

На правах рукописи

Палащенко Анна Сергеевна

**ЦИТОКИНЫ СЕМЕЙСТВА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ
КАК ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Смагина Инна Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Ельчанинова Светлана Александровна, доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бисага Геннадий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бахтиярова Клара Закиевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» июня 2021 г. в 11-00 часов на заседании объединённого диссертационного совета Д 999.113.03 на базе ФГБУ «Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», по адресу: 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства» и на сайте <http://niikf.tomsk.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Абдулкина Наталья Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Рассеянный склероз (РС) – это хроническое мультифакторное заболевание, при котором иммуновоспалительные и нейродегенеративные процессы в центральной нервной системе неизбежно ведут к инвалидизации пациентов, нередко в молодом, трудоспособном возрасте (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017). В последние десятилетия повсеместно отмечается увеличение распространенности РС с расширением диапазона возраста дебюта и этнической принадлежности (Atlas of MS, 2013).

Для РС характерна межиндивидуальная вариативность клинических типов течения, различающихся частотой обострений заболевания и темпами прогрессирования неврологических расстройств (Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017). Установление причин этой вариативности, выявление вовлеченных в патогенез РС молекул-модификаторов и прогностических биомаркеров течения заболевания, включая генетические, актуально для разработки принципов рациональной фармакотерапии широко используемыми препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), и определения новых потенциальных терапевтических мишеней при РС (Palle P. et al., 2017; Pegoretti V. et al., 2018).

Регуляторами иммунного ответа, вовлеченными в патогенез РС на всех этапах его развития, являются цитокины семейства фактора некроза опухоли (Palle P. et al., 2017). Одним из цитокинов этого семейства, наиболее мощно влияющих на запуск иммунного воспаления, прогрессирование демиелинизации и апоптоз олигодендроцитов при РС, является фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α). Предполагается, что патогенетические влияния TNF- α реализуются, главным образом, через взаимодействие этого цитокина с мембранным рецептором TNFR1 (кодируется геном *TNFRSF1A*), который экспрессируется практически на всех клетках центральной нервной системы (Sipe KJ et al., 1998). Растворимая форма этого рецептора (sTNFR1) образуется в результате шеддинга – «сбрасывания» с поверхности клеток внеклеточного фрагмента мембраносвязанной формы рецепторов и модулирует эффекты TNF- α (Fernandez-Botran R., 2000).

Относительно недавно идентифицирован другой цитокин семейства фактора некроза опухоли – фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF). Предполагается, что, как мощный ко-стимулятор В-клеток, BAFF способствует дифференцировке, пролиферации и выживаемости В-клеток, участвующих в иммунопатологических процессах при РС (Rahmanzadeh R. et al., 2018).

Степень разработанности темы исследования. Опубликованы противоречивые данные о взаимосвязи между клинической манифестацией РС и накоплением TNF- α , sTNFR1 в плазме крови, спинномозговой жидкости (СМЖ). По данным одних исследователей, уровень этих молекул коррелирует с тяжестью и типом течения заболевания (Haviv R. et al., 2011), другими авторами эти закономерности не выявлены (Rovaris M., 1996). Данные о связи генов *TNF- α* , *TNFRSF1A* с особенностями течения РС малочисленны, неоднородны по изученным однонуклеотидным полиморфизмам и популяциям больных РС (Comabella M. et al., 2013; Kulakova O. G. et al., 2018).

Результаты нескольких, разнообразных по дизайну исследований связи течения РС с модуляциями уровня BAFF не позволяют сделать однозначного заключения. В отдельных работах показано, что повышенный уровень BAFF в СМЖ имеет место во время рецидива РС (Ragheb S., Li Y., Simon K. et al., 2011) и коррелирует с тяжестью заболевания (Krumbholz M., Theil D., Derfuss T. et al., 2005). Более поздние исследования не выявили повышенной концентрации этого цитокина в биологических жидкостях больных РС (Kreuzaler M. et al., 2012; Kannel K., et al., 2015; Steri M. et al., 2017; Rahmanzadeh R. et al., 2018). Нами не найдено публикаций, касающихся ассоциации гена *BAFF* с течением РС.

С учетом вовлеченности TNF- α , TNFR1 и BAFF в патогенез РС актуально изучение связи уровней этих цитокинов и полиморфизмов кодирующих их генов с особенностями течения РС.

Объект исследования: 100 пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза.

Предмет исследования: рассеянный склероз, фактор некроза опухоли-альфа, рецептор фактора некроза опухоли-альфа, фактор активации В-клеток, ген *TNF- α* , ген *TNFRSF1A*, ген *BAFF*.

Гипотеза: предполагается, что риск частых обострений и быстрого прогрессирования неврологических расстройств при рассеянном склерозе связан с уровнями цитокинов TNF- α , sTNFR1, BAFF в сыворотке крови и/или спинномозговой жидкости и полиморфизмами кодирующих их генов.

Цель исследования: выявить прогностически значимые в отношении течения рассеянного склероза особенности уровней цитокинов семейства фактора некроза опухоли и полиморфизмы кодирующих их генов.

Задачи исследования

1. Оценить связь уровней TNF- α и sTNFR1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови с частотой обострений и скоростью прогрессирования рассеянного склероза.

2. Исследовать ассоциацию полиморфизмов генов *TNF- α* (*rs1800629*, *361525*), *TNFRSF1A* (*rs4149584*) с частотой обострений, скоростью прогрессирования рассеянного склероза и уровнями *TNF- α* , *sTNFR1* в спинномозговой жидкости и сыворотке крови больных рассеянным склерозом.

