

Полиморфные варианты локуса *PVT1* влияют на тяжесть течения рассеянного склероза

Киселев И.С.^{1,2}, Козин М.С.^{1,2}, Баулина Н.М.^{1,2}, Павлова Г.В.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,3}, Кулакова О.Г.¹, Фаворова О.О.¹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²Научно-технологический университет «Сириус», Сочи; ³отдел нейробиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 354340, Сочи, Олимпийский проспект, 1;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание аутоиммунной природы, в патогенезе которого играет роль сочетание демиелинизации аксонов в ЦНС и нейродегенерации и которое сопровождается прогрессирующей неврологической дисфункцией. Для определения тяжести течения РС по существующим шкалам требуется длительное наблюдение за больными, поэтому поиск генетических маркеров, позволяющих предсказать скорость прогрессирования заболевания на ранних стадиях, весьма актуален. Влияние полиморфных вариантов локуса *PVT1* на тяжесть течения РС ранее не изучалось.

Цель исследования — анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) с тяжестью течения РС по Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS) по отдельности и в составе биаалельных сочетаний; анализ возможного неравновесного сцепления исследованных однонуклеотидных полиморфизмов для установления независимости наблюдаемых ассоциаций.

Пациенты и методы. В исследование включено 468 русских пациентов с РС, не принимавших иммуномодулирующие препараты до момента анализа крови. Пациенты были разделены на две группы: с относительно легким (MSSS ≤3,5) и с относительно тяжелым (MSSS >3,5) течением РС. Генотипирование полиморфных вариантов локуса *PVT1* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. В исследованной группе больных РС носительство аллеля *PVT1* (rs2114358)*G оказалось ассоциировано с тяжелым течением заболевания (p=0,042, отношение шансов, ОШ=1,41). Значимость ассоциации повышается в случае одновременного носительства этого аллеля с другим вариантом того же гена — *PVT1* (rs4410871)*T (p=0,024, ОШ=1,58). Неравновесное сцепление между компонентами биаалельного сочетания отсутствует.

Заключение. Полиморфные варианты локуса *PVT1* ассоциируются с тяжестью течения РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; шкала тяжести рассеянного склероза; генетический полиморфизм; анализ ассоциации; мультилокусный анализ.

Контакты: Иван Сергеевич Киселев; kiselev.ivan.1991@gmail.com

Для ссылки: Киселев ИС, Козин МС, Баулина НМ и др. Полиморфные варианты локуса *PVT1* влияют на тяжесть течения рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1): 4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-4-8

Polymorphic variants in the *PVT1* locus affect multiple sclerosis severity

Kiselev I.S.^{1,2}, Kozin M.S.^{1,2}, Baulina N.M.^{1,2}, Pavlova G.V.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,3}, Kulakova O.G.¹, Favorova O.O.¹

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Sirius University of Science and Technology, Sochi; ³Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ²1, Olympic Prosp., Sochi 354340, Russia;

³1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease, in the pathogenesis of which the concurrence of demyelination of central nervous system (CNS) axons and neurodegeneration plays a role and which is accompanied by progressive neurological dysfunction. Long-term monitoring of patients with MS is needed to rate its severity according to existing scales; it is therefore very relevant to search for genomic markers that can predict the rate of disease progression at early stages. The impact of polymorphic variants in the *PVT1* locus on MS severity has not been previously studied.

Objective: to analyze the association of the polymorphic variants rs4645948 in the *MYC* gene and rs2114358 and rs4410871 in the *PVT1* genes with MS severity according to the Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS) separately and as part of biallelic combinations, as well as the possible linkage disequilibrium of the studied single nucleotide polymorphisms for establishing the independence of the observed associations.

Patients and methods. The investigation enrolled 468 Russian MS patients who did not take immunomodulating drugs before blood testing. The patients were divided into two groups: 1) relatively mild MS (MSSS ≤3.5) and 2) relatively severe MS (MSSS >3.5). The polymorphic variants in the *PVT1* locus were genotyped by a real-time polymerase chain reaction assay.

Results and discussion. In the MS study group, the carriage of the allele of *PVT1* (rs2114358)*G turned out to be associated with the severe course of the disease (p=0.042; odds ratio (OR)=1.41). The significance of the association increases in the simultaneous carriage of this allele with another variant of the same gene — *PVT1* (rs4410871)*T (p=0.024; OR=1.58). There was no linkage disequilibrium between the components of the biallelic combination.

Conclusion. The polymorphic variants in the *PVT1* locus are associated with the severity of MS.

