

Влияние полиморфных локусов rs1800629 (*TNFA*), rs6074022 (*CD40*), rs187238 (*IL-18*), rs10492972 (*KIF1B*), rs4149584 (*TNFRSF1A*) на особенности клинических проявлений рассеянного склероза с учетом гендерной принадлежности в этнической группе русских

Ханох Е.В.¹, Рождественский А.С.¹, Кудрявцева Е.А.², Какуля А.В.¹, Делов Р.А.¹, Филипенко М.Л.³

Influence of polymorphic loci rs1800629 (*TNFA*), rs6074022 (*CD40*), rs187238 (*IL-18*), rs10492972 (*KIF1B*), rs4149584 (*TNFRSF1A*) on clinical features of multiple sclerosis subject to sex belonging in Russian ethnic group

Khanokh Ye.V., Rozhdestvensky A.S., Kudryavtseva Ye.A., Kakulya A.V., Delov R.A., Filipenko M.A.

¹ Омская государственная медицинская академия, г. Омск

² Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

© Ханох Е.В., Рождественский А.С., Кудрявцева Е.А. и др.

Проведено исследование влияния полиморфных локусов rs1800629 (*TNFA*), rs6074022 (*CD40*), rs187238 (*IL-18*), rs10492972 (*KIF1B*), rs4149584 (*TNFRSF1A*) на клинику рассеянного склероза (РС) в г. Омске и Омской области. Применяли неврологический осмотр, молекулярно-генетический анализ, статистический анализ данных. Обследовано 265 пациентов с РС и 576 здоровых доноров. Результаты показали, что исследованные полиморфные локусы не связаны с полом. На течение РС у мужчин оказывают влияние нарушения пирамидных, зрительных, тазовых функций, у женщин — нарушения двигательных функций, длительность заболевания, рост, генотип CD40.

Ключевые слова: рассеянный склероз, rs1800629 (*TNFA*), rs6074022 (*CD40*), rs187238 (*IL-18*), rs10492972 (*KIF1B*), rs4149584 (*TNFRSF1A*).

To study influence of polymorphic loci rs1800629 (*TNFA*), rs6074022 (*CD40*), rs187238 (*IL-18*), rs10492972 (*KIF1B*), rs4149584 (*TNFRSF1A*) on clinical features of multiple sclerosis (MS) subject to sex belonging in Omsk city and Omsk region. Methods: neurological examination, molecular-genetic, statistic analyses. 265 patients with multiple sclerosis and 576 healthy controls was observed. Results: observable polymorphic loci don't associated with sex. In group of men dysfunction of the pyramidal, visual, pelvic functions on course of MS, in women group — dysfunction of the pyramidal functions, duration of the disease, height, CD40 genotype.

Key words: multiple sclerosis, rs1800629 (*TNFA*), rs6074022 (*CD40*), rs187238 (*IL-18*), rs10492972 (*KIF1B*), rs4149584 (*TNFRSF1A*).

УДК 616-832-004.2-07:575.174.015.3(=161.1)

Введение

В настоящее время изучение этиологических факторов развития рассеянного склероза (РС) является актуальной проблемой. Это связано в первую очередь с растущей повсеместно заболеваемостью РС [2] и с

преимущественным поражением лиц молодого возраста [3, 17]. Современная концепция этиологии РС основана на представлении о многофакторности этого заболевания, причем большинство авторов придерживаются мнения о главенствующей роли генетики как в

предрасположенности к РС, так и в формировании различных клинических форм патологии [4, 9, 11]. Кроме того, различия в эффективности лечения у пациентов с клинически идентичными проявлениями РС наталкивают исследователей на предположение о генетической природе этих различий [12, 14]. В настоящее время методом полногеномного исследования ассоциаций идентифицирован ряд полиморфных локусов, ассоциированных с развитием РС [13, 16, 18]. Тем не менее такие исследования не теряют своей актуальности, так как генетические этиологические факторы могут варьировать в различных этнических группах [9]. Кроме того, в литературе подставлены редкие и разрозненные данные о генетике РС в славянских этнических группах [9]. Например, не обнаружено убедительных доказательств влияния SNP rs187238 (*IL-18*) на формирование и течение РС. Данные, касающиеся полиморфизмов других генов, очень противоречивы. Исследование факторов, влияющих на формирование РС у людей, проживающих на территории г. Омска и Омской области, ранее не проводилось.