3. Оценить связь уровня BAFF в спинномозговой жидкости и сыворотке крови с частотой обострений и скоростью прогрессирования рассеянного склероза.

4. Исследовать ассоциацию полиморфизмов гена *BAFF* (*rs1224141*, *rs9514827*) с частотой обострения и скоростью прогрессирования рассеянного склероза и уровнями BAFF в спинномозговой жидкости и сыворотке крови больных рассеянным склерозом.

Научная новизна. Впервые получены данные об ассоциации уровней цитокинов семейства фактора некроза опухоли – *sTNFRSF1A* и BAFF, в спинномозговой жидкости и крови, а также полиморфизмов кодирующих их генов с течением ремиттирующего рассеянного склероза у европеоидов Алтайского края.

Впервые по результатам анализа связи паттерна цитокинов *TNF- α* , *sTNFRSF1A* и BAFF в ликворе и плазме крови с полиморфизмами кодирующих их генов выявлена ассоциация концентрации *sTNFR1* в спинномозговой жидкости выше медианы в период обострения с генотипом G/A полиморфизма *rs4149584* гена *TNFRSF1A*.

Впервые получены данные о связи полиморфизмов *TNF- α* (*rs 361525*), *TNFRSF1A* (*rs4149584*), *BAFF* (*rs9514827*, *rs1224141*) с течением рассеянного склероза у европеоидов Алтайского края. Выявлена ассоциация высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза с генотипом G/A *TNFRSF1A* (*rs4149584*), генотипом G/G *BAFF* (*rs1224141*), у женщин – с генотипом CC *BAFF* (*rs9514827*).

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявление связанных с динамикой инвалидизации и частотой обострений рассеянного склероза особенностей реакций цитокинов семейства фактора некроза опухоли и полиморфизмов генов *TNF- α* , *TNFRSF1A*, *BAFF* позволяет уточнить механизмы индивидуального варьирования и закономерности прогрессирования рассеянного склероза.

Установление связей течения рассеянного склероза с паттернами цитокинов семейства фактора некроза опухоли и полиморфизмов кодирующих их генов создает основу для индивидуализированного прогнозирования активности и прогрессирования рассеянного склероза, а, следовательно, тактики ведения пациента с рассеянным склерозом.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования внедрены в практику оказания медицинской помощи больным рассеянным склерозом в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул). Основные положения диссертационной работы используются в образовательном процессе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования. Гипотеза сформулирована на основе теоретического анализа научных публикаций по теме работы. В соответствии с целью и задачами работы проведено обсервационное проспективное выборочное исследование с участием больных РС в периоды обострения и ремиссии заболевания. Результаты работы получены с применением комплекса методов, включающих клинико-инструментальное обследование пациентов, ретроспективный анализ медицинской документации, измерение концентраций цитокинов в биологических жидкостях, генотипирование. Логические предположения и выводы работы строились на основе статистически-вероятностного метода анализа полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ремиттирующим рассеянным склерозом, европеоидов, проживающих в Алтайском крае, повышенные относительно медианного значения уровни TNF- α и sTNFR1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови, BAFF в спинномозговой жидкости связаны с повышенным риском частых обострений и высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза.

2. Повышенные при обострении рассеянного склероза уровни TNF- α и BAFF в спинномозговой жидкости и сыворотке крови не связаны с полиморфизмами генов *TNF- α* (rs1800629, rs361525) и *BAFF* (rs9514827, rs1224141). Повышенный при обострении рассеянного склероза уровень sTNFR1 в спинномозговой жидкости ассоциирован с генотипом G/A *TNFRSF1A* (rs4149584).

3. Генотип G/A *TNFRSF1A* (rs4149584), генотип G/G *BAFF* (rs1224141), при сочетании с женским полом аллель A *TNFRSF1A* (rs4149584), генотип C/C *BAFF* (rs9514827) ассоциированы с высокой скоростью прогрессирования ремиттирующего рассеянного склероза у европеоидов в Алтайском крае.

4. Полиморфизмы генов *TNF- α* (rs1800629, rs361525), *TNFRSF1A* (rs4149584), *BAFF* (rs9514827, rs1224141) не ассоциированы с клиническими проявлениями дебюта и частотой обострений ремиттирующего рассеянного склероза более одного раза в год у европеоидов в Алтайском крае.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточностью объема данных, использованием адекватных задачам методов клинического,

инструментального, лабораторного, генетического обследования участников исследования, результатами статистического анализа. Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на XX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2015); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Екатеринбург, 2015); IX Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – от диагноза к терапии» (Новосибирск, 2019); заседаниях кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, научного экспертного совета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2018-2020 гг.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ, из них 4 – в журналах, цитируемых в базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 96 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 таблицами. Указатель литературы содержит 13 отечественных и 145 работ зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Автором лично проведены анализ литературы по теме работы, диагностическое клиническое обследование и ведение участников исследования, взятие биоматериала для лабораторных исследований, статистический анализ и интерпретация результатов исследования. При непосредственном участии автора подготовлены публикации по результатам работы, самостоятельно представленные автором в докладах на конференциях и заседаниях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11- Нервные болезни, в области исследований п.3 «Сосудистые заболевания нервной системы».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Организация и участники исследований. Все включенные в исследование больные РС наблюдались в центре демиелинизирующих заболеваний,

функционирующем на базе поликлинического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул).

