

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

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВМІСТУ ТИТРІВ АНТИТІЛ ДО ДВОСПІРАЛЬНОЇ ДНК
І ПОШИРНОСТІ ГАПЛОТИПІВ AA, AG МІЖ ХВОРИМИ НА СПОРАДИЧНУ ТА СІМЕЙНУ
ФОРМИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ І ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИМИ ДІТЬМИ ЗА ДОПОМОГОЮ
МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ
(Третя частина)¹**

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

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE CONTENT OF ANTIBODY TITRES TO DOUBLE-STRANDED DNA
AND THE PREVALENCE OF AA, AG HAPLOTYPES BETWEEN PATIENTS WITH SPORADIC AND FAMILIAL
FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS AND PRACTICALLY HEALTHY CHILDREN WITH THE HELP
OF MATHEMATICAL ANALYSIS
(Third part)**

Ключові слова: розсіяний склероз, типи перебігу, прогноз, спорадична і сімейна форми, антитіла до ДНК, гаплотипи, математичний аналіз

Мета роботи: провести порівняльну оцінку за допомогою математичного аналізу між рівнем титрів антитіл до двоспіральної (нативної) ДНК (AT dsDNA), поширеністю гаплотипів AA та AG, характером прогнозу та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS у хворих із спорадичною та сімейною формами розсіяного склерозу і практично здорових дітей із обтяженою спадковістю до цього захворювання.

Методи досліджування: клініко-неврологічні, генетичні, методи математичної статистики (середні значення, довірчий інтервал, пермутаційний тест, метод ANOVA, кореляційний аналіз за методом Пірсона, стандартні таблиці спряженості).

Обстежено 97 хворих: спорадична форма розсіяного склерозу (РС) — 55, серед них із рецидивуючим перебігом (РП) — 31, прогресивними типами перебігу (ПТП) — 24; сімейна форма РС — 42, серед них із РП — 20, ПТП — 22) та 22 практично здорових дорослих дітей (від 18 до 36 років) із обтяженою спадковістю до РС.

У хворих на РС співвідношення нормальних і підвищених титрів AT dsDNA, незалежно від форми захворювання (спорадичної, сімейної), тісно пов'язані з типами перебігу з переважанням нормальних титрів при РП та підвищених титрів при ПТП. При порівнянні середніх значень титрів AT dsDNA виявлено достовірне переважання підвищених титрів у хворих на РС, особливо при сімейній формі, на відміну від групи практично здорових дітей. Отримана залежність середніх значень титрів AT dsDNA від характеру прогнозу: найменше значення — при сприятливому, найбільше — при несприятливому прогнозі. При оцінюванні ступеня виразності неврологічного дефіциту, за даними шкали інвалідизації EDSS, не виявлено залежності між рівнем AT dsDNA та поширеністю гаплотипів AA та AG при двох формах РС.

Поширеність гаплотипів AA і AG не залежить від форми РС (спорадичної, сімейної), але тісно пов'язана з типом перебігу із достовірним переважанням частоти зустрічаємості гаплотипу AG у хворих із ПТП РС. У практично здорових дітей поширеність гаплотипу AA переважала над гаплотипом AG ($p > 0,05$). Під час аналізу середніх значень поширеності гаплотипів AA і AG у хворих при двох формах РС виявлено достовірне переважання гаплотипу AG, на відміну від групи здорових дітей, у яких співвідношення поширеності гаплотипів змінювалося на користь гаплотипу AA. Під час застосування таблиць спряженості достовірні відмінності між поширеністю гаплотипів AA та AG, характером прогнозу та ступенем виразності неврологічного дефіциту (за шкалою EDSS), при двох формах РС не виявлені. За даними середніх значень під час аналізу взаємовідносин між вмістом AT dsDNA та поширеністю гаплотипів AA та AG доведено, що більш активне продукування антитіл до ДНК переважно ініціюється гаплотипом AG при двох формах РС.

Отже, комплексний математичний аналіз клініко-генетичних досліджень дозволив оцінити складність взаємовідносин між співвідношенням нормальних та підвищених титрів AT dsDNA, поширеністю та особливостями розподілу гаплотипів AA та AG, ступенем виразності неврологічного дефіциту (за шкалою інвалідизації EDSS), характером прогнозу при спорадичній та сімейній формах РС. Проведені дослідження становлять теоретичний та практичний інтерес та є основою для подальшого уточнення патогенетичних механізмів розвитку демієлінізуючого процесу та вдосконалення діагностики та прогнозування при різних формах та типах перебігу РС.

