

Вклад вариативности генома в тяжесть течения рассеянного склероза



Кулакова О.Г.¹, Матвеева Н.А.¹, Киселев И.С.¹, Бойко А.Н.^{1,2}, Фаворова О.О.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии Института клинической неврологии

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы полигенной природы, характеризующееся очаговым воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. Клиническому течению РС свойственна высокая гетерогенность. Конкордантность клинических форм РС в семьях предполагает вовлеченность генетической вариативности в формирование фенотипа заболевания. Выявление генетических основ характера течения РС может не только объяснить природу наблюдаемой клинической гетерогенности, но и способствовать разработке новых инструментов для адекватного прогнозирования и персонализированного лечения заболевания. Для описания клинического течения РС используют показатели тяжести заболевания, которые характеризуют степень (скорость) прогрессирования РС. Основные методы оценки тяжести РС опираются на шкалы Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) и Age Related Multiple Sclerosis Severity Score (ARMSS). В настоящем обзоре суммированы данные о вкладе полиморфных генетических вариантов в тяжесть РС, оцениваемую по шкалам MSSS и ARMSS, которые были получены с помощью методов «ген-кандидат» и полногеномного поиска ассоциаций.

Ключевые слова: рассеянный склероз; тяжесть течения; вариативность генома; MSSS; ARMSS.

Контакты: Ольга Георгиевна Кулакова; olga.koulakova@gmail.com

Для ссылки: Кулакова ОГ, Матвеева НА, Киселев ИС, Бойко АН, Фаворова ОО. Вклад вариативности генома в тяжесть течения рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-78-84

Contribution of genomic variation to the severity of multiple sclerosis

Kulakova O.G.¹, Matveeva N.A.¹, Kiselev I.S.¹, Boyko A.N.^{1,2}, Favorova O.O.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system of polygenic nature, characterized by focal inflammation, demyelination and neurodegeneration. The clinical course of MS is characterized by great heterogeneity. The consistency of the clinical forms of MS in families indicates the involvement of genomic variation in the development of the clinical phenotype. Identifying the genetic basis of MS progression may not only explain the nature of the observed clinical heterogeneity but also contribute to the development of new tools for appropriate prognosis and personalized treatment of the disease. To describe the clinical course of MS, disease severity scores are used; they characterize the degree (speed) of MS progression. The most important methods for assessing the severity of MS are based on the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) and Age-Related Multiple Sclerosis Severity Score (ARMSS) scales. This review summarizes the data on the contribution of polymorphic genetic variants to MS severity as assessed by the MSSS and ARMSS scales. These data were obtained using the "candidate gene" method and genome-wide association studies.

Keywords: multiple sclerosis; severity; genome variability; MSSS; ARMSS.

Contact: Olga Georgievna Kulakova; olga.koulakova@gmail.com

For reference: Kulakova OG, Matveeva NA, Kiselev IS, Boyko AN, Favorova OO. Contribution of genomic variation to the severity of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-78-84

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) полигенной природы, характеризующееся очаговым воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. Клиническое течение РС отличается высокой гетерогенностью. У большинства больных РС наблюдается его ремиттирующая форма (РРС), при которой неврологическое ухудшение, вызванное воспалительными явлениями в ЦНС (обострение), чередуется со стадией полной или частичной ре-

миссии. Однако примерно у 10–15% пациентов развивается первично-прогрессирующий РС (ППРС), характеризующийся неуклонным нарастанием необратимой неврологической дисфункции. В свою очередь, течение даже наиболее распространенной формы — РРС — обладает выраженной клинической гетерогенностью: значительно различаются возраст и симптомы дебюта заболевания, тяжесть обострений, продолжительность ремиссий, скорость прогрессирования инвалидности и тяжесть РС [1].

Конкордантность клинических форм РС в семьях предполагает вовлеченность генетической вариативности в формирование фенотипа РС [2, 3]. Интерес к выявлению генетических предикторов фенотипа РС обусловлен предположением, что они могут не только объяснить природу наблюдаемой клинической гетерогенности, но и способствовать разработке инструментов для адекватного прогнозирования заболевания и персонализированного лечения. Для описания клинического течения РС используют показатели тяжести заболевания, которые характеризует степень (скорость) прогрессирования РС. Одним из наиболее часто используемых инструментов для оценки относительной тяжести РС стала разработанная в 2005 г. шкала тяжести РС (Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS). В шкале MSSS, эмпирически построенной на клиническом наблюдении за прогрессированием РС у 9892 больных из Европы и Австралии, сравнивается степень инвалидности больного в баллах Расширенной шкалы статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) с распределением уровня инвалидности среди пациентов со сходной продолжительностью РС [4]. В 2017 г. была предложена Шкала оценки тяжести рассеянного склероза в зависимости от возраста (Age Related Multiple Sclerosis Severity Score, ARMSS), по которой проводили оценку тяжести РС путем ранжирования баллов по шкале EDSS в зависимости от возраста пациента на момент оценки [5]. В последнее время появилось несколько новых версий MSSS, однако эти две шкалы остаются наиболее широко используемыми методами оценки тяжести РС [6, 7]. В настоящем обзоре суммирована информация об исследованиях вклада полиморфных генетических вариантов в тяжесть клинического течения РС.