Keywords: multiple sclerosis; Multiple Sclerosis Severity Scale; genetic polymorphism; association analysis; multilocus analysis.

Contact: Ivan Sergeevich Kiselev; kiselev.ivan.1991@gmail.com

For reference: Kiselev IS, Kozin MS, Baulina NM, et al. Polymorphic variants in the *PVT1* locus affect multiple sclerosis severity. *Nevrologiya, neiro-psikhhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(Suppl. 1): 4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-4-8

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание аутоиммунной природы, в патогенезе которого играет роль сочетание демиелинизации аксонов в ЦНС и нейродегенерации и которое сопровождается прогрессирующей неврологической дисфункцией [1]. Неуклонное нарастание неврологического дефицита приводит к необратимой инвалидации пациентов в молодом возрасте, что обуславливает важное социальное и экономическое значение заболевания. РС встречается практически по всему земному шару, но распространенность его в разных популяциях сильно различается. В Российской Федерации она варьируется от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения [2].

Течение РС отличается выраженной клинической гетерогенностью. Основные типы течения РС: ремиттирующее (РРС), характеризующееся чередованием периодов обострения и ремиссии; вторично-прогрессирующее, развивающееся у больных РРС в случае отсутствия эффективной терапии и сопровождающееся неуклонным ухудшением неврологической симптоматики; первично-прогрессирующее, при котором нарастание неврологических нарушений наблюдается с самого начала болезни. При этом даже у пациентов с самым распространенным типом течения РС — РРС — значительно разнятся возраст и симптомы дебюта, частота и выраженность обострений, длительность ремиссий и др., что серьезно затрудняет прогнозирование темпов развития заболевания [3].

Наиболее распространенным инструментом для определения скорости прогрессирования РС у конкретного пациента является шкала тяжести РС (Multiple Sclerosis Severity Scale, MSSS), которая основывается на оценке возрастания степени инвалидации больного с течением времени, определенной в баллах по расширенной шкале инвалидации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [4]. Одним из серьезных недостатков MSSS является необходимость длительного наблюдения за больными, по меньшей мере в течение года, поэтому поиск маркеров тяжести РС, которые позволили бы предсказывать скорость его прогрессирования на ранних стадиях, весьма актуален.

РС — комплексное полигенное заболевание; и риск его развития, и клинические характеристики могут в значительной степени определяться генетическими особенностями конкретного пациента [5]. Наиболее информативным методом изучения генетической архитектуры полигенных заболеваний является широкогеномный поиск ассоциации (genome wide association study, GWAS), однако для достижения полногеномного уровня значимости в такие исследования необходимо включать обширные исследуемые группы. Так, последняя работа, в которой показана ассоциация с РС 233 однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) по всему геному, включает более 100 тыс. больных РС и здоровых лиц в качестве контроля [6].

При поиске полиморфных вариантов, ассоциированных с тяжестью течения РС, используются гораздо более жесткие требования к гомогенности групп по клиническим

характеристикам и статусу лечения, чем при изучении предрасположенности к заболеванию. В итоге исследования подобного рода методом GWAS включают ограниченные группы больных (обычно не более 5–10 тыс.) и пока не дают значимых на полногеномном уровне результатов [7]. В то же время в работах, выполненных с использованием подхода «ген-кандидат», не требующего больших выборок, ассоциация различных полиморфных вариантов генома с тяжестью течения РС уже была показана [8, 9].

Кандидатным геном, перспективным для поиска полиморфных вариантов, ассоциированных с тяжестью течения РС, является ген длинной некодирующей РНК (нкРНК) *PVT1*. Ранее нами были получены данные о связи SNP rs2114358 гена *PVT1* с риском развития РС [10]. Еще один его полиморфный вариант — rs4410871 — выявляли как ассоциированный с РС в GWAS [6]. Последние данные, полученные в экспериментах на животных и на клеточной линии миобластов, указывают, что нкРНК *PVT1* может быть вовлечена в регуляцию работы митохондрий [11], дисфункция которых является центральным звеном процесса нейродегенерации при РС [1]. Ассоциация полиморфизмов локуса *PVT1* с РС может объясняться и вкладом в развитие заболевания протоонкогена *MYC*, который расположен в непосредственной близости от *PVT1* на хромосоме 8. Белковый продукт гена *MYC*, как и *PVT1*, участвует в регуляции работы митохондрий и, кроме того, вовлечен в регуляцию клеточного цикла, апоптоза и метаболизма клетки. Белок *Myс* способен стимулировать воспалительные реакции при РС [12], при этом уровень экспрессии его гена зависит от аллелей и генотипов полиморфного варианта rs4645948, расположенного в 5'-нетранслируемой области гена *MYC* [13]. Таким образом, из имеющихся данных можно заключить, что гены *PVT1* и *MYC* вовлечены в патогенез РС, а значит, расположенные в них функциональные полиморфизмы могут участвовать в определении скорости прогрессирования заболевания.