Цель исследования — изучение влияния полиморфных вариантов генов *TNF α* , *KIF1b*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18* на клинические характеристики рассеянного склероза у больных, проживающих на территории г. Омска и Омской области.

Материал и методы

Для участия в исследовании были приглашены 265 пациентов, страдающих РС, наблюдавшихся в поликлиниках г. Омска или получавших стационарное лечение в Омской областной клинической больнице с декабря 2008 г. по сентябрь 2009 г. Критерии включения в исследование: достоверный диагноз по критериям McDonald (2005) [6]; письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Критерии исключения: невозможность однозначно оценить правильность диагноза, несмотря на соответствие критериям McDonald, принадлежность к неевропеоидной расе. Осмотр пациентов осуществлялся на дому при получении предварительного устного согласия или в условиях поликлиники по месту жительства. Неврологическое обследование проводилось по общепринятой методике с использованием шкалы неврологического дефицита Куртцке для оценки нарушений

основных неврологических функций. Суммарный неврологический дефицит определялся в соответствии со шкалой EDSS [6], средняя скорость прогрессирования (ССП) высчитывалась как отношение EDSS к длительности заболевания в годах. Выделяли три темпа прогрессирования: медленный темп — менее 0,25 б/г, умеренный — 0,25—0,75 б/г, быстрый — более 0,75 б/г [1]. Группу контроля составили 576 практически здоровых доноров, проживающих на территории г. Новосибирска. Контрольная группа соответствовала по полу и возрасту группе больных РС. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Молекулярно-генетический анализ образцов крови проводился в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). ДНК выделяли из 3 мл венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой K, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом [8]. Генотипирование проводилось методами аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени (Real-time ПЦР) или с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Анализ ассоциаций качественных признаков выполняли с помощью таблиц сопряженности. При этом оценивали фактическую и ожидаемую частоту признака, значение критерия χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. При сравнении нескольких групп использовали поправку Бонферрони на множественные парные сравнения. Тесноту связи качественных признаков оценивали с помощью показателей ϕ , контингенции Крамера [5, 10]. Для оценки комплексного влияния клинических и генетических показателей на течение РС использовали метод логистической регрессии. Относительный вклад отдельных предикторов выражается величиной статистики Вальда χ^2 (Wald Chi-Square), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate) [15]. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений

по отдельным градациям признака «тип течения» и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации (Concordant), а также величина коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D). При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Для проверки полученного результата использовался также метод пошагового исключения предикторов. Уровень значимости для включения (исключения) предикторов в уравнение регрессии задавался таким, чтобы достигнутый уровень значимости критерия χ^2 ($P > \text{Chi-Square}$) для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10%. В тех случаях, когда достигнутый уровень значимости для свободного члена β_0 в уравнении регрессии превышал 5%, производилась повторная оценка уравнения регрессии без включения β_0 . В процессе работы соблюдались все этические нормы.

Результаты и обсуждение

Для проверки гипотезы о неравномерном распределении мужчин и женщин в группах был выполнен анализ сопряженности пола и типа течения заболевания. Ожидаемая частота вычислялась из условия независимости двух данных признаков, т.е. из условия, что мужчины и женщины представлены во всех группах пропорционально. В группе ремитирующего РС (РРС) фактическая частота встречаемости этого типа течения у мужчин составила 38 человек, в то время как ожидаемая частота была значительно выше — 76 человек; среди женщин эти величины имели обратное соотношение — фактическая частота (107 человек) превышала ожидаемую (70 человек). Таким образом, учитывая, что отбор пациентов для исследования проводился случайным образом, мужчины и женщины представлены в группе РРС непропорционально: РРС более свойствен для женщин, чем для мужчин; χ^2 имеет значения 18,59 и 20,17 в подгруппах мужчин и женщин соответственно. В группе вторично прогрессирующего РС (ВПРС) значения фактических и ожидаемых частот среди мужчин и женщин близки друг к другу, однако тенденция к отличию также прослеживается; χ^2 имеет значения 3,95 и 4,29 соответственно для мужчин и женщин. В группе первично прогрессирующего РС (ППРС) значения фактических и ожидаемых частот для мужчин и женщин практически

