

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TNF-α*, *TNFRSF1A* И *CD40* ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ В ПОПУЛЯЦИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2023 г. М. А. Титова^{1, *}, В. М. Алифирова¹, Н. Ф. Мусина¹, Т. Н. Николаева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Сибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Сибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, неврологическая клиника, Томск, Россия

Поступила в редакцию 31.10.2022 г.

После доработки 19.12.2022 г.

Принята к публикации 19.02.2023 г.

Исследована роль полиморфизмов rs1800629 гена *TNF-α*; rs4149584 гена *TNFRSF1A*; rs6074022, rs1883832, rs1535045, rs11086996 гена *CD40* в развитии, клиническом течении и ответе на лечение при рассеянном склерозе в группе, состоящей из 152 больных, проживающих в Томской области. В контрольную группу вошли 707 добровольцев без аутоиммунных заболеваний и патологии нервной системы. Достоверную связь с риском развития рассеянного склероза продемонстрировал аллель С полиморфизма rs6074022 гена *CD40*, который в то же время оказывал влияние на развитие более высокой скорости прогрессирования заболевания. Аллель Т полиморфизма rs6074022 гена *CD40* показал достоверную связь со средней скоростью прогрессирования болезни, а генотип GA полиморфизма rs1800629 гена *TNF-α* был ассоциирован с более высокой среднегодовой частотой обострений РС. Остальные исследуемые полиморфизмы не продемонстрировали достоверной связи как с риском развития болезни, так и с клиническими особенностями заболевания и ответом на лечение.

Ключевые слова: рассеянный склероз, полиморфизм, ген, фактор некроза опухоли

DOI: 10.31857/S1027813323020152, **EDN:** UDCNUJ

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание нервной системы в возникновении которого несомненную роль играет генетическая предрасположенность наряду с воздействием средовых факторов [1, 2]. Генетические исследования в области РС выявили, что предрасположенность к болезни реализуется полигенной системой, формирующей иммунный ответ, а особенности клинического фенотипа заболевания и ответа на лечение могут определяться вовлечением полиморфизмов гораздо большего числа генов [3, 4]. Среди генетических факторов, определяющих как развитие, так и течение РС, наиболее подтвержденной на сегодняшний день, является роль генов иммунной системы, однако в разных регионах сочетание полиморфных ассоциаций с РС демонстрирует определенные различия [5]. Данные о генетической гетерогенности РС стимулируют множество исследований по поиску отдельных связей поли-

морфизмов генов с риском развития заболевания, его клиническим течением, ответом на терапию в различных популяциях, которые вносят все больший вклад в понимание генетики РС. При этом, наиболее активно изучается роль полиморфизмов генов различных цитокинов в формировании клинико-патогенетических вариантов болезни [6]. Среди провоспалительных цитокинов особое внимание уделяется семейству фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF). Ген фактора некроза опухоли-α (*TNF-α*) является главным регулятором синтеза провоспалительных цитокинов и рассматривается в качестве одного из ключевых генов в патогенезе РС. Он представлен одной копией на 6й хромосоме человека (6p21.1-3) [7], а аллель А полиморфного локуса rs1800629 в положении G-308A этого гена ассоциирован с более высокой генной транскрипцией *TNF-α* и усилением воспалительных процессов [8]. Исследования этого полиморфизма при РС показали ассоциацию аллеля А с двукратным увеличением риска заболевания у женщин, более ранним его дебютом [9], выраженными когнитивными расстройствами [10], а также с высокой степенью

* Адресат для корреспонденции: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: titovam82@list.ru.

