



# БИОМИКА/BIOMICS

<http://biomics.ru>



## АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ДНК-МАРКЕРОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ БАШКИР

Насибуллин Т.Р.<sup>1</sup>, Туктарова И.А.<sup>1</sup>, Эрдман В.В.<sup>1</sup>, Тимашева Я.Р.<sup>1</sup>,  
Заплахова О.В.<sup>2</sup>, Бахтиярова К.З.<sup>3</sup>, Мустафина О.Е.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, Уфа, пр. Октября, 71, e-mail: [NasibullinTR@yandex.ru](mailto:NasibullinTR@yandex.ru)

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова, Уфа, 450005 ул. Достоевского, 132

<sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3

<sup>4</sup>Башкирский государственный университет, Уфа, 450076, ул. Заки Валиди, 32

### Резюме

Рассеянный склероз (РС) рассматривается как аутоиммунное нейродегенеративное многофакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием множества полиморфных генов и факторов внешней среды. Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций РС и полиморфных ДНК-маркеров аутоиммунных заболеваний rs2744148 (LOC107984898), rs744166 (ген *STAT3*), rs1800693 (ген *TNFRSF1A*), rs2069762(ген *IL2*) и rs6897932 (ген *IL7R*), выявленных в результате проведения полногеномного анализа ассоциаций. Материалом для исследования служили образцы ДНК не родственных между собой больных РС (N=87) в возрасте от 15 до 67 лет и лиц контрольной группы (N=122) в возрасте от 18 до 63 лет. Обе выборки сформированы из этнической группы башкир. В результате анализа ассоциаций изученных полиморфных ДНК маркеров установлено, что для женщин генотип *IL2*\*G/G связан с пониженным риском РС (P=0.02, OR= 0.28 95% CI 0.1 – 0.81). Кроме того, с помощью алгоритма APSampler были выявлены сочетания аллелей, ассоциированные с повышенным риском развития РС с учётом гендерной принадлежности, в составе которых наиболее часто встречались аллели rs2744148\*G, *STAT3*\*T, *TNFRSF1A*\*G, *IL2*\*T, *IL7R*\*T.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, ДНК-маркеры, анализ ассоциаций, GWAS, APSampler

**Цитирование:** Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Эрдман В.В., Тимашева Я.Р., Заплахова О.В., Бахтиярова К.З., Мустафина О.Е. Ассоциации полиморфных ДНК-маркеров с рассеянным склерозом в этнической группе башкир. Биомика. 2018. Т.10(3). С. 319-326. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-40

## ASSOCIATIONS OF POLYMORPHIC DNA MARKERS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN ETHNIC GROUP OF BASHKIRS

Nasibullin T.R.<sup>1</sup>, Tuktarova I.A.<sup>1</sup>, Erdman V.V.<sup>1</sup>, Zaplakhova O.V.<sup>2</sup>,  
Timasheva Y.R.<sup>1</sup>, Bakhtiyarova K.Z.<sup>3</sup>, Mustafina O.E.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 450054, Russia Ufa, pr. Oktyabrya71, e-mail: [NasibullinTR@yandex.ru](mailto:NasibullinTR@yandex.ru)

<sup>2</sup>Republic Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Russia, 450005, Ufa, Dostoyevskiy str. 132

<sup>3</sup>Bashkir State Medical University, 450000, Ufa, Lenin str. 3

<sup>4</sup> Bashkir State University, Russia, 450076, Ufa, Zaki Validi str. 32

### Resume

Multiple Sclerosis (MS) is considered as the autoimmune neurodegenerative multifactorial disease caused by complex interaction of numerous polymorphic genes and environmental factors. The aim of this study was to analyze the associations between MS and polymorphic DNA markers of autoimmune diseases rs2744148 (LOC107984898), rs744166 (*STAT3* gene), rs1800693 (*TNFRSF1A* gene), rs2069762 (*IL2* gene) and rs6897932 (*IL7R* gene), identified in Genome Wide Association Studies. Study group included unrelated MS patients (N=87) aged between 15 and 67 years and control group individuals (N=122) aged between 18 and 63 years. Both patients and controls belonged to the ethnic group of Bashkirs. Result of the analysis of associations between the studied polymorphic DNA markers and MS have shown that for women the *IL2*\*G/G genotype is associated with the decreased risk of MS (P=0.02, OR = 0.28 95% CI 0.1 – 0.81). Furthermore, using APSampler algorithm, we identified the combinations of alleles associated with the increased risk of MS development varying by gender, which most commonly included rs2744148\*G, *STAT3*\*T, *TNFRSF1A*\*G, *IL2*\*T, *IL7R*\*T alleles.