Цель исследования — генотипирование и последующий анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) с тяжестью течения РС по MSSS как по отдельности, так и в составе биаллельных сочетаний; анализ возможного неравновесного сцепления исследованных SNP для установления независимости наблюдаемых ассоциаций.

Пациенты и методы. В исследование включено 565 родственников больных РРС (394 женщин и 171 мужчина, средний возраст на момент выполнения анализа крови — $38,7 \pm 10,7$ года, возраст дебюта РС — $27,4 \pm 9,2$ года), наблюдавшихся в Московском центре рассеянного склероза или Московском межклубном отделении рассеянного склероза при Городской клинической больнице №24 г. Москвы. Диагноз РС устанавливали согласно критериям Мак-Дональда (2010) [14]. Пациенты, начавшие прием иммуномодулирующих препаратов в течение первого года после установления диагноза или имевшие за время наблюдения минимальную неврологическую симптоматику ($EDSS \leq 1$ в ко-

нечной точке наблюдения), были исключены из анализа. Итоговую группу больных РС составили 468 пациентов, клинические характеристики которых представлены в табл. 1. На

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РС

Характеристика	Значение
Женщины/мужчины	2,5/1
Длительность РС до начала лечения, годы	8,9±6,6
Возраст дебюта РС, годы	27,6±9,2
EDSS на момент обследования, баллы	2,6±1,2
MSSS на момент обследования, баллы	3,9±1,9

основании показателя EDSS и длительности заболевания для каждого больного оценивали тяжесть РС по MSSS [4]. Для ассоциативного анализа больные были разделены на две группы. В 1-ю вошли 218 пациентов с относительно легким течением РС (MSSS ≤3,5), во 2-ю — 250 пациентов с относительно тяжелым течением РС (MSSS >3,5). Все больные РС были этнические русские (по данным анкетирования). Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

ДНК выделяли из цельной крови с использованием коммерческих наборов QIAamp DNA Blood MidiKit (Qiagen, Германия). Генотипирование полиморфных вариантов генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на детектирующих амплификаторах StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США) с применением коммерческих наборов TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США).

Анализ ассоциации носительства аллелей и генотипов исследуемых SNP и их сочетаний с тяжестью течения РС по MSSS выполняли с применением программного обеспече-

Таблица 2. Частоты носительства аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов у больных с тяжелым и легким течением РС

Полиморфный вариант	Аллель/генотип	Количество носителей, n (%)		<i>p</i>	ОШ [95% ДИ]*
		MSSS ≤3,5 (n=218)	MSSS >3,5 (n=250)		
<i>MYC</i> rs4645948	C	214 (100,0)	244 (99,6)	H/з	—
	T	12 (5,6)	6 (2,4)	H/з	—
	C/C	202 (94,4)	239 (97,6)	H/з	—
	C/T	12 (5,6)	5 (2,0)	0,038	0,35 [0,12–1,01]
	T/T	0 (0,0)	1 (0,4)	H/з	—
<i>PVT1</i> rs2114358	A	186 (85,3)	211 (84,7)	H/з	—
	G	122 (56,0)	160 (64,3)	0,042	1,41 [1,01–2,05]
	A/A	96 (44,0)	89 (35,7)	0,042	0,71 [0,49–0,99]
	A/G	90 (41,3)	122 (49,0)	H/з	—
	G/G	32 (14,7)	38 (15,3)	H/з	—
<i>PVT1</i> rs4410871	C	204 (93,6)	235 (94,0)	H/з	—
	T	93 (42,7)	112 (44,8)	H/з	—
	C/C	125 (57,3)	138 (55,2)	H/з	—
	C/T	79 (36,2)	97 (38,8)	H/з	—
	T/T	14 (6,4)	15 (6,0)	H/з	—

Примечание. H/з — незначимо; * для значимых *p*.

