

ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИЙ rs2104286, rs12722489 И rs6897932 В IL2RA И IL7RA ГЕНАХ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

БАГИНСКИЙ Ф.В.

Учреждение здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница»

Резюме. Обследовано молекулярно-генетическим методом 70 пациентов с рассеянным склерозом и 40 человек контрольной группы, которым исключены демиелинизирующие заболевания, на наличие однонуклеотидных замен в рестриктах rs12722489, rs2104286 и rs6897932 генов IL2RA и IL7RA с целью установления возможной связи этих генетических маркеров с развитием рассеянного склероза (РС). Выявлена частота встречаемости мутантных гомозигот аллелей rs12722489, rs2104286 и rs6897932 по генам IL2RA и IL7RA у пациентов с РС и составила: 1,43%, 5,71% и 11,43% соответственно, что на тысячу составит 14, 57 и 114 случаев соответственно. Среди лиц контрольной группы гомозигот по мутантным аллелям rs12722489 и rs2104286 (ген IL2RA) не выявлено. Частота встречаемости гомозиготного состояния по мутантному аллелю rs6897932 (ген IL7RA) составила 1 случай на всю контрольную группу (2,27%). Это свидетельствует о значимом влиянии генетических изменений в изучаемых генах в группе больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, молекулярно-генетическое исследование, гены IL2RA, IL7RA.*

Abstract. We examined by means of the molecular-genetic method 70 patients with multiple sclerosis and 40 persons of the control group, in whom demyelinating disease was excluded for the presence of single nucleotide substitutions in rs12722489, rs2104286 and rs6897932 of IL2RA and IL7RA genes and also for the purpose of establishing the possible connection of these genetic markers with the development of multiple sclerosis (MS). The incidence of occurrence of mutant homozygotes of alleles of rs12722489, rs2104286 and rs6897932 in genes IL2RA and IL7RA in patients with MS was determined and it made up: 1,43%, 5,71% and 11,43%, respectively, per thousand it will be 14, 57 and 114 cases, respectively. Among the persons of the control group homozygotes for mutant alleles of rs12722489 and rs2104286 (gene IL2RA) have been not found. The frequency of homozygous state occurrence for mutant allele rs6897932 (gene IL7RA) made up only one case for the whole control group (2,27%). This testifies to the significant impact of genetic changes in the studied genes in patients with multiple sclerosis.

Рассеянный склероз (РС) – самое частое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, обычно начинается у лиц молодого возраста и часто

приводит к инвалидизации пациентов уже через 5–10 лет течения. Ранняя диагностика данного заболевания и своевременно начатая терапия может предотвратить выход пациентов в молодом возрасте на инвалидность. Ранняя диагностика рассеянного склероза остается сложной задачей в неврологии, несмотря на наличие к настоящему времени методов нейровизуализации, вызванных по-

Адрес для корреспонденции: 246005, г.Гомель, ул.Братьев Лизюковых, 5, Гомельская областная клиническая больница, неврологическое отделение. Тел.моб.: +375 (44) 748-16-76, e-mail: bagfv@mail.ru – Багинский Ф.В.

тенциалов, иммунологических исследований [1-3].

Как известно, РС является заболеванием с наследственной предрасположенностью. Знание конкретных генов, мутации в которых играют ключевую роль в развитии этого заболевания, и разработка стандартизированных методик их выявления могут способствовать пониманию патогенеза данной нозологии, а также диагностике на ранних этапах болезни. В дальнейшем возможна разработка комплекса мероприятий по профилактике РС у лиц-носителей мутаций по этим генам, т.е. людей с высоким риском возникновения изучаемого заболевания [4, 5].

В связи с этим решение проблемы генетической диагностики РС имеет не только чисто научную значимость, но в последующем и большую социально-экономическую ценность.

Молекулярно-генетическими методами исследования установлено, что мутации в генах IL2RA и IL7RA, а именно rs2104286, rs12722489 и rs6897932, вероятно, являются предиктором развития РС [6-8]. Однако в настоящее время данные о степени влияния этих однонуклеотидных замен на возникновение РС в различных популяциях только начинают накапливаться. Во многих странах, в том числе и в Беларуси, такие работы еще не проводились. Поэтому данные исследования актуальны, имеют научно-практическое и социально-экономическое значение, т.к. будут формировать более полное понимание патогенеза данного заболевания и в будущем делает возможным разработку методов дополнительной диагностики этой патологии.