¹ Першу та другу частини дослідження опубліковано: Український вісник психоневрології. 2023. Том 31, випуск 2 (115). С. 16—23; випуск 3 (116). С. 39—45.
© Негреба Т. В., Волошина Н. П., Кіржнер В. М., Черненко М. Є., Погуляєва Т. М., Нікішкова І. М., Волошин-Гапонов І. К., Кутіков Д. О., Гапонов П. К., 2023

Key words: *multiple sclerosis, types of course, prognosis, sporadic and familial forms, DNA antibodies, haplotypes, mathematical analysis*

The purpose of the study: was to compare the level of antibodies to double-stranded (native) DNA (AT dsDNA), the prevalence of AA and AG haplotypes, the nature of the prognosis, and the degree of disability according to the EDSS scale in patients with sporadic and familial forms of multiple sclerosis and practically healthy children with a burdened heredity to this disease.

Research methods: clinical and neurological, genetic, methods of mathematical statistics (mean values, confidence interval, permutation test, ANOVA, Pearson correlation analysis, standard correlation tables). Ninety-seven patients were examined: sporadic form of multiple sclerosis (MS) — 55, including those with relapsing-remitting (RR) — 31, progressive types of the course (PTC) — 24; familial form of MS — 42, including 20 with relapsing-remitting and 22 with progressive types of course), practically healthy adult children (18 to 36 years old) with a burdened heredity for MS — 22.

In patients with MS, the ratio of normal and elevated AT dsDNA titres, regardless of the form of the disease (sporadic, familial), is closely related to the types of the disease with a predominance of normal titres in RR and elevated titres in PTC. When comparing the mean values of AT dsDNA titres, a significant prevalence of elevated titres in patients with MS, especially in the familial form, was found compared to the group of practically healthy children. The dependence of the average values of AT dsDNA titres on the nature of the prognosis was obtained: the lowest value of the average titres in favourable prognosis, the highest — in unfavourable prognosis. When assessing the severity of neurological deficit, according to the EDSS disability scale, there was no correlation between the level of AT dsDNA and the prevalence of AA and AG haplotypes in two forms of MS.

The prevalence of AA and AG haplotypes does not depend on the form of MS (sporadic, familial), but is closely related to the type of course with a significant prevalence of the AG haplotype in patients with PTP MS. In practically healthy children, the prevalence of the AA haplotype prevailed over the AG haplotype ($p > 0,05$). When analysing the mean prevalence of AA and AG haplotypes in patients with two forms of MS, a significant predominance of the AG haplotype was found, in contrast to the group of healthy children, in whom the ratio of haplotype prevalence changed in favour of the AA haplotype. When using the linkage tables, there were no significant differences between the prevalence of AA and AG haplotypes, the nature of the prognosis and the severity of neurological deficit (according to the EDSS scale) in the two forms of MS. According to the mean values in the analysis of the relationship between the content of AT dsDNA content and the prevalence of AA and AG haplotypes, it was proved that more active production of antibodies to DNA is predominantly initiated by the AG haplotype in the two forms of MS.

Thus, a comprehensive mathematical analysis of clinical genetic studies made it possible to assess the complexity of the relationship between the ratio of normal and elevated AT dsDNA titres, the prevalence and distribution of AA and AG haplotypes, the severity of neurological deficits (according to the EDSS disability scale), and the nature of the prognosis in sporadic and familial forms of MS. These studies are of theoretical and practical interest and are the basis for further clarification of the pathogenetic mechanisms of the demyelinating process and improvement of diagnosis and prognosis in various forms and types of MS.

Антитіла до нативної двоспіральної ДНК (AT dsDNA) є сімейством антитіл, які реагують з нуклеїновими кислотами і асоційованими з ними білками. Причиною утворення антинуклеарних антитіл є сенсibiлізація до компонентів ядерного матеріалу, що вивільняється з ядер клітин під час апоптозу. Вони є специфічним маркером для діагностики аутоімунних захворювань, насамперед системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ). Їх визначення входить до складу діагностичних критеріїв СЗСТ, передусім системного червоного вовчаку, при якому вони спостерігаються більш ніж у 90 % хворих. При інших аутоімунних захворюваннях, до яких належить РС, підвищення титрів AT dsDNA, які корелюють з активністю процесу, спостерігаються рідше, але не виключають свого діагностичного значення. Отже, моніторингування динаміки титрів AT dsDNA рекомендовано застосовувати, згідно з сучасним протоколом, як додатковий параклінічний метод досліджування [1—4].

Доведено, що сприйнятливність до РС частково пояснюється генетичними факторами, яких на сьогодні

налічується понад 200. Понад 40 років тому було встановлено, що генетична варіація у локусі HLA є одним із самих достовірних факторів ризику розвитку РС. У осіб з основним генетичним варіантом ризику (мутація HLA-DRB1*15:01) спостерігається зростання експресії гена HLA-DRB1, що підвищує ініціацію патологічних процесів імунної регуляції та сприяє виникненню захворювання. Типирування його алеля (G SNPrs 9271366) при виявленні HLA-DR15 має високий рівень чутливості, відрізняється стабільністю і служить надійним специфічним фармакогенетичним маркером (понад 97,0 %). Аналіз поліморфізму HLA у хворих на РС виявив як мінорний хворобливо-асоційований алель G, який в популяції у гетерозиготних пацієнтів спостерігається рідше, ніж мажорний алель A у гомозиготних пацієнтів. Однак, у дослідженнях з асоціативної генетики було доведено, що частота мінорного хворобливо-асоційованого алеля G при мультифакторних захворюваннях, до яких належить РС, є вищою, ніж у здорових людей, а його функція має прокативний

характер. У свою чергу мажорний алель А, який переважно спостерігається у гомозиготних пацієнтів, функціонує як протективний [5—12].