ния (ПО) APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Силу ассоциаций выражали как отношение шансов (ОШ). Значимыми считали ассоциации, для ОШ которых 95% доверительный интервал (ДИ) не пересекал 1, а значение *p*, согласно точному критерию Фишера, было >0,05. Для оценки природы взаимодействия (эпистатическое или аддитивное) между компонентами выявленного сочетания рассчитывали значения *p* в точном трехфакторном тесте, подобном критерию Фишера (the exact three-way Fisher-like interaction numeric test, FLINT), и фактора синергии (ФС), входящих в состав инструментов ПО APSampler. Взаимодействие считали эпистатическим, если величина *p*_{FLINT} была <0,05, а значение 95% ДИ для ФС не пересекало 1. Анализ неравновесного сцепления исследованных SNP осуществляли с помощью алгоритма HaploView (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>). Для определения силы сцепления использовали метрику *r*² и нормализованный коэффициент неравновесного сцепления Левонтина (*D'*). При *D'*<0,7 и *r*²<0,5 сцепление полиморфных вариантов расценивали как слабое, при *D'*>0,7 и *r*²>0,5 — как значительное, а при *D'*=1 и *r*²>0,8 — как сильное.

Результаты. Определены частоты носительства аллелей и генотипов SNP из локуса *PVT1* в группах больных РС с относительно легким (MSSS ≤3,5) и относительно тяжелым (MSSS >3,5; табл. 2) течением. Как видно из табл. 2, носительство аллеля *PVT1* (rs2114358)*G ассоциировано с тяжелым течением РС (*p*=0,042; ОШ=1,41; 95% ДИ 1,01–2,05), в то время как генотип *PVT1* (rs2114358)*A/A значительно чаще встречается у больных с легким течением заболевания (*p*=0,042; ОШ=0,71; 95% ДИ 0,49–0,99). У больных с легким течением РС повышена также частота носительства генотипа *MYC* (rs4645948)*C/T (*p*=0,038; ОШ=0,35). Однако 95% ДИ для ОШ пересекает 1, поэтому эта ассоциация не была классифицирована как значимая. Для SNP *PVT1* (rs4410871) значимых ассоциаций с тяжестью течения РС, оцененной по MSSS, не выявлено.

Для поиска аллельных сочетаний, которые могут выступать в качестве маркеров тяжести течения РС, проведен мультилокусный анализ. Выявлено аллельное сочетание — *PVT1* (rs2114358)*G + *PVT1* (rs4410871)*T, — носительство

которого ассоциировано с тяжелым течением РС ($p=0,024$; ОШ=1,58; 95% ДИ 1,03–2,43). Проведен анализ природы взаимодействий между компонентами, входящими в состав сочетания. Значения p_{FLINT} и ΦC оказались незначимыми, что указывает на аддитивный характер взаимодействия.

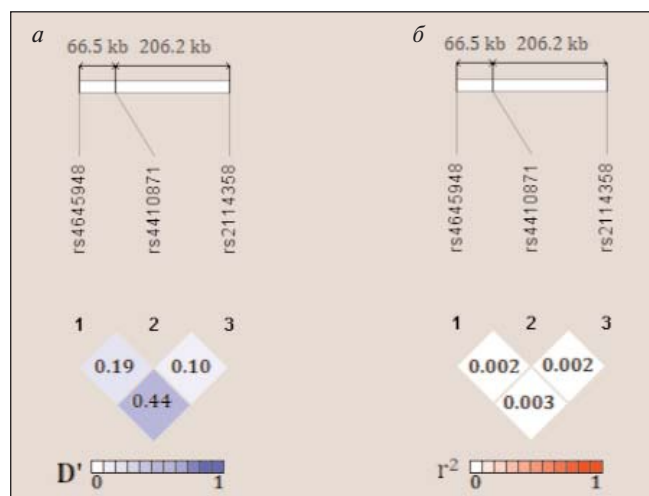
Мы изучили также возможное неравновесное сцепление между полиморфными вариантами генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) для установления его роли в наблюдаемых ассоциациях (см. рисунок). В исследованной группе больных РС значения D' и r^2 не превышали 0,44 и 0,003 соответственно, что указывает на отсутствие выраженного сцепления между полиморфными вариантами. Расчет метрик D' и r^2 , проведенный нами на основании данных проекта 1000 Genomes, также свидетельствует об отсутствии неравновесного сцепления между исследуемыми вариантами: значения D' и r^2 для исследуемых SNP в европейских популяциях не превышают 0,674 и 0,004 соответственно.

Обсуждение. В настоящем исследовании впервые показано, что носительство аллеля *PVT1* (rs2114358)*G служит маркером тяжелого течения РС по MSSS у русских больных, в то время как альтернативный генотип *PVT1* (rs2114358)*A/A чаще встречается у больных с легким течением заболевания.