совпадают, значения критерия Пирсона χ^2 близки к нулю ($\chi^2 = 0,03$ в подгруппах мужчин и женщин) (табл. 1).

Таблица 1

Таблица сопряженности двух признаков — пола и типа течения РС

Показатель	Мужчины	Женщины
РРС		
Фактическая частота, абс.	38	107
Ожидаемая частота, абс.	76	70
Критерий Пирсона χ^2	18,59	20,17
Относительная частота, %	26,21	73,79
ВПРС		
Фактическая частота, абс.	31	54
Ожидаемая частота, абс.	44	41
Критерий Пирсона χ^2	3,95	4,29
Относительная частота, %	36,46	63,53
ППРС		
Фактическая частота, абс.	16	16
Ожидаемая частота, абс.	17	16
Критерий Пирсона χ^2	0,03	0,03
Относительная частота, %	50,0	50,0

Значение критерия Пирсона χ^2 для данной таблицы сопряженности равно 81,90, при этом достигнут уровень значимости $p < 0,0001$. Следовательно, есть взаимосвязь между признаками «тип течения» и «пол», причем РРС вносит наибольший вклад в статистику Пирсона, так как χ^2 для этой группы имел наибольшие значения. Коэффициенты ϕ и Крамера равны 0,38, коэффициент контингенции равен 0,36, что свидетельствует о небольшой силе связи данных качественных показателей.

Далее исследовалась связь генотипов изучаемых генов с полом с помощью таблиц сопряженности. При этом выборка разделялась на группы соответственно наличию того или иного генотипа для каждого из исследуемых генов. Результаты анализа представлены в табл. 2. Фактическая и ожидаемая частоты встречаемости отдельных вариантов для всех исследуемых полиморфных локусов имели близкие значения, таким образом, можно сделать вывод, что мужчины и женщины во всех подгруппах представлены пропорционально (табл. 2).

Также для оценки наличия связи между изучаемыми полиморфными локусами и полом изучались значения критерия Пирсона χ^2 . В процессе анализа установлено, что этот показатель для всех вариантов изучаемых полиморфных локусов у мужчин и у женщин и суммарный показатель, полученный при анализе сопряженности полиморфных локусов с полом, имеют очень низкие

значения, а показатель p во всех случаях значительно превышает критический уровень значимости 0,05 (табл. 3), что подтверждает предположение об отсутствии связи изучаемых полиморфных локусов с полом.

Таблица 2

Анализ пропорциональности полового состава подгрупп с различными вариантами полиморфных локусов генов *TNFA*, *KIF1b*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18* с полом

Гено-тип	Мужчины		Женщины	
	Фактическая частота, абс.	Ожидаемая частота, абс.	Фактическая частота, абс.	Ожидаемая частота, абс.
<i>TNFA</i>				
G/G	222	232	225	215
G/A	69	59	44	54
A/A	3	3	3	3
<i>KIF1b</i>				
T/T	136	133	122	125
T/C	127	124	113	116
C/C	25	31	35	29
<i>CD40</i>				
T/T	157	152	136	142
T/C	116	118	112	110
C/C	16	20	22	18
<i>TNFRSF1A</i>				
G/G	227	226	241	242
G/A	6	7	7	6
A/A	0	0	0	0
<i>IL-18</i>				
G/G	151	145	126	132
G/C	106	111	105	100
C/C	27	28	27	26