инвалидизации пациентов [11]. Одним из основных белков рецептора *TNF- α* является *TNFRSF1A*, который активирует фактор транскрипции *NF- κ B*, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, опосредует апоптоз и регулирует воспаление. Ген *TNFRSF1A* картирован на 12й хромосоме (12p13.2) и имеет 2 независимых аллеля, ассоциированные с риском развития РС [12]. Полиморфизм rs4149584 кодирует *TNF-R1*, один из основных рецепторов *TNF- α* , который опосредует его воспалительные действия при аминокислотной замене R92Q [13]. Обнаружено, что сывороточные уровни растворимого *TNF-R1* и уровни мРНК полноразмерного рецептора значительно повышены у пациентов с РС, несущих именно эту рисковую мутацию [14], однако влияние полиморфизма rs4149584 гена *TNFRSF1A* на формирование фенотипа РС и ответа на лечение остается невыясненным. *CD40* — это поверхностный рецептор *TNF*, экспрессирующийся на многих клетках организма человека и животных. Ген рецептора *CD40* локализован на 20-й хромосоме (20q11-13) и вносит вклад в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. Вовлечение *CD40* в патогенез РС реализуется посредством нарушения негативной селекции в тимусе, высвобождения активированных Т-клеток, их дифференциации в Th17, активации антиген-презентирующих клеток, стимуляции воспалительных хемокинов и цитокинов в тканях-мишенях, что приводит к воспалительному повреждению ткани-мишени [15]. Связь гена *CD40* (rs6074022, rs1569723) с риском РС впервые была выявлена в результате полногеномного исследования, проведенного консорциумом ANZgene [16]. Позднее был проведен еще ряд исследований, касающихся отдельных полиморфизмов rs1883232, rs1535045, rs11086996, rs6074022, находящихся в одном блоке сцепления гена *CD40*, показавших противоречивые результаты о связи с риском РС, тем самым подтвердив генетическую гетерогенность РС в разных популяциях пациентов [17, 18]. Результаты крупномасштабного иммуногенетического исследования, проведенного международным консорциумом по генетике РС, в очередной раз подтвердили участие описанных генов семейства *TNF* в качестве генов-кандидатов, определяющих восприимчивость к РС [19].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования были выбраны 6 полиморфизмов генов семейства *TNF*: rs1800629 гена *TNF- α* ; rs4149584 гена *TNFRSF1A*; rs6074022, rs1883832, rs1535045, rs11086996 гена *CD40*, которые показали ассоциации с РС в проведенных ранее исследованиях [9–12, 14, 16–19]. Все изучаемые варианты являются однонуклеотидными заменами (single nucleotide polymorphism, SNP). Поскольку

прямое влияние на развитие иммунных воспалительных процессов оказывает взаимодействие между цитокинами, рецепторами, экспрессированными на Т-клетках, и лигандами, в исследование были включены гены этих трех представителей семейства *TNF*: *TNF- α* , являющийся провоспалительным цитокином; поверхностный рецептор *TNFRSF1A*; поверхностный рецептор *CD40*, являющийся ко-стимулирующим фактором.

Исследуемую группу составили 152 пациента с достоверным диагнозом РС согласно критериям МакДоналда [20], проживающие на территории Томской области, средний возраст которых составил 35.0 ± 11.2 лет. В исследуемой группе преобладали женщины (соотношение полов составило 1.9 : 1), медиана длительности болезни составила 12 [9, 18] лет, средний балл по шкале EDSS равнялся 3.3 ± 1.7 . Подробная характеристика группы больных представлена в табл. 1. Исследование ассоциаций изучаемых полиморфизмов с ответом на лечение проводилось среди пациентов, получавших терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) первой и второй линии. Обязательными условиями при включении в исследуемую группу были: лечение препаратом ПИТРС в течение времени, необходимого для наступления терапевтического эффекта и достаточная приверженность лечению со стороны пациента. В подгруппу ПИТРС первой линии вошли 134 пациента, получавшие терапию на момент включения в исследование, из которых 89 пациентов лечились глатирамером ацетатом и 45 — интерферонами-бета. В подгруппу ПИТРС второй линии вошли 38 больных, из которых 18 получали ПИТРС второй линии на момент включения в исследование и 20 больных были переведены на данный вид терапии в течение периода клинического наблюдения в связи с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью препаратов первой линии. В группе ПИТРС второй линии 20 больных получали натализумаб, 10 — окрелизумаб, 4 — финголимод, 3 — митоксантрон и 1 — алетузумаб. Период клинического наблюдения группы больных РС для оценки степени прогрессирования РС и ответа на терапию ПИТРС составил 5 лет.

