

*Т. В. Негреба, Н. П. Волошина, В. М. Кіржнер, М. Є. Черненко, Т. М. Погуляєва,
І. М. Нікішкова, І. К. Волошин-Гапонов, Д. О. Кутіков, П. К. Гапонов*

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗА ДАНИМИ АНАМНЕЗУ
НЕ СПАДКОВО ОБУМОВЛЕНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ І АНТИРИЗИКУ МІЖ ХВОРИМИ
НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ТА ЇХ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИМИ ДІТЬМИ
(Друга частина)**

*T. V. Negreba, N. P. Voloshyna, V. M. Kirzhner, M. Ye. Chernenko, T. M. Pogulyayeva,
I. M. Nikishkova, I. K. Voloshyn-Gaponov, D. O. Kutikov, P. K. Gaponov*

**COMPARATIVE MATHEMATICAL ANALYSIS OF NONHEREDITARY RISK AND ANTI-RISK FACTORS
BETWEEN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND THEIR PRACTICALLY HEALTHY CHILDREN
BASED ON ANAMNESIS DATA
(Second part)**

Ключові слова: розсіяний склероз, фактори ризику, фактори антиризку, здорові дорослі діти, математичний аналіз

Keywords: multiple sclerosis, risk factors, anti-risk factors, healthy adult children, mathematical analysis

Мета роботи: виділити та систематизувати не спадково обумовлені фактори ризику та антиризку, які сприяють і перешкоджають розвитку розсіяного склерозу (РС), на основі системного порівняльного математичного аналізу анамнестичних даних між хворими із спорадичною та сімейною формами РС і практично здоровими дорослими дітьми, народженими від хворих батьків.

Методи досліджування: анкетування; методи математичної статистики (середні значення, довірчий інтервал); пермутаційний тест; величина «відношення шансів» (OR).

Обстежено 97 хворих на РС: спорадична форма — 56, сімейна форма — 42, практично здорові діти — 40.

Аналіз особливостей акушерсько-гінекологічного, преморбідного анамнезу та показників способу життя проводили за спеціально розробленими анкетами.

За допомогою метода пермутації та величини OR > 1 отримані диференційовані патерни достовірних показників анамнестичних даних, які розцінювалися як умовні фактори ризику (ФР) і протективні фактори антиризку (ФАР). Виявлені поєднання показників преморбідного анамнезу і способу життя, а також кількісні відмінності між ФР. Істотне переважання ФР над ФАР свідчить про те, що не спадково обумовлені фактори не запобігають розвитку РС і не виключають ризик його розвитку у практично здорових дітей, народжених із спадковою обтяженістю до РС.

Purpose: to identify and systematise nonhereditary risk and anti-risk factors that promote and prevent the development of multiple sclerosis (MS) based on a systematic comparative mathematical analysis of anamnestic data between patients with sporadic and familial forms of MS and practically healthy adult children born to sick parents.

Research methods: questionnaire survey; methods of mathematical statistics (mean values, confidence interval); permutation test; odds ratio (OR).

A total of 97 patients with MS were examined: sporadic form — 56, familial form — 42, practically healthy children — 40.

The analysis of obstetric and gynecological, premorbid anamnesis, and lifestyle indicators was carried out using specially designed questionnaires.

Using the permutation method and OR > 1, differentiated patterns of reliable anamnestic data were obtained, which were considered as conditional risk factors (RFs) and protective anti-risk factors (AFs). Combinations of premorbid history and lifestyle indicators, as well as quantitative differences between the RFs, were identified. The significant predominance of RFs over AFs indicates that nonhereditary factors do not prevent the development of MS and do not exclude the risk of its development in practically healthy children born with a hereditary burden of MS.

Останніми десятиліттями досягнуто значних успіхів в розумінні патогенетичних механізмів розвитку розсіяного склерозу (РС), який зазнав суттєвого патоморфозу як окремих клінічних проявів, так і характеру перебігу в цілому, але неухильне збільшення кількості хворих на РС диктує нагальну потребу подальшого проведення повномасштабних епідеміологічних, імуногенетичних, клінічних, нейровізуалізаційних досліджень, які дозволять розв'язати весь комплекс най-

складніших медико-біологічних проблем при цьому захворюванні [1—5].

Відповідно до мультифакторіальної теорії розвитку РС, провідна роль у патогенезі РС належить генетичній схильності, географічному чиннику та факторам зовнішнього середовища. На користь спадкової схильності свідчать сімейні форми захворювання, які, за даними багатьох авторів, становлять від 2 % до 20 %. Слід відзначити, що РС має полігенний тип успадкування,

¹ Першу частину дослідження опубліковано: Український вісник психоневрології. 2023. Том 31, випуск 2 (115). С. 16—23.

який характеризується спільним внеском багатьох поліморфних генів, які діють чи взаємодіють незалежно [6—10].