**Keywords:** multiple sclerosis, DNA markers, association study, GWAS, APSampler

**Citation:** Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Erdman V.V., Zaplakhova O.V., Timasheva Y.R., Bakhtiyarova K.Z., Mustafina O.E. Associations of polymorphic DNA markers with multiple sclerosis in ethnic group of Bashkirs. *Biomics*. 2018. V.10(3). P. 319-326. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-40

### Введение

Рассеянный склероз (РС) - аутоиммунное нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся стойкой утратой трудоспособности в молодом возрасте. При этом наблюдается постепенный рост заболеваемости, как в странах Европы, так и в отдельных регионах России, в том числе в Республике Башкортостане [Пажигова и др. (Pazhigova et al.), 2014; Иванова и др. (Ivanova et al.), 2017]. Согласно современным представлениям, РС рассматривается как многофакторное полигенное заболевание, развитие которого обусловлено множеством сложно взаимодействующих факторов. Одним из направлений исследования наследственной природы РС является анализ ассоциаций полиморфных ДНК-маркеров с заболеванием. При этом применяется как анализ отдельных полиморфных маркеров, расположенных в областях генов, контролирующих синтез белков, задействованных в патогенезе заболевания (ген-кандидатный подход), так и широкомасштабный скрининг анонимных маркеров, расположенных по всему геному (GWAS – Genome Wide Association Studies). Второй подход, помимо выявления маркеров риска, даёт возможность выявить новые, ранее не известные области генома, ассоциированные с заболеванием, и проводить в этих областях поиск генов, вовлеченных в патогенез РС. Важным этапом полногеномных исследований является репликация полученных результатов на независимых выборках с целью подтверждения полученных результаты.

Следует отметить, что значительная часть данных, полученных в результате полногеномных исследований, а также и работ, в которых

использовался ген-кандидатный подход, не находят подтверждения при анализе на выборках из других популяций. Данное обстоятельство объясняется как гетерогенностью популяций, так и относительно небольшим влиянием выявленных полиморфных маркеров на развитие заболевания, которое может быть нивелировано влиянием других факторов. Поэтому представляется важным поиск составных маркеров, которые могут обладать лучшей информативностью для большего количества популяций.

Исходя из вышеизложенного, цель настоящего исследования состояла в проверке результатов полногеномных исследований РС для полиморфных маркеров rs2744148 (LOC107984898), rs744166 (ген *STAT3*), rs1800693 (ген *TNFRSF1A*), rs2069762 (ген *IL2*) и rs6897932 (ген *IL7R*) и анализе вклада сочетаний данных полиморфных маркеров в формирование предрасположенности к РС.

### Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы ДНК неродственных между собой больных РС (87 человек: 58 женщин, 29 мужчин) в возрасте от 15 до 67 лет (средний возраст 38.08±11.12 лет). Все пациенты прошли полное клиническое обследование на базе Республиканской клинической больницы им. Куватова (Уфа), диагноз РС устанавливался согласно критериям [McDonald et al., 2001]. Средняя длительность заболевания составила 11.6±8.33 лет, при среднем возрасте манифестации заболевания 32.83±9.07 лет. В контрольную группу вошли 122 человек (52 мужчин, 70 женщин) в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст

40.67±10.51 лет). Все участники исследования были башкирами по этнической принадлежности, постоянно проживающими в Республике Башкортостан. У всех лиц, включенных в исследование, было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в нём.