В контрольную группу вошли 707 добровольцев, не имеющих аутоиммунных заболеваний и патологии нервной системы, из которых 442 женщины и 265 мужчин (соотношение полов 1.7 : 1), средний возраст составил 34.9 ± 8.9 лет. Контрольная группа соответствовала по полу и возрасту ($p > 0.05$) группе больных РС.

ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение этанолом. Генотипирование проводилось методом ПЦР в ре-

Таблица 1. Клиническая характеристика группы больных РС, принявших участие в исследовании

Показатель	Значение
Возраст, годы ($M \pm SD$)	35.0 \pm 11.2
Женщины/мужчины (соотношение полов)	101/51 (1.9 : 1)
Тип течения: РРС/ВППС/ППРС	85/55/12
Возраст дебюта, годы*	24 [20; 30]
Инвалидизация по EDSS, баллы ($M \pm SD$)	3.3 \pm 1.7
Скорость прогрессирования, баллов/год*	0.33 [0.22; 0.50]
Длительность заболевания, годы*	12 [9, 18]
Длительность первой ремиссии, месяцы*	10 [6, 12]
Среднегодовая частота обострений, ($M \pm SD$)	0.81 \pm 0.95

Примечание: РРС – ремиттирующий рассеянный склероз; ВППС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз; M – среднее, SD – стандартное отклонение среднего; EDSS – расширенная шкала инвалидизации. * Данные приведены в формате: медиана (нижняя квартиль; верхняя квартиль).

жиге реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной нуклеотидной последовательности.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (для Windows) и скриптового языка программирования R 4.2.0 в среде RStudio 1.2.5001 с применением специальных прикладных пакетов. Для проверки на соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вейнберга использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Ассоциативный анализ частот генотипов и аллелей проводился с помощью критерия χ^2 . Если предпосылки применения данного критерия не выполнялись, применялся точный критерий Фишера. Для оценки ассоциаций использовался стандартный уровень значимости $p < 0.05$. Для сравнения значений показателей в более, чем двух выборках, несоответствующих нормальному закону распределения, использовался критерий Краскела–Уоллиса. Оценку потенциальных эффектов полиморфных вариантов генов на формирование патологического фенотипа проводили с помощью расчета показателя отношения шансов (odds ratio; OR) с 95%-м доверительным интервалом (95% CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение генотипов всех изученных полиморфизмов генов семейства TNF у больных РС и контрольных лиц соответствовало ожидаемому согласно равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0.05$). Анализ полученных результатов по распределению генотипов исследуемых генов показал связь аллеля С полиморфного локуса rs6074022 гена CD40 с риском развития заболевания (OR = 1.38; 95% ДИ [1.05–1.81]; $p = 0.02$). Рисковые аллели остальных выбранных локусов генов семейства

TNF достоверной связи с развитием РС в исследуемой популяции не продемонстрировали (табл. 2).

С учетом того, что риск развития РС напрямую связан с половой принадлежностью (у женщин РС возникает в 2–3 раза чаще, чем у мужчин), мы сравнили распределение частот полиморфизмов исследуемых локусов генов семейства TNF в зависимости от пола больных РС, однако достоверной связи генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов с полом выявлено не было.

Следующим этапом был проведен поиск ассоциаций исследуемых полиморфизмов с отдельными клиническими проявлениями РС, такими как: тип, характер и возраст дебюта заболевания, тип течения, переход во вторичное прогрессирование, скорость прогрессирования болезни, среднегодовая частота обострений. Мы обнаружили достоверную связь генотипа ТТ ($\chi^2 = 10.28$; $p = 0.036$) и аллеля Т ($\chi^2 = 11.4$; $p = 0.004$) полиморфизма rs6074022 гена CD40 со средней скоростью прогрессирования РС (табл. 3). При этом, в группе больных РС носителей генотипа СС у 8 из 14 пациентов (57.14%) наблюдалась высокая скорость прогрессирования РС, у гетерозигот с генотипом ТС доля больных с высокой скоростью прогрессирования составила 47.83% (33 из 69 больных), а у гомозигот ТТ высокая скорость прогрессирования РС имела место лишь у 17.39% (12 из 69) больных. Полученные данные свидетельствуют о влиянии аллеля С на более неблагоприятную клиническую картину РС, однако за счет редкой встречаемости аллеля С, и в особенности, генотипа СС в популяции (генотип СС встречался только у 14 (9.21%) из 152 больных) получить достоверные статистические различия по связи аллеля С со скоростью прогрессирования РС не удалось. Также была выявлена достоверная связь генотипа ГА полиморфизма rs1800629 гена TNF- α с более высокой среднегодовой частотой обострений РС по срав-

Таблица 2. Частоты встречаемости генотипов полиморфных локусов исследуемых генов семейства TNF у больных РС и контрольной группы, абс.