За допомогою генетичного та хромосомного аналізу (GWAS та NGS) в результаті роботи міжнародного співтовариства ідентифіковано понад 200 генів. З них докладно описано 110 генетичних локусів, 13 з яких належать до HLA-системи і розташовані на шостій хромосомі. Найбільш сильний зв'язок сприйнятливості до РС, особливо для європеоїдів, виявлений з окремими специфічностями HLA-молекул класу II. Найсильнішим генетичним фактором ризику є особливий варіант гена HLA-DRB1*15:01 та типування його специфічного маркера SNP, який допомагає імунній системі розрізняти інфекційні агенти та власні здорові тканини організму, характеризується стабільністю та високим рівнем чутливості (понад 97,0 %). Однак головний ген виявити поки не вдалося [7; 8; 10—12].

Генетичні фактори, незважаючи на провідну роль в патогенезі РС, не є достатніми і необхідними для остаточних проявів захворювання. Підтвердження цьому свідчить істотне переважання спорадичних форм над сімейними, тому РС має менделівський тип успадкування, при якому успадковується не хвороба, а схильність до неї. Це положення узгоджується з даними про відсутність відмінностей у дітей, народжених від хворих батьків у частоті передчасних пологів, рівні дитячої смертності, уроджених аномалій, гестаційного віку, маси тіла. Отже, здебільшого діти, народжені від матерів, які страждають спорадичною формою РС, практично здорові, але протягом життя ризик розвитку хвороби у дитини із обтяженою спадковістю на 3—5 % вищий, ніж у дітей, народжених від здорових батьків. Слід відзначити, що дані літератури щодо виявлення генетичних маркерів ймовірного індивідуального ризику розвитку захворювання у дітей з обтяженою спадковістю нечисленні, суперечливі та неоднозначні [5; 13; 14].

Генетичні чинники у патогенезі РС мають важливе, але не єдине значення. Центральне місце у патогенетичному каскаді розвитку РС слід надавати численним не спадково обумовленим факторам, які виступають тригерами. Серед них провідна роль належить екологічним факторам, насамперед забрудненню навколишнього середовища; інфекційним захворюванням вірусної і бактеріальної природи; черепно-мозковій травмі (ЧМТ); гіповітамінозу вітаміну D; низькому рівню вітаміну B₁₂; високому рівню холестерину; частим стресовим ситуаціям, незбалансованій дієті із переважанням тваринних жирів; дефіциту споживання вітамінів і мікроелементів; недостатньому фізичному навантаженню; надмірному палінню; тривалій роботі за комп'ютером; надмірному споживанню кофе тощо [15—21].

Істотне переважання хворих із спорадичною формою РС над сімейною потребує поглибленого вивчення деяких із перелічених вище факторів за даними акушерсько-гінекологічного, преморбідного анамнезу та образу життя у хворих із різними формами РС і у практично здорових дорослих дітей, народжених від батьків із спорадичною формою цього захворювання. Це дозволить оцінити ймовірне значення

факторів, які сприяють розвитку РС і протективних факторів, які здатні у ряді випадків перешкоджати його розвитку у практично здорових дорослих дітей з обтяженою спадковістю [22; 23].

Мета роботи — виділити та систематизувати не спадково обумовлені фактори ризику та антиризика, які сприяють і перешкоджають розвитку РС на основі проведення системного порівняльного математичного аналізу анамнестичних даних між хворими із спорадичною та сімейною формами і практично здоровими дорослими дітьми із спадковою обтяженістю.

Обстежено 97 хворих на РС: зі спорадичною формою — 55 (8 чоловіків і 47 жінок) середнім віком 47,8 років, з тривалістю захворювання 15,7 років; із сімейною формою — 42 (10 чоловіків і 32 жінки) середнім віком 46,3 роки, з тривалістю захворювання — 16,6 років; практично здорові діти — 40 (16 чоловіків та 24 жінки) середнім віком 24,5 років.

Вивчені особливості акушерсько-гінекологічного, преморбідного анамнезу та показників способу життя із подальшим порівняльним аналізом між хворими із різними формами РС та практично здоровими дітьми із спадковою обтяженістю за допомогою методів статистичного (середні значення, довірчий інтервал) і математичного аналізу (пермутаційний тест для кількісного визначення достовірних відмінностей між показниками в досліджуваних групах; величина «відношення шансів» (OR) для визначення сили зв'язку за даними анамнезу) [24—26].

Аналіз особливостей акушерсько-гінекологічного, преморбідного анамнезу та показників способу життя проводили за спеціально розробленими анкетами у відділі аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ ІНПН НАМН України між двома такими групами [27; 28]:

— 1 група: хворі на спорадичну форму РС (55 хворих) і практично здорові дорослі діти, народжені від батьків із спорадичною формою РС (40 осіб);

— 2 група: хворі на сімейну форму РС (42 хворих) і практично здорові дорослі діти, народжені від батьків із спорадичною формою РС (40 осіб).