Образцы ДНК выделялись из лейкоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных маркеров осуществляли с помощью сайт-специфичной ПЦР. Для каждого образца ДНК ставились две ПЦР-реакции, в каждой из которых содержался один из аллель-специфичных

праймеров и пара праймеров, обеспечивающих синтез фрагмента с исследуемой заменой, которой служил в качестве контроля проведения реакции. Подбор праймеров и рестриктаз для каждого маркера осуществлялся с помощью пакета программ DNASTar 7.1.0 и баз данных <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>. Перечень анализируемых полиморфных ДНК-маркеров, их локализация, последовательности праймеров и размеры амплифицированных фрагментов представлены в Таблице 1. Разделение полученных ампликонов проводили с помощью электрофореза в 2% агарозном геле.

Таблица 1.

Перечень анализируемых полиморфных ДНК-маркеров их локализация, последовательности праймеров и размеры амплифицированных фрагментов

Table 1. List of analyzed polymorphic DNA markers, their localization, primer sequences and amplified fragment sizes

Ген, хромосомная локализация Gene, Chromosome localization	Полиморфизм генная локализация Polymorphism Gene localization	Праймеры (5'→3') Primers (5'→3') F – forward; R – reverse A; C; G; T – allele-specific nucleotides	Размеры амплифицированных фрагментов Amplified fragment sizes
LOC107984898. SSTR5-AS1 16p13.3	rs2744148	F gcttttgctctgaggtctgc R tggagatttctgaccaccca G ctgccaggcaggttcttcg A ctgccaggcaggttcttca	БК 238 Аллель 175
STAT3 17q21.2	rs744166 1 интрон	F cttttcctgaggggatggca R ttcagatggcggtcacatgc C tgtcttgaggggaatcgatcc T tgtcttgaggggaatcgatct	БК 253 Аллель 135
TNFRSF1A 12p13.2	rs1800693 6 интрон	F atggtagggcctctgttcac R gcagacaaagcaggtggttg G gaggactcaggtgaggactg A gaggactcaggtgaggacta	БК 254 Аллель 149
IL2 4q27	rs2069762 промотор	F tgaaacaggaaaccaatacaact R cccacacttaggtgatagctc G cacatgttcagtgtagtttttg T cacatgttcagtgtagtttttt	БК 239 Аллель 140
IL7RA 5p13.2	rs6897932 6 экзон	F agctgtcaaatatgtctctta R cacacaatcaccctctttat C atggatcctatcttactaac T atggatcctatcttactaat	БК 278 Аллель 126

БК – внутренний контроль (пояснения в тексте)

БК – internal control (description in text)

Для сравнения групп по распределению частот генотипов и аллелей использовался точный двухсторонний тест Фишера. Для проверки отклонения наблюдаемых частот генотипов от теоретически ожидаемого равновесного распределения Харди–Вайнберга применялся точный тест, реализованный в программе Arlequin 3.0. Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с РС, осуществлялся с помощью программы APSampler 3.6.1. Программа и её описание представлены на сайте <http://sourceforge.net/projects/apsampler/>, основной алгоритм описан в статье А.В.Фаворова и соавт. [Favorov et al., 2005]. Для сравнения частот встречаемости сочетаний аллелей в группе пациентов с РС и контрольной группе в качестве поправки на множественность сравнений использовался

пермутационный тест. Статистически значимыми различия считали при  $P_{perm} < 0.05$ .

### Результаты исследований

Результаты анализа распределений частот генотипов по исследованным полиморфным ДНК маркерам в контрольной группе и группе больных РС представлены в Таблице 2. В контрольной группе полученные распределения частот генотипов по всем маркерам соответствовали теоретически ожидаемым согласно закону Харди-Вайнберга. Сравнительный анализ частот генотипов в контрольной группе и группе больных РС не выявил статистически значимых результатов по всем пяти маркерам.

Таблица 2.

Результаты анализа ассоциаций полиморфных ДНК-маркеров с рассеянным склерозом  
Table 2. Results of the analysis of associations of polymorphic DNA markers with multiple sclerosis