Вклад генетической вариативности в тяжесть течения РС: анализ методом «ген-кандидат»

Исследования вклада различных вариантов генов в тяжесть РС, оцененную по шкале MSSS, начались уже в 2005 г. [8]. Основные подходы к анализу — рассматриваемый в этом разделе классический «кандидатный подход», когда исследуют однонуклеотидные полиморфные варианты (single nucleotide polymorphism, SNP) отдельных генов-кандидатов, исходя из их возможного участия в патогенезе РС, и полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), основанный на одновременном анализе частот сотен тысяч распределенных по всему геному полиморфных вариантов; последний подход будет рассмотрен в следующем разделе. Поиск в базе данных PubMed по запросу «multiple sclerosis severity (MSSS OR multiple sclerosis severity) AND (genetic polymorphism OR gene variant)» обнаружил 50 исследований, выполненных методом «ген-кандидат» и опубликованных в период с 2005 по 2024 г., в которых рассматривали ассоциацию носительства полиморфных вариантов генов с тяжестью РС. Все исследования были проведены в достаточно гомогенных по этническому составу группах, включавших различные ветви европеоидов. В то же время группы больных РС во многих случаях были клинически гетерогенны — в них входили больные как РРС, так и ППРС, а во многих работах форма РС не указана. Численность групп также сильно различалась.

Особо следует отметить, что подходы к сравнению тяжести РС с использованием шкалы MSSS в разных исследованиях отличались: чаще всего проводили линейный регрессионный анализ всей выборки больных, ранжированных по показателям MSSS, или дихотомическое разделение больных РС на группы по различным значениям MSSS, а также сравнивали средние показатели (или медианы) MSSS у больных с разным генотипом. Хотя многие опубликованные исследования различались дизайном, подходом к анализу данных и уровнем значимости результатов, мы не останавливаемся на методических аспектах.

Несколько работ посвящены исследованию генов главного комплекса гистосовместимости (human leukocyte antigen, HLA) классов I и II — основного генетического фактора риска развития РС. В двух из них показано, что носительство аллеля HLA-DR15 не связано с тяжестью РС [9]. В работе [10] исследовали 8 SNP в локусе HLA (или в гене *HLA-DRA*); ни для одного из них не было обнаружено ассоциации с тяжестью РС. В то же время в группе бельгийских больных РС ($n=146$), для которых проводили расширенное генотипирование локуса HLA и 4-летнее наблюдение [11], было показано, что аллель HLA-A*02 ассоциирован с более низкими показателями MSSS, а аллели HLA-B*07, HLA-B*44, HLA-B*08 и HLA-DQB1*06 — с более сильным прогрессированием РС. Таким образом, вклад локуса HLA в тяжесть РС пока остается не до конца ясным и требует дальнейших исследований.

В табл. 1 представлены полиморфные варианты не-HLA генов, которые, по данным анализа с использованием подхода «ген-кандидат», ассоциированы на номинальном уровне значимости ($p<0,05$) с тяжестью РС, оцениваемой по шкале MSSS. Среди представленных в табл. 1 MSSS-ассоциированных генов — 40 белок-кодирующих и два гена микроРНК. Как видно из табл. 1, в большинстве случаев те или иные гены рассматривались как кандидатные только в единственном исследовании, и выводы об их ассоциации с тяжестью РС, безусловно, нуждаются в воспроизведении на независимых выборках.

Ассоциацию некоторых SNP с тяжестью РС наблюдали только у мужчин или только у женщин [12–17]. Эти данные не удивительны, так как ранее уже было показано существование пол-специфических полиморфных вариантов, ассоциированных с РС [12, 18].

Для полиморфных вариантов еще 60 исследованных в цитируемых публикациях не-HLA генов не было выявлено ассоциации с тяжестью РС. Следует отметить, что в случае ряда генов отрицательные результаты были получены в нескольких независимых исследованиях на разных популяциях; это гены *VDR*, *APOE*, *IL2RA*, *ICAM1*, *VCAM1*, *CYP27B1*, *CLEC16A*, *CD40* [9, 10, 20, 22, 31, 35, 41–44]. Такие воспроизводимые результаты свидетельствуют об отсутствии вклада вариативности этих генов в тяжесть РС. Для некоторых генов были получены противоречивые результаты; это гены *CD58*, *IL7RA*, *TNFRSF1A*, *IL12B*, *TNF*, *C11TA*, *SPPI*, *ADAMTS14* [8–10, 14, 20, 22, 26, 31, 35, 37, 45].