Обстежено 97 хворих (спорадична форма — 55, серед них із РП — 31, ПТП — 24; сімейна форма — 42, серед них із РП — 20 і ПТП — 22) та 22 практично здорових дорослих дітей (від 18 до 36 років) із обтяженою спадковістю до РС.

Застосовували математико-статистичні методи (середні значення, довірчий інтервал, пермутаційний тест, метод ANOVA, кореляційний аналіз (метод Пірсона), стандартні таблиці спряженості) [13; 14].

За допомогою зазначених математико-статистичних методів, які взаємно доповнювали один одного, були вивчені взаємовідносини між нормальними та підвищеними титрами антитіл до двоспіральної (нативної) ДНК (AT dsDNA), поширеністю гаплотипів AA та AG, характером прогнозу та ступенем інваліди-

зації за даними шкали EDSS при різних типах перебігу у хворих із спорадичною та сімейною формами РС і у практично здорових дітей із обтяженою спадковістю до РС.

При двох формах РС у трьох групах хворих (загальна, РП, ПТП) за допомогою стандартного довірчого інтервалу виявлено як нормальні, так і підвищені титри AT dsDNA. При спорадичній формі кількість хворих з підвищеними титрами антитіл до двоспіральної ДНК достовірно переважала у загальній групі та групі хворих з ПТП; при сімейній формі — була великою в усіх групах. Порівняльна оцінка підвищених титрів між хворими з двома формами у зазначених групах не виявила достовірних відмінностей, однак у рамках кожної форми хворі з нормальними титрами антитіл до ДНК достовірно переважали при РП, на відміну від ПТП (табл. 1).

Таблиця 1. Взаємовідносини між рівнем вмісту AT dsDNA і характером прогнозу при різних типах перебігу у хворих на спорадичну та сімейну форми РС

Форма РС	Група хворих	Антитіла до двоспіральної ДНК (AT dsDNA)		Характер прогнозу			EDSS середній бал
		IP > 2,0	IP ≤ 2,0	сприятливий	невизначений	несприятливий	
Спорадична	загальна група (n = 55)	69,1 ± 6,2 ¹⁾	30,9 ± 6,2 ¹⁾	34,6 ± 6,4	41,8 ± 6,6 ⁸⁾	23,6 ± 5,7 ⁸⁾	3,8
	РП (n = 31)	48,4 ± 8,9	51,6 ± 8,9 ⁶⁾	61,3 ± 8,7 ⁹⁾	38,7 ± 8,7 ⁹⁾	—	2,4
	ПТП (n = 24)	95,8 ± 4,1 ²⁾	4,2 ± 4,1 ^{2, 6)}	—	45,8 ± 10,2	54,2 ± 10,2	5,3
Сімейна	загальна група (n = 42)	76,2 ± 6,6 ³⁾	23,8 ± 6,6 ³⁾	16,7 ± 5,7 ^{10, 12)}	40,5 ± 7,6 ¹⁰⁾	42,8 ± 7,7 ¹²⁾	4,3
	РП (n = 20)	60,0 ± 10,9 ⁴⁾	40,0 ± 10,9 ^{4, 7)}	35,0 ± 10,6 ¹¹⁾	65,0 ± 10,6 ¹¹⁾	—	2,8
	ПТП (n = 22)	90,9 ± 6,1 ⁵⁾	9,1 ± 6,1 ^{5, 7)}	—	18,2 ± 8,2 ¹³⁾	81,8 ± 8,2 ¹³⁾	5,9

Примітки: n — кількість хворих, IP — індекс реакції (позитивний результат: IP > 2,0; негативний результат: IP ≤ 2,0); відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між рівнем титрів до AT dsDNA: ¹⁾ — в загальній групі хворих із спорадичною формою; ²⁾ — у хворих із спорадичною формою ПТП; ³⁾ — в загальній групі хворих із сімейною формою; ⁴⁾ — у хворих із сімейною формою РП; ⁵⁾ — у хворих із сімейною формою ПТП; $p < 0,05$ між нормальними рівнями титрів до AT dsDNA: ⁶⁾ — у хворих із спорадичною формою РП і ПТП; ⁷⁾ — у хворих із сімейною формою РП і ПТП; $p < 0,05$; ⁸⁾ — між невизначеним і несприятливим прогнозами при достовірному превалюванні підвищених титрів до AT dsDNA у загальній групі хворих із спорадичною формою; ⁹⁾ — між сприятливим і невизначеним прогнозами при відсутності достовірних значень рівнів титрів до AT dsDNA при спорадичній формі РП; $p < 0,05$ між сприятливим і невизначеним прогнозами при достовірному превалюванні підвищених титрів до AT dsDNA: ¹⁰⁾ — у загальній групі хворих із сімейною формою; ¹¹⁾ — при сімейній формі РП; $p < 0,05$ між несприятливим і невизначеним прогнозами при достовірному превалюванні підвищених титрів до AT dsDNA: ¹²⁾ — у загальній групі хворих із сімейною формою; ¹³⁾ — при сімейній формі