Генотип Genotype	Контроль / Control		Больные / Patients		P
	n	Частота Frequency % (95% CI)	n	Частота Frequency % (95% CI)	
rs2744148					
*A/A	95	77.24 (68.81 - 84.31)	60	68.97 (58.14 - 78.45)	0.204
*A/G	26	21.14 (14.3 - 29.42)	22	25.29 (16.58 - 35.75)	0.508
*G/G	2	1.63 (0.2 - 5.75)	5	5.75 (1.89 - 12.9)	0.129
rs744166 (ген / gene <i>STAT3</i> )					
*T/T	49	38.89 (30.34 - 47.98)	30	34.48 (24.61 - 45.44)	0.565
*T/C	61	48.41 (39.42 - 57.48)	44	50.57 (39.64 - 61.47)	0.782
*C/C	16	12.7 (7.44 - 19.8)	13	14.94 (8.2 - 24.2)	0.687
rs1800693 (ген / gene <i>TNFRSF1A</i> )					
*G/G	25	20.33 (13.61 - 28.52)	24	27.59 (18.54 - 38.21)	0.248
*G/A	58	47.15 (38.09 - 56.36)	37	42.53 (31.99 - 53.59)	0.574
*A/A	40	32.52 (24.35 - 41.55)	26	29.89 (20.54 - 40.65)	0.763
rs2069762 (ген / gene <i>IL2</i> )					
*T/T	37	29.84 (21.96 - 38.71)	28	32.56 (22.84 - 43.52)	0.762
*T/G	64	51.61 (42.47 - 60.68)	50	58.14 (47.01 - 68.7)	0.399
*G/G	23	18.55 (12.14 - 26.52)	8	9.3 (4.1 - 17.51)	0.076
rs6897932 (ген / gene <i>IL7R</i> )					
*C/C	77	62.6 (53.42 - 71.16)	48	56.47 (45.28 - 67.2)	0.391
*C/T	40	32.52 (24.35 - 41.55)	30	35.29 (25.23 - 46.41)	0.766
*T/T	6	4.88 (1.81 - 10.32)	7	8.24 (3.38 - 16.23)	0.388

Примечание: CI – доверительный интервал. P – значение точного двухстороннего теста Фишера  
Note: CI is the confidence interval. P – value of exact two-sided Fisher's test

Поскольку в аутоиммунных заболеваниях существенную роль играет пол больных, нами проведён анализ распределений частот генотипов с учётом пола участников исследования (Таблица 3). Из представленных материалов следует, что у женщин в группе больных в отличие от соответствующей контрольной группы снижена доля гомозигот по аллелю \*G ( $P=0.02$ ,  $OR= 0.28$  95% CI 0.1 – 0.81). Других статистически значимых

результатов получено не было. В тоже время, в подгруппах мужчин и женщин с помощью алгоритма APSampler нами проведён поиск составных маркеров, ассоциированных с РС, в результате которого было выявлено одно сочетание, связанное с пониженным риском РС, и четыре составных маркера, ассоциированных с повышенным риском РС (Таблица 4).

Результаты анализа ассоциаций полиморфных ДНК-маркеров с риском рассеянного склероза с учётом пола  
 Table 3. Results of the analysis of associations of polymorphic DNA markers with the risk of multiple sclerosis, taking into account gender