Целью настоящего исследования явилось определить частоту встречаемости мутантных аллелей генов IL2RA и IL7RA у пациентов с РС, проживающих в Гомельской области.

Методы

Методика настоящего исследования базируется на клинических, лабораторных и молекулярно-генетических исследованиях.

Все больные рассеянным склерозом в данном исследовании были пациентами не-

врологического отделения Учреждения здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница». По критериям Мак Доналда у всех пациентов выставлен достоверный диагноз РС [9]. Так, все пациенты имели минимум две атаки в анамнезе (при ремитирующих формах) и два или более очага при исследовании на МРТ (при всех формах РС). Все пациенты, обследованные в неврологическом отделении, были из разных районов Гомельской области, в том числе и из областного центра.

Всего обследовано 70 пациентов, из них 54 женщины и 16 мужчин. Такое соотношение по половому составу соответствует общемировой тенденции [1, 3, 10]. Средний возраст пациентов составил $37 \pm 9,8$ лет. Каждому пациенту проведен клинический осмотр, включавший соматический статус, а также неврологический осмотр с оценкой степени неврологического дефицита по шкале EDSS [11]. Пациентам выполнялись общеклинические анализы, иммунограмма, количественное определение циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Общеклинические анализы включали общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Иммунологические анализы включали определение количественного содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов М, G и A. У всех пациентов показатели биохимического анализа крови были в пределах нормы.

В качестве контрольной группы обследовано 40 человек возрастом старше 55 лет, у которых при опросе жалоб, подробном сборе анамнеза и клинически исключен диагноз РС и другие демиелинизирующие заболевания, а также у их родственников. Все лица, включенные в эту группу, также жители различных районов Гомельской области.

Молекулярно-генетический анализ однонуклеотидных замен rs2104286, rs12722489 и rs6897932 в генах IL2RA и IL7RA проводили в качестве биологического материала с использованием цельной крови. Для пробопод-

готовки была разработана оригинальная методика. Пробирку VACUETTE K₃ EDTA объемом 9 мл с венозной кровью ставили в штатив и через 1–2 часа над осевшими эритроцитами осуществляли забор лейкоцитарной взвеси, которую помещали в пробирку типа «Eppendorf» объемом 1–1,5 мл, разделяли на аликвоты и хранили при температуре не выше минус 16°C. Далее проводили выделение ДНК из лейкоцитарной взвеси методом осаждения по общепринятым методикам (СТАВ-методом).

Амплификацию проводили в амплификаторе «PalmCycler» фирмы Corbett Research (Австралия) с использованием реагентов фирмы «Fermentas» (Литва). Праймеры для дальнейшего выявления мутаций в исследуемых генах синтезированы по нашему заказу компанией ОДО «Праймтех» (Беларусь).

Последовательность праймеров для донорнуклеотидной замены для гена IL2RA:

rs2104286

Forward primer:

ACCACCTGCTGCCCTGTGT

Reverse primer:

TGGCAGCCAGCATGACCCAC

rs12722489

Forward primer:

CATGCTCTGCCTCTGGAAGACACA

Reverse primer:

CCCCTGCTCCCTCCAAGACCA

Для гена IL7RA:

rs6897932

Forward primer:

TGCATGGCTACTGAATGCTC

Reverse primer:

CCCACACAATCACCTCTTT.

Электрофоретическое фракционирование продуктов ПЦР проводили в 1,7% агарозном геле по стандартной схеме с окраской раствором бромистого этидия. Анализ электрофоретических спектров проводился с помощью программного обеспечения «Quantity One» (BioRad). В качестве контроля использовали маркер молекулярного веса (GeneRuler 50bp DNA Ladder) производства компании «Fermentas» (Литва).

Для приготовления рестрикционной смеси использовали реагенты фирмы

«Fermentas» (Литва). Для проведения рестрикции было отобрано по 6 мкл продукта ПЦР, инкубацию проводили при температуре 37°C в течение 16 часов с 5 единицами рестриктазы MboI (в случае аллелей rs12722489 и rs6897932) или NdeI (в случае аллеля rs2104286).

