentiation, and survival of B cells is assumed to be involved in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS).

**Objective:** to analyze the association of BAFF gene polymorphisms (rs1224141, rs9514827) with the progression rate and frequency of MS exacerbations. **Patients and methods.** A total of 100 Caucasian patients (24 males and 76 females) with relapsing-remitting MS, who were born and lived in the Altai Territory of the Russian Federation, were examined. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction using competitive TaqMan probes. **Results and discussion.** The annual risk of a>0.75 point disability increase in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was ascertained to be associated with the first remission duration of less than 2 years, with the G/G genotype of BAFF (rs1224141) in males and females, and with the C/C genotype of BAFF (rs9514827) in females. The likelihood of the first remission duration of less than 2 years was increased in female carriers of the G allele of BAFF (rs1224141). There was no association of BAFF gene polymorphisms (rs1224141, rs9514827) with the frequency of MS exacerbations.

It seems promising to further study the role of BAFF in the pathogenesis of MS and the effect of this cytokine on the specific features of the course of the disease. The investigation results will be able to predict the efficiency of MS therapy with anti-BAFF drugs and to identify criteria for their individualized use.

**Conclusion.** In patients with MS in the Altai Territory of the Russian Federation, the risk for a high MS progression rate is related to the carriage of BAFF genotypes with rare alleles in homozygous state: G/G polymorphism rs1224141, C/C polymorphism rs9514827 in combination with the female sex. The G allele of BAFF (rs1224141) in women is associated with the risk of the unfavorable prognostic duration of the first MS remission of less than 24 months.

Keywords: multiple sclerosis; B-cell activation factor; TNFSF13B; polymorphisms

Contact: Inna Vadimovna Smagina; siv7000@yandex.ru

For reference: Smagina IV, Elchaninova SA, Palashchenko AS. Association of BAFF gene polymorphisms with multiple sclerosis progression. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):22–26.

**DOI**: 10.14412/2074-2711-2020-1-22-26

Рассеянный склероз (PC) — хроническое аутоиммунное заболевание, которое развивается при сложном взаимодействии внешних и генетических факторов [1, 2]. Влияние генетических факторов на предрасположенность к PC давно известно. Наиболее значимым генетическим фа

ктором риска PC, выявленным еще в 70-е годы прошлого столетия, является носительство определенных аллелей гена главного комплекса гистосовместимости HLA DRB1. Позже в полногеномном исследовании (genome-wide association studies, GWAS) с участием нескольких тысяч

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

больных РС было выявлено более 100 генов риска РС [2, 3]. В настоящее время продолжается изучение ассоциации РС с генами-кандидатами, белковые продукты которых патогенетически значимы.

Актуальны исследования генов цитокинов, которые вовлечены в патогенез РС на всех этапах его развития, начиная с инициации иммунного воспаления и заканчивая прогрессирующей нейродегенерацией вследствие гибели клеток в ЦНС [4]. Относительно недавно идентифицирован один из таких цитокинов, принадлежащих к семейству фактора некроза опухоли (ФНО-семейство) — фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF; B Lymphocyte Stimulator, BLyS; tumor necrosis factor ligand superfamily member 13, TNFSF13B). Являясь мощным костимулятором В-клеток, ВАFF способствует дифференцировке, пролиферации и выживаемости этих клеток, участвующих в иммунопатологических процессах при РС [5, 6].

У человека ген, кодирующий ВАFF, расположен на 13-й хромосоме в участке 13g32-34 [7]. Опубликованы данные о связи гена *BAFF* с рядом аутоиммунных заболеваний — ревматоидным артритом, синдром Шёгрена, системной красной волчанкой и др. [8, 9]. Сведения о связи полиморфизмов этого гена с PC весьма немногочисленны и противоречивы. Так, в полногеномном исследовании, проведенном на Сардинии, показано, что определенные полиморфные варианты гена *BAFF* ассоциированы с риском PC [9]. В то же время результаты генетического обследования трех европейских когорт, включавших 2584 больных PC, такую взаимосвязь не подтвердили [10]. В литературе нами не найдено данных о связи полиморфизмов гена *BAFF* с особенностями течения PC.