Під час комплексного аналізу анамнестичних даних за допомогою стандартного довірчого інтервалу виділено статистично достовірні «набори» показників зі значними якісними та кількісними відмінностями у двох досліджуваних групах.

За даними сімейного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, у хворих із спорадичною (85,4 ± 4,7) % та сімейною (85,7 ± 5,4) % формами, на відміну від групи практично здорових дітей (60,0 ± 7,2) %, переважав нормальний перебіг вагітності у матері.

В групі практично здорових дітей спектр достовірних показників акушерсько-гінекологічного анамнезу був набагато більший, ніж у хворих на РС. Наприклад, на відміну від групи хворих із спорадичною формою, у жінок, які народжували практично здорових дітей, переважали токсикоз першої половини вагітності (35,0 ± 2,8) % проти (20,0 ± 5,4) %, загроза зриву (27,5 ± 7,1) % проти (7,3 ± 3,5) %, резус-конфлікт (20,0 ± 6,3) % проти (9,1 ± 3,9) %, кесарів розтин (12,5 ± 5,2) % проти (3,6 ± 2,9) %, стрімкі пологи

(22,5 ± 6,6) % проти (1,8 ± 1,7) % відповідно. На відміну від групи хворих із сімейною формою, у матерів здорових дітей переважали токсикоз першої половини вагітності (35,0 ± 2,8) % і (19,2 ± 6,1) %, загроза зриву (27,5 ± 7,1) % і (4,8 ± 3,5) %, резус-конфлікт (20,0 ± 6,3) % і (4,8 ± 3,3) %, слабкість пологової діяльності (22,5 ± 6,6) % і (9,5 ± 4,5) % відповідно.

Вкрай рідко в усіх досліджуваних групах (спорадична і сімейна форми РС, практично здорові діти) спостерігалися токсикоз другої половини вагітності (3,6 ± 2,5) %, (7,1 ± 3,9) % і (2,5 ± 2,4) %, відшарування плаценти, ускладнене кровотечею (3,6 ± 2,5) %, (0,0 ± 0,0) % і (7,5 ± 4,2) %, передчасні пологи (3,6 ± 2,5) %, (0,0 ± 0,0) % і (12,5 ± 5,2) % відповідно.

За даними показників преморбідного анамнезу та способу життя, у хворих із спорадичною формою, на відміну від практично здорових дітей, переважали герпетичні інфекції (*herpes labialis*) (61,8 ± 6,6) % і (30,0 ± 7,2) %; хронічні захворювання нирок (43,6 ± 6,6) % і (20,0 ± 6,3) %; патологія щитовидної залози (гіпотиреоз, гіпертиреоз, аутоімунний тиреоїдит) (32,7 ± 6,3) % і (7,5 ± 6,6) %; оперативні втручання (60,0 ± 6,6) % і (37,5 ± 7,6) %; ЧМТ (29,1 ± 6,1) % і (10,0 ± 4,7) %; погана переносимість спекотної погоди (65,4 ± 6,4) % і (45,0 ± 7,8) %; збалансована дієта із однаковим споживанням м'ясної, молочної та рослинної їжі (80,0 ± 5,4) % і (65,0 ± 7,5) %; часті стресові ситуації (92,7 ± 3,5) % і (67,5 ± 7,4) %; надмірне паління (45,4 ± 6,7) % і (30,0 ± 7,2) %. У практично здорових дітей, на відміну від хворих із спорадичною формою, достовірно частіше спостерігалися вітряна віспа (90,0 ± 4,7) % і (78,2 ± 5,6) %; часті гострі респіратор-

ні вірусні інфекції (ГРВІ) (75,0 ± 6,8) % і (58,2 ± 6,6) %; артеріальний тиск в межах норми (37,5 ± 7,6) % і (18,2 ± 5,2) %; захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (92,6 ± 6,6) % і (60,0 ± 6,6) %; сполучнотканинні дисплазії (22,5 ± 6,6) % і (9,1 ± 3,8) %; незбалансована дієта із переважанням м'ясних та молочних продуктів (25,0 ± 6,8) % і (9,1 ± 3,8) %; тривала робота за комп'ютером (57,5 ± 7,8) % і (41,8 ± 6,6) %.

Відсутність достовірних відмінностей між особливостями анамнестичних даних у хворих із спорадичною формою РС і практично здорових дітей виявлена для таких показників: кір, краснуха, фолікулярні ангіни, патологія ЛОР-органів, алергічні реакції, серцево-судинні захворювання, бронхо-легенева патологія, порушення менструального циклу, дієта із переважанням рослинних продуктів, достатнє і недостатнє споживання вітамінів і мікроелементів, систематичні заняття спортом, надмірне вживання кофе; у хворих із сімейною формою РС і практично здорових дітей — хронічний тонзиліт, ГРВІ, алергічні реакції, бронхо-легенева патологія, хронічні захворювання нирок, патологія щитовидної залози, цукровий діабет, незбалансована дієта с переважанням м'ясних та молочних продуктів, дієта із переважанням рослинних продуктів, надмірне паління.