Фрагмент ДНК гена IL2RA, содержащий мутацию rs12722489, расщепляется рестриктазой MboI, образуя продукты размером 75 и 25 п. н., в то время как фрагмент ДНК, содержащий дикий аллель, не расщепляется.

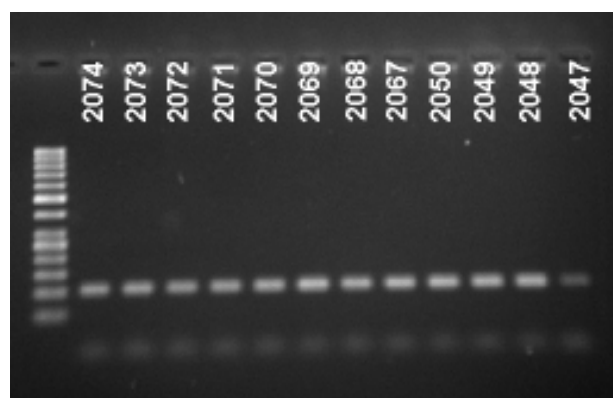


Рис. 1. Электрофорез продуктов ПЦР размером 100 п. н. (rs12722489).

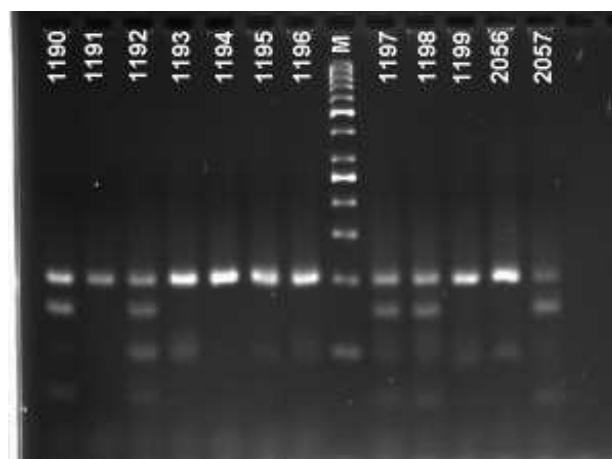


Рис. 2. Электрофорез рестрикционных фрагментов rs12722489.

Таким образом, спектр гомозиготы по аллелю дикого типа представлен одной зоной (100 п. н.), гетерозиготного организма - тремя зонами (100, 75 и 25 п. н.), гомозиготного по мутантному аллелю - двумя зонами (75 и 25 п. н.).

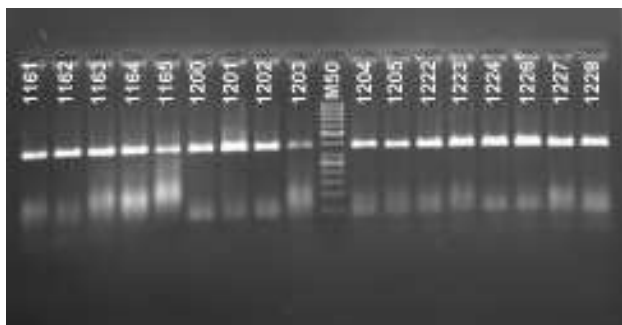


Рис. 3. Электрофорез продуктов ПЦР размером 380 п.н. rs2104286.

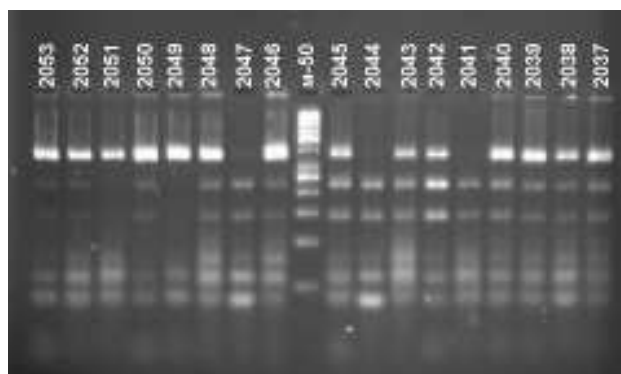


Рис. 4. Электрофорез рестрикционных фрагментов rs2104286.