SNP	РС			Контроль			Risk allele: OR знач., [95% ДИ], <i>p</i>
TNF-α							
rs1800629	A/A 0	G/A 24	G/G 128	A/A 0	G/A 127	G/G 580	A: 0.68 [0.23–2.13] <i>p</i> = 0.86
TNFRSF1A							
rs4149584	A/A 0	G/A 23	G/G 129	A/A 0	G/A 106	G/G 600	A: 0.85 [0.31–1.59] <i>p</i> = 0.94
CD40							
rs6074022	T/T 69	T/C 69	C/C 14	T/T 408	T/C 255	C/C 44	C: 1.38 [1.05–1.81] <i>p</i> = 0.02
rs1883832	C/C 85	C/T 56	T/T 11	C/C 470	C/T 249	T/T 41	T: 1.24 [0.94–1.65] <i>p</i> = 0.14
rs1535045	C/C 73	C/T 68	T/T 11	C/C 388	C/T 276	T/T 43	T: 1.22 [0.93–1.61] <i>p</i> = 0.15
rs1108996	C/C 148	C/G 4	G/G 0	C/C 683	C/G 24	G/G 0	G: 0.77 [0.27–2.24] <i>p</i> = 0.81

Примечание: *p* – уровень статистической значимости; OR – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Таблица 3. Сравнение частот генотипов и аллелей рискового полиморфизма rs6074022 гена *CD40* в зависимости от скорости прогрессирования РС, абс. (%)

Ген (SNP)	Генотип/ аллель	Скорость прогрессирования			χ^2	<i>p</i>
		низкая <i>n</i> = 38	средняя <i>n</i> = 61	высокая <i>n</i> = 53		
<i>CD40</i> (rs6074022)	CC	4 (10.53)	2 (3.28)	8 (15.09)	10.2801	0.04
	TC	20 (52.63)	16 (26.23)	33 (62.27)		
	TT	14 (36.84)	43 (70.49)	12 (22.64)		
	C	28 (36.84)	20 (16.39)	49 (46.23)	11.407	0.004
	T	48 (63.16)	102 (83.61)	57 (53.77)		

Примечание: χ^2 – критерий χ -квадрат Пирсона; *p* – уровень статистической значимости.

нению с генотипом GG (0,41 [0.27; 0.51] и 0.33 [0.23; 0.50] обострений/год, соответственно, *p* = 0.03).

Следующая задача нашего исследования состояла в поиске ассоциаций полиморфизмов изучаемых генов с ответом на терапию ПИТРС. Поиск ассоциаций проводился путем сравнения частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов в подгруппах пациентов с оптимальным, субоптимальным ответом и отсутствием ответа на проводимое лечение ПИТРС согласно критериям No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3) [21]. В подгруппе пациентов, получавших ПИТРС первой линии оптимальный ответ на терапию наблюдался у 61 больного, субоптимальный – у 65, отсутствие ответа – у 8. Оптимальный ответ на лечение ПИТРС второй линии демонстрировали 12

пациентов, субоптимальный – 14 и отсутствие ответа зафиксировано у 12 человек. В результате проведенного анализа ни один из исследуемых полиморфизмов генов семейства TNF не показал достоверной связи с ответом на лечение ПИТРС в исследуемой популяции (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводя сравнение полученных нами данных с опубликованными ранее работами следует отметить, что в исследовании, проведенном на популяции в 1679 больных РС, проживающий в разных городах Российской Федерации также была показана достоверная связь аллеля С полиморфного локуса rs6074022 гена *CD40* с риском возник-