Генотип Genotype	Мужчины / Males						Женщины / Females									
	Контроль / Control			Больные / Patients			P	Контроль / Control			Больные / Patients			P		
	n	Частота Frequency % (95%CI)		n	Частота Frequency % (95%CI)			n	Частота Frequency % (95%CI)		n	Частота Frequency % (95%CI)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11						
rs2744148																
*A/A	40	76.92 (63.16 - 87.47)	2	79.31 (60.28 - 92.01)	1	54	77.14 (65.55 - 86.33)	37	63.79 (50.12 - 76.01)	0.118						
*A/G	12	23.08 (12.53 - 36.84)	4	13.79 (3.89 - 31.66)	0.392	14	20 (11.39 - 31.27)	18	31.03 (19.54 - 44.54)	0.159						
*G/G	0	—	2	6.9 (0.85 - 22.77)	0.125	2	2.86 (0.35 - 9.94)	3	5.17 (1.08 - 14.38)	0.658						
rs744166 (ген / gene <i>STAT3</i> )																
*T/T	22	42.31 (28.73 - 56.8)	1	41.38 (23.52 - 61.06)	1	27	36.99 (25.97 - 49.09)	18	31.03 (19.54 - 44.54)	0.579						
			2													
*T/C	24	46.15 (32.23 - 60.53)	1	48.28 (29.45 - 67.47)	1	36	49.32 (37.4 - 61.28)	30	51.72 (38.22 - 65.05)	0.861						
			4													
*C/C	6	11.54 (4.35 - 23.44)	3	10.34 (2.19 - 27.35)	1	10	13.7 (6.77 - 23.75)	10	17.24 (8.59 - 29.43)	0.63						
rs1800693 (ген / gene <i>TNFRSF1A</i> )																
*G/G	11	21.15 (11.06 - 34.7)	7	24.14 (10.3 - 43.54)	0.785	14	20 (11.39 - 31.27)	17	29.31 (18.09 - 42.73)	0.3						
			1													
*G/A	19	36.54 (23.62 - 51.04)	5	51.72 (32.53 - 70.55)	0.241	39	55.71 (43.34 - 67.59)	22	37.93 (25.51 - 51.63)	0.052						
			7													
*A/A	22	42.31 (28.73 - 56.8)	7	24.14 (10.3 - 43.54)	0.147	17	24.29 (14.83 - 36.01)	19	32.76 (21.01 - 46.34)	0.327						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11						
rs2069762(ген / gene <i>IL2</i> )																
*T/T	19	36.54 (23.62 - 51.04)	8	27.59 (12.73 - 47.24)	0.469	18	25.35 (15.77 - 37.08)	20	35.09 (22.91 - 48.87)	0.249						
			1													
*T/G	28	53.85 (39.47 - 67.77)	8	62.07 (42.26 - 79.31)	0.494	35	49.3 (37.22 - 61.44)	32	56.14 (42.36 - 69.26)	0.48						
			3													
*G/G	5	9.62 (3.2 - 21.03)	3	10.34 (2.19 - 27.35)	1	18	25.35 (15.77 - 37.08)	5	8.77 (2.91 - 19.3)	0.02						
rs6897932 (ген / gene <i>IL7R</i> )																
*C/C	31	59.62 (45.1 - 72.99)	1	67.86 (47.65 - 84.12)	0.629	46	65.71 (53.4 - 76.65)	29	50.88 (37.29 - 64.37)	0.105						
			9													
*C/T	17	32.69 (20.33 - 47.11)	8	28.57 (13.22 - 48.67)	0.803	22	31.43 (20.85 - 43.63)	22	38.6 (26 - 52.43)	0.455						
			1													
*T/T	4	7.69 (2.14 - 18.54)	1	3.57 (0.09 - 18.35)	0.653	2	2.86 (0.35 - 9.94)	6	10.53 (3.96 - 21.52)	0.138						

Результаты анализа ассоциаций рассеянного склероза и сочетаний изученных полиморфных маркеров  
Table 4. Results of the analysis of associations of multiple sclerosis and combinations of the studied polymorphic markers

Сочетание / Combination	Контроль / Control, %	PC, %	P (P <sub>perm</sub> )	OR 95% CI
Женщины / Females				
<i>TNFRSF1A</i> *G/A+ <i>IL7R</i> *C/C	42.03	10.53	5.95x10 <sup>-5</sup> (2.98x10 <sup>-4</sup> )	0.16 (0.06-0.43)
rs2744148*G+ <i>IL2</i> *T+ <i>IL7R</i> *T	1.43	19.30	6.34x10 <sup>-4</sup> (2.54x10 <sup>-3</sup> )	16.5 (2.06-132.19)
rs2744148*G+ <i>STAT3</i> *T+ <i>IL7R</i> *T	2.86	15.79	0.011 (0.044)	12.94 (1.58-105.5)
rs2744148*G+ <i>STAT3</i> *T+ <i>IL7R</i> *T	2.86	22.81	0.011 (0.034)	6.37 (1.32-30.83)
rs2744148*G+ <i>TNFRSF1A</i> *G+ <i>IL7R</i> *T	2.9	15.79	0.012 (0.047)	6.28 (1.29-30.39)
Мужчины / Males				
<i>STAT3</i> *T/C+ <i>TNFRSF1A</i> *G/A	10.42	31.03	0.016 (0.042)	4.32 (1.29-14.51)

### Обсуждение

Основной целью настоящего исследования являлся репликационный анализ результатов полногеномных исследований PC. Следует отметить, что, если анализ отдельных полиморфных маркеров, за исключением результата для генотипа *IL2*\*G/G у женщин, не выявил значимых результатов, то поиск составных маркеров, ассоциированных с риском PC, такие результаты дал, что свидетельствует о большей эффективности применения алгоритма APSampler по сравнению с простым однолокусным анализом. Так же можно отметить, что в составе полученных сочетаний присутствуют аллельные варианты всех полиморфных маркеров, вошедших в исследование.

Аллели rs2744148\*G и *IL7R*\*T наиболее часто встречаются в составе сочетаний ассоциированных с повышенным риском PC. Согласно работе [Sawcer et al., 2011], выполненной на выборке европейцев, rs2744148\*G ассоциирован с повышенным риском PC, что согласуется с полученными нами результатами. Кроме того, этот результат был подтвержден в более поздней работе [Disanto et al., 2012]. В тоже время, для аллеля *IL7R*\*T, который в нашей работе был ассоциирован с повышенным риском PC, другими исследователями получены противоречивые результаты. Так, по данным нескольких GWAS, аллель *IL7R*\*C полиморфного маркера rs6897932 ассоциирован с повышенным риском PC [Sawcer et al., 2011; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2007]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [Lundmark et al., 2007; Ali-Reza et al., 2017]. В работе [Al-Mossawi et al., 2018] продемонстрировано, что у носителей генотипа *IL7R*\*C/C в сравнении с лицами, у которых выявлен аллель *IL7R*\*T, в моноцитах, стимулированных

липополисахаридом, обнаруживаются более высокие показатели экспрессии гена *IL7R*.

Согласно результатам GWAS, выполненных на выборке жителей Финляндии, аллель *STAT3* rs744166 \*C связан с повышенным риском PC [Jakkula et al., 2010]. Эти результаты были подтверждены в исследовании, проведенном среди жителей Германии [Lill et al., 2012]. В тоже время изучение другой аутоиммунной патологии — болезни Крона - продемонстрировало связь аллеля *STAT3* \*T с повышенным риском этого заболевания [Barrett et al., 2008]. Этот результат подтвержден данными мета-анализа 11 работ (всего 10298 больных и 11191 контроль) [Hofjan et al., 2015]. В нашем исследовании аллель *STAT3*\*T встречается в составе сочетаний, ассоциированных с повышенным риском PC, что отчасти коррелирует с результатами, полученными при поиске генетических маркеров болезни Крона, но противоречит данным исследований по PC.

В составе выявленных нами сочетаний, связанных с повышенным риском PC, также входят аллели *TNFRSF1A* rs1800693\*G и *IL2* rs2069762\*T, которые выявлены в качестве маркеров риска в других исследованиях. Так, связь аллеля *TNFRSF1A*\*G с PC обнаружена в GWAS, выполненном на выборке жителей Европы [Sawcer et al., 2011], и подтверждена в более поздних работах [Hofjan et al., 2015; Javor et al., 2018]. Продемонстрирована связь аллеля *IL2*\*T с повышенным риском PC [Sayad et al., 2011], кроме того в этой же работе показано, что у носителей генотипа *IL2*\*T/T обнаруживаются более высокие уровни *IL2* в плазме по сравнению с носителями аллеля *IL2*\*G, что соответствует полученным нами результатам.

В заключение следует отметить, что приведенные данные свидетельствуют о существенном вкладе изученных полиморфных маркеров в формирование предрасположенности к РС. Выявленные нами маркеры могут служить основой для дальнейшего поиска информативных предикторов РС и разработке мер по первичной и вторичной профилактике данного заболевания.

Работа поддержана грантом РФФИ в рамках научного проекта № 17-44-020735.

#### Литература

1. Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Бурнусус Н.И. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья) // Международный журнал экспериментального образования. 2014. №. 1(2). С. 78-82.
2. Иванова Е.В., Бахтиярова К.З., Заплахова О.В., Шарафутдинова Л.П. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в городе Уфе // Практическая медицина. 2017. Т. 102. №. 1. С. 88-91.
3. Ali-Reza A., Vahid Z. J., Zahra N. Variation in the interleukin-7 receptor alpha gene RS6897932 in Fars Province of Iran multiple sclerosis patients // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2017. V. 9(2). P. 163.
4. Al-Mossawi, H., Yager N., Taylor C., Lau E., Danielli S., de Wit J., Makino S., Gilchrist J., Lee W., Nassiri I. Context-specific regulation of monocyte surface IL7R expression and soluble receptor secretion by a common autoimmune risk allele // bioRxiv. 2018. P. 262410. doi: 10.1101/262410
5. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., Cho J.H., Duerr R.H., Rioux J.D., Brant S.R., Silverberg M.S., Taylor K.D., Barmada M.M. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease // Nature Genetics. 2008. V. 40(8). P. 955. doi:10.1038/ng.175
6. Disanto G., Sandve G.K., Berlanga-Taylor A.J., Morahan J.M., Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S.V. Genomic regions associated with multiple sclerosis are active in B cells // PLoS One. 2012. V. 7(3). e32281. doi: 10.1371/journal.pone.0032281
7. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // Genetics. 2005. V. 171(4)P. 2113–2121. doi:10.1534/genetics.105.048090
8. Hoffjan S., Okur A., Epplen J. T., Wiczorek S., Chan, A., Akkad D. A. Association of TNFAIP 3 and TNFRSF 1 A variation with multiple sclerosis in a German case-control cohort // International Journal of Immunogenetics. 2015. V. 42(2). P 106-110. doi: 10.1111/iji.12183
9. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study // New England

- Journal of Medicine. 2007. V. 357(9). P. 851-862. doi: 10.1056/NEJMoa073493
10. Jakkula E., Leppä V., Sulonen A-M., Varilo T., Kallio S., Kemppinen A., Purcell Sh., Koivisto K., Tienari P., Sumelahti M-L. Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene // The American Journal of Human Genetics. 2010. V. 86(2). P. 285-291. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.017
11. Javor J., Shawkatová I., Ďurmanová V., Párnická Z., Čierny D., Michalík J., Čopíková - Cudráková D., Smahová B., Gmitterová K., Peterajová Ľ. TNFRSF1A polymorphisms and their role in multiple sclerosis susceptibility and severity in the Slovak population // International Journal of Immunogenetics. 2018. V. 45(5). P. 257-265. doi:10.1111/iji.12388
12. Lill Ch.M., Schjeide B-M.M., Akkad D.A., Blaschke P., Winkelmann A., Gerdes L-A., Hoffjan S., Luessi F., Dörner Th., Li Sh-Ch. Independent replication of STAT3 association with multiple sclerosis risk in a large German case-control sample // Neurogenetics. 2012. V. 13(1). P. 83-86. doi:10.1007/s10048-011-0305-6
13. Lundmark F., Duvefelt K., Iacobaeus E., Kockum I., Wallström E., Khademi M., Oturai A., Ryder L.P., Saarela J., Harbo H.F. Variation in interleukin 7 receptor  $\alpha$  chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis // Nature Genetics. 2007. V. 39(9). P. 1108. doi: 10.1038/ng2106
14. McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H - P., Lublin F.D., McFarland H.F., Paty D.W., Polman Ch.H., Reingold S.C. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // Annals of neurology. 2001. V. 50(1). P. 121-127. doi:10.1002/ana.1032
15. Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer Ch.C.A., Patsopoulos N.A., Moutsianas L., Dilthey A., Su Zh., Freeman C., Hunt S.E. Genetic risk and a primary role for cell mediated immune mechanisms in multiple sclerosis // Nature. 2011. V. 476(7359). P. 214. doi: 10.1038/nature10251
16. Sayad A., Movafagh A. The association of- 330 interleukin-2 gene polymorphism with its plasma concentration in Iranian multiple sclerosis patients // Scientifica. 2014. V. 2014. doi: 10.1155/2014/724653
17. Zhang J., Wu J., Peng X., Song J., Wang J., Dong W. Associations between STAT3 rs744166 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis // PloS One. 2014. V. 9(10). e109625. doi: 10.1371/journal.pone.0109625

#### References

1. Ali-Reza A., Vahid Z. J., Zahra N. Variation in the interleukin-7 receptor alpha gene RS6897932 in Fars Province of Iran multiple sclerosis patients. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017. V.9(2). P. 163.