У загальній групі хворих із спорадичною формою РС аналіз взаємовідносин між рівнем титрів AT dsDNA та характером прогнозу за допомогою стандартного довірчого інтервалу показав, що при підвищених титрах достовірно переважав невизначений прогноз над несприятливим. При відсутності достовірних відмінностей між підвищеними і нормальними титрами при РП переважав сприятливий прогноз. При підвищених титрах при ПТП не виявлено достовірних відмінностей між несприятливим та невизначеним характером прогнозу (див. табл. 1).

У загальній групі хворих із сімейною формою при підвищених титрах отримано достовірне переважання невизначеного або несприятливого прогнозу над сприятливим; при РП — невизначеного прогнозу над сприятливим; при ПТП — несприятливого прогнозу над невизначеним (див. табл. 1).

Порівняльну оцінку титрів AT dsDNA між хворими на спорадичну та сімейну форми проводили методом пермутації (випадкової перестановки). Середні значення величини AT dsDNA становили 3,54 для спорадичної та 4,26 для сімейної форм. Перевищення їх вмісту при сімейній формі проти спорадичної становило 0,72, при $p < 0,135$ для всіх симульованих випадків, відповідно до загальної теорії. Отриманий результат (p) слід розцінювати як «потенційну» тенденцію до достовірності, тобто до не випадкового перевищення середнього значення вмісту AT dsDNA, що спостерігається у групі хворих із сімейною формою РС.

З порівняння середніх значень рівнів титрів AT dsDNA між загальною групою хворих із спорадичною формою (3,54) та групою практично здорових дітей (1,74) виявлені значні достовірні відмінності ($p < 0,0012$). Аналогічні результати отримані

між загальною групою хворих із сімейною формою (4,26) та групою здорових дітей (1,74), для яких рівень достовірності ($p < 0,0006$) значно перевищив цей показник у хворих. Отже, при сімейній формі рівень достовірності вмісту антитіл був вищим, як у здорових дітей, так і у хворих із спорадичною формою.

Аналіз взаємовідносин між вмістом AT dsDNA та характером прогнозу при двох формах РС також проведений за допомогою методу ANOVA, який виявив наявність статистично значущих відмінностей у середніх значеннях кількісного показника (тобто AT dsDNA) для трьох варіантів прогнозу, представлених у якісному вираженні.

При спорадичній формі середні значення підвищених титрів для трьох варіантів прогнозу (невизначений, сприятливий, несприятливий) поступалися аналогічним показникам при сімейній формі, особливо у хворих із несприятливим прогнозом. При сприятливому прогнозі середні значення підвищених титрів не мали суттєвих відмінностей при двох формах, але вони значно поступалися значенням при несприятливому прогнозі, тоді як при невизначеному мали проміжне значення. Слід підкреслити, що між рівнями титрів та характером прогнозу при сімейній формі ($p = 0,00037$) простежувались тісніші взаємозв'язки, ніж при спорадичній ($p = 0,00612$) (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльна оцінка середніх значень титрів AT dsDNA у хворих з різним характером прогнозу при двох формах РС за методом ANOVA

Група	Спорадична форма	Сімейна форма
3 невизначеним прогнозом	3,53	4,36
3 сприятливим прогнозом	2,40	2,56
3 несприятливим прогнозом	4,68	6,10

Додатковий аналіз кореляцій між рівнями титрів AT dsDNA та парами трьох варіантів прогнозу також проведений за допомогою методу ANOVA. Високий

Таблиця 4. Взаємовідносини між поширеністю гаплотипів AA, AG і характером прогнозу при різних типах перебігу у хворих на спорадичну та сімейну форми РС