Диагностику РС проводили по критериям McDonald 2010 г. (Polman C.H. et al., 2011). Степень инвалидизации определяли по двухшкальной оценочной системе Куртцке (Kurtzke J.F., 1983), включающей характеристику восьми функциональных систем (FS) и расширенную шкалу инвалидизации (EDSS – Expanded Disability Status Scale) (таблица 2).

Всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию головного и при необходимости – спинного мозга. Исследование проводили на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т со стандартными T1- и T2-изображениями и применением режима TIRM. Для контрастного усиления внутривенно вводили гадолинийсодержащий препарат – гадовист (Bayer Schering Pharma, ФРГ) в дозе от 0,1 до 0,3 ммоль/кг массы тела.

Неврологический статус оценивали на основании стандартного клинического осмотра пациентов. При осмотре определяли состояние функций черепных нервов, двигательнорефлекторной сферы, координаторной системы и чувствительной сферы. Оценку инвалидизации по EDSS проводили не ранее, чем через три месяца после последнего обострения. Скорость прогрессирования (СП) РС оценивали по отношению баллов по шкале EDSS к длительности болезни. При увеличении $EDSS \leq 0,25$ балла/год СП РС расценивали как медленную, при увеличении EDSS в диапазоне 0,25-0,75 балла/год – как среднюю, при нарастании $EDSS > 0,75$ балла/год – как высокую.

Для исследования ассоциации генетических полиморфизмов с особенностями течения РС была сформирована группа из 100 больных РС (24 мужчины и 76 женщин). Выбор пациентов для участия в исследовании проводили методом случайных чисел из популяции больных РС Алтайского края.

Критериями включения в группу были: ремитирующий тип течения РС, инвалидизация не более 6,5 баллов по шкале EDSS. Последнее определено в качестве критерия включения с учетом того, что при инвалидизации $> 6,5$ баллов по шкале EDSS имеются необратимые стойкие неврологические расстройства, которые, как правило, сохраняются на протяжении ряда лет вплоть до смерти пациента. В таких случаях полученная расчетом медленная СП РС не отражает благоприятного течения заболевания. Критериями исключения были: предшествующее включению в исследование лечение препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС); лечение стволовыми клетками; аутоиммунные заболевания кроме РС.

Все включенные в исследование пациенты по фенотипическим признакам – европеоиды, родились и постоянно проживали в Алтайском крае РФ. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп больных рассеянным склерозом, включенных в исследование

Показатель	Субисследование	
	Ассоциация полиморфизма генов с течением РС n=100	Уровень цитокинов в спинномозговой жидкости и крови n=60
Возраст, годы (M ± SD)	32,1 ± 7,8	33,3 ± 10,4
Мужчины/женщины, n	24/76	18/42
Возраст дебюта РС, годы (M ± SD)	28,4 ± 9,4	28,8 ± 8,9
Длительность первой ремиссии, месяцы (M ± SD)	24,1 ± 20,2	27,8 ± 23,4
Длительность заболевания, годы (M ± SD)	3,7 ± 1,1	3,5 ± 1,6
Инвалидизация по EDSS, баллы (M ± SD)	3,4 ± 1,6	3,0 ± 1,4
Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS/год (M ± SD)	0,45 ± 0,33	0,55 ± 0,30
Частота обострений РС, количество обострений/год (M ± SD)	1,07±0,65	0,95±0,58

У 10 пациентов (10%), включенных в исследование, наблюдался высокоактивный тип течения. Критериями высокоактивного РС служили наличие двух (или более) обострений в течение 1 года и выявление одного (или более) контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема T2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с данными недавно проведенного МРТ (Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017). Ни у одного из пациентов не зарегистрирован агрессивный (быстро прогрессирующий) тип течения РС.

Для анализа связи клинико-анамнестических особенностей и полиморфизма генов с высокой СП все больные были разделены на три группы: с медленной СП ($\leq 0,25$ баллов/год) – 24 пациента (24%), средней ($0,25 < СП \leq 0,75$ баллов/год) – 48 пациентов (48%) и высокой СП ($> 0,75$ баллов/год) – 28 (28%) пациентов.

Анализ ассоциации полиморфизма генов *TNF- α* (*rs1800629*, *rs361525*), *TNFRSF1A* (*rs4149584*), *BAFF* (*rs9514827*, *rs1224141*) с частотой обострений РС оценивали в трехлетнем проспективном наблюдении больных, с особенностями дебюта и СП заболевания – по результатам ретроспективного анализа.

Выбор для исследования однонуклеотидных полиморфизмов проводили с учетом данных об их связи с патогенезом и риском РС в различных популяциях (Смагина И.В. и др., 2010; De Jager P.L. et al., 2011; Gregory A.P. et al., 2012; Kulakova O. G. et al., 2018).

В исследовании по оценке уровня цитокинов TNF- α и sTNFR1 в СМЖ и сыворотке крови приняли участие 60 пациентов из числа участников исследования ассоциации полиморфизма генов с течением РС. Характеристика больных РС, принявших участие в этом исследовании, представлена в таблица 1. Больных включали в исследование в стадии обострения РС. Кровь и СМЖ забирали до начала лечения. В период обострения проводился курс пульс-терапии метилпреднизолоном (курсовая доза 3,0-5,0 г). Повторное исследование ликвора проводили в период ремиссии, не ранее месяца после завершения пульс-терапии метилпреднизолоном.