Таблица 3

Гено-тип	Мужчины		Женщины	
	Относительная частота, %	Критерий Пирсона χ^2	Относительная частота, %	Критерий Пирсона χ^2
<i>TNFA</i> ($\chi^2 = 4,7; p = 0,10$)				
G/G	75,5	0,5	82,7	0,5
G/A	23,5	1,8	16,2	2,0
A/A	1,0	0,004	1,1	0,005
<i>KIF1b</i> ($\chi^2 = 2,7; p = 0,26$)				
T/T	47,2	0,06	45,2	0,06
T/C	44,1	0,08	41,9	0,08
C/C	8,7	1,2	13,0	1,2
<i>CD40</i> ($\chi^2 = 1,9; p = 0,40$)				
T/T	54,3	0,2	50,4	0,2
T/C	40,1	0,03	41,5	0,03
C/C	5,5	0,68	8,1	0,7
<i>TNFRSF1A</i> ($\chi^2 = 0,3; p = 0,60$)				
G/G	97,9	0,003	97,2	0,004
G/A	2,1	0,1	2,8	0,1
A/A	0	0	0	0
<i>IL-18</i> ($\chi^2 = 1,0; p = 0,60$)				
G/G	53,2	0,2	48,8	0,3
G/C	37,3	0,2	40,7	0,2

Таблица 4

Результат пошагового включения значимых предикторов в уравнение логистической регрессии в подгруппе мужчин

C/C	9,5	0,05	10,5	0,07
-----	-----	------	------	------

Примечание. χ^2 * — суммарный коэффициент Пирсона χ^2 , полученный при анализе сопряженности изучаемого полиморфного локуса с полом; p — достигнутый уровень значимости для суммарного критерия Пирсона χ^2 .

Для того чтобы установить, какие показатели имеют наибольшее влияние на тип течения рассеянного склероза, был применен метод логистической регрессии. База данных включала 265 пациентов, страдающих РС, однако системный анализ позволил отобрать 219 человек, которые имели полностью измеренные, непропущенные значения по всем анализируемым признакам. В качестве зависимой переменной применялся показатель «тип течения». Для построения логистических уравнений использовались 19 предикторов в разнообразных сочетаниях: возраст, рост, масса тела, длительность заболевания, средняя скорость прогрессирования, ФС1—ФС7, EDSS, варианты генов *TNFA*, *KIF1b*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IL-18*. Представленный фрагмент исследования демонстрирует основные результаты ряда итоговых вариантов. Пошаговый порядок включения отобранных предикторов с указанием процента верного предсказания на каждом шаге также отражен в таблицах, по которым можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов [13].

Подгруппа мужчин, страдающих РС, включала 85 человек, однако полностью измеренные показатели имели только 74 человека, которые и были включены в анализ. При этом с ВПРС наблюдалось 27 больных, с ППРС — 14 и с РРС — 33 пациента. Порядок включения предикторов, имеющих наибольшее значение, представлен в табл. 4. Значимыми факторами, влияющими на течение РС у мужчин, являлись нарушения пирамидных функций (ФС1), зрительного анализатора (ФС6) и функций тазовых органов (ФС5), уравнение, включающее три предиктора, обеспечивает правильность распределения пациентов по группам с различным типом течения РС в 76,2% случаев, при этом коэффициент связи Д-Зоммера принимал средние значения (табл. 4). Дальнейший анализ потенциальных предикторов позволил установить, что больше нет показателей, которые можно было бы включить в уравнение, так как они имеют уровень значимости более критического уровня 0,1.