Таблица 4. Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов исследуемых генов семейства TNF в зависимости от ответа на терапию ПИТРС, абс. (%)

Ген (SNP)	Генотип/аллель	Ответ на терапию ПИТРС			<i>p</i>
		оптимальный	субоптимальный	нет ответа	
ПИТРС первой линии					
<i>TNF-α</i> (rs1800629)	GG	49 (80.33)	55 (84.62)	8 (100.00)	0.35
	GA	12 (19.67)	10 (15.38)	0 (0)	
	G	110 (90.16)	120 (92.31)	16 (100.00)	0.39
	A	12 (9.84)	10 (7.69)	0 (0)	
<i>CD40</i> (rs6074022)	CC	7 (11.48)	5 (7.692)	0 (0)	0.33
	TC	22 (36.07)	30 (46.154)	6 (75.00)	
	TT	32 (52.46)	30 (46.154)	2 (25.00)	0.80
	C	36 (29.51)	40 (30.77)	6 (37.50)	
<i>TNFRSF1A</i> (rs4149584)	T	86 (70.49)	90 (69.23)	10 (62.50)	0.06
	GG	49 (80.33)	59 (90.77)	5 (62.50)	
	GA	12 (19.67)	6 (9.23)	3 (37.15)	0.07
	G	110 (90.16)	124 (95.38)	13 (81.25)	
A	12 (9.84)	6 (4.62)	3 (18.75)		
ПИТРС второй линии					
<i>TNF-α</i> (rs1800629)	GG	10 (83.33)	8 (57.14)	11 (91.67)	0.10
	GA	2 (16.67)	6 (42.86)	1 (8.33)	
	G	22 (91.67)	22 (78.57)	23 (95.83)	0.17
	A	2 (8.33)	6 (21.43)	1 (4.17)	
<i>CD40</i> (rs6074022)	CC	1 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.56
	TC	5 (41.67)	8 (57.14)	8 (66.67)	
	TT	6 (50.00)	6 (42.86)	4 (33.33)	0.92
	C	7 (29.17)	8 (28.57)	8 (33.33)	
<i>TNFRSF1A</i> (rs4149584)	T	17 (70.83)	20 (71.43)	16 (66.67)	1
	GG	11 (91.67)	12 (85.71)	10 (83.33)	
	GA	1 (8.33)	2 (14.29)	2 (16.67)	1
	G	23 (95.83)	26 (92.86)	22 (91.67)	
A	1 (4.17)	2 (7.14)	2 (8.33)		

Примечание: *p* – уровень статистической значимости.

новения заболевания, наряду с аллелем Т локуса rs1883832 этого же гена [18], однако в нашей популяции больных связи локуса rs1883832 с развитием РС обнаружено не было. В группе больных, проживающих на территории Новосибирской области, наблюдалась обратная ситуация – с РС достоверную связь продемонстрировал аллель Т локуса rs1883832 гена *CD40*, а локус rs6074022 связи с риском развития болезни не показал [22]. В популяции же Алтайского края ни один из исследуемых полиморфизмов не показал значимых ассоциаций с РС [23]. Разница в полученных данных может быть объяснена высокой генетической гетерогенностью РС в популяциях больных, проживающих даже на близко расположенных территориях. Еще в одном исследовании, проведен-

ном в популяции пациентов с РС Иордании, была выявлена связь полиморфизмов rs1883832 и rs6074022 гена *CD40* с низким уровнем витамина D в сыворотке больных, но связи с риском развития болезни обнаружено не было [17].

Аллель С полиморфизма rs6074022 гена *CD40* в популяции Томской области не только показал связь с риском развития РС, но и влияние на развитие более высокой скорости прогрессирования заболевания, а аллель Т этого полиморфизма в свою очередь достоверно связан со средней скоростью прогрессирования РС. Подобные результаты о негативном влиянии аллеля С на скорость прогрессирования РС были получены в исследовании, проведенном на популяции Новосибирской

области, по результатам которого носительство аллеля С полиморфизма rs6074022 увеличивало скорость прогрессирования на 0.14 ± 0.06 баллов/год ($p = 0.01$) [22].