**Цель** исследования — анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов гена *BAFF* (rs1224141, rs9514827) с течением РС в Алтайском крае Российской Федерации.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 100 больных с ремиттирующим типом течения РС. Диагностику РС проводили согласно критериям McDonald 2010 г. [11]. Магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга выполняли на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т с использованием стандартных Т1- и Т2-изображений, а также с применением режима ТІRМ. Контрастное усиление проводили с помощью препарата гадовист.

Инвалидизацию оценивали по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) [12]. Частоту обострений рассчитывали как количество обострений в год, скорость прогрессирования (СП) PC - по отношению показателя EDSS на момент обследования к длительности болезни [13].

Все включенные в исследование пациенты по фенотипическим признакам были европеоидами, родились и проживали в Алтайском крае Российской Федерации. Выбор пациентов для участия в исследовании проводили методом случайных чисел из популяции больных РС Алтайского края.

Критериями включения были: отсутствие лечения препаратами, изменяющими течение PC (ПИТРС); инвалидизация  $\leq$ 6,5 балла по EDSS. Последний критерий определен с учетом того, что при инвалидизации >6 баллов по EDSS имеются необратимые стойкие неврологические расстройства, которые, как правило, сохраняются на протяжении нескольких лет, вплоть до смерти пациента. В таких случаях получаемая при расчете медленная СП РС не отражает благоприятного течения заболевания.

Для анализа связи СП РС с полиморфизмами гена пациенты были разделены на три подгруппы: с медленной ( $\leq$ 0,25 балла/год) — 26 (26%) пациентов, средней (от 0,25 до 0,75 балла/год) — 55 (55%) и высокой (>0,75 балла/год) СП — 19 (19%).

Связь генетических особенностей с частотой обострений оценивали в 3-летнем проспективном наблюдении больных, со СП неврологических нарушений — по результатам ретроспективного анализа. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Параметр	Значение
Возраст, годы, М±SD	32,1±7,8
Мужчины/женщины, n	24/76
Возраст дебюта РС, годы, M±SD	28,4±9,4
Инвалидизация по EDSS, баллы, M±SD	3,4±1,6
СП, баллы/год, M±SD	0,45±0,33
Длительность первой ремиссии, мес, M±SD	24,1±20,2

При исследовании геномных полиморфизмов ДНК выделяли из венозной крови с помощью стандартной процедуры, включающей отделение и лизирование клеток крови с последующим гидролизом белков протеиназой К, очисткой ДНК смесью фенол-хлороформ с осаждением этанолом. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием конкурирующих ТаqМап-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica (StatSoft Statistica 10.0.1011.0 Russian Portable, StatSoft, Inc., США). Для межгрупповых сравнений применяли критерий Манна—Уитни. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга оценивали по критерию  $\chi^2$  с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ; https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости p<0,05.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Результаты.** Анализ полиморфизмов гена *BAFF* (гs1224141, гs9514827) показал, что распределение генотипов соответствовало распределению Харди—Вайнберга (р=0,84 и р=0,79 соответственно). Распределение частот аллелей и генотипов исследованных специфичностей гена *BAFF* представлено в табл. 2.

При оценке связи прогрессирования РС с анализируемыми однонуклеотидными полиморфизмами гена BAFF установлено, что с высокой СП РС ассоциирован генотип G/G rs1224141. Не выявлено ассоциаций аллелей или гено-

типов исследованных специфичностей с низкой или средней СП РС (табл. 3).

В проведенных ранее исследованиях в Алтайском крае выявлена связь СП РС с полом [14]. Оказалось, что СП РС у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. У мужчин выявлен больший риск высокой СП РС [14]. В связи с этим нами проведен анализ ассоциаций сочетаний мужского или женского пола с генотипами и аллелями исследуемых специфичностей. Обнаружена связь сочетания женского пола и носительства генотипа С/С *BAFF* (rs9514827) с повышенным риском высокой СП РС (табл. 4).