Форма РС	Група хворих	Гаплотип (HLA-DR15), %		Характер прогнозу, %			EDSS, середній бал
		AA	AG	сприятливий	невизначений	несприятливий	
Спорадична	загальна група ($n = 55$)	$38,2 \pm 6,5^{1)}$	$61,8 \pm 6,5^{1)}$	$34,6 \pm 6,4$	$41,8 \pm 6,6^{8)}$	$23,6 \pm 5,7^{8)}$	3,8
	РП ($n = 31$)	$38,8 \pm 8,7$	$32,2 \pm 8,7$	$61,3 \pm 8,7^{6)}$	$38,7 \pm 8,7^{6)}$	—	2,4
	ПТП ($n = 24$)	$37,5 \pm 9,8^{2)}$	$62,5 \pm 9,8^{2)}$	—	$45,8 \pm 10,2$	$54,2 \pm 10,2$	5,3
Сімейна	загальна група ($n = 42$)	$38,1 \pm 7,5^{3)}$	$61,9 \pm 7,5^{3)}$	$16,7 \pm 5,7^{5)}$	$40,5 \pm 7,6^{5)}$	$42,8 \pm 7,7$	4,3
	РП ($n = 20$)	$50,0 \pm 11,2$	$50,0 \pm 11,2$	$35,0 \pm 10,6^{7)}$	$65,0 \pm 10,6^{7)}$	—	2,8
	ПТП ($n = 22$)	$27,3 \pm 9,5^{4)}$	$72,7 \pm 9,5^{4)}$	—	$18,2 \pm 8,2^{9)}$	$81,8 \pm 8,2^{9)}$	5,9

Примітки: n — абсолютна кількість хворих; відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між частотою зустрічаємості гаплотипів AA і AG: ¹⁾ — в загальній групі хворих із спорадичною формою; ²⁾ — в групі хворих із спорадичною формою ПТП; ³⁾ — в загальній групі хворих із сімейною формою; ⁴⁾ — в групі хворих із сімейною формою ПТП; ⁵⁾ — $p < 0,05$ — між сприятливим і невизначеним прогнозами при достовірному превалюванні гаплотипу AG в загальній групі при сімейній формі; $p < 0,05$ — між сприятливим і невизначеним прогнозами при відсутності достовірних значень між частотою зустрічаємості гаплотипів AA і AG: ⁶⁾ — при спорадичній формі РП; ⁷⁾ — при сімейній формі РП; $p < 0,05$ — між несприятливим і невизначеним прогнозами при достовірному превалюванні гаплотипу AG: ⁸⁾ — в загальній групі при спорадичній формі; ⁹⁾ — при сімейній формі ПТП

рівень достовірності при двох формах РС був отриманий між парою сприятливий — несприятливий варіант прогнозу. Разом з тим відмінності між парами прогнозів «невизначений — сприятливий» і «невизначений — несприятливий» при сімейній формі мають більш високий рівень достовірності при порівнянні з хворими із спорадичною формою (табл. 3).

Таблиця 3. Парні кореляції між характером прогнозу та рівнем титрів AT dsDNA при спорадичній та сімейній формах РС

Форма РС	Парні кореляції між характером прогнозу	Рівень титрів AT dsDNA
Спорадична	Невизначений — сприятливий	0,1855
	Невизначений — несприятливий	0,1443
	Сприятливий — несприятливий	0,0042
Сімейна	Невизначений — сприятливий	0,0925
	Невизначений — несприятливий	0,1239
	Сприятливий — несприятливий	0,0002

Кореляційний аналіз зв'язків між вмістом AT dsDNA та ступенем інвалідизації за EDSS проведено за методом Пірсона. Значення коефіцієнта кореляції при спорадичній формі дорівнювало 0,44, при сімейній — 0,45, тобто показники в обох групах виявилися приблизно однаковими.

Вивчення зв'язків між поширеністю мінорного алеля G (гаплотип AG) та мажорного алеля A (гаплотип AA), характером прогнозу та ступенем виразності неврологічного дефіциту (за шкалою EDSS) проводили у хворих із різними типами перебігу при спорадичній та сімейній формах РС.

При аналізі поширеності двох варіантів гаплотипів (AA та AG) для кожної з форм РС за допомогою стандартного довірчого інтервалу отримано достовірне переважання гаплотипу AG у загальних групах та при ПТП для двох форм РС; при РП достовірних відмінностей у частоті зустрічаємості двох гаплотипів як при спорадичній, так і при сімейній формах не виявлено (табл. 4).

При аналізі поширеності гаплотипів для групи практично здорових дітей отримано тенденцію до достовірного превалювання наявності гаплотипу AA у порівнянні з гаплотипом AG (табл. 5).

Таблиця 5. Поширеність гаплотипів AA і AG у практично здорових дітей, народжених від хворих батьків

HLA-DR15, rs9271366	абс.	($M \pm m$), %
Гаплотип AA	13	59,1 \pm 10,5
Гаплотип AG	9	40,9 \pm 10,5

Примітки: M — середнє значення показника; m — середньоквадратичне відхилення показника

З метою уточнення даних, отриманих за допомогою стандартного довірчого інтервалу, додатково вивчено поширеність обох гаплотипів методом пермутації, який використовують для аналізу якісних показників (0 і 1). Проводили аналіз середніх значень поширеності гаплотипів між такими групами:

- хворі із спорадичною та хворі із сімейною формами;
- хворі із спорадичною формою та практично здорові діти;
- хворі із сімейною формою та практично здорові діти.