Полученные нами данные о связи генотипа GA полиморфизма rs1800629 гена *TNF-α* с более высокой частотой обострений РС также подтверждают опубликованные ранее данные о влиянии рискованного аллеля А этого полиморфизма на неблагоприятное течение РС [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного нами поиска ассоциаций полиморфизмов исследуемых генов цитокинов, относящихся к семейству TNF (rs1800629 гена *TNF-α*; rs4149584 гена *TNFRSF1A*; rs6074022, rs1883832, rs1535045, rs11086996 гена *CD40*), можно заключить, что из выбранных полиморфизмов генов связь с риском развития РС показал редкий аллель С полиморфизма rs6074022 гена *CD40*. Этот же аллель оказывает влияние и на развитие более высокой скорости прогрессирования болезни. Достоверную связь со средней скоростью прогрессирования РС в популяции больных Томской области демонстрирует аллель Т этого же полиморфизма rs6074022 гена *CD40*, а генотипа GA полиморфизма rs1800629 гена *TNF-α* ассоциирован с более высокой частотой обострений РС. Остальные полиморфизмы исследуемых нами полиморфизмов генов семейства TNF не показали достоверной связи как с риском развития болезни, так и с клиническими особенностями заболевания и ответом на терапию ПИТРС первой и второй линий.

Таким образом, на основании описанных ранее и полученных нами данных можно сделать вывод о несомненном участии генов семейства TNF в развитии и формировании клинического фенотипа РС, однако необходимо продолжать поиски, чтобы получить большее количество информации по влиянию полиморфизмов генов цитокинов на РС в разных популяциях больных и пополнять базу знаний о роли этой группы генов в развитии и течении болезни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Лабораторная часть исследования поддержана в рамках Российской федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (2012-1.5-12-000-1002). Государственный контракт №8490.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике, Хельсинкской декларации 1964 года с ее последующими изменениями и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 24.02.2014 г., заключение № 3604.

Информированное согласие. От каждого участника исследования было получено добровольное информированное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baranzini S.E., Oksenberg J.R. // Trends Genet. 2017. V. 33. № 12. P. 960–970.
2. Alfredsson L., Olsson T. // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2019. V. 9. № 4. P. a028944.
3. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler D.A., Compston A., Sawcer S., Lander E.S., Daly M.J., De Jager P.L., De Bakker P.I., Gabriel S.B., Mirel D.B., Ivinson A.J., Pericak-Vance M.A., Gregory S.G., Rioux J.D., McCauley J.L., Haines J.L., Barcellos L.F., Cree B., Oksenberg J.R., Hauser S.L. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 357. № 9. P. 851–862.
4. Dashti M., Ateyah K., Alroughani R., Al-Temaimi R. // Sci. Rep. 2020. V. 10. № 1. P. 7327.
5. Cree B.A. // Handb. Clin. Neurol. 2014. V. 122. P. 193–209.
6. Didonna A., Oksenberg J.R. // Clin. Chim. Acta. 2015. V. 449. P. 16–22.
7. Nedwin G.E., Naylor S.L., Sakaguchi A.Y., Smith D., Jarrett-Nedwin J., Pennica D., Goeddel D.V., Gray P.W. // Nucleic. Acids. Res. 1985. V. 13. № 17. P. 6361–6373.
8. Braun N., Michel U., Ernst B.P., Metzner R., Bitsch A., Weber F., Rieckmann P. // Neurosci. Lett. 1996. V. 215. № 2. P. 75–78.
9. Grigorova A.A., Trenova A.G., Stanilova S.A. // Neurol. Res. 2021. V. 43. № 4. P. 291–298.
10. Trenova A.G., Miteva L.D., Stanilova S.A. // J. Neuroimmunol. 2020. V. 347. P. 577357.
11. Bakr N.M., Hashim N.A., El-Baz H.A.E., Khalaf E.M., Elharoun A.S. // Mult. Scler. Relat. Disord. 2021. V. 47. P. 102654.
12. De Jager P.L., Jia X., Wang J., De Bakker P.I., Ottoboni L., Aggarwal N.T., Piccio L., Raychaudhuri S., Tran D., Aubin C., Briskin R., Romano S., International MS Genetics Consortium, Baranzini S.E., McCauley J.L., Pericak-Vance M.A., Haines J.L., Gibson R.A., Naeglin Y., Uitendhaag B., Matthews P.M., Kappos L., Polman C., McArdle W.L., Strachan D.P., Evans D., Cross A.H., Daly M.J., Compston A., Sawcer S.J., Weiner H.L., Hauser S.L., Hafler D.A., Oksenberg J.R. // Nat. Genet. 2009. V. 41. № 7. P. 776–782.
13. Agulló L., Malhotra S., Fissolo N., Montalban X., Comabella M. // J. Neuroimmunol. 2015. V. 289. P. 12–20.
14. Caminero A., Comabella M., Montalban X. // Clin. Exp. Immunol. 2011. V. 166. № 3. P. 338–345.