Предиктор	Критерий χ^2	<i>p</i>	Конкорданция, %	Коэффициент связи D-Зоммера
ФС1	18,22	<0,0001	59,3	0,462
ФС6	4,41	0,036	70,0	0,522
ФС5	2,27	0,10	76,2	0,558

В табл. 5 предикторы отражены по очередности включения их в уравнение регрессии. Максимальное значение стандартизованного коэффициента у предиктора ФС1 (SE = 0,6201), т.е. именно по этому показателю максимально отличаются сравниваемые группы (типы течения) в подгруппе мужчин. Используя полученные коэффициенты, получаем уравнение для вычисления величины β для группы ВПРС:

$$\beta = -4,0344 + (0,8841 \cdot \text{ФС1}) + (0,5814 \cdot \text{ФС6}) + (0,3380 \cdot \text{ФС5}).$$

Для ППРС уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$\beta = -2,9770 + (0,8841 \cdot \text{ФС1}) + (0,5814 \cdot \text{ФС6}) + (0,3380 \cdot \text{ФС5}).$$

Таблица 5

Оценка параметров логистической регрессии в подгруппе мужчин

Параметр	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда χ^2	Достигнутый уровень значимости	Стандартизованный коэффициент регрессии
ВПРС	-4,0344	19,9880	<0,0001	—
ППРС	-2,9770	12,5223	0,0004	—
ФС1	0,8841	10,2126	0,0014	0,6201
ФС6	0,5814	3,4390	0,0637	0,2870
ФС5	0,3380	2,4130	0,1203	0,2441

При использовании алгоритма пошагового исключения получены абсолютно идентичные уравнения. Вероятность *p* отнесения отдельного пациента к какой-либо градации признака «тип течения» вычисляется из уравнения регрессии, которое в общем случае имеет следующий вид:

$$p = \frac{\exp(b)}{1 + \exp(b)},$$

где β — коэффициент регрессии для отдельной группы.

Для вычисления вероятности отнесения к группе РС нужно сумму вероятностей для градаций ВПРС и ППРС вычесть из 1, так как сумма вероятностей отнесения конкретного пациента к каждой из трех градаций равна 1. Кроме того, была сделана попытка уменьшить количество предикторов и тем самым увеличить количество исследуемых случаев в группах,

включая контрольную группу. Общее количество пациентов, включенных в анализ, увеличилось до 270 человек. Группирующим фактором оставался тип течения, имевший четыре градации: РС, ВПРС, ППРС и контроль. В качестве предикторов выбраны только исследуемые гены. В ходе анализа было установлено, что ни один из предикторов не может быть включен в уравнение логистической регрессии, так как все они имели очень низкие значения критерия χ^2 (менее 1), а показатель *p* во всех случаях значительно превышал критическую величину 0,1. Таким образом, в подгруппе мужчин пациенты с различными типами течения РС и в группе контроля не отличаются по исследуемым генам. Этот вывод еще раз подтверждает результат, полученный с помощью таблиц сопряженности.

Подгруппа женщин включала 178 человек, однако полностью измеренные по всем показателям значения имели только 145 из них. При этом в подгруппе ВПРС было 46 человек, в подгруппе ППРС — 13 пациенток и подгруппа РС насчитывала 86 человек. Исследовались те же потенциальные предикторы, что и на предыдущих этапах анализа. Значимыми факторами, влияющими на течение РС у женщин, были нарушения пирамидных функций (ФС1), длительность заболевания (ДЛ), рост (Р), генотип CD40 (ГСД40), причем показатель конкордации для уравнения с четырьмя предикторами был равен 84,1%. Это означает, что с вероятностью 84,1% с учетом этих показателей будет правильно определен тип течения РС у женщин. Показатель D-Зоммера так же, как и для подгруппы мужчин, имел средние значения, что говорит об умеренной силе связи изучаемых показателей. Дальнейший анализ потенциальных предикторов позволил установить, что больше нет показателей, которые можно было бы включить в уравнение, так как они имеют уровень значимости более критического уровня — *p* = 0,1 (табл. 6).