Методы генотипирования. Из венозной крови получали ДНК с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом. Генотипирование проводили технологией TaqMan-зондов с использованием амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США). Генотипирование выполнено совместно с сотрудниками группы фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Методы исследования уровня цитокинов в СМЖ и сыворотке крови. Спинномозговую жидкость забирали при люмбальной пункции. Общий клинический анализ СМЖ проводили стандартным методом (Миронова И.И., Романова А.А., Долгов В.В., 2005). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови и СМЖ измеряли методом иммуноферментного анализа в микропланшетном варианте с использованием наборов реагентов: TNF- α – Biosource Europe S.A (Бельгия), sTNFR1 – R&D Systems Inc. (США), sBAFF – Bioscience (США).

Методы статистического анализа. Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica v. 10.0 (Stat. Soft, Inc., США) методами анализа таблиц сопряженности (критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера), оценки корреляций (коэффициент Спирмена, r_s), межгрупповых сравнений количественных переменных по критерию Манна-Уитни. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали по критерию хи-квадрат в программе DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ) <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Анализ ассоциации полиморфизмов генов с РС проводили для аддитивной модели наследования,

определенной как наиболее вероятной для полученных данных по коэффициенту Акаике. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа. Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего (M) с указанием стандартного отклонения ($\pm SD$), в ряде случаев в виде 95% доверительного интервала (ДИ). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Проведение исследований разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Связь уровней TNF- α и sTNFR1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови с частотой обострений и скоростью прогрессирования рассеянного склероза

Показатели клинического анализа СМЖ больных РС в период обострения и ремиссии заболевания были типичными для РС. При обострении РС наблюдались не выходящая за пределы нормы протеинария и слабо выраженное возрастание плеоцитоза с преобладанием лимфоцитов от 58 до 100% (таблица 2). На этом фоне зарегистрировано повышение уровней TNF- α и sTNFR1 как в СМЖ, так и в сыворотке крови (таблица 3), что указывало на активацию системы TNF- α -TNFR1/sTNFR1.

Таблица 2 – Показатели клинического анализа спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом в периоды обострения и ремиссии заболевания

Показатель	Обострение n=38	Ремиссия n=29	Уровень значимости, p
Плеоцитоз, млн клеток/л ($M \pm SD$) Референтные пределы: 0-5 млн клеток/л	$10,9 \pm 5,5$	$3,6 \pm 1,9$	0,046
Белок, мг/л ($M \pm SD$) Референтные пределы: менее 450 мг/л	383 ± 107	289 ± 85	0,226

Таблица 3 – Уровень TNF- α и sTNFR1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови больных рассеянным склерозом в периоды обострения и ремиссии заболевания

Биоматериал	TNF- α , пг/мл		sTNFR1, пг/мл	
	Обострение n=38	Ремиссия n=25	Обострение n=38	Ремиссия n=26

Спинномозговая жидкость	$8,8 \pm 5,9$	$1,8 \pm 1,2$ $p=0,024$	769 ± 332	418 ± 162 $p=0,026$
Сыворотка крови	$13,5 \pm 10,6$	$3,5 \pm 2,5$ $p=0,035$	515 ± 261	391 ± 141 $p=0,019$

По результатам парных наблюдений ($n=25$) в обеих исследованных биологических жидкостях концентрации TNF- α в период обострения и ремиссии положительно коррелировали (СМЖ $r_s=0,889$, $p < 0,001$; сыворотка крови $r_s=0,503$, $p=0,017$). Это может указывать на сохранение у больных РС особенностей функциональной активности TNF- α в разные периоды активности заболевания.

С другой стороны, в период обострения заболевания имела положительная корреляция между уровнями TNF- α и sTNFR1 как в СМЖ, так и сыворотке крови ($r_s=0,852$; $p < 0,001$ и $r_s=0,593$; $p < 0,042$ для TNF- α и sTNFR1, соответственно). Это, вероятно, отражает однонаправленность сопряженных с активностью заболевания реакций системы TNF- α -TNFR1 в ЦНС и в крови.

Исследованы связи уровней цитокинов с неблагоприятным течением РС. Установлено, что с повышенным риском высокой СП неврологических нарушений (нарастанием более, чем на 0,75 баллов EDSS в год) ассоциированы концентрации выше медианы TNF- α в сыворотке крови в ремиссию (ОШ 11,00; ДИ 3,07-39,48 при более 3,2 пг/мл, $p < 0,001$) и sTNFR1 в СМЖ в период обострения РС (ОШ 5,00; ДИ 1,24-105,00 при более 799 пг/мл, $p=0,039$).

В трехлетнем проспективном наблюдении выявлено, что риск обострений РС в ближайшие три года повышен при концентрации TNF- α выше медианы в сыворотке крови в ремиссии (ОШ 9,00; ДИ 1,14-71,02 при более 3,2 пг/мл, $p=0,027$), в СМЖ при обострении заболевания (ОШ 2,99, ДИ 1,84-6,09 при более 8,5 пг/мл, $p=0,032$).

Полученные данные указывали на возможную связь повышенной функциональной активности системы TNF- α -TNFR1/sTNFR1 с неблагоприятным течением ремиттирующего РС. В связи с этим представлялся важным поиск ответов на два вопроса: связаны ли модуляции уровней TNF- α и sTNFR1 при интермиттировании ремиссии и обострения заболевания с полиморфизмами кодирующих их генов, и есть ли связь полиморфизмов этих генов с особенностями течения РС?