Полиморфный вариант rs2114358 находится в пятом интроне гена длинной некодирующей РНК *PVT1*. Молекулы РНК этого класса широко вовлечены в регуляцию дифференцировки и функционирования иммунных клеток в нормальных и патологических условиях. Так, высокий уровень *PVT1* обнаруживается в моноцитах, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах в норме, а его патологическое повышение наблюдается у пациентов с острой и хронической лейкемией, множественной миеломой и рядом других опухолевых заболеваний [15, 16]. В последние годы начали появляться данные о связи уровня *PVT1* и с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка и ревматоидный артрит [17, 18].

Вклад в функционирование иммунной системы в норме и при патологии могут вносить и располагающиеся в гене *PVT1* гены *MIR1204*, *MIR1205*, *MIR1206* и *MIR1207*, которые кодируют микроРНК — небольшие (20–25 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, способные комплементарно или частично комплементарно связываться с мРНК-мишенью и опосредовать ее деградацию или подавление синтеза белкового продукта. Полиморфный вариант rs2114358 расположен в области pre-miR-1206, а значит, может влиять на эффективность ее сплайсинга. Биологические функции miR-1206 пока мало изучены и, надеемся, будут установлены в ходе дальнейших исследований.

Хотя несколько полиморфных вариантов локуса *PVT1* входят в число GWAS-идентифицированных маркеров риска РС, к ним не относится SNP rs2114358 [6]. Действительно, при анализе его ассоциации по отдельности с двумя наиболее распространенными типами течения РС — ремиттирующим и первично-прогрессирующим — мы не получили значимых результатов [19]. Однако применение мультилокусного анализа позволило повысить статистическую



Результаты анализа неравновесного сцепления между полиморфными вариантами в генах *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) в исследованной группе больных РС. Градиент цвета обозначает силу сцепления, выраженную в значениях D' (а) и r^2 (б)¹

мощность исследования и выявить связь аллеля rs2114358*G с высоким риском развития PPC при сравнении как со здоровыми добровольцами [10], так и с больными первично-прогрессирующим РС [20] в составе аллельных сочетаний.

Для SNP *PVT1* (rs4410871), располагающегося в первом экзоне гена *PVT1*, значимой ассоциации с тяжестью течения РС по MSSS мы не наблюдали. Однако, если аллель *PVT1* (rs4410871)*T входит в состав биаллельного сочетания с вариантом этого же гена *PVT1* (rs2114358)*G, самостоятельно ассоциированного с тяжестью РС, уровень значимости и ОШ для этого сочетания выше, чем только для *PVT1* (rs2114358)*G. Более того, отсутствие неравновесного сцепления между этими двумя полиморфизмами указывает на независимость их эффектов. Эпистатическое взаимодействие между ними также отсутствует. Таким образом, при использовании мультилокусного анализа мы выявили связь аллеля *PVT1* (rs4410871)*T с тяжестью течения РС. В то же время, в отличие от SNP rs2114358, полиморфный вариант rs4410871 является самостоятельным маркером риска РС, идентифицированным в GWAS [6].

В совокупности результаты настоящего исследования дополняют данные, полученные ранее, и свидетельствуют о связи двух полиморфных вариантов гена *PVT1* (rs2114358 и rs4410871) и с риском развития РС, и с тяжестью его течения с той лишь разницей, что без применения мультилокусного анализа уровень значимости ассоциации с риском развития РС оказался достаточным для rs4410871, а с тяжестью его течения — для rs2114358.

Хотя мы и наблюдали тенденцию к ассоциации гетерозиготного генотипа rs4645948*С/Т с легким течением РС, очевидно, размер исследуемой выборки был недостаточным для получения значимой ассоциации. Для ее подтверждения необходимы дополнительные исследования. Роль полиморфного варианта *MYC* (rs4645948) в определении клинического фенотипа РС еще предстоит выяснить.