Отдельно следует остановиться на трех крупных исследованиях [10, 20, 31]; в них выявлены SNP, ассоциированные с тяжестью РС на номинальном уровне ($p<0,05$; см. табл. 1), но ни один SNP не показал значимой ассоциации

Таблица 1. *Выявленные методом «ген-кандидат» полиморфные варианты не-HLA генов, которые ассоциированы с тяжестью РС, оцениваемой по шкале MSSS ($p < 0,05$)*

Table 1. *Polymorphic variants of non-HLA genes identified by the “candidate gene” method and associated with the severity of MS, assessed by the MSSS scale ($p < 0.05$)*

Номер п/п	Хромосомная локализация	Ген (название гена в статье)	Число пациентов с РС	Носительство аллеля/генотипа, ассоциированного с более тяжелым течением РС	Год, ссылка
1	1p13.3	<i>KCNA3</i>	101	rs2821557*С	2021 [19]
2	1p13.1	<i>CD58</i>	141	rs1335532*G/G	2014 [20]
3	1p31.3	<i>LEPR</i>	528	rs1137101*G ^a	2021 [13]
4	1q42.2	<i>AGT</i>	195	rs699*T/T	2011 [21]
5	2q31.3	<i>ITGA4</i>	389	rs6721763*A/A* rs10930969*A/A* rs3770136*T/T rs2124440*A/A	2017 [22]
6	2q32.2	<i>SLC40A1 (FPN1)</i>	414	rs11568351G/G	2012 [23]
7	2q35	<i>FN1</i>	389	rs13432972*A/A rs1250258*T/T	2017 [22]
8	3q13.31	<i>DRD3</i>	69 ^b	rs6280*G/G rs1800828*G/G	2024 [24]
9	4q22.1	<i>SPP1</i>	389	rs6532040*G ^g	2017 [22]
10	4q27	<i>IL2</i>	605	rs2069763	2010 [10]
11	5p13.2	<i>IL7RA</i>	270	rs6897932*С	2015 [25]
12	5q33.3	<i>IL12B</i>	297	rs3212227*С/С ^c	2018 [14]
13	6p21.33	<i>TNF</i>	93	rs1800629*A/A	2021 [26]
14	6p21.33	<i>HSPA1L</i>	191	rs2227956*С/С	2016 [27]
15	6p22.2	<i>HFE</i>	414	rs1799945*G/G	2012 [23]
16	6q21	<i>CD24</i>	120	rs878859113*С/С	2011 [28]
17	6q23.2	<i>CCN2 (CTGF)</i>	200 ^b	rs9399005*T rs12526196*T/T	2022 [29]
18	7q22.1	<i>SERPINE1 (PAI1)</i>	200	rs2227631*G/A rs1799889*4G/5G ^a	2019 [15]
19	10p11.22	<i>ITGB1</i>	389	rs3780873*A	2017 [22]
20	10q22.1	<i>ADAMTS14</i>	605	rs4747075 ^d	2010 [10]
21	11p14.1	<i>BDNF</i>	114 ^b	rs6265*G/G ^c	2024 [30]
22	11p15.2	<i>CYP2R1</i>	105	rs10766197*A ^a	2018 [16]
23	11q12.2	<i>CD6</i>	7125	rs650258 ^d	2016 [31]
24	11q13.2	<i>GAL</i>	110	rs948854*G ^f	2020 [32]
25	11q13.2	<i>GSTP1</i>	58	rs1695*G	2014 [33]
26	11q22.2	<i>MMP3</i>	184	rs35068180*6A/6A	2008 [34]
27	12p13.31	<i>TNFRSF1A</i>	508	rs1800693*С	2016 [35]
28	12q13.13	<i>MIR196A2</i>	561	rs11614913*С ^e	2015 [12]

после поправки на множественные сравнения. В работе [10] используется классический подход «ген-кандидат». Анализ ассоциации 60 SNP (в 44 генах) с показателями MSSS у 605 больных РС выявил семь генов, ассоциированных с тяжестью РС. В то же время учет носительства сочетания нескольких SNP в дополнение к клиническим переменным значительно улучшил прогнозирование тяжести заболевания и позволил хорошо различать пациентов с легким и более тяжелым течением РС. Эти результаты свидетельствуют о том, что тяжесть РС зависит от как клинических факторов, так и от генетического статуса, определяемого вкладом нескольких генов с малыми эффектами. Две другие работы [20, 31] представляют собой по сути продолжение предшествующих GWAS, которые выявили ассоциации ряда SNP с риском развития РС; в процитированных работах анализировали связь таких РС-ассоциированных SNP с клиническими показателями течения РС. R. Lin и соавт. [20], анализируя группу из 141 пациента, наблюдали ассоциацию с тяжестью РС единственного из 60 исследованных SNP (в 60 локусах), а именно — rs1335532 в гене *CD58*. Проведенный в работе [31] на 7125 больных РС из 10 различных когорт анализ ассоциации 52 РС-ассоциированных SNP с показателями MSSS выявил ассоциации для двух SNP (rs874628 и rs650258, в гене *MPV17L2* и на 44 kb выше гена *CD6* соответственно). В целом более чем скромные результаты исследований [20, 31] говорят в пользу того, что гены, ассоциированные с риском развития РС, могут вносить существенно меньший вклад в формирование картины клинического течения РС.