Анализ ассоциаций полиморфизмов генов *TNF- α* и *TNFRSF1A* с частотой обострения, скоростью прогрессирования рассеянного склероза и уровнем TNF- α и sTNFR1 в спинномозговой жидкости и крови

Выполнено генотипирование $TNF\alpha$ (rs1800629, rs361525) и $TNFRSF1A$ (rs4149584). Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов генов у больных РС представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Частоты генотипов и аллелей $TNF-\alpha$ (rs1800629, rs361525), $TNFRSF1A$ (rs4149584) у больных рассеянным склерозом (n=100)

Генотип, аллель	Частота генотипа, аллели	
	Абс.	%
$TNF-\alpha$ (rs1800629)		
G/G	81	81,0
G/A	19	19,0
G	181	90,5
A	19	9,5
$TNF-\alpha$ (rs361525)		
G/G	93	93,0
G/A	7	7,0
G	193	96,5
A	7	3,5
$TNFRSF1A$ (rs4149584)		
G/G	96	96,0
G/A	4	4,0
G	196	98,0
A	4	2,0

Распределение частот генотипов в обследованной группе больных РС соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($TNF-\alpha$ (rs1800629) $p=0,59$; $TNF-\alpha$ (rs361525) $p=1,00$; $TNFRSF1A$ (rs4149584) $p=1,00$).

В обследованной выборке больных РС генотип A/A не выявлен ни в одной из исследованных специфичностей генов $TNF-\alpha$ и $TNFRSF1A$. Это согласуется с объединенными данными крупномасштабных проектов секвенирования генов о низкой популяционной частотности аллели A в исследованных полиморфизмах (менее 20%) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.

Расчет отношения шансов, используемого в выборочных исследованиях для

оценки относительного риска, показал, что риск быстрого прогрессирования РС связан только с одной из исследованных специфичностей – *TNFRSF1A* (rs4149584). При этом генотип G/A *TNFRSF1A* (rs4149584) ассоциирован с повышенным риском высокой СП РС, тогда как генотип G/G, напротив, с более низкими темпами инвалидизации (таблица 5).

Таблица 5 – Относительный риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза в зависимости от носительства генотипов и аллелей *TNF-α* (rs1800629, rs361525), *TNFRSF1A* (rs 4149584)

Генотип, аллель	Частота генотипа, аллели, абс.		Отношение шансов, среднее значение (ДИ)	Уровень значимости, р
	Низкая и умеренная СП n=72	Высокая СП n=28		
TNF-α (rs1800629)				
G/G	60	21	0,60 (0,21-1,73)	0,341
G/A	12	7	1,67 (0,58-4,80)	0,349
G	132	49	0,64 (0,24-1,7)	0,367
A	12	7	1,57 (0,59-4,22)	0,381
TNF-α (rs361525)				
G/G	66	27	2,46 (0,28-21,37)	0,403
G/A	6	1	0,41 (0,05-3,55)	0,412
G	138	55	2,31(0,28-20,33)	0,411
A	6	1	0,42 (0,05-3,55)	0,426
TNFRSF1A (rs4149584)				
G/G	71	25	0,12 (0,012-1,18)	0,033
G/A	1	3	8,52 (0,85-85,72)	0,039
G	143	53	0,12(0,013-1,21)	0,035
A	1	3	8,09 (0,82-79,54)	0,037

При исследовании гендерных особенностей динамики инвалидизации больных РС установлено, что СП у мужчин в два раза выше, чем у женщин ($0,74 \pm 0,22$ и $0,37 \pm 0,16$ баллов в год, соответственно, $p=0,009$). Мужской пол ассоциировался с повышенным риском высокой СП РС (ОШ 2,21; ДИ 1,96 – 2,29; $p=0,015$). В связи с этим были проанализированы ассоциации сочетаний мужского или женского пола с аллелями исследованных специфичностей. Выявлена связь сочетания женского пола и носительства аллели А *TNFRSF1A* (rs4149584) с повышенным риском высокой СП РС (ОШ 2,78; ДИ 1,12-6,89; $p=0,026$).

Ранее в популяции больных РС Алтайского края было установлено, что риск высокой СП РС ассоциирован с определёнными характеристиками дебюта заболевания: возрастом дебюта более 27 лет, двигательными расстройствами в дебюте, длительностью первой ремиссии менее двух лет (Смагина И.В. и др.,

2012). Эти закономерности подтвердились и в нашем исследовании. Вместе с тем, не найдено связи ни одной из прогностически неблагоприятных особенностей дебюта РС с исследованными полиморфизмами генов, включая аллель А и генотип G/A *TNFRSF1A* (rs4149584), ассоциированные с риском высокой СП РС в Алтайском крае (таблица 6).

Не выявлено связи ни одного из исследованных полиморфизмов генов с обострениями РС чаще одного раза в год (таблица 7).

Таблица 6 – Ассоциация прогностически неблагоприятных особенностей дебюта рассеянного склероза с генотипом риска быстрого прогрессирования заболевания G/A *TNFRSF1A* (rs 4149584)

Особенности дебюта РС	Отношение шансов, среднее значение (ДИ)	Уровень значимости, р
Возраст дебюта более 27 лет n=50	1,06 (0,14-8,09)	0,949
Длительность первой ремиссии менее 24 мес n=50	0,66 (0,08-5,02)	0,685
Двигательные нарушения в дебюте n=46	0,35 (0,03-3,65)	0,378

Таблица 7 – Относительный риск обострений рассеянного склероза чаще одного раза в год в зависимости от носительства аллелей *TNF-α* (rs1800629, rs361525), *TNFRSF1A* (rs 4149584)