С учетом данных о большей распространенности неблагоприятного течения РС у пациентов с поздним возрастом дебюта заболевания и коротким периодом первой ремиссии [14] выполнен анализ связи этих особенностей течения РС с полиморфизмами *BAFF* (rs1224141, rs9514827). Не найдено связи между особенностями кли-

нических проявлений дебюта заболевания и исследованными полиморфизмами гена BAFF. Установлено, что у участников исследования длительность первой ремиссии менее 24 мес связана с повышенным риском высокой СП РС (ОШ 4,32; ДИ 0.88-21.17: p=0.045). Однако только у женщин длительность первой ремиссии менее 24 мес была ассоциирована с носительством аллеля G BAFF (rs1224141; ОШ 7,06; ДИ 1,02-48,70; p=0,040). He обнаружено связи частоты обострения РС с носительством генотипов и аллелей определяемых полиморфизмов (табл. 5).

Обсуждение. Общепризнанно, что в патогенез аутоиммунных заболеваний, включая РС, вовлечены цитокины семейства ФНО. Эти цитокины влияют на запуск иммунного воспаления, демиелинизацию, а также апоптоз олигодендроцитов при РС [15]. Так, ФНОα является одним из наиболее мощных провоспалительных цитокинов, Fas-лиганд вызывает апоптоз клеток-мишеней в ЦНС, а СD40-лиганд обеспечивает стимулирующий сигнал при межклеточном взаимодействии Т- и В-лимфоцитов [15].

Многие годы PC рассматривали как заболевание, опосредованное преимущественно Т-клетками. В по-

следние десятилетия установлена важная роль В-клеток в развитии и прогрессировании РС посредством антигенпрезентации и продукции множества цитокинов [6, 16, 17]. Поэтому все большее внимание уделяется изучению закономерностей функционирования В-клеточного звена иммунитета при РС в связи не только с антителообразованием, но и с участием в антигенпрезентации и продукции множества цитокинов. К числу регуляторов пролиферации, дифференцировки и длительности функционирования В-клеток относится цитокин семейства  $\Phi$ HO – BAFF [5].

Генотип (аллель)	Больные РС, п	Частота, %
BAFF (rs1224141): T/T T/G G/G T G	50 46 4 96 50	50 46 4 73 27
BAFF (rs9514827): T/T T/C C/C T C	43 46 11 89 57	43 46 11 66 34

Таблица 3. Относительный риск высокой СП РС в зависимости от генотипа BAFF (rs1224141, rs9514827)

Генотип	Больные РС низкая и умеренная СП РС	С, % высокая СП РС	ОШ, среднее значение (95% ДИ)	p
BAFF (rs1224141): T/T T/G G/G	93 95 98	7 5 2	0,95 (0,28–3,26) 0,55 (0,15–2,03) 15,40 (1,23–192,17)	0,932 0,370 0,031
BAFF (rs9514827): T/T T/C C/C	95 95 97	5 5 3	0,83 (0,25-2,80) 0,69 (0,20-2,31) 2,85 (0,64-12,78)	0,773 0,544 0,173

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. Относительный риск высокой СП РС в зависимости от пола и редких генотипов и аллелей BAFF (rs 1224141, rs 9514827)

Генотип (аллель), пол	ОШ, среднее значение (95% ДИ)	p
BAFF (rs1224141): G/G, женский G, женский G/G, мужской G, мужской	10,0 (0,52–191,33) 0,74 (0,04–12,62) H. o. 9,17 (0,22–378,52)	0,119 0,832 H. o. 0,213
BAFF (rs9514827): С/С, женский С, женский С/С, мужской С, мужской	5,9 (1,09–31,90) 4,13 (0,47–36,08) H. o. 0,64 (0,02–19,48)	0,036 0,191 H. o. 0,788

Примечание. Здесь и в табл. 5: н. о. — не определено из-за малой встречаемости генотипа.

Есть основания полагать, что BAFF участвует в патогенезе PC. На это указывают данные о повышении уровня BAFF в спинно-мозговой жидкости у пациентов с PC во время обострения [18] и корреляция продукции этого цитокина с тяжестью PC [19]. При патоморфологическом исследовании было выявлено, что BAFF накапливается в активных очагах демиелинизации головного мозга человека [19].

При ряде аутоиммунных заболеваний отмечена генетическая изменчивость BAFF. Так, показана связь экспрессии гена BAFF с активностью системной красной волчанки при отсутствии связи с риском развития этого заболевания

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 5. Относительный риск обострения РС чаще 1 раза в год в зависимости от носительства аллелей и генотипов BAFF (rs1224141, rs9514827)

Генотип (аллель), пол	ОШ, среднее значение (95% ДИ)	p
BAFF (rs1224141): T/T T/G G/G T G	1,77 (0,75–4,20) 0,71 (0,30–1,67) H. o. 3,68 (0,75–18,01) 0,27 (0,06–1,33)	0,192 0,433 H. o. 0,100 0,102
BAFF (rs9514827): T/T T/C C/C T C	1,59 (0,69–3,63) 0,71 (0,31–1,61) 0,76 (0,20–2,83) 1,91 (0,54–6,69) 0,5 (0,15–1,84)	0,273 0,414 0,672 0,312 0,311

[7]. Данные о связи полиморфизмов гена *BAFF* с PC малочисленны и противоречивы. В одном исследовании выявлены ассоциации полиморфизмов гена *BAFF* с риском PC [9], тогда как в другом когортном исследовании с участием европеоидов таких данных не получено [10]. К началу исследования нами не найдено доказательств связи полиморфизмов гена *BAFF* с особенностями течения PC.

Исходя из этого, мы проанализировали ассоциацию полиморфизмов гена BAFF (rs1224141, rs9514827) со СП и частотой обострений РС в группе европеоидов, проживающих в Алтайском крае Российской Федерации.

Установлено, что у больных с ремиттирующим типом течения РС повышенный риск высокой СП РС ассоциирован с длительностью первой ремиссии менее 2 лет, генотипом G/G BAFF (rs1224141), у женщин также с генотипом C/C BAFF (rs9514827). Вероятность длительности первой ремиссии заболевания менее 24 мес повышена у женщин — носителей аллеля G полиморфизма BAFF (rs1224141). Не

выявлено связи полиморфизмов BAFF (rs1224141, rs9514827) с частотой обострений PC.

Следует отметить, что в настояшее время с учетом патогенетической значимости *BAFF* и его гомолога APRIL (A proliferation-inducing ligand) при ряде аутоиммунных заболеваний были созданы и применяются на практике несколько препаратов, ингибирующих эффекты этих цитокинов: анти-*BAFF* гуманизированные моноклональные антитела (Belimumab и LY2127399), растворимый рецептор TACI, который связывает цитокины *BAFF* и APRIL (soluble decoy TACI-Fc fusion protein, Atacicept) и др. [6].

Представляется перспективным дальнейшее изучение роли *BAFF* в патогенезе PC, влияния этого цитокина на особенности течения заболевания. Результаты исследований позволят прогнозировать эффективность терапии PC анти-*BAFF*- препаратами, определить критерии их индивидуализированного применения.

Заключение. У больных РС в Алтайском крае Российской Федерации риск высокой СП РС связан с носительством генотипов BAFF с редкими аллелями в гомозиготном состоянии: G/G-полиморфизма rs1224141, C/C rs9514827 в сочетании с женским полом. Аллель G BAFF (rs1224141) у женщин ассоциирован с риском прогностически неблагоприятной длительности первой ремиссии РС менее 24 мес.

#### Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам группы фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск) М.Л. Филиппенко и Е.Н. Воронину за помощь в проведении генотипирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. Rasseyannyi skleroz. Klinicheskoe rukovodstvo [Multiple sclerosis. Clinical guidance]. Moscow: Peal Taim; 2011. 528 р.] 2. Bedri SK, Fink K, Manouchehrinia A, et al. Multiple sclerosis treatment effects on plasma

cytokine receptor levels. Clin Immunol. 2018

Epub 2017 Sep 21.

Feb;187:15-25. doi: 10.1016/j.clim.2017.08.023.

- 3. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov; 45(11):1353-60. doi: 10.1038/ng.2770. Epub 2013 Sep 29.
- 4. Palle P, Monaghan KL, Milne SM, Wan Edwin CK. Cytokine signaling in multiple sclerosis and its therapeutic applications. *Med Sci (Basel)*. 2017 Oct 13;5(4). pii: E0023. doi: 10.3390/medsci5040023.

- 5. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev.* 2011 Nov;244(1):115-33. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01067.x. 6. Rahmanzadeh R, Weber MS, Brück W, et al. B cells in multiple sclerosistherapy A comprehensive review. *Acta Neurol Scand.* 2018 Jun; 137(6):544-556. doi: 10.1111/ane.12915. Epub 2018 Mar 7.
- 7. Marin-Rosales M, Cruz A, Salazar-Camarena DC, et al. High BAFF expression associated with active disease in systemic lupus erythematosus and relationship with rs9514828C>T polymorphism in TNFSF13B gene. *Clin Exp Med.* 2019 May;19(2):183-190. doi: 10.1007/s10238-019-00549-8. Epub 2019 Feb 11.
- 8. Nezos A, Papageorgiou A, Fragoulis G, et al. B-cell activating factor genetic variants in lymphomagenesis associated with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2014 Jun;51:89-98. doi: 10.1016/j.jaut.2013.04.005. Epub 2013 Jul 9.

- 9. Steri M, Orru V, Idda ML, et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk. *N Engl J Med.* 2017 Apr 27; 376(17):1615-1626. doi: 10.1056/NEJMoa 1610528.
- 10. Gonza'lez-Serna D, Carmona EG, Ortego-Centeno N, et al. A TNFSF13B functional variant is not involved in systemic sclerosis and giant cell arteritis susceptibility. *PLoS One.* 2018 Dec 26;13(12):e0209343. doi: 10.1371/journal.pone.0209343. eCollection 2018.
- 11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- 12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11): 1444-52.
- 13. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск; 2006. 198 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Novosibirsk; 2006. 198 p.]

14. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Золовкина АГ, Гридина АО. Факторы, ассоциированные с высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(2-2):25-9. [Smagina IV, El'chaninova SA, Zolovkina AG, Gridina AO. Factors associated with high rate of multiple sclerosis progression. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2011;111(2-2):25-9. [In Russ.)].

15. Sonar S, Lal G. Role of tumor necrosis factor superfamily in neuroinflammation and autoimmunity. *Front Immunol.* 2015 Jul 20; 6:364. doi: 10.3389/fimmu.2015.00364. eCollection 2015.

16. Kannel K, Alnek K, Vahter L, et al. Changes in Blood B Cell Activating Factor (BAFF) Levels in Multiple Sclerosis: A Sign of Treatment Outcome. *PLoS One*. 2015 Nov 23; 10(11):e0143393. doi: 10.1371/journal.pone. 0143393. eCollection 2015.

17. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *E BioMedicine*. 2017 Feb;16:41-50. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.042. Epub 2017 Jan 31. 18. Ragheb S, Li Y, Simon K, et al. Multiple

sclerosis: BAFF and CXCL13 in cerebrospinal fluid. *Mult Scler*. 2011 Jul;17(7):819-29. doi: 10.1177/1352458511398887. Epub 2011 Mar 3. 19. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med*. 2005 Jan 17;201(2):195-200. Epub 2005 Jan 10.

Поступила 11.07.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.