Завершая обзор исследований тяжести РС методом «ген-кандидат», можно заключить, что влияние генетического статуса на тяжесть заболевания носит полигенный характер и может быть обусловлено аддитивностью малых эффектов многих генов, которые, судя по всему, мало пересекаются с генами предрасположенности к РС. К сожалению, данные о вовлеченности полиморфных вариантов отдельных генов пока носят предварительный характер и должны быть подтверждены в независимых исследованиях.

Продолжение табл. 1
Continuing of table 1

Номер п/п	Хромосомная локализация	Ген (название гена в статье)	Число пациентов с РС	Носительство аллеля/генотипа, ассоциированного с более тяжелым течением РС	Год, ссылка
29	12q24.31	<i>P2X7R</i>	94 ^b	rs1718119*A rs22390912*G	2022 [36]
30	16p13.13	<i>СИТА</i>	117	rs3087456*G rs4774*C	2019 [37]
31	16q24.2	<i>CYBA</i>	133	rs1049254*A/A rs4673*G/G	2022 [38]
32	16q24.3	<i>MC1R</i>	525	rs1805009*C/C rs1805006*A	2010 [39]
33	17q11.2	<i>NOS2</i>	605	rs1137933 ^d	2010 [10]
34	17q12	<i>CCL5</i>	605	rs2107538 ^d	2010 [10]
35	17q12	<i>PNMT</i>	605	rs876493 ^d	2010 [10]
36	17q21.31	<i>GRN</i>	400	rs9897526*A rs5848*T	2016 [40]
37	17q24.2	<i>PITPNC1</i>	605	rs1318 ^d	2010 [10]
38	19p13.11	<i>MPV17L2</i>	7125	rs874628 ^d	2016 [31]
39	19q13.12	<i>HEPC (HAMP)</i>	414	rs10421768*G/G	2012 [24]
40	20q11.22	<i>MIR499A</i>	561	rs3746444*C/T rs3746444*C	2015 [12]
41	21q22.11	<i>IFNAR1</i>	605	rs2257167 ^d	2010 [10]
42	22q11.23	<i>MIF</i>	230	STR rs5844572 CATT*5/7 rs5844572*7 ^a rs755622*C ^a	2018 [17]

Примечания. STR (short tandem repeat) — короткий тандемный повтор. ^a — $p_{\text{perm}} < 0,05$; ^b — выявлено только у мужчин; ^c — выявлено только у женщин; ^d — в статье не указан аллель/генотип; ^e — в группе с высоким уровнем miR-142-3p; ^f — в группе с возрастом дебюта РС старше 30 лет; ^g — в сочетании с rs3746444*C/T.

Вклад генетической вариабельности в тяжесть течения РС: анализ методом GWAS

Для выявления вклада генетического полиморфизма в фенотипические характеристики различных заболеваний в настоящее время широко используется метод GWAS. Поскольку при использовании этого подхода геном анализируется без каких-либо предварительных предпочтений к определенным регионам, подобные исследования характеризуются как «свободные от гипотез» (“hypothesis-free”) [46].

Поиск в базе данных GWAS Catalog по предлагаемым ключевым словам «multiple sclerosis AND symptom measurement» выявил две работы, в которых использовали оценку тяжести РС по шкалам MSSS и ARMSS [46, 47]. В базе данных PubMed было найдено еще четыре работы, в которых методом GWAS исследовали такие же ассоциации [48–51], однако в них не было выявлено ассоциаций тяжести РС с генетическими локусами на полногеномном уровне ($p < 5 \cdot 10^{-8}$).

Локусы, ассоциированные с тяжестью РС с $p < 5 \cdot 10^{-8}$, представлены в табл. 2. Мы также включили в таблицу еще три локуса, уровень значимости которых не достигает $p < 5 \cdot 10^{-8}$, но близок к нему ($p = 6,5–8,0 \cdot 10^{-8}$). Все шесть полиморфных вариантов, из которых один обнаружен в работе [46], а пять — в работе [47], находятся либо в интронах генов, либо в межгенных областях.

Таблица 2. Выявленные методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) полиморфные варианты генома, ассоциированные с тяжестью течения РС на полногеномном ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) или близком к нему уровне значимости

Table 2. Polymorphic variants of the genome identified by the genome-wide association study (GWAS) method and associated with MS severity at the genome-wide ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) or close to it significance level

Номер п/п	Хромосомная локализация	Локус/ген	Носительство аллеля/генотипа, ассоциированного с более тяжелым течением РС	Число больных РС	p-value	Показатель тяжести РС	Год, ссылка
1	2p13.2	<i>DYSF-ZNF638</i>	rs10191329*A	22 389	$3,6 \cdot 10^{-9}$	ARMSS	2023 [46]
2	2p21	<i>CAMKMT</i>	rs698805*G	500 мужчин	$4,4 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]
3	9p21.2	<i>GARIN3P1-CAAP1</i>	rs10967273*T	1313 женщин	$3,5 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]
4	10q26.13	<i>CPXM2</i>	rs1219732*T	1313 женщин	$6,5 \cdot 10^{-8}$	ARMSS	2023 [47]
5	8q24.13	<i>MTSSI</i>	rs9643199*A	1313 женщин	$6,5 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]
6	12q23.3	<i>STAB2</i>	rs7315384*C	500 мужчин	$8,0 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]

Примечание. Полиморфные варианты, ассоциированные с тяжестью течения РС на полногеномном уровне значимости, выделены жирным шрифтом.