Аллель	Частота аллели, абс		Отношение шансов, среднее значение (ДИ)	Уровень значимости, р
	≤ 1 обострения в год n=90	> 1 обострения в год n=10		
TNF-a (rs1800629)				
G	165	18	1,04 (0,22-4,82)	0,956
A	19	2	0,97 (0,21-4,48)	0,964
TNF-a (rs 361525)				
G	174	19	0,66 (0,07-5,73)	0,701
A	6	1	1,53 (0,17-13,36)	0,709
TNFRSF1A (rs 4149584)				
G	177	19	0,32 (0,03-3,25)	0,310
A	3	1	3,11 (0,31-31,35)	0,313

Проведен анализ ассоциаций полиморфизмов генов TNF-α (rs1800629, rs361525), TNFRSF1A (rs4149584) с уровнями кодируемых этими генами цитокинов в СМЖ и сыворотке крови. По результатам анализа выявлена только

одна значимая ассоциация: концентрация sTNFR1 в СМЖ выше медианы (799 пг/мл) в период обострения связана с генотипом A/G TNFRSF1A (rs4149584) (ОШ 9,00; ДИ 1,90-89,60; $p=0,044$). С учетом данных об ассоциации sTNFR1 в СМЖ выше медианы с высокой СП РС это указывает на вероятность у больных РС генетической предрасположенности к неблагоприятной в отношении течения заболевания интенсивности экспрессии и/или шеддинга рецепторов TNFR1. При этом нельзя исключить влияний на фенотип системы TNF- α -TNFR1 полиморфизмов и других участков генов TNF- α и TNFRSF1A, исследование которых не было предметом настоящей работы.

Связь уровня BAFF в спинномозговой жидкости и сыворотке крови с частотой обострений и скоростью прогрессирования рассеянного склероза

Измерение уровня BAFF показало, что у больных РС уровень BAFF в ликворе, но не в сыворотке крови, повышен при обострении заболевания относительно периода ремиссии (таблица 8). Это согласуется с данными о накоплении BAFF в активных очагах демиелинизации головного мозга больных РС (Krumbholz M., Theil D., Derfuss T. et al., 2005).

Таблица 8 – Уровень BAFF в спинномозговой жидкости и сыворотке крови больных рассеянным склерозом в периоды обострения и ремиссии заболевания

Биоматериал	BAFF, пг/мл	
	Обострение n=38	Ремиссия n=25
Спинномозговая жидкость	0,19 $\pm$ 0,05	0,06 $\pm$ 0,01 $p=0,024$
Сыворотка крови	9,2 $\pm$ 4,5	7,8 $\pm$ 4,4 $p=0,348$

Уровень BAFF в СМЖ выше медианы (0,18 пг/мл) при обострении РС ассоциирован с повышенным риском обострения заболевания в ближайшие три года (ОШ 2,12; ДИ 0,87-7,04; $p=0,038$) и не связан с риском высокой скорости прогрессирования РС (ОШ 1,21; ДИ 0,77-9,01; $p=0,865$).

Ассоциации полиморфизмов гена BAFF (rs1224141, rs9514827) с частотой обострения, скоростью прогрессирования рассеянного склероза и уровнем BAFF в спинномозговой жидкости и крови

Анализ полиморфизмов гена *BAFF* (*rs1224141*, *rs9514827*) показал, что распределение генотипов соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($p=0,84$ и $p=0,79$ соответственно). Распределение частот аллелей и генотипов исследованных специфичностей гена *BAFF* представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей *BAFF* (*rs1224141*, *rs9514827*) у больных рассеянным склерозом ($n=100$)

Генотип, аллель	Частота аллели, генотипа	
	абс.	%
BAFF (<i>rs1224141</i>)		
T/T	50	50,0
T/G	46	46,0
G/G	4	4,0
T	146	73,0
G	54	27,0
BAFF (<i>rs9514827</i>)		
T/T	43	43,0
T/C	46	46,0
C/C	11	11,0
T	132	66,0
C	68	34,0

При оценке связи прогрессирования РС с анализируемыми однонуклеотидными полиморфизмами гена *BAFF* установлено, что с высокой СП РС ассоциирован генотип G/G *BAFF* (*rs1224141*). Не выявлено ассоциаций аллелей или генотипов исследованных специфичностей с низкой или умеренной СП РС (таблица 10).

При анализе ассоциаций сочетаний мужского или женского пола с генотипами и аллелями исследуемых специфичностей обнаружена связь сочетания женского пола и носительства генотипа C/C *BAFF* (*rs9514827*) с повышенным риском высокой СП РС (ОШ=5,90; ДИ 1,09-31,90; $p=0,036$).

Не найдено связи между особенностями клинических проявлений дебюта заболевания – возрастом дебюта более 27 лет, двигательными расстройствами в дебюте – и исследованными полиморфизмами гена *BAFF*. Только у женщин длительность первой ремиссии менее двух лет ассоциирована с носительством аллели

G BAFF (*rs1224141*) (ОШ 7,06; ДИ 1,02-48,70; $p=0,040$).

Не выявлено связи частоты обострения РС чаще одного раза в год с носительством генотипов, аллелей BAFF (таблица 11).

Таблица 10 – Относительный риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза в зависимости от носительства генотипов и аллелей BAFF (*rs1224141*, *rs9514827*)

Генотип, аллель	Частота генотипа, аллели, абс.		Отношение шансов, среднее значение (ДИ)	Уровень значимости, р
	Низкая и умеренная СП n=72	Высокая СП n=28		
BAFF (rs1224141)				
T/T	38	13	0,78 (0,32-1,86)	0,569
T/G	34	12	0,84 (0,35-2,02)	0,685
G/G	1	3	11,83 (1,23-114,28)	0,031
T	108	38	0,60 (0,31-1,16)	0,128
G	34	20	1,67 (0,86- 3,25)	0,128
BAFF (rs9514827)				
T/T	32	11	0,81 (0,33-1,97)	0,640
T/C	36	10	0,59 (0,24-1,44)	0,199
C/C	4	7	5,67 (1,51-21,26)	0,072
T	100	32	0,59 (0,31- 1,11)	0,100
C	44	24	1,70 (0,90-3,22)	0,100

Таблица 11 – Относительный риск обострения рассеянного склероза чаще одного раза в год в зависимости от носительства аллелей BAFF (*rs1224141*, *rs9514827*)

Аллель	Частота аллели, абс.		Отношение шансов, среднее значение (ДИ)	Уровень значимости, р
	≤ 1 обострения в год n=90	> 1 обострения в год n=10		
BAFF (rs1224141)				
T	132	14	0,85 (0,31-2,33)	0,751
G	48	6	1,18 (0,43-3,24)	0,753
BAFF (rs9514827)				

T	123	13	0,69 (0,28-1,71)	0,425
C	59	9	1,44 (0,58-3,57)	0,432

При анализе ассоциаций связанного с особенностями течения РС уровня цитокина BAFF с полиморфизмами гена *BAFF* установлено, что уровни этого цитокина выше медианы в СМЖ (0,18 пг/мл) при обострении заболевания не ассоциированы с *BAFF* (*rs9514827*, *rs1224141*).

Результаты работы позволяют заключить, что риск высокой СП и обострений РС ассоциирован с повышенным накоплением в крови и/или СМЖ цитокинов семейства фактора некроза опухоли – TNF- α , sTNFR1, BAFF. Прогностически неблагоприятные повышенные уровни этих цитокинов в крови, СМЖ не связаны с исследованными полиморфизмами кодирующих их генов, за исключением концентрации sTNFR1 в СМЖ при обострении РС, ассоциированной с генотипом G/A TNFRSF1A (*rs4149584*). Нельзя исключить влияния на фенотип TNF- α , sTNFR1, BAFF геномных полиморфизмов, не ставших предметом исследования настоящей работы.

Можно полагать, что ассоциированные с быстрым прогрессированием РС уровни TNF- α , sTNFR1 в сыворотке крови и СМЖ, BAFF в СМЖ перспективны в качестве биомаркеров для индивидуализированного прогнозирования и мониторинга течения заболевания и могут рассматриваться как потенциальные молекулы-мишени для иммуномодулирующей терапии РС. Неблагоприятное течение РС с высокой вероятностью связано с полиморфизмами генов TNF- α (*rs1800629*, *rs361525*), TNFRSF1A (*rs4149584*), BAFF (*rs9514827*, *rs1224141*) и поэтому может быть спрогнозировано с учетом результатов генетического обследования пациентов с РС вскоре после заключения о наличии этого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. При обострении рассеянного склероза по сравнению с периодом ремиссии повышены концентрации TNF- α и sTNFR1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови, BAFF – в спинномозговой жидкости.
2. Риск обострения рассеянного склероза в ближайшие три года повышен при концентрации TNF- α в спинномозговой жидкости в период обострения заболевания более 12,8 пг/мл и в сыворотке крови в ремиссии более 3,2 пг/мл, BAFF в спинномозговой жидкости при обострении заболевания более 0,18 пг/мл. Риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза

- повышен при уровнях sTNFR1 в спинномозговой жидкости при обострении заболевания более 799 пг/мл, TNF-α в сыворотке крови в ремиссии более 3,2 пг/мл.
3. Концентрация sTNFR1 в спинномозговой жидкости в период обострения рассеянного склероза выше медианы (799 пг/мл) связана с генотипом G/A *TNFRSF1A* (rs4149584). Повышенные при обострении рассеянного склероза уровни TNF-α и BAFF в спинномозговой жидкости и сыворотке крови не связаны с полиморфизмами генов *TNF-α* (rs1800629, rs361525) и *BAFF* (rs9514827, rs1224141).
 4. С высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза ассоциированы: генотип G/A *TNFRSF1A* (rs4149584), генотип G/G *BAFF* (rs1224141), сочетание женского пола с носительством аллели A *TNFRSF1A* (rs4149584) и генотипа C/C *BAFF* (rs9514827). С более низкими темпами инвалидизации при рассеянном склерозе связан генотип G/G *TNFRSF1A* (rs4149584).
 5. С частотой обострений рассеянного склероза более одного раза в год не ассоциированы полиморфизмы *TNF-α* (rs1800629, rs361525), *TNFRSF1A* (rs4149584), *BAFF* (rs9514827, rs1224141).
 6. Мужской пол, короткий период первой ремиссии, поздний возраст дебюта, двигательные нарушения в дебюте заболевания увеличивают риск быстрого прогрессирования рассеянного склероза независимо от полиморфизмов *TNF-α* (rs1800629, rs361525), *TNFRSF1A* (rs4149584), *BAFF* (rs9514827).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При индивидуализированном выборе тактики терапии пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом рекомендуется учитывать следующие факторы, неблагоприятно влияющие на течение этого заболевания:

1. с повышенным риском скорости прогрессирования неврологических расстройств более 0,75 баллов по EDSS в год ассоциированы мужской пол, длительность первой ремиссии мене двух лет, возраст дебюта более 27 лет, двигательные нарушения в дебюте, концентрация TNF-α в спинномозговой жидкости в период обострения заболевания более 12,8 пг/мл и в сыворотке крови в ремиссии более 3,2 пг/мл, генотип G/A *TNFRSF1A* (rs4149584), генотип G/G *BAFF* (rs1224141), у женщин аллель A *TNFRSF1A* (rs4149584) и генотип C/C *BAFF* (rs9514827);
2. с повышенным риском обострения рассеянного склероза в ближайшие три года ассоциированы концентрации TNF-α в сыворотке крови в ремиссии более 3,2 пг/мл, в спинномозговой жидкости при обострении более 12,8 пг/мл, BAFF в спинномозговой жидкости при обострении более 0,18 пг/мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Ассоциация полиморфизма гена FAS/APO-1 (rs2234767) с риском рассеянного склероза в детском и взрослом возрасте в Алтайском крае / О.М. Ночевная, О.В. Переверзева, Е.А. Соколова, М.Л. Филлипенко, С.В. Замятина, А.С. Палащенко, Е.С. Жданова, С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2-2. – С. 10-13.
2. Associations of a Polymorphism of the FAS/APO-1 Gene (rs2234767) with the Risk of Developing and Rapid Progression of Multiple Sclerosis / O.V. Pereverzeva, S.V. Zamyatina, A.S. Palashchenko, E.S. Zhdanova, S.A. El'chaninova, I.V. Smagina, O.M. Nochevnaya, E.A. Sokolova, M.L. Fillipenko // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2018. – Vol.48, N5. – P. 657-660.
3. Исследование ассоциации полиморфизмов TNF-a (rs1800629, rs361525), TNFRSF1A (rs4149584), CD40 (rs6074022, rs11086998) с течением рассеянного склероза / А.С. Палащенко, И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова // Практическая медицина. – 2018. – Том 16, №10. – С. 64-69.
4. Связь уровня TNF-a, sTNFR1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови с полиморфизмами генов TNFRSF2, TNFR1 и течением рассеянного склероза / И.В. Смагина, А.С. Палащенко, С.А. Ельчанинова, Е.А. Назарчук, О.Г. Симонова // Практическая медицина. – 2019. Т. 17, № 7. – С. 74-78.
5. Патологические и протективные эффекты фактора некроза опухоли-альфа при рассеянном склерозе / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.С. Палащенко, Л.П. Галактионова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10-2. – С. 14-20.
6. Ассоциация полиморфизмов гена BAFF с прогрессированием рассеянного склероза / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.С. Палащенко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 22-26.

Прочие работы по теме исследования

7. Ассоциация полиморфизма гена TP53 (rs1042522) с риском развития и прогрессирования рассеянного склероза в Алтайском крае (статья) / С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина, О.М. Ночевная, О.В. Переверзева, А.С. Палащенко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8–2. – С. 83.
8. Анализ семейных случаев рассеянного склероза (статья) / Ю.Н. Юрченко, А.О. Гридина, И.В. Смагина, О.В. Переверзева, Ю.В. Бодрова, Д.В. Ельчанинов, А.Н. Юрченко, С.А. Ельчанинова, А.С. Палащенко // Актуальные вопросы современной медицины: сб. науч. тр. по итогам международ. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2015. – Вып. 2. – С. 45-48.
9. Взаимосвязь курения с рассеянным склерозом (статья) / Ю.Н. Юрченко, А.Н. Юрченко, Е.С. Жданова, А.С. Палащенко, С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина // Евразийское Научное Объединение. – 2015. – Т. 1, № 4 (4). – С. 72–74.
10. Анализ ассоциации полиморфизма генов TNFRSF1A (rs1449584), TNF α (rs1800629) с прогрессированием рассеянного склероза (статья) / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.О. Гридина, О.В. Переверзева, А.С. Палащенко // Нейроиммунология. – 2015. – Т. 12, № 1-2. – С. 86-87.
11. Особенности ответа больных рассеянным склерозом на лечение глатирамера ацетатом в зависимости от полиморфизма HLA-DRB1, TNF α (rs1800629), TNFRSF1A (rs4149584), CD40 (rs 6074022, rs 11086998) (статья) / С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина, А.О. Гридина, О.М. Ночевная, О.В. Переверзева, А.С. Палащенко // Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов – практическому здравоохранению: материалы ежегодной науч.-практ. конф. с международ. уч. – Барнаул, 2015. - С. 71-73.
12. Особенности рассеянного склероза у детей / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова, А.С. Палащенко, Е.С. Жданова // Дополнительное профессиональное образование-практическому здравоохранению: ежегодн. сб. науч. ст., посвящ. 30-летнему юбилею ФПК и ППС. – Барнаул, 2016. – Вып. 10. – С. 108–114.
13. Ликворный уровень фактора некроза опухоли альфа как прогностический биомаркер частоты обострений рассеянного склероза / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.С. Палащенко, О.В. Переверзева // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 3 (11). – С. 81-84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- BAFF – фактор активации В-клеток
(B cell activating factor, BAFF; B Lymphocyte Stimulator, BLyS; tumor necrosis factor ligand superfamily member 13, TNFSF13B)
- EDSS – расширенная шкала инвалидизации
(Expanded Disability Status Scale)
- sTNFR1 – растворимый рецептор фактор некроза опухоли альфа
(soluble Tumor necrosis factor receptor 1)
- TNF- α – фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor)
- TNFR1 – рецептор фактора некроза опухоли альфа типа 1
(TNFRSF1A) (Tumor necrosis factor receptor 1)
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДИ – 95% доверительный интервал
- ОШ – отношение шансов
- РС – рассеянный склероз
- СМЖ – спинномозговая жидкость
- СП – скорость прогрессирования
- ЦНС – центральная нервная система

Соискатель