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Заключение. Настоящее исследование, проведенное на гомогенной выборке больных РС, показало, что полиморфные варианты локуса *PVT1* влияют на тяжесть течения РС, при этом более выраженная ассоциация наблюдается для SNP rs2114358. Несомненно, полученные данные нужда-

ются в воспроизведении на независимых группах больных. Мы надеемся, что после соответствующей валидации они могут быть использованы при составлении панелей прогностических маркеров, позволяющих предсказывать скорость прогрессирования РС на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kozin MS, Kulakova OG, Favorova OO. Involvement of mitochondria in neurodegeneration in multiple sclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2018 Jul;83(7):813–30. doi: 10.1134/S0006297918070052.
2. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 2016;1(1):13.
3. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 122. Elsevier B.V.; 2014: P. 343–69.
4. Roxburgh RHR, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple sclerosis severity score: Using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1144–51. doi: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8.
5. Oksenberg JR. Decoding multiple sclerosis: an update on genomics and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2013 Dec;13(12 Suppl): 11–9. doi: 10.1586/14737175.2013.865867.
6. Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, et al. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460): eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188.
7. George MF, Briggs FBS, Shao X, et al. Multiple sclerosis risk loci and disease severity in 7,125 individuals from 10 studies. *Neurol Genet*. 2016 Aug 4;2(4):e87. doi: 10.1212/NXG.0000000000000087. eCollection 2016 Aug.
8. Javor J, Shawkatova I, Durmanova V, et al. TNFRSF1A polymorphisms and their role in multiple sclerosis susceptibility and severity in the Slovak population. *Int J Immunogenet*. 2018 Jul 16. doi: 10.1111/iji.12388. Online ahead of print.
9. Bashinskaya V V, Kulakova OG, Kiselev IS, et al. GWAS-identified multiple sclerosis risk loci involved in immune response: Validation in Russians. *J Neuroimmunol*. 2015 May 15;282: 85–91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.015. Epub 2015 Mar 17.
10. Kozin MS, Kulakova OG, Kiselev IS, et al. Variants of mitochondrial genome and risk of multiple sclerosis development in Russians. *Acta Naturae*. Oct-Dec 2018;10(4):79–86.
11. Rhizobium GE. Complete Genome Sequence of the *Sesbania Symbiont* and Rice. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(12):6879–13–4.
12. Kunkl M, Sambucci M, Ruggieri S, et al. CD28 Autonomous Signaling Up-Regulates C-Myc Expression and Promotes Glycolysis Enabling Inflammatory T Cell Responses in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019 Jun 11;8(6):575. doi: 10.3390/cells8060575.
13. Guo Z, Wang Y, Zhao Y, et al. A functional 5'-UTR polymorphism of MYC contributes to nasopharyngeal carcinoma susceptibility and chemoradiotherapy induced toxicities. *J Cancer*. 2019 Jan 1;10(1):147–55. doi: 10.7150/jca.28534. eCollection 2019.
14. 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.
15. Ghetti M, Vannini I, Storlazzi CT, et al. Linear and circular PVT1 in hematological malignancies and immune response: Two faces of the same coin. *Mol Cancer*. 2020 Mar 30; 19(1):69. doi: 10.1186/s12943-020-01187-5.
16. Ghafouri-Fard S, Omrani MD, Taheri M. Long noncoding RNA PVT1: A highly dysregulated gene in malignancy. *J Cell Physiol*. 2020 Feb;235(2):818–35. doi: 10.1002/jcp.29060. Epub 2019 Jul 11.
17. Zhang CW, Wu X, Liu D, et al. Long non-coding RNA PVT1 knockdown suppresses fibroblast-like synovial cell inflammation and induces apoptosis in rheumatoid arthritis through demethylation of sirt6. *J Biol Eng*. 2019 Jul 2;13:60. doi: 10.1186/s13036-019-0184-1. eCollection 2019.
18. Ali M, Shaker O, Khalefa A, et al. Serum long noncoding RNAs FAS-AS1 & PVT1 are novel biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Br J Biomed Sci*. 2020 Jul 2;1–5. doi: 10.1080/09674845.2020.1765459. Online ahead of print.
19. Kiselev I, Bashinskaya V, Baulina N, et al. Genetic differences between primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis: The impact of immune-related genes variability. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:130–36. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.033. Epub 2019 Jan 24.
20. Kiselev IS, Kulakova OG, Baulina NM, et al. Variability of the MIR196A2 Gene as a Risk Factor in Primary-Progressive Multiple Sclerosis Development. *Mol Biol (Mosk)*. Mar-Apr 2019;53(2):282–89. doi: 10.1134/S0026898419020071.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2020/22.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №19-315-51003. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research under Research Project №19-315-51003. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Киселев И.С. <http://orcid.org/0000-0003-3366-4113>

Козин М.С. <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>

Баулина Н.М. <http://orcid.org/0000-0001-8767-2958>

Павлова Г.В. <http://orcid.org/0000-0002-6885-6601>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Кулакова О.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5321-3101>

Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>