Спектр гомозиготы по аллелю дикого типа представлен двумя зонами (230 и 150 п. н.), гетерозиготного организма - тремя зонами (380, 230 и 150 п.н.), гомозиготного по мутантному аллелю - одной (380 п. н.).

Спектр гомозиготы по аллелю дикого типа представлен одной зоной (135 п. н.), гетерозиготного организма - тремя зонами (135, 115 и 20 п.н.), гомозиготного по мутантному аллелю - двумя зонами (115 и 20 п. н.)

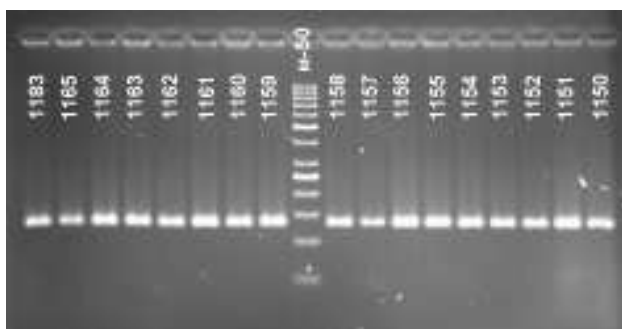


Рис. 5. Электрофорез продуктов ПЦР размером 135 п.н. rs6897932.

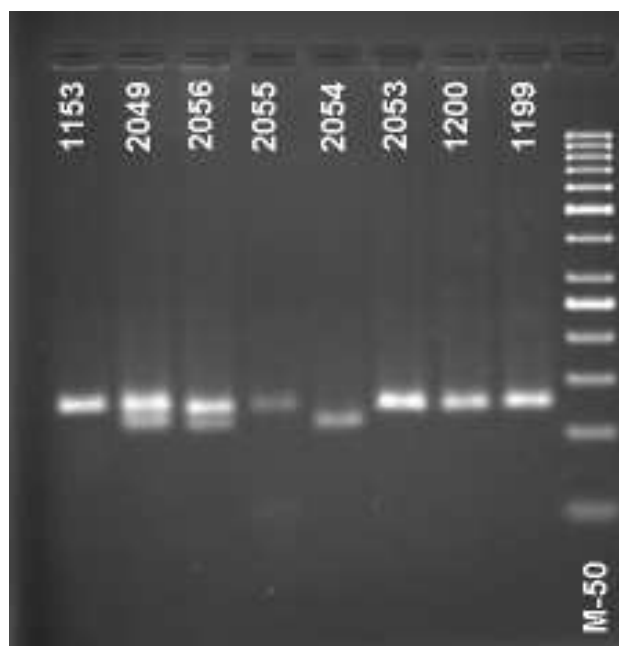


Рис. 6. Электрофорез рестрикционных фрагментов rs6897932.

Результаты и обсуждение

Анализировали возраст пациентов с РС при дебюте заболевания, возраст при поступлении в стационар во время исследования, уровень неврологического дефицита, превалирования типа течения болезни.

Распределение пациентов по возрасту соответствует кривой обобщенного нормального распределения (типа А) при 5% уровне значимости (критерий Колмогорова-Смирнова $\lambda=0,26$) [12]. Точность опыта составляет около 3%, что можно признать достаточным.

Средний возраст дебюта в изучаемой выборке пациентов равен 30,8 лет, что подтверждает общепринятую гипотезу об аутоиммунном генезе этого заболевания. Анализ таблицы свидетельствует о значительном отклонении распределения пациентов по возрасту дебюта от нормального распределения. Критерий согласия Колмогорова $\lambda=0,9$, что свидетельствует о несоответствии полученных результатов нормальному распределению. Здесь наблюдается левосторонняя асимметрия, что говорит о преимущественно молодом возрасте начала заболевания. Приведенные

Таблица 1

**Показатели возраста пациентов с рассеянным склерозом при поступлении
в неврологический стационар и при дебюте заболевания**

Показатель	Среднее значение, лет	σ	V, %	α	E	P, %
Возраст пациентов	37,0	9,0	24,3	- 0,184	-0,42	2,91
Возраст дебюта заболевания	30,8	8,6	27,9	-0,43	-0,93	3,3

Примечание: условные обозначения здесь и далее: σ – среднееквадратическое отклонение; V – коэффициент вариации; α – асимметрия; E – эксцесс; P – точность опыта.