15. *Fadul C.E., Mao-Draayer Y., Ryan K.A., Noelle R.J., Wishart H.A., Channon J.Y., Kasper I.R., Oliver B., Mielcarz D.W., Kasper L.H.* // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021. V. 8. № 6. P. e1096.
16. *Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene)* // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. № 7. P. 824–828.
17. *Al-Eitan L., Qudah M.A., Qawasmeh M.A.* // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 3. P. 356.
18. *Sokolova E.A., Malkova N.A., Korobko D.S., Rozhdestvenskii A.S., Kakulya A.V., Khanokh E.V., Delov R.A., Platonov F.A., Popova T.Y., Arefeva E.G., Zagorskaya N.N., Alifirova V.M., Titova M.A., Smagina I.V., El'chaninova S.A., Popovtseva A.V., Puzыrev V.P., Kulakova O.G., Tsareva E.Y., Favorova O.O., Shchur S.G., Lashch N.Y., Popova N.F., Popova E.V., Gusev E.I., Boyko A.N., Aulchenko Y.S., Filipenko M.L.* // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 4. P. e61032.
19. *International Multiple Sclerosis Genetics Consortium.* // *Science.* 2019. V. 365. № 6460. P. eaav7188.
20. *Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Marrie R.A., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintoré M., Traboulsee A.L., Trojano M., Uitdehaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B.G., Reingold S.C., Cohen J.A.* // *Lancet Neurol.* 2018. V. 17. № 2. P. 162–173.
21. *Pandit L.* // *Ann. Indian. Acad. Neurol.* 2019. V. 22. № 3. P. 261.
22. *Коробко Д.С., Малкова Н.А., Булатова Е.В., Бабенко Л.А., Сазонов Д.В., Соколова Е.А., Филипенко М.Л.* // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013. Т. 113. № 2–2. С. 10–16.
23. *Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Золовкина А.Г., Игнатова Ю.Н., Кудряцева Е.А.* // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. Т. 111. № 5. С. 42–45.

The Role of *TNF- α* , *TNFRSF1A*, and *CD40* Genes Polymorphisms in Multiple Sclerosis in Tomsk Region

M. A. Titova^a, V. M. Alifirova^a, N. F. Musina^a, and T. N. Nikolaeva^b

^a *Siberian State Medical University, Neurology and Neurosurgery Department, Tomsk, Russia*

^b *Siberian State Medical University, Neurology Clinic, Tomsk, Russia*

We studied the role of polymorphisms rs1800629 of the *TNF- α* gene; rs4149584 of the *TNFRSF1A* gene; rs6074022, rs1883832, rs1535045, rs11086996 of the *CD40* gene in the onset, clinical course and response to treatment in multiple sclerosis (MS) in a group of 152 patients, living in Tomsk region. 707 volunteers without autoimmune diseases and pathology of the nervous system were included in control group. The allele C of the rs6074022 polymorphism of *CD40* gene was associated with the risk of MS and contributed to the high rate of disease progression. The T allele of the rs6074022 polymorphism of *CD40* gene showed a significant association with the average rate of disease progression, and the GA genotype of rs1800629 polymorphism of *TNF- α* gene was associated with a higher frequency of MS exacerbations. Other polymorphisms did not demonstrate an association with both the risk of disease, the clinical features and response to treatment.

Keywords: multiple sclerosis, polymorphisms, genes, tumor necrosis factor