Таблица 6

Результат пошагового включения значимых предикторов в уравнение логистической регрессии в подгруппе женщин

Предиктор	Критерий χ^2	<i>p</i>	Конкорданция, %	Коэффициент связи D-Зоммера
ФС1	43,2771	<0,0001	70,5	0,581
Длительность заболевания	8,8651	0,0029	81,9	0,648
Рост	5,2579	0,0218	83,1	0,663

Генотип CD40 | 2,9052 0,0883 84,1 0,683

В табл. 7 предикторы отражены по очередности включения их в уравнение регрессии. Максимальное значение стандартизованного коэффициента имеет предиктор ФС1 (SE = 0,8054), т.е. именно по этому показателю максимально отличаются сравниваемые группы (типы течения) в подгруппе женщин, так же как и в подгруппе мужчин. Используя полученные коэффициенты, получаем уравнение для вычисления величины β для группы ВПРС:

$$\beta = -17,2871 + (1,0850 \cdot \text{ФС1}) + (0,0842 \cdot \text{ДЛ}) + (0,0732 \cdot \text{Р}) + (0,5531 \cdot \text{ГCD40}).$$

Для ППРС уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$\beta = -16,6712 + (1,0850 \cdot \text{ФС1}) + (0,0842 \cdot \text{ДЛ}) + (0,0732 \cdot \text{Р}) + (0,5531 \cdot \text{ГCD40}).$$

Таблица 7

Оценка параметров логистической регрессии в подгруппе женщин

Параметр	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда χ^2	Достигнутый уровень значимости	Стандартизованный коэффициент регрессии
ВПРС	-17,2871	8,7629	0,0031	—
ППРС	-16,6712	8,1912	0,0042	—
ФС1	1,0850	28,4143	<0,0001	0,8054
Длительность заболевания	0,0842	9,3539	0,0022	0,3527
Рост	0,0732	4,5504	0,0329	0,2446
Генотип CD40	0,5531	3,0397	0,0812	0,1958

При использовании алгоритма пошагового исключения получены абсолютно идентичные уравнения. Вероятность p отнесения отдельного пациента к какой-либо градации вычисляется по тому же алгоритму, который был описан для выборки мужчин.

Заключение

Таким образом, у пациентов, страдающих рассеянным склерозом, проживающих на территории г. Омска и Омской области, ремиттирующий тип течения чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами, остальные типы течения регистрируются с одинаковой частотой в группах, выделенных по полу. Исследованные полиморфные локусы rs1800629 (*TNFA*), rs6074022 (*CD40*), rs187238 (*IL-*

18), rs10492972 (*KIF1B*), rs4149584 (*TNFRSF1A*) в рассматриваемой выборке не связаны с полом, однако выявлена тенденция к различию частоты встречаемости вариантов полиморфного локуса rs1800629 (*TNFA*) у мужчин и женщин. Возможно, при увеличении размера выборки статистически значимые различия могут быть получены. При исследовании комплексного влияния на течение РС у мужчин установлено, что наибольшее значение имеют нарушения пирамидных функций, зрения и функций тазовых органов. Генетические показатели существенного влияния на формирование типа течения не имели, у женщин значимыми оказались следующие предикторы: нарушения двигательных функций, длительность заболевания, рост и генотип CD40.

Полученные результаты могут быть использованы для клинико-генетической характеристики рассеянного склероза в Сибири, а также для разработки методов прогнозирования течения РС в популяции русских, проживающих на территории г. Омска и Омской области.

Литература

1. Барабаш И.А. Варианты течения и качество жизни больных рассеянным склерозом в Амурской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 24 с.
2. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Золотова С.Н., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза // *Consilium-medicum*. 2008. Т. 10, № 7. С. 5—8.
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // *Неврология и психиатрия*. Прил. «Рассеянный склероз». 2007. Вып. 4. С. 4—12.
4. Завалишин И.А., Елисеева Д.Д. Патогенетическая терапия рассеянного склероза // *Леч. врач*, 2009. № 9. С. 43—46.
5. Кендалл М., Стюарт А. Статистические выводы и связи: пер. с англ. М.: Глав. ред. физ.-мат. лит., 1973. С. 899.
6. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза / под ред. Ф.А. Хабирова, А.Н. Бойко. Казань: Медицина, 2010. 88 с.
7. Леонов В.П. Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах. Томск: Изд-во ТГУ, 1990. 376 с.
8. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. М.: Мир, 1984. 480 с.
9. Сиверцева С.А. Эпидемиологические и иммунологические особенности рассеянного склероза в Тюменском регионе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 43 с.
10. Справочник по прикладной статистике: в 2 т.: пер. с англ. / под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю.Н. Тюрина. М.: Финансы и статистики, 1989. Т. 1. 510 с.; Т. 2. 1990. 526 с.
11. Aulchenko Y.S., Hoppenbrouwers I.A., Ramagopalan S.V.

- Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis // *Nature Genetics*. 2008. V. 40. P. 1402—1403.
12. *Byun E., Caillier S.J., Montalban X. et al.* Genome-Wide Pharmacogenomic Analysis of the Response to Interferon Beta Therapy in Multiple Sclerosis [Electronic resource] // *Arch. Neurol.* 2008. V. 65, № 3. Режим доступа: <http://www.archneurol.com>. [Дата обращения 24.10.2010].
13. *Drulovic J., Popadic D., Mesaros S. et al.* Decreased frequency of the tumor necrosis factor alpha -308 allele in Serbian patients with multiple sclerosis // *European Journal of Neurology*. 2003. V. 50. P. 25—29.
14. *Ghabaee M., Bayati A., Saroukolaei S.A. et al.* Analysis of HLA DR2&DQ6 (DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602) Haplotypes in Iranian Patients with Multiple Sclerosis // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2009. № 29. P. 109—114.
15. *Hosmer D.W. Jr., Lemeshow S.* Applied logistic regression: 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. 2000, 397 p.
16. *Martinelli-Boneschi F., Esposito F., Scalabrini D. et al.* Lack of replication of KIF1B gene in an Italian primary progressive multiple sclerosis cohort // *European Journal of Neurology*. 2010. V. 17, № 5. P. 740—745.
17. *Ramagopalan S.V., DeLuca G.C., Degenhardt A. et al.* The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis // *Journal of Neuroimmunology*. 2008. № 201—202. P. 183—199.
18. *Ramagopalan S., DeLuca G., Morrison K. et al.* Analysis of 45 candidate genes for disease modifying activity in multiple sclerosis // *J. of Neurology*. 2008. V. 255. P. 1215—1219.

Поступила в редакцию 07.02.2011 г.

Утверждена к печати 04.04.2011 г.

Сведения об авторах

Ханох Е.В. — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики ОмГМА (г. Омск).

Рождественский А.С. — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики ОмГМА (г. Омск).

Кудрявцева Е.А. — аспирант кафедра молекулярной генетики НГУ (г. Новосибирск).

Какуля А.В. — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики ОмГМА (г. Омск).

Делов Р.А. — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики ОмГМА (г. Омск).

Филипенко М.А. — канд. биол. наук., зав. группой фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Кудрявцева Е.А., e-mail: kudrryavtseva_katrin@ngs.ru

Порядок рецензирования статей в журнале «Бюллетень сибирской медицины»

Все поступающие в редакцию рукописи после регистрации проходят этап обязательного двойного конфиденциального рецензирования членами редакционного совета либо внешними рецензентами. Рецензенты не имеют права копировать статью и обсуждать ее с другими лицами (без разрешения главного редактора).

При получении положительных рецензий работа считается принятой к рассмотрению редакционной коллегией журнала, которая окончательно решает вопрос о публикации материала в «Бюллетене сибирской медицины».

Редакция журнала извещает основного автора о результатах прохождения рецензирования и сроках публикации.

Редакция не принимает рукописи научно-практического характера, опубликованные ранее в других изданиях.

Экспериментальные и клинические исследования

Все полученные редакцией журнала «Бюллетень сибирской медицины» рукописи будут рассмотрены без задержек и при получении положительных рецензий и решения редакционной коллегии опубликованы в течение одного года.

С правилами оформления работ можно ознакомиться в Интернете на сайте СибГМУ: <http://ssmu.tomsk.ru>.

Статьи и информация для журнала принимаются в редакционно-издательском отделе СибГМУ.