Залежно від величини відношення шансів ($OR > 1$) проведено аналіз рівнів достовірності, який дозволив виділити умовні фактори ризику (ФР) та фактори антиризика (ФАР) при двох формах РС. Слід зазначити, що величина OR , яка була отримана для різних показників, вказувала на характер зв'язків, але не визначала їх силу (див. табл. 1, 2).

Таблиця 1. Величина OR між показниками анамнестичних даних при спорадичній формі РС та практично здорових дітей, народжених від хворих батьків

Показник	Відношення шансів ($OR > 1$)	
	спорадична форма ($n = 55$)	практично здорові діти ($n = 40$)
Умовні фактори ризику		
Герпетичні інфекції (<i>herpes labialis</i>)	4,08	—
Алергічні реакції	2,89	—
Погана переносимість спекотної погоди	2,10	—
Порушення функції щитовидної залози (гіпотиреоз)	5,69	—
Оперативні втручання	2,92	—
ЧМТ	3,69	—
Часті стресові ситуації	5,31	—
Токсикоз першої половини вагітності у матері	—	2,67
Загроза зриву вагітності у матері	—	6,85
Обвинання пуповиною під час пологів матері	—	7,75
Вітряна віспа	—	2,62
Хронічна стафілококова інфекція	—	7,75
Захворювання ШКТ	—	4,35
Незбалансована дієта с переважанням м'ясної та молочної їжі	—	4,17
Тривала робота за комп'ютером	—	3,20
Умовні фактори антиризика		
Нормальний перебіг вагітності у матері	3,52	—
Фізіологічні пологи у матері	4,67	—
Артеріальний тиск в нормі	—	2,70

Примітка. Тут і далі: n — кількість хворих

Таблиця 2. Величина OR між показниками анамнестичних даних при сімейній формі РС та практично здорових дітей, народжених від хворих батьків

Показник	Відношення шансів (OR > 1)	
	сімейна форма (n = 42)	практично здорові діти (n = 40)
Умовні фактори ризику		
Кір	9,25	—
Герпетична інфекція (<i>herpes labialis</i>)	4,67	—
Погана переносимість спекотної погоди	2,22	—
Оперативні втручання	2,22	—
Часті стресові ситуації	2,50	—
Надмірне споживання кофе	3,20	—
Вагітність і пологи на фоні РС у матері	—	3,70
Токсикоз першої половини вагітності	—	2,86
Загроза зриву вагітності	—	11,10
Резус-конфлікт	—	4,35
Слабкість пологової діяльності	—	2,78
Вітряна віспа	—	5,26
ГРВІ	—	4,00
Захворювання ШКТ	—	5,88
Порушення менструального циклу	—	3,22
Недостатнє вживання вітамінів і мікроелементів	—	5,00
Тривала робота за комп'ютером	—	4,54
Надмірне паління	—	2,13
Умовні фактори антиризик		
Нормальний перебіг вагітності	3,60	—
Вагітність і пологи до дебюту РС у матері	—	5,26
Достатнє споживання вітамінів і мікроелементів	—	5,88
Веgeto-судинна дистонія (ВСД) за гіпотонічним типом	—	5,00

У хворих з обома формами РС достовірний рівень зв'язків отриманий для різних показників преморбідного анамнезу (вірусні інфекції, ендокринні розлади, вегето-судинні порушення при зміні погодних умов, алергічні реакції, оперативні втручання, ЧМТ) і способу життя (часті стресові ситуації, надмірне споживання кофе) (див. табл. 1, 2). При порівнянні ФР для хворих із спорадичною та сімейною формами проти групи здорових дітей виявлено збіги чотирьох показників (герпетичні інфекції, оперативні втручання, погана переносимість спекотної погоди, часті стресові ситуації). Водночас деякі ФР, як-от алергічні реакції, ЧМТ, порушення функції щитовидної залози (гіпотиреоз), спостерігалися тільки при спорадичній формі; кір і надмірне споживання кофе — тільки при сімейній (див. табл. 1, 2).

У групі практично здорових дорослих дітей, народжених від матерів, хворих на спорадичну форму РС, в якості умовних ФР були отримані різні структури

достовірних показників акушерсько-гінекологічного, преморбідного анамнезу та способу життя, що мають суттєві кількісні та якісні відмінності (див. табл. 1, 2). Проти групи хворих на спорадичну форму їх кількість становила 8 проти 7 — акушерсько-гінекологічний анамнез (3), преморбідний анамнез (3), спосіб життя (2); проти групи хворих на сімейну форму — 12 проти 6: акушерсько-гінекологічний анамнез (5), преморбідний анамнез (4), спосіб життя (3) (див. табл. 1, 2).

За даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, у матерів із спорадичною формою, які народили здорових дітей, вагітність та пологи супроводжувались ускладненнями різного ступеня тяжкості: токсикозом першої половини вагітності, загрозою зриву вагітності, обвиванням пуповиною дитини під час пологів, резус-конфліктом, слабкістю пологової діяльності.

В процесі досліджування преморбідного анамнезу і способу життя в групі практично здорових дітей було виділено три однакові показники і для двох форм РС (вітряна віспа, захворювання ШКТ і тривала робота за комп'ютером). Залежно від форми захворювання шість показників мали індивідуальні акценти: два — у хворих із спорадичною формою (хронічна стафілококова інфекція і незбалансована дієта з переважанням м'ясної та молочної їжі) і чотири — у хворих із сімейною формою (ГРВІ, порушення менструального циклу, недостатнє вживання вітамінів і мікроелементів, надмірне паління).

Кількість ФАР істотно поступалася ФР у всіх досліджуваних групах. У хворих із спорадичною формою проти групи здорових дітей виділено два показники акушерсько-гінекологічного анамнезу (нормальний перебіг вагітності та фізіологічні пологи у матері) і один показник преморбідного анамнезу (нормальний артеріальний тиск). У хворих із сімейною формою проти здорових дітей — один показник акушерсько-гінекологічного анамнезу (нормальний перебіг вагітності). У групі здорових дітей три показники спостерігалися достовірно частіше, ніж у хворих із сімейною формою, і характеризували акушерсько-гінекологічний анамнез (вагітність і пологи до дебюту РС у матері), преморбідний анамнез (ВСД за гіпотонічним типом), спосіб життя (достатнє споживання вітамінів і мікроелементів).

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

1. За методом пермутації та величиною «відношення шансів» отримані диференційовані патерни показників анамнестичних даних. Високий рівень достовірності виділених та ранжованих показників при порівняльному аналізі між хворими із спорадичною, сімейною формами РС і практично здоровими дітьми, народженими від хворих батьків, дозволив розцінювати їх в якості умовних факторів ризику і антиризик при розвитку спадкової обтяженості до РС.

2. Кількісні відмінності між різними показниками даних акушерсько-гінекологічного, преморбідного анамнезу та способу життя в досліджуваних групах свідчать про те, що при сімейній формі, більш

ніж при спорадичній, патогенетичний вплив на розвиток РС переважно контролюється генетичними механізмами, тоді як у практично здорових дітей — не спадково обумовленими факторами, які переважно обумовлені впливом навколишнього середовища.

3. Виявлені поєднання показників преморбідного анамнезу і способу життя в усіх досліджуваних групах не є випадковим збігом і свідчать про спільність патогенетичних механізмів розвитку РС при спорадичній та сімейній формах; у практично здорових дітей цей феномен слід розцінювати в якості клінічного маркера вірогідного ризику формування цього захворювання протягом життя.

4. Ускладнення різного ступеня тяжкості в періоди вагітності і пологів у хворих матерів із спорадичною формою РС, які здебільшого народжували здорових дітей, потребують розробки спеціального комплексу лікувально-профілактичних заходів для цих хворих.

5. Істотне переважання факторів ризику над факторами антиризиків в усіх досліджуваних групах свідчить про те, що здебільшого не спадково обумовлені фактори не запобігають розвитку РС у хворих із спорадичною та сімейною формами і не виключають ризик його розвитку у практично здорових дітей, народжених із спадковою обтяженістю до РС.

(Далі буде)