Проведені дослідження показали, що середні значення частоти зустрічаємості гаплотипів AA і AG між хворими при двох формах виявилися практично ідентичними (0,618 і 0,619 відповідно). Між хворими зі спорадичною формою (0,618) і групою практично здорових дітей (0,410) виявлені статистичні відмінності ($p < 0,073$). Аналогічні результати ($p < 0,064$) отримані між хворими з сімейною формою (0,619) і тією ж групою здорових дітей (0,410). У хворих з двома формами РС, на відміну від групи здорових дітей, переважав гаплотип AG.

Аналіз взаємовідносин між поширеністю гаплотипів AA і AG та характером прогнозу за допомогою стандартного довірчого інтервалу показав достовірне переважання гаплотипу AG при невизначеному прогнозі у загальній групі хворих зі спорадичною формою та несприятливому прогнозі у хворих з сімейною формою ПТП (див. табл. 4).

Взаємовідносини між поширеністю гаплотипів AA і AG та характером прогнозу при спорадичній та сімейній формах РС також були вивчені за допомогою таблиць спряженості за критерієм χ^2 , величина якого починається зі значення 5,99. Результати цього тесту показали відсутність достовірних взаємозв'язків між різними варіантами прогнозу (невизначеного, сприятливого, несприятливого) та частотою зустрічаємості гаплотипів AA і AG: при спорадичній формі — ($\chi^2 = 1,00$, при $p = 0,50$); при сімейній формі — ($\chi^2 = 0,25$ при $p = 0,88$).

Взаємовідносини між поширеністю гаплотипів AA і AG та ступенем інвалідації за шкалою EDSS в загальних групах при спорадичній та сімейній формах РС (середнє значення) дорівнювало 3,8 балів, зокрема для гаплотипів AA та AG — по 3,4 бали; у загальній

групі хворих на сімейну форму — 4,3 бали, зокрема для гаплотипів AA та AG — 3,9 та 3,8 балів відповідно.

У хворих на спорадичну та сімейну форми взаємовідносини між вмістом AT dsDNA та поширеністю гаплотипів AA і AG оцінювали за даними середніх значень, які для гаплотипу AG виявилися більш значущими, ніж для гаплотипу AA. З урахуванням отриманих даних визначали ступінь достовірності шляхом тестування значущості відмінностей середніх значень методом пермутації (10 000 випадкових гаплотипів AA і AG проти значень вмісту AT dsDNA). У хворих на сімейну форму рівень достовірності між вмістом AT dsDNA та поширеністю гаплотипів з переважанням гаплотипу AG був значно вищим ($p < 0,063$), ніж при спорадичній формі ($p < 0,125$) (табл. 6).

Таблиця 6. Взаємовідносини між поширеністю гаплотипів AA, AG і титрами AT dsDNA при спорадичній та сімейній формах РС

Гаплотип	Середні значення титрів AT dsDNA	
	при спорадичній формі	при сімейній формі
AA	3,041	3,317
AG	3,876	4,878

Отже, в результаті проведених досліджень у хворих на РС виявлені як нормальні, так і підвищені титри AT dsDNA, співвідношення між якими не залежали від форми захворювання (спорадичної, сімейної), але були тісно пов'язані з різними типами перебігу з переважанням нормальних титрів при РП та підвищених титрів при ПТП.

Середні значення титрів AT dsDNA, отримані за методом пермутації при різних формах РС, виявили тенденцію до їх зростання у хворих на сімейну форму. Порівняльна оцінка цих показників між хворими із спорадичною та сімейною формами та групою практично здорових дітей виявила істотне достовірне переважання підвищених титрів AT dsDNA у хворих на РС, особливо при сімейній формі, як порівняти з групою практично здорових дітей.

Виявлено складний та диференційований характер взаємовідносин між рівнем нормальних та підвищених титрів AT dsDNA і характером прогнозу (невизначеним, сприятливим, несприятливим), який тісно корелював з формою та типом перебігу РС. Виявлено, що формування сприятливого прогнозу при спорадичній формі РП відбувалося незалежно від співвідношення нормальних та підвищених титрів; невизначений прогноз при підвищених титрах переважав у загальних групах обох форм та при сімейній формі РП; несприятливий прогноз при підвищених титрах достовірно частіше спостерігався при сімейній формі ПТП. Величина середніх значень титрів AT dsDNA залежала від різних варіантів прогнозу: найменше значення цього показника отримано у хворих із сприятливим прогнозом, найбільше — із несприятливим прогнозом, проміжне значення — із невизначеним прогнозом.

Поширеність гаплотипів AA і AG, як і рівень титрів AT dsDNA, не залежали від форми РС, але виявилися

тісно пов'язаними з типом перебігу. Водночас як для спорадичної, так і для сімейної форм РС співвідношення між поширеністю двох гаплотипів показали достовірне переважання гаплотипу AG у загальних групах і при ПТП, тоді як при РП достовірних відмінностей у частоті зустрічальності гаплотипів AA і AG при двох формах не виявлено.