2. Al-Mossawi, H., Yager N., Taylor C., Lau E., Danielli S., de Wit J., Makino S., Gilchrist J., Lee W., Nassiri I. Context-specific regulation of monocyte surface IL7R expression and soluble receptor secretion by a common autoimmune risk allele. *bioRxiv*. 2018. P. 262410. doi: 10.1101/262410
3. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., Cho J.H., Duerr R.H., Rioux J.D., Brant S.R., Silverberg M.S., Taylor K.D., Barmada M.M. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature Genetics*. 2008. V. 40(8). P. 955. doi:10.1038/ng.175
4. Disanto G., Sandve G.K., Berlanga-Taylor A.J., Morahan J.M., Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S.V. Genomic regions associated with multiple sclerosis are active in B cells. *PLoS One*. 2012. V. 7(3). e32281. doi: 10.1371/journal.pone.0032281
5. Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005. V. 171(4). P. 2113–2121. doi:10.1534/genetics.105.048090
6. Hoffjan S., Okur A., Epplen J. T., Wiczorek S., Chan, A., Akkad D. A. Association of TNFAIP3 and TNFRSF1 A variation with multiple sclerosis in a German case-control cohort. *International Journal of Immunogenetics*. 2015. V. 42(2). P 106-110. doi: 10.1111/iji.12183
7. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *New England Journal of Medicine*. 2007. V. 357(9). P. 851-862. doi: 10.1056/NEJMoa073493
8. Ivanova E.V., Bakhtiyarova K.Z., Zaplakhova O.V., Sharafutdinova L.R. Clinical and epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Ufa. *Practical Medicine*. 2017. V. 102(1). P. 88-91. (In Russian)
9. Jakkula E., Leppä V., Sulonen A-M., Varilo T., Kallio S., Kemppinen A., Purcell Sh., Koivisto K., Tienari P., Sumelahti M-L. Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. *American Journal of Human Genetics*. 2010. V. 86(2). P. 285-291. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.017
10. Javor J., Shawkatová I., Ďurmanová V., Párnická Z., Čierny D., Michalik J., Čopíková - Cudráková D., Smahová B., Gmitterová K., Peterajová Ľ. TNFRSF1A polymorphisms and their role in multiple sclerosis susceptibility and severity in the Slovak population. *International Journal of Immunogenetics*. 2018. V. 45(5). P. 257-265. doi:10.1111/iji.12388
11. Lill Ch.M., Schjeide B-M.M., Akkad D.A., Blaschke P., Winkelmann A., Gerdes L-A., Hoffjan S., Luessi F., Dörner Th., Li Sh-Ch. Independent replication of STAT3 association with multiple sclerosis risk in a large German case-control sample. *Neurogenetics*. 2012. V. 13(1). P. 83-86. doi:10.1007/s10048-011-0305-6
12. Lundmark F., Duvefelt K., Iacobaeus E., Kockum I., Wallström E., Khademi M., Oturai A., Ryder L.P., Saarela J., Harbo H.F. Variation in interleukin 7 receptor  $\alpha$  chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 2007. V. 39(9). P. 1108. doi: 10.1038/ng2106
13. McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H - P., Lublin F.D., McFarland H.F., Paty D.W., Polman Ch.H., Reingold S.C. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001. V. 50(1). P. 121-127. doi:10.1002/ana.1032
14. Pazhigova Z.B., Karpov S.M. Shevchenko P.P., Burnus N.I. Prevalence of multiple sclerosis in the world (review). *International Journal of Experimental Education*. 2014. V.1(2). P. 78-82. (In Russian)
15. Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer Ch.C.A., Patsopoulos N.A., Moutsianas L., Dilthey A., Su Zh., Freeman C., Hunt S.E. Genetic risk and a primary role for cell mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011. V. 476(7359). P. 214. doi: 10.1038/nature10251
16. Sayad A., Movafagh A. The association of interleukin-2 gene polymorphism with its plasma concentration in Iranian multiple sclerosis patients. *Scientifica*. 2014. V. 2014. doi: 10.1155/2014/724653
17. Zhang J., Wu J., Peng X., Song J., Wang J., Dong W. Associations between STAT3 rs744166 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014. V. 9(10). e109625. doi: 10.1371/journal.pone.0109625