Список літератури

1. Бойко А. Н. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор) / А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Доктор.Ру. Неврология, психиатрия. 2012. Т. 73, № 5. С. 9—15.
2. Розсіяний склероз: ситуаційний аналіз проблеми в Україні / Т. Антонюк за матеріалами обговорення результатів першого в Україні комплексного дослідження захворюваності на розсіяний склероз, її діагностики та лікування // НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія. 2018. № 3 (96). С. 6—9.
3. Гусев Е. И. Рассеянный склероз: клиническое руководство / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко // Москва: Реал Таймс. 2011. 528 с.
4. Гончарова З. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование) : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.01.11 / Гончарова, Зоя Александровна. Иваново, 2013. 320 с. <https://www.dissercat.com/content/kliniko-epidemiologicheskaya-kharakteristika-rasseyannogo-skleroza-prospektivnoe-20-letnee-i>.
5. Simpson S. Jr., The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential / S. Simpson Jr, B. V. Taylor, I. van der Mei // *Mult Scler.* 2015. Vol. 21 (8). P. 969—977. DOI: 10.1177/1352458515574896.
6. Ramagopalan S. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis / S. Ramagopalan, A. Sadovnick // *Primer on multiple sclerosis* / ed. by B. S. Giesser. N. Y. : Oxford University Press, 2011. P. 15—29.
7. The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis / Naeim Ehtesham, Maryam Zare Rafie and Meysam Mosallaei Ehtesham [et al.] // *BMC Neurology.* 2021. Vol. 21 (1). P. 246. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02267-9>.
8. Фаворова О. О. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы / О. О. Фаворова, А. Н. Бойко, О. Г. Кулакова // *Генетика.* 2010. Т. 46, № 3. С. 302—313.
9. Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? / M. Al Jumah, S. Kojan, A. Al Khathaami [et al.] // *Mult. Scler.* 2011. Vol. 17 (4). P. 487—489. DOI: 10.1177/1352458510390406.
10. Balcerac A. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review / A. Balcerac, C. Louapre // *Rev. Neurol. (Paris).* 2022. Vol. 178 (6). P. 512—520. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.11.009.
11. McElroy J. P. Multiple sclerosis genetics / J. P. McElroy, J. R. Oksenberg // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008. № 318. P. 45—72. DOI: 10.1007/978-3-540-73677-6_3.
12. Olsson T. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis / T. Olsson, L. F. Barcellos, L. Alfredsson // *Nat. Rev Neurol.* 2017. Vol. 13 (1). P. 25—36. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.187.
13. Рассеянный склероз и беременность: состояние проблемы и клинический опыт / [О. С. Шевченко, А. Е. Гусева, Л. М. Булик, В. И. Медведь] // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.* 2022. № 1 (49). С. 59—66. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(49\).2022.266329](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(49).2022.266329).
14. Переседова А. В. Актуальные вопросы ведения беременности при рассеянном склерозе (обзор литературы) / А. В. Переседова, Л. В. Николенко, И. А. Завалишин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2014. № 114(10-2). С. 63—70.
15. Влияние экологических факторов на заболеваемость и распространенность рассеянного склероза / [Н. Н. Спиринов, Д. А. Качура, А. Н. Качура, А. Н. Бойко] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2003. № 2. С. 111—113.
16. Ebers G. C. Environmental factor and multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7 (3). P. 268—277. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70042-5.
17. Волошина Н. П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом // Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, М. Е. Черненко // *Український вісник психоневрології.* 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 5—7. URL: <https://uvnnpn.com.ua/upload/iblock/16e/16e03af2aa8182a7e5cdd8132349976c.pdf>.
18. Goldsmith J. R. Vitamin D as an immunomodulator: risks with deficiencies and benefits of supplementation // *Healthcare (Basel).* Multidisciplinary digital publishing institute. 2015. Vol. 3 (2). P. 219—232. DOI: 10.3390/healthcare3020219.
19. Multiple sclerosis and tonsillectomy: no evidence for an influence on the development of disease or clinical phenotype / S. A. Broadley, J. Deans, S. J. Chataway [et al.] // *Multiple Sclerosis.* 2000. Vol. 6. No. 2. P. 121—123. DOI: 10.1177/13524585000600211.
20. Adherence to healthy dietary pattern is associated with lower risk of multiple sclerosis / F. Keykhaei, S. Norouzi, M. Froughipour [et al.] // *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2022. Vol. 14. Art. 11795735221092516. DOI: 10.1177/11795735221092516.
21. Vitamin B(12) Deficiency and Multiple sclerosis; Is there Any Association? / [M. R. Najafi, V. Shaygannajad, M. Mirpourian, A. Gholamrezaei] // *Int J Prev Med.* 2012. Vol. 3 (4). P. 286—289. PMID: 22624086.
22. Risk Factors In Multiple Sclerosis: a population-based case-control study in Sicily. Background and methods / A. Nicoletti, S. Messina, E. Bruno [et al.] // *Neurol. Sci.* 2016. Vol. 37. No. 12. P. 1931—1937. DOI: 10.1007/s10072-016-2685-8.
23. Risk Factors Associated with Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in Damascus, Syria / [Taan M., Al Ahmad F., Ercksousi M. K., Hamza G.] // *Mult. Scler. Int.* 2021. Art. 8147451. DOI: 10.1155/2021/8147451.
24. Mielke P. W. (jr.). Permutation Methods: A Distance Function Approach / P. W. Mielke (jr.), K. J. Berry. N. Y. : Springer & Business Media, 2001. 352 p.
25. Moore D. Bootstrap Methods and Permutation Tests. *The Practice of Business Statistics* / Ed. T. Hesterberg. N. Y.: Freeman & Co. 2003. Chapter 14. 70 p. URL: <https://www.yumpu>.

com/en/document/view/24093268/chapter-14-bootstrap-methods-and-permutation-tests-wh-freeman.

26. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. СПб. : Фолиант, 2003. 428 с.

27. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу. Збірка анкет. // Свідectvo про авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003 р.