Ассоциация наиболее значимого полиморфного варианта rs10191329*А с показателем ARMSS была выявлена в исходной (12 584 больных РС), репликационной (9805 больных РС) и объединенной ($p=3,6 \cdot 10^{-9}$) выборках [46]. Этот SNP расположен между генами *DYSF* и *ZNF638*, которые высоко экспрессируются в нейрональных и глиальных клетках ЦНС. Ген *ZNF638* кодирует ДНК-связывающий белок, опосредующий подавление не интегрированной в хост-геном вирусной ДНК. *DYSF*, ближайший к rs10191329 ген, кодирует трансмембранный кальций-связывающий белок дисферлин, участвующий в слиянии мембран, что может указывать на его вовлечение в регенерацию и восстановление мембран [46]. Авторы предположили, что rs10191329 влияет на тяжесть РС через транскрипционную регуляцию генов *ZNF638* и *DYSF*. Однако недавно появилась работа [52], в которой основной эффект rs10191329 связывают с влиянием его вариантов на экспрессию гена *NAGK*, кодирующего N-ацетилглюкозаминкиназу, которая участвует в метаболизме глюкозы в классических моноцитах и вовлечена в иммунологические реакции посредством регуляции передачи сигнала через один из рецепторов врожденного иммунитета — NOD2. В настоящее время не удалось валидировать ассоциацию rs10191329 с тяжестью РС [46, 53, 54]. Возможно, это связано с существенно меньшим размером выборки больных и с различиями в подходе к их формированию.

В исследовании [47] на полной выборке (1813 пациентов) не выявили SNP, ассоциированных с ARMSS или MSSS на полногеномном уровне значимости, однако их обнаружили при стратификации пациентов по полу. У женщин это rs10967273, находящийся рядом с псевдогеном *GARIN3P1* и геном антиапоптотического белка *CAAP1* [55], у мужчин — rs698805 в гене *SAMKMT*, кодирующем метилтрансферазу, участвующую в кальций-зависимой передаче сигнала [56]. Среди еще трех SNP, немного не достигших уровня значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$ (см. табл. 2), — два (rs1219732 и rs9643199) обнаружены у женщин и один (rs7315384) — у мужчин. Rs1219732 локализован в гене *CPXM2*, кодирующем одну из карбокси-пептидаз, которая участвует в развитии ЦНС [57], rs9643199 — в гене *MTSSI*, ингибиторе ряда киназ Src-семейства [47], а rs7315384 — в гене *STAB2*, продукт которого участвует в ангиогенезе, хоминге лимфоцитов и в клеточной адгезии [58].

В целом, GWAS последних лет впервые дали определенные результаты, свидетельствующие о вкладе генетической вариативности в тяжесть РС, и указали на существование полового диморфизма ее наследуемости.

Заключение

Завершая этот обзор, следует еще раз подчеркнуть, что генетическая архитектура, определяющая тяжесть течения РС, полигенна и формируется из слабых/умеренных эффектов отдельных генетических вариантов, подобно тому как это было описано применительно к риску предрасположенности к РС. Как следствие, недостаточно ограничиваться поиском отдельных MSSS-ассоциированных SNP, необходимо также направить усилия на выявление аллельных сочетаний полиморфных вариантов в разных генах, которые могут вступать в эпистатические взаимодействия, усиливая эффекты друг друга. Далее, не следует упускать из вида, что тяжесть РС имеет не только универсальные, но и зависящие от пола генетические детерминанты.

Гены, ассоциированные с тяжестью РС, вовлечены, в первую очередь, в воспалительный ответ, продукцию цитокинов и регуляцию апоптоза. Еще одну крупную группу составляют гены, связанные с нейрогенезом, поглощением нейротрансмиттеров и развитием нейровоспаления. Нарушение регуляции этих процессов, во многом определяющее развитие обострений и нейродегенерацию, может быть одним из основных механизмов прогрессирования РС. Поэтому выбор для дальнейших исследований полиморфных вариантов в кандидатных генах, связанных с воспалением и нейрогенезом, может быть перспективной стратегией для обнаружения новых генетических предикторов тяжести заболевания.

Корректировка лечения РС в соответствии с прогнозируемым фенотипом течения заболевания представляет собой актуальную проблему, и первые успехи в обнаружении генетических маркеров тяжести РС вселяют надежду на ее разрешение. Поиски предикторов тяжести РС продолжаются, и создание композитных генетических маркеров, позволяющих прогнозировать скорость его прогрессирования, может лечь в основу персонализированной терапии больных РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Т. 1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. 608 с.
[Gusev EI, Bojko AN. Multiple Sclerosis. Vol. 1. Moscow: RPAI "Human Health"; 2020. 608 p. (In Russ.)].
2. Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, et al. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):376-83. doi: 10.1212/01.wnl.0000252822.53506.46
3. Ramagopalan SV, Deluca GC, Degenhardt A, Ebers GC. The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2008 Sep 15;201-202:183-99. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.02.016. Epub 2008 Jul 15.
4. Roxburgh RH, 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. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler*. 2017 Dec;23(14):1938-46. doi: 10.1177/1352458517690618. Epub 2017 Feb 3.
6. Kister I, Kantarci OH. Multiple Sclerosis Severity Score: Concept and applications. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(5):548-53. doi: 10.1177/1352458519880125. Epub 2020 Jan 22.
7. Roxburgh R, Willoughby E, Seaman S. Regarding the publication The Multiple Sclerosis Severity Score: Fluctuations and prognostic ability in a longitudinal cohort of patients with MS authored by RH Gross et al. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 May 22;6(2):2055217320927421. doi: 10.1177/2055217320927421
8. Goertsches R, Comabella M, Navarro A, et al. Genetic association between polymorphisms in the ADAMTS14 gene and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2005 Jul;164(1-2):140-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.04.005
9. Jensen CJ, Stankovich J, Van der Walt A, et al; Australian and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene).

- Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients. *PLoS One*. 2010 Apr 2;5(4):e10003. doi: 10.1371/journal.pone.0010003
10. Sombekke MH, Arteta D, van de Wiel MA, et al. Analysis of multiple candidate genes in association with phenotypes of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Jun;16(6):652-9. doi: 10.1177/1352458510364633. Epub 2010 Apr 8.
11. Lysandropoulos AP, Perrotta G, Billiet T, et al. Human Leukocyte Antigen Genotype as a Marker of Multiple Sclerosis Prognosis. *Can J Neurol Sci*. 2020 Mar;47(2):189-96. doi: 10.1017/cjn.2019.329
12. Kiselev I, Bashinskaya V, Kulakova O, et al. Variants of MicroRNA Genes: Gender-Specific Associations with Multiple Sclerosis Risk and Severity. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug 24;16(8):20067-81. doi: 10.3390/ijms160820067
13. Kolic I, Stojkovic L, Stankovic A, et al. Association study of rs7799039, rs1137101 and rs8192678 gene variants with disease susceptibility/severity and corresponding LEP, LEPR and PGC1A gene expression in multiple sclerosis. *Gene*. 2021 Mar 30;774:145422. doi: 10.1016/j.gene.2021.145422. Epub 2021 Jan 12.
14. Benesova Y, Vasku A, Bienertova-Vasku J. Association of interleukin 6, interleukin 7 receptor alpha, and interleukin 12B gene polymorphisms with multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018 Sep;118(3):493-501. doi: 10.1007/s13760-018-0994-9. Epub 2018 Aug 1.
15. Valdes-Alvarado E, Huerta M, Trujillo X, et al. Association between the -844 G>A, HindIII C>G, and 4G/5G PAI-1 Polymorphisms and Susceptibility to Multiple Sclerosis in Western Mexican Population. *Dis Markers*. 2019 Oct 7;2019:9626289. doi: 10.1155/2019/9626289
16. Scazzone C, Agnello L, Ragonese P, et al. Association of CYP2R1 rs10766197 with MS risk and disease progression. *J Neurosci Res*. 2018 Feb;96(2):297-304. doi: 10.1002/jnr.24133. Epub 2017 Aug 23.
17. Castaneda-Moreno VA, De la Cruz-Mosso U, Torres-Carrillo N, et al. MIF functional polymorphisms (-794 CATT5-8 and -173 G>C) are associated with MIF serum levels, severity and progression in male multiple sclerosis from western Mexican population. *J Neuroimmunol*. 2018 Jul 15;320:117-24. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.006. Epub 2018 Apr 10.
18. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Chorazy M, Posmyk R, et al. The FOXP3 rs3761547 Gene Polymorphism in Multiple Sclerosis as a Male-Specific Risk Factor. *Neuromolecular Med*. 2018 Dec;20(4):537-43. doi: 10.1007/s12017-018-8512-z. Epub 2018 Sep 18.
19. Lioudyno V, Abdurasulova I, Negoreeva I, et al. A common genetic variant rs2821557 in KCNA3 is linked to the severity of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2021 Jan;99(1):200-8. doi: 10.1002/jnr.24596. Epub 2020 Feb 13.
20. Lin R, Taylor BV, Simpson S Jr, et al. Association between multiple sclerosis risk-associated SNPs and relapse and disability – a prospective cohort study. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):313-21. doi: 10.1177/1352458513496882. Epub 2013 Jul 25.
21. Hladikova M, Vasku A, Stourac P, et al. Two frequent polymorphisms of angiotensinogen and their association with multiple sclerosis progression rate. *J Neurol Sci*. 2011 Apr 15;303(1-2):31-4. doi: 10.1016/j.jns.2011.01.020. Epub 2011 Feb 12.
22. Dardiotis E, Panayiotou E, Provatas A, et al. Gene variants of adhesion molecules act as modifiers of disease severity in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Apr 24;4(4):e350. doi: 10.1212/NXI.0000000000000350
23. Gemmati D, Zeri G, Orioli E, et al. Polymorphisms in the genes coding for iron binding and transporting proteins are associated with disability, severity, and early progression in multiple sclerosis. *BMC Med Genet*. 2012 Aug 10;13:70. doi: 10.1186/1471-2350-13-70
24. Ferrari M, Vecchio D, D'Alfonso S, et al. Polymorphisms in the Dopaminergic Receptor D3 Gene Correlate with Disease Progression Rate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Genes (Basel)*. 2024 Jun 3;15(6):736. doi: 10.3390/genes15060736
25. Cierny D, Hanysova S, Michalik J, et al. Genetic variants in interleukin 7 receptor α chain (IL-7Ra) are associated with multiple sclerosis risk and disability progression in Central European Slovak population. *J Neuroimmunol*. 2015 May 15;282:80-4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.010. Epub 2015 Mar 18.
26. Bakr NM, Hashim NA, El-Baz HAE, et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokines genes and susceptibility to Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102654. doi: 10.1016/j.msard.2020.102654. Epub 2020 Nov 28.
27. Boiocchi C, Monti MC, Osera C, et al. Heat shock protein 70-hom gene polymorphism and protein expression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016 Sep 15;298:189-93. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.07.011. Epub 2016 Jul 15.
28. Kollae A, Ghaffarpor M, Pourmahmoudian H, et al. Investigation of CD24 and its expression in Iranian relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2011 Dec;121(12):684-90. doi: 10.3109/00207454.2011.610529. Epub 2011 Sep 12.
29. Can Demirdögen B, Kilic OO, Karagülle EN, et al. Single nucleotide variants around the connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) gene and their association with multiple sclerosis risk, disability scores, and rate of disease progression. *Neurol Sci*. 2022 Jun;43(6):3867-77. doi: 10.1007/s10072-021-05852-5. Epub 2022 Jan 29.
30. Dolcetti E, Musella A, Balletta S, et al. Interaction between miR-142-3p and BDNF Val/Met Polymorphism Regulates Multiple Sclerosis Severity. *Int J Mol Sci*. 2024 May 11;25(10):5253. doi: 10.3390/ijms25105253
31. George MF, Briggs FB, 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
32. Lioudyno V, Abdurasulova I, Tatarinov A, et al. The effect of galanin gene polymorphism rs948854 on the severity of multiple sclerosis: A significant association with the age of onset. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101439. doi: 10.1016/j.msard.2019.101439. Epub 2019 Oct 9.
33. Basic Baronica K, Mlinac K, Petlevski R, et al. Progression of multiple sclerosis is associated with gender differences in glutathione S-transferase P1 detoxification pathway. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2014;74(3):257-65. doi: 10.55782/ane-2014-1991
34. Djuric T, Zivkovic M, Stankovic A, et al. Association of the MMP-3 5A/6A gene polymorphism with multiple sclerosis in patients from Serbia. *J Neurol Sci*. 2008 Apr 15;267(1-2):62-5. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.037. Epub 2007 Oct 17.
35. Кулакова ОГ, Башинская ВВ, Царева ЕЮ и др. Анализ ассоциации полиморфизма генов, кодирующих рецепторы цитокинов, с клиническими характеристиками рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(10 2):10-5. doi: 10.17116/jnevro201611610210-15 [Kulakova OG, Bashinskaja VV, Tsareva EYu, et al. Association analysis of cytokine receptors' genes polymorphisms with clinical features of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10-2):10-5. doi: 10.17116/jnevro201611610210-15 (In Russ.)].
36. Guerini FR, Agliardi C, Bolognesi E, et al. Two Single Nucleotide Polymorphisms in the Purinergic Receptor P2X7 Gene Are Associated with Disease Severity in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 6;23(23):15381. doi: 10.3390/ijms232315381
37. Pereira VCSR, Fontes-Dantas FL, Paradela ER, et al. Polymorphisms in the CIITA -168A/G (rs3087456) and CIITA +1614G/C (rs4774) may influence severity in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Mar;77(3):166-73. doi: 10.1590/0004-282X20190026
38. Törnell A, Kiffin R, Haghighi S, et al. Impact of CYBA genotypes on severity and progression of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2022 May;29(5):1457-64. doi: 10.1111/ene.15259. Epub 2022 Feb 6.
39. Strange RC, Ramachandran S, Zeegers MP, et al. The Multiple Sclerosis Severity Score: associations with MC1R single nucleotide

- polymorphisms and host response to ultraviolet radiation. *Mult Scler.* 2010 Sep;16(9):1109-16. doi: 10.1177/1352458510373784. Epub 2010 Jul 29.
40. Vercellino M, Fenoglio C, Galimberti D, et al. Progranulin genetic polymorphisms influence progression of disability and relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Jul;22(8):1007-12. doi: 10.1177/1352458515610646. Epub 2015 Oct 7.
41. Krenek P, Benesova Y, Bienertova-Vasku J, Vasku A. The Impact of Five VDR Polymorphisms on Multiple Sclerosis Risk and Progression: a Case-Control and Genotype-Phenotype Study. *J Mol Neurosci.* 2018 Apr;64(4):559-66. doi: 10.1007/s12031-018-1034-1. Epub 2018 Mar 28.
42. Cierny D, Michalik J, Skerenova M, et al. ApaI, BsmI and TaqI VDR gene polymorphisms in association with multiple sclerosis in Slovaks. *Neurol Res.* 2016 Aug;38(8):678-84. doi: 10.1080/01616412.2016.1200287. Epub 2016 Jun 23.
43. Schrewe L, Lill CM, Liu T, et al. Investigation of sex-specific effects of apolipoprotein E on severity of EAE and MS. *J Neuroinflammation.* 2015 Dec 16;12:234. doi: 10.1186/s12974-015-0429-y
44. Shawkatova I, Javor J, Parnicka Z, et al. Analysis of ICAM1 gene polymorphism in Slovak multiple sclerosis patients. *Folia Microbiol.* 2017 Jul;62(4):287-93. doi: 10.1007/s12223-017-0499-6
45. 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 Immunogenetics.* 2018 Jul;45(5):257-65. doi: 10.1111/iji.12388
46. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Harroud A, Stridh P, et al. Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature.* 2023 Jul;619(7969):323-31. doi: 10.1038/s41586-023-06250-x
47. Jokubaitis VG, Campagna MP, Ibrahim O, et al. Not all roads lead to the immune system: the genetic basis of multiple sclerosis severity. *Brain.* 2023 Jun;146(6):2316-31. doi: 10.1093/brain/awac449
48. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Briggs FBS, Shao X, et al. Genome-wide association study of severity in multiple sclerosis. *Genes Immun.* 2011 Dec;12(8):615-25. doi: 10.1038/gene.2011.34. Epub 2011 Jun 9.
49. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2009 Feb 15;18(4):767-78. doi: 10.1093/hmg/ddn388. Epub 2008 Nov 14.
50. Brynedal B, Wojcik J, Esposito F, et al. MGAT5 alters the severity of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010 Mar 30;220(1-2):120-4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.01.003. Epub 2010 Feb 1.
51. Giacalone G, Clarelli F, Osiceanu A, et al. Analysis of genes, pathways and networks involved in disease severity and age at onset in primary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015 Oct;21(11):1431-42. doi: 10.1177/1352458514564590
52. Nataf S, Guillen M, Pays L. The Immunometabolic Gene N-Acetylglucosamine Kinase Is Uniquely Involved in the Heritability of Multiple Sclerosis Severity. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 28;25(7):3803. doi: 10.3390/ijms25073803
53. Kreft KL, Uzochukwu E, Loveless S, et al. Relevance of Multiple Sclerosis Severity Genotype in Predicting Disease Course: A Real-World Cohort. *Ann Neurol.* 2024 Mar;95(3):459-70. doi: 10.1002/ana.26831
54. Campagna MP, Havrdova EK, Horakova D, et al. No evidence for association between rs10191329 severity locus and longitudinal disease severity in 1813 relapse-onset multiple sclerosis patients from the MSBase registry. *Mult Scler.* 2024 Aug;30(9):1216-20. doi: 10.1177/13524585241240406
55. Zhang Y, Johansson E, Miller ML, et al. Identification of a conserved anti-apoptotic protein that modulates the mitochondrial apoptosis pathway. *PLoS One.* 2011;6(9):e25284. doi: 10.1371/journal.pone.0025284. Epub 2011 Sep 30.
56. Magen S, Magnani R, Haziza S, et al. Human Calmodulin Methyltransferase: Expression, Activity on Calmodulin, and Hsp90 Dependence. *PLoS One.* 2012;7(12):e52425. doi: 10.1371/journal.pone.0052425. Epub 2012 Dec 20.
57. Cetinkaya A, Taskiran E, Soyer T, et al. Dermal fibroblast transcriptome indicates contribution of WNT signaling pathways in the pathogenesis of Apert syndrome. *Turk J Pediatr.* 2017;59(6):619-24. doi: 10.24953/turkjped.2017.06.001
58. Penberthy KK, Ravichandran KS. Apoptotic cell recognition receptors and scavenger receptors. *Immunol Rev.* 2016 Jan;269(1):44-59. doi: 10.1111/imr.12376

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
09.10.2024 / 29.01.2025 / 30.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках Государственного задания РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России № 124020900018-1. Исследование не имело спонсорской поддержки. 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 study was conducted within the framework of the state assignment of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia No. 124020900018-1. The investigation has not been sponsored. 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.

Кулакова О.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5321-3101>
Матвеева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-4369-2882>
Киселев И.С. <https://orcid.org/0000-0003-3366-4113>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>