данные соответствуют общемировой тенденции и свидетельствуют о репрезентативности выборки [1, 2, 3, 13].

Среди пациентов обследуемой группы при дебюте заболевания регистрировались три формы течения: ремитирующее, прогрессирующе-ремитирующее и первично прогрессирующее. Распределение количества пациентов по различным типам течения заболевания в его дебюте показано в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что среди обследованных лиц основной группы преобладает ремитирующий тип течения в дебюте заболевания.

При оценке неврологического дефицита при поступлении по шкале EDSS среднее значение составило $5,5 \pm 1,5$, что объясняется у разных пациентов различной продолжительностью течения болезни и разной тяжестью ее течения. Следует отметить, что имела существенная разница между показателями EDSS у пациентов при поступлении и при их выписке. Показатели неврологического дефицита при поступлении и при выписке пациентов отражены в таблице 3.

При поступлении показатели неврологического дефицита по EDSS шкале распределены примерно нормально. Учитывая опре-

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы по типу течения болезни

Тип течения рассеянного склероза	Количество пациентов с РС	
	человек	%
Ремитирующий	51	73
Первично прогрессирующий	12	17
Прогрессирующе-ремитирующий	7	10
Итого	70	100

Таблица 3

**Показатели неврологического дефицита по EDSS шкале при поступлении
и выписке пациентов из неврологического стационара**

Показатель	Среднее значение	σ	V, %	α	E	P, %
EDSS и его показатели при поступлении	5,5	1,5	28,5	0,411	-0,154	3,4
EDSS и его показатели при выписке	4,5	1,5	36,3	0,66	0,069	4,3

деленную величину асимметрии и эксцесса, кривая, описывающая это распределение, является кривой обобщенного нормального распределения (кривая типа А, или Грамма–Шарлье). Опытные данные соответствуют теоретическим, вычисленным по названной кривой при 5% уровне значимости [12].

Большинство обследованных пациентов были «полностью амбулаторными», т.е. могли передвигаться самостоятельно, в некоторых случаях используя дополнительную опору (трость, костыль).

При выписке среднее значение EDSS существенно ниже такового при поступлении, что обусловлено применением современных методов лечения экзацербаций в неврологическом стационаре: плазмаферез, внутривенные инфузии метилпреднизолона, гипербарическая оксигенация с применением метаболической терапии.

Среднее значение длительности заболевания составило $6,1 \pm 5,1$ лет. Большая величина ошибки среднего значения связано с поступлением в неврологический стационар пациентов как с довольно длительным течением болезни, так и находившихся на обследовании и лечении в неврологическом отделении Гомельской областной больницы в первый год от дебюта заболевания, что является хорошим критерием своевременной диагностики этой нозологии.

Для генетического анализа пациентов группы исследования и контрольной группы предварительно проведены стандартные лабораторные обследования. При оценке лабораторных показателей установлено, что у абсолютного большинства пациентов содержание лейкоцитов было в пределах нормы.

Было выявлено повышение содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с РС, опосредовано указывающее на активность экзацербаций при хронический аутоиммунных заболеваниях [1, 3]. Так, среднее значение ЦИК было $84 \pm 59,8$ единиц. Столь большое значение стандартного отклонения может быть объяснено обследованием пациентов в разные фазы болезни (обострение, ремиссия, нестойкая ремиссия и разные степени компенсации при прогреди-

ентных формах), а также индивидуальными особенностями протекания этой патологии у разных лиц. Изучение содержания иммуноглобулинов крови (G, A и M) не выявило существенных отклонений от нормы.

Проводилась сравнительная оценка показателей лабораторных методов исследования по половому признаку. Существенных различий в содержании лейкоцитов, составе лейкоцитарной формулы, содержании тромбоцитов, а также концентрациях ЦИК и иммуноглобулинов крови между мужчинами и женщинами не выявлено. Проведенные лабораторные исследования показали, что наша выборка пациентов не отличается от таковых в других работах, посвященных изучению данной патологии [1, 2, 3, 4].