При аналізі поширеності гаплотипів у групі практично здорових дітей отримана тенденція до достовірного переважання наявності гаплотипу AA проти гаплотипу AG.

Аналіз середніх значень поширеності гаплотипів AA і AG у хворих із спорадичною та сімейною формами РС, за даними пермутаційного тесту, показав достовірне переважання гаплотипу AG, тоді як у групі практично здорових дітей спостерігався альтернативний варіант, при якому співвідношення поширеності гаплотипів змінювалося на користь гаплотипу AA.

При вивченні взаємовідносин між поширеністю двох гаплотипів та характером прогнозу за допомогою стандартного довірчого інтервалу і таблицями спряженості отримані прямо протилежні результати. При першому методі виявлено достовірне переважання гаплотипу AG при невизначеному прогнозі у загальній групі хворих із спорадичною формою та несприятливому прогнозі у хворих із сімейною формою ПТП, тоді як при другому методі не виявлено достовірних відмінностей між різними варіантами прогнозу та поширеністю гаплотипів AA та AG у хворих з різними типами перебігу при двох формах РС.

Оцінка ступеня виразності неврологічного дефіциту, за даними шкали інвалідації EDSS, не виявила залежності між рівнем AT dsDNA та поширеністю гаплотипів AA та AG при двох формах РС.

Взаємовідносини між вмістом AT dsDNA та поширеністю гаплотипів AA та AG при двох формах РС оцінювали за даними середніх значень. Отримані дані свідчать про те, що при спорадичній і, особливо, при сімейній формах більш активне продукування антитіл до ДНК, яких у нормі не повинно бути, переважно ініціювалось гаплотипом AG.

Проведений поглиблений аналіз кореляцій між генетичними показниками (рівень титрів AT dsDNA та поширеність гаплотипів AA та AG) та клінічними проявами при спорадичній та сімейній формах РС буде сприяти вдосконаленню методів діагностики, прогнозування та лікування цього захворювання.

(Далі буде)

Список літератури

1. Антитела к ДНК в крови больных рассеянным склерозом / В. Н. Бунева, Н. В. Гармашова, Б. М. Доронин [и др.] // Российский иммунологический журнал. 2007. № 2—4. С. 238—311. URL: <https://naukarus.com/j/rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/29>.
2. Vazgiourakis V. M., Zervou M. I. A common SNP in the CD40 region is associated with systemic lupus erythematosus and correlates with altered CD40 expression: implications for the pathogenesis // *Ann Rheum Dis*. 2011. Dec. № 70(12). P. 2184—2190.

3. Мельников В. Л., Митрофанова Н. Н., Мельников Л. В. Аутоиммунные заболевания : учеб. пособие. Пенза : Изд-во ПГУ, 2015. 68 с. (С. 32—39).

4. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis / Kular, L., Liu, Y., Ruhrmann, S. [et al.] / *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, 2397. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04732-5>.

5. Three allele combinations associated with multiple sclerosis / O. O. Favorova, A. V. Favorov, Andreewski T. V. [et al.] // *BMC Medical Genetics*. 2006. Vol. 7. P. 63. DOI: 10.1186/1471-2350-7-63.

6. McElroy J. P., Oksenberg J. P. Multiple sclerosis genetics // *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008. No. 318. P. 45—72. DOI: 10.1007/978-3-540-73677-6_3.

7. Влияние генетических факторов на фенотипическую экспрессию рассеянного склероза / Д. С. Коробко, Н. А. Малкова, Булатова Е. В. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 2. С. 10—16.

8. Современные представления о природе генетических факторов в развитии рассеянного склероза / [А. А. Хамидулла, Г. Б. Кабдрахманова, А. П. Утекалиева, М. Б. Алиева] // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2018. № 57 (1). С. 37—41.

9. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям / М. Ю. Захарова, Т. А. Белянина, А. В. Соколов [и др.] // *Acta Naturae*. 2019. Т. 11. № 4 (43). С. 4—19. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-4-12.

10. Характер прогноза в зависимости от уровня цитокинов и распространенности гаплотипов AA и AG у больных со спорадической и семейной формами рассеянного склероза / [Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Т. И. Коляда, Т. Н. Гогуляева] // Український вісник психоневрології. 2020. Т. 28, вип. 2 (103). С. 11—15. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is2-2020-2>.

11. Atramentova, L., & Ehyakonandeh, H. Molecular genetic data in terms of associative and population genetics // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія». 2021. № 36. С. 35—40. DOI: <https://doi.org/10.26565/2075-5457-2021-36-4>.

12. Balcerac A., Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review // *Review Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jun. No. 178 (6). P. 512—520. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.11.009.

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

14. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. М. : Физматлит, 2006. 816 с.