28. Сравнительная клиническая характеристика разных типов течения семейных и спорадических форм рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Васильовский В. В. [и др.] // Український вісник психоневрології. 2018. Т. 26, вип. 1 (94). С. 10—19.

References

1. Boyko A. N., Gusev E. I. Dostizheniya v izuchenii problem rasseyannogo skleroza (obzor). *Doktor.Ru. Nevrologiya, psikhatriya*. 2012. T. 73. No. 5. S. 9—15. (In Russian).

2. Antoniuk T. Rozsiyani skleroz: sytuatsiyni analiz problemu v Ukraini: za materialamy obhovorennia rezultativ pershoho v Ukraini kompleksnoho doslidzhennia zakhvoriuvanosti na rozsiyani skleroz, yii diahnozyky ta likuvannia. *NeuroNEWS: psikhonevrolohiia ta neiropsykhiatriia*. 2018. No. 3 (96). S. 6—9. (In Ukrainian).

3. Gusev E. I., Zavalishin I. A., Boyko A. N. *Rasseyanny skleroz: klinicheskoye rukovodstvo*. Moskva : Real Tayms, 2011. 528 s. (In Russian).

4. Goncharova Z. A. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika rasseyannogo skleroza (prospektivnoye 20-letneye issledovaniye)* : dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk : 14.01.11 / Goncharova, Zoya Aleksandrovna. Ivanovo, 2013. 320 s. <https://www.dissercat.com/content/kliniko-epidemiologicheskaya-kharakteristika-rasseyannogo-skleroza-prospektivnoe-20-letnee-i>. (In Russian).

5. Simpson S Jr, Taylor BV, van der Mei I. The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential. *Mult Scler*. 2015 Jul;21(8):969-77. doi: 10.1177/1352458515574896. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25767125.

6. Ramagopalan S., Sadovnick A. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis. In: *Primer on multiple sclerosis* / ed. by B. S. Giesser. N. Y. : Oxford University Press, 2011. P. 15—29.

7. Ehtesham N, Rafie MZ, Mosallaei M. The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021 Jun 28;21(1):246. doi: 10.1186/s12883-021-02267-9. PMID: 34182943; PMCID: PMC8237453.

8. Favorova O. O., Boyko A. N., Kulakova O. G. Rasseyanny skleroz kak poligennoye zaboлевaniye: sovremennoye sostoyaniye problemy. *Genetika*. 2010. T. 46, No. 3. S. 302—313. (In Russian).

9. Al Jumah M, Kojan S, Al Khathaami A, Al Abdulkaream I, Al Blawi M, Jawhary A. Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? *Mult Scler*. 2011 Apr;17(4):487-9. doi: 10.1177/1352458510390406. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21177327.

10. Balcerac A, Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jun;178(6):512-520. doi: 10.1016/j.neuro.2021.11.009. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35148907.

11. McElroy JP, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;318:45-72. doi: 10.1007/978-3-540-73677-6_3. PMID: 18219814.

12. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27934854.

13. Shevchenko O. S., Guseva A. E., Bulik L. M., Medved V. I. Rasseyanny skleroz i beremennost: sostoyaniye problemy i klinicheskoy opyt. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-*

hinekologiv Ukrainy. 2022. No. 1 (49). S. 59—66 DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(49\).2022.266329](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(49).2022.266329). (In Russian).

14. Peresedova A. V., Nikolenko L. V., Zavalishin I. A. Aktualnyye voprosy vedeniya beremennosti pri rasseyannom skleroze (obzor literatury). *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2014. No. 114 (10-2). S. 63—70. (In Russian).

15. Spirin N. N., Kachura D. A., Kachura A. N., Boyko A. N. Vliyaniye ekologicheskikh faktorov na zaboлевayemost i rasprostranennost rasseyannogo skleroza. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*. 2003. No. 2. S. 111—113. (In Russian).

16. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Mar;7(3):268-77. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70042-5. PMID: 18275928.

17. Voloshyna N. P., Vasylovskiy V. V., Chernenko M. E. Vliyaniye infektsionnogo faktora na sostoyaniye gematoentsefalicheskogo baryera u bolnykh rasseyannym sklerozom. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2013. T. 21, vyp. 1 (74). S. 5—7. <https://uvnpn.com.ua/upload/iblock/16e/16e03af2aa8182a7e5cdd8132349976c.pdf>. (In Russian).

18. Goldsmith JR. Vitamin D as an Immunomodulator: Risks with Deficiencies and Benefits of Supplementation. *Healthcare (Basel)*. 2015 Apr 14;3(2):219-32. doi: 10.3390/healthcare3020219. PMID: 27417758; PMCID: PMC4939543.

19. Broadley SA, Deans J, Chataway SJ, Sawcer SJ, Compston DA. Multiple sclerosis and tonsillectomy: no evidence for an influence on the development of disease or clinical phenotype. *Mult Scler*. 2000 Apr;6(2):121-3. doi: 10.1177/135245850000600211. PMID: 10773858.