При проведении молекулярно-генетического исследования получены следующие результаты. Гетерозигот мутантного типа для рестрикта rs12722489 составило 20, для рестрикта rs2104286 выявлено у 28 и для рестрикта rs6897932 у 23 человек. Сочетаний мутантных гетерозиготных состояний указанных аллелей выявлено у 20 пациентов. Гомозиготы «дикого», т.е. немутантного типа по всем трем аллелям выявлены у 16 человек.

Среди лиц контрольной группы, в состав которой вошло 40 человек, количество гетерозигот мутантного типа для рестрикта rs12722489 составило 11, для рестриктов rs2104286 и rs6897932 по 15 человек. Из них количество лиц с сочетанием гетерозиготного состояния сразу по нескольким аллелям обнаружено у 14. Лиц-носителей гомозиготного состояния немутантного типа аллелей составило 8 человек.

Как видно из представленных результатов, существенных отличий между контрольной и группой исследования по изучаемым аллелям в гетерозиготном состоянии, не выявлено.

Иная картина установлена с гомозиготами мутантного типа. У 1 пациента с РС выявлено гомозиготное состояние мутантного аллеля в рестрикте rs12722489, у 4 – в рестрикте rs2104286, тогда как среди лиц группы сравнения этих мутантных аллелей в гомозиготном состоянии обнаружено не было.

В гомозиготном состоянии мутантный аллель рестрикта rs6897932 встречался у 8 пациентов с РС, причем, у одного из них было сочетание с гомозиготным состоянием мутантного аллеля рестрикта rs2104286. Среди лиц группы сравнения в гомозиготном состоянии указанная мутантная аллель выявлена только у 1 человека. Распределение количества пациентов по соответствующим гомозиготным мутантным аллелям представлено в таблице 4.

Результаты наших исследований сопоставлены с данными, полученными D. Hafler, F. Weber и L. Pandit [6, 14, 15]. Результаты сравнений показывает, что подтвердились установленные ранее [14, 15] закономерности влияния мутаций в генах IL2RA и IL7RA на развитие РС.

В то же время имеются определенные отличия, которые выражаются в выявлении конкретных частот мутаций в рестриктах

Таблица 4

Частота гомозиготных изучаемых мутантных аллелей в основной группе

Вид рестрикта	rs12722489	rs2104286	rs6897932
Количество пациентов с РС, n	1	4	8

Таким образом, как следует из представленных результатов, в гомельской популяции пациентов с РС наибольший вклад среди изучаемых генов в развитие этого заболевания вносит гомозиготная мутантная аллель rs6897932 гена IL7RA и в некоторой степени гомозиготное состояние аллеля, содержащего рестрикт rs2104286 гена IL2RA.

Рассчитаны также частоты встречаемости данных рестриктов изучаемых генов на тысячу населения как для пациентов РС, так и для контрольной группы. Результаты представлены в таблице 5.

В контрольной группе частота мутаций в гомозиготном состоянии аллелей rs12722489 и rs2104286 не выявлена, а по аллелю rs6897932 составила 1 случай на всю группу (2,27%). Это свидетельствует о значимом влиянии генетических изменений в группе пациентов с РС.

rs6897932 гена IL7RA у пациентов индийской популяции [14] и rs12722489 гена IL2RA у пациентов западноевропейской популяции [15]. В указанных исследованиях было выявлено более весомое действие данных однонуклеотидных замен в генах IL2RA и IL7RA в соответствующих популяциях пациентов, что может говорить об уже известном влиянии на развитие РС факторов окружающей среды [1, 2, 3, 14] и генетического фона различных этнических групп и национальностей, что также сказывается на особенностях возникновения и течения аутоиммунных заболеваний [5].

Значительная доля у пациентов основной группы гомозиготных состояний изучаемых аллелей генов IL2RA и IL7RA требует полного генетического обследования пациентов на ранней стадии болезни. В дальнейшем не-

Таблица 5

Частота встречаемости изучаемых мутантных аллелей генов IL2RA и IL7RA в популяции среди пациентов с РС и здоровых лиц на тысячу населения

Вид рестрикта	rs12722489	rs2104286	rs6897932
Группы лиц			
Основная группа	14	57	114
Группа сравнения	—	—	23

обходимо исследование в семьях пациентов с РС для выявления потенциальных носителей мутантных аллелей в гомозиготном состоянии для организации полноценных мероприятий по профилактике данного заболевания.

Отсутствие различий в частоте и распределении аллелей rs12722489, rs2104286 и rs6897932 в гетерозиготном состоянии между больными рассеянным склерозом и контрольной группой может быть объяснено компенсацией оставшейся немутантной аллели указанных генов. Также необходимо учесть, что при продукции мутантными аллелями соответствующих белковых тел могут включаться в организме более сложные механизмы нейтрализации данных последствий. Настоящее исследование вносит свой вклад в понимание этиологии и патогенеза развития изучаемого заболевания.

Заключение

1. В процессе исследования подтверждена репрезентативность изучаемой выборки пациентов, а выбранная методика лабораторных исследований позволяет получить достоверные данные о выявлении однонуклеотидных замен в генах IL2RA и IL7RA.

2. Частота встречаемости гомозиготных состояний мутантных аллелей rs12722489, rs2104286 и rs6897932 генов IL2RA и IL7RA у пациентов с РС составила: 1,43%, 5,71% и 11,43% соответственно, что на тысячу составляет 14, 57 и 114 случаев соответственно.

3. В контрольной группе пациентов частота мутаций в гомозиготном состоянии аллелей rs12722489 и rs2104286 не выявлена, а по аллелю rs6897932 составила 1 случай на всю контрольную группу (2,27%). Это свидетельствует о значимом влиянии генетических изменений в группе пациентов с РС.

4. Значительная доля у пациентов основной группы гомозиготных состояний изучаемых аллелей генов IL2RA и IL7RA требует их полного генетического обследования на ранней стадии болезни.

Литература

1. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Заваляшин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540с.
2. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1221-1231.
3. Hafler, D.A. Multiple sclerosis. / D.A. Hafler // J Clin Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 788-794.
4. Sawcer, S. Inheritance of susceptibility to multiple sclerosis. / S. Sawcer, P.N. Goodfellow // Curr. Opin. Immunol. – 1998. – Vol.10. – P. 697-703.
5. Sawcer, S. Refining genetic associations in multiple sclerosis / S. Sawcer // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7. – P. 567-569.
6. Hafler, D.A. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study / D.A. Hafler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.357. – No.9. – P. 851-862.
7. R del Rio. SNPs upstream of the minimal promoter control IL-2 expression and are candidates for the autoimmune disease-susceptibility locus Aod2/Idd3/Eae3 / R del Rio [et al.] // Genes and Immunity. – 2008. – No.9. – P.115-121.
8. McKay, F.C. Haplotypes of the interleukin 7 receptor alpha gene are correlated with altered expression in whole blood cells in multiple sclerosis / F.C. McKay [et al.] // Genes and Immunity. – 2008. – No.9. – P.1-6.
9. Polman, C.H. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria / C.H. Polman [et al.] // Ann Neurol. – 2011. – Vol.69. – P.292-302.
10. Koutsouraki, E. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. / E. Koutsouraki, V. Costa, S. Baloyannis // Int Rev Psychiatry. – 2010. – Vol. 22. – P. 2-13.
11. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. – 1983. – Vol.33 (11). – P.1444-52.
12. Зайцев, Г.Н. Математический анализ биологических данных: учебное пособие / Г.Н. Зайцев. – М.: Наука, 1991. – 184с.
13. Лихачев, С.А. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / С.А. Лихачев, В.В. Войтов, В.В. Ващилин, Г.Д. Ситник // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2009. – №1. – С. 18-31.
14. Weber, F. IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations / F. Weber [et al.] // Genes Immun. – 2008. – N.9 (3). – P. 259-263.
15. Pandit, L. Evaluation of the established non-MHC multiple sclerosis loci in an Indian population / L. Pandit [et al.] // Mult Scler. – 2011. – Vol.17. – No.8. – P. 922-930.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № Б09М – 003).

*Поступила 13.10.2011 г.
Принята в печать 02.12.2011 г.*