References

1. Buneva V. N., Garmashova N. V., Doronin B. M. i dr. Antitela k DNK v krovi bolnykh rasseyannym sklerozom. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2007. No. 2—4. S. 238—311. URL: <https://naukarus.com/j/rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/29>. (In Russian).
2. Vazgiourakis V. M., Zervou M. I. A common SNP in the CD40 region is associated with systemic lupus erythematosus and correlates with altered CD40 expression: implications for the pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2011. Dec. No. 70 (12). P. 2184—2190.
3. Melnikov V. L., Mitrofanova N. N., Melnikov L. V. *Autoimunnyye zabolovaniya* : ucheb. posobiye. Penza : Izd-vo PGU, 2015. 68 s. (S. 32—39). (In Russian).
4. Kular, L., Liu, Y., Ruhrmann, S. et al. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. *Nat Commun* 9, 2397 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04732-5>.
5. Favorova OO, Favorov AV, Boiko AN, Andreewski TV, Sudomoina MA, Alekseenkov AD, Kulakova OG, Gusev EI, Parmigiani G, Ochs MF. Three allele combinations associated with multiple

sclerosis. *BMC Med Genet.* 2006 Jul 26;7:63. doi: 10.1186/1471-2350-7-63. PMID: 16872485; PMCID: PMC1557481.

6. 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.

7. Korobko D. S., Malkova N. A., Bulatova E. V., Babenko L. A., Sazonov D. V., Sokolova E. A., Filipenko M. L. Vliyaniye geneti-cheskikh faktorov na fenotipicheskuyu ekspressiyu rasseyan-nogo skleroza. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakova].* 2013. 113, 2: 10—16. (In Russian).

8. Khamidulla A. A., Kabdrakhmanova G. B., Utepkaliyeva A. P., Aliyeva M. B. Sovremennyye predstavleniya o prirode geneti-cheskikh faktorov v razvitiі rasseyannogo skleroza. *Meditsinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana [Medical Journal of Western Kazakhstan].* 2018. 57(1): 37—41. (In Russian).

9. Zakharova M. YU., Belyanina T. A., Sokolov A. V., Kiselev I. S., Mamedov A. E. Vklad genov glavnogo kompleksa gistosov-mestimosti klassa II v predraspolozhennost k autoimmunnym zabolevaniyam. *Acta Naturae.* 2019. 11. 4 (43): 4—19. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-4-12. (In Russian).

10. Voloshina N. P., Negreba T. V., Kolyada T. I., Pogulyayeva T. N., Kharakter prognoza v zavisimosti ot urovnya tsitokinov i raspros-

tranennosti gaplotipov AA i AG u bolnykh so sporadicheskoy i semeynoy formami rasseyannogo skleroza [Nature of the fore-cast depending on the level of cytokines and the prevalence of AA and AG haplotypes in patients with sporadic and family forms of multiple sclerosis]. *Український вісник психоневрології [Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii].* 2020. 28, 2 (103): 11—15. DOI: https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is2-2020-2. (In Russian).

11. Atramentova, L., & Ehyakonandeh, H. (2021). Molecular genetic data in terms of associative and population genetics. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Biology"*, 36, 35-40. https://doi.org/10.26565/2075-5457-2021-36-4.

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

13. Zaytsev V. M., Lifyandskiy V. G., Marinkin V. I. *Prikladnaya meditsinskaya statistika [Applied medical statistics].* SPb. : Foliant, 2003. 428 s. (In Russian).

14. Kobzar A. I. *Prikladnaya matematicheskaya statistika [Applied mathematical statistics].* M. : Fizmatlit, 2006. 816 s. (In Russian).

Надійшла до редакції 24.10.2023

Відомості про авторів:

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

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

КІРЖНЕР Валерій Михайлович, професор, співробітник лабораторії обчислювальної біології та біоінформатики відді-лу еволюції і навколишнього середовища біологічного факуль-тету природничих наук Інституту еволюції Хайфського універ-ситету, м. Хайфа, Ізраїль; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, виконуючий обов'язки завідувача 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, старший науковий співробітник; провідний науковий співро-бітник відділу*; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор ме-дичних наук, професор кафедри неврології, психіатрії, нарко-логії та медичної психології медичного факультету Харківсько-го національного університету імені В. Н. Каразіна; старший науковий співробітник; провідний науковий співробітник від-ділу 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, виконуючий обов'язки молодшого наукового співробітника відділу*; e-mail: damirkut@gmail.com

ГАПОНОВ Петро Костянтинович, доктор філософії (ме-дицина); співробітник кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківської медичної ака-демії післядипломної освіти, м. Харків, Україна, https://orcid.org/0000-0003-0631-5874; e-mail: gaponov.petya@gmail.com

* — відділ аутоімунних і дегенеративних захворювань нер-вової системи. Центр розсіяного склерозу Державної устано-ви «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: proaprill@ukr.net

KIRZHNER Valery M., Professor; 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

POHULIAIEVA Tetiana, MD, 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, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Associate Professor; Leading Researcher of the De-partment 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, Acting Junior Researcher of the Department** e-mail: damirkut@gmail.com

GAPONOV Petro, MD, PhD; 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 Disea-ses 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