20. Keykhaei F, Norouzy S, Froughipour M, Nematy M, Saeidi M, Jarahi L, Amiri F, Malek Ahmadi M, Norouzy A. Adherence to healthy dietary pattern is associated with lower risk of multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022 May 6;14:11795735221092516. doi: 10.1177/11795735221092516. PMID: 35558004; PMCID: PMC9087291.

21. Najafi MR, Shaygannajad V, Mirpourian M, Gholamrezaei A. Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? *Int J Prev Med*. 2012 Apr;3(4):286-9. PMID: 22624086; PMCID: PMC3354399.

22. Nicoletti A, Messina S, Bruno E, Mostile G, Quattrocchi G, Raciti L, Dibilio V, Cappellani R, D'Amico E, Sciacca G, Lo Fermo S, Paradisi V, Patti F, Zappia M. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Sicily. Background and methods. *Neurol Sci*. 2016 Dec;37(12):1931-1937. doi: 10.1007/s10072-016-2685-8. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27488302.

23. Taan M, Al Ahmad F, Erckousi MK, Hamza G. Risk Factors Associated with Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in Damascus, Syria. *Mult Scler Int*. 2021 Jun 1;2021:8147451. doi: 10.1155/2021/8147451. PMID: 34123428; PMCID: PMC8189778.

24. Mielke Paul W. (jr.), Berry Kenneth J. *Permutation Methods: A Distance Function Approach*. Springer Science & Business Media, 2001. 352.

25. Moore D. *Bootstrap Methods and Permutation Tests. The Practice of Business Statistics*. Ed. T. Hesterberg. N. Y. Freeman & Co. 2003. Chapter 14. 70 p. <https://www.yumpu.com/en/document/view/24093268/chapter-14-bootstrap-methods-and-permutation-tests-wh-freeman>.

26. Zaytsev V. M., Lifyandskiy V. G., Marinkin V. I. *Prikladnaya meditsinskaya statistika*. SPb. : Foliant, 2003. 428 s. (In Russian).

27. Nегреба Т. В. *Klinichna diahnozyky riznykh typiv perebihu rozsiianoho sklerozu. Zbirka anket: Svidotstvo pro avtorske pravo na naukovyi tvir № 8675 vid 31.10.2003 r.* (In Ukrainian).

28. Voloshina N.P., Nегреба T.V., Vasilovskiy V.V, Pertsev G.D., Pesotskaya K.O., Pogulyayeva T.N., Tereshchenko L.P., Chernenko M.E., Fedoseyev S.V. Sravnitel'naya klinicheskaya kharakteristika raznykh tipov techeniya semeynykh i sporadicheskikh form rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2018. T. 26, vyp. 1 (94). S. 10—19. (In Russian).

Надійшла до редакції 7.08.2023

Інформація про авторів:

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: inpn@ukr.net

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: proapril@ukr.net

КІРЖНЕР Валерій Михайлович, професор, співробітник лабораторії обчислювальної біології та біоінформатики відділу еволюції і навколишнього середовища біологічного факультету природничих наук Інституту еволюції Хайфського університету, м. Хайфа, Ізраїль; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, виконуючий обов'язки завідуючого відділу*; e-mail: mchernenko78@ukr.net

ПОГУЛЯЄВА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу*; e-mail: inpn@ukr.net

НІКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; провідний науковий співробітник відділу медицини сну Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

КУТІКОВ Дамір Олександрович, лікар-інтерн, лаборант відділу*; e-mail: damirkut@gmail.com

ГАПОНОВ Петро Костянтинович, співробітник кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-0631-5874>; e-mail: gaponov.petya@gmail.com

* — відділ аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department**; e-mail: inpn@ukr.net

VOLOSHYNA Natalia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department**; e-mail: proapril@ukr.net

KIRZHNER Valery M., Professor is member of the Laboratory of computational biology and bioinformatics at the Institute of Evolution, University of Haifa. Department of Evolutionary and Environmental. Biology Faculty of Natural Science, Haifa, Israel; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, acting Head of the Department**, e-mail: mchernenko78@ukr.net

POGULYAEVA Tatyana, PhD, Junior Researcher of the Department**, e-mail: inpn@ukr.net

NIKISHKOVA Iryna, M.Sc, PhD of Biological Sciences, Associate Professor; Leading Researcher of the Department**, e-mail: irinanikishkova@ukr.net

VOLOSHYN-HAPONOV Ivan, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com;

KUTIKOV Damir, MD, CMCT, Intern and Research Laboratory Assistant of the Department** e-mail: damirkut@gmail.com

GAPONOV Petro, Employee of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine of Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0631-5874>; e-mail: gaponov.petya@gmail.com

** — Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of the Nervous System. Multiple sclerosis center of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine