

А.А. Сёмкина¹, Д.З. Османова², В.М. Алифирова¹, М.А. Титова¹,
Е.С. Королёва¹, С.А. Иванова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Российская Федерация

Ассоциация полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (*BDNF* rs6265) и гена переносчика глутамата второго типа (*SLC1A2* rs4354668) с течением рассеянного склероза у пациентов, проживающих в Томской области

Обоснование. Рассеянный склероз — аутоиммунное заболевание нервной системы, поражающее людей трудоспособного возраста и приводящее в конечном итоге к инвалидизации. В последние годы наблюдается рост числа больных, связанный как с истинным увеличением заболеваемости, так и с качеством диагностики. **Цель исследования** — оценка ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *BDNF* rs6265 и *SLC1A2* rs4354668 с риском возникновения, клиническими проявлениями и течением рассеянного склероза. **Методы.** В исследование было включено 302 пациента с рассеянным склерозом, 268 здоровых добровольцев составили группу контроля. Пациенты находились на лечении в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета. Определение аллельных вариантов генов *SLC1A2* (rs4354668) и *BDNF* (rs6265) проводили методом полимеразной цепной реакции. Амплификацию и анализ результатов осуществляли с помощью приборов *StepOnePlus* и *Quant Studio 5* (Applied Biosystems, США). **Результаты.** При сравнении частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *BDNF* и *SLC1A2* между группами пациентов с рассеянным склерозом и группой контроля статистически значимых различий не выявлено. Сравнение частоты генотипов и аллелей пациентов в зависимости от пола, возраста начала заболевания также статистически значимых различий не выявило. При исследовании связи полиморфного варианта гена *BDNF* (rs6265) с клиническими проявлениями болезни найдена ассоциация генотипа *CC* с глазодвигательными и тригеминальными расстройствами в дебюте заболевания ($F=7$; $p=0,017$). При исследовании полиморфного варианта rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLC1A2* выявлена ассоциация аллеля *G* с более ранним (в течение 5 лет от момента дебюта) переходом заболевания в стадию вторичного прогрессирования, несмотря на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 1,58; 95% CI 1,09–2,29). Гомозиготный генотип *TT* ($\chi^2=6,393$; $p=0,041$; OR 0,50; 95% CI 0,28–0,88) и аллель *T* ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 0,63; 95% CI 0,44–0,92) полиморфизма rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLC1A2* статистически значимо чаще встречаются в группе пациентов с поздним переходом (через 15 и более лет от момента дебюта) во вторично-прогрессирующее течение. **Заключение.** В нашем исследовании выявлена связь изучаемых полиморфных вариантов генов с клиническими признаками в дебюте заболевания и с особенностью течения заболевания у пациентов, проживающих на территории Томской области.

Ключевые слова: рассеянный склероз, полиморфные варианты, мозговой нейротрофический фактор, переносчик глутамата второго типа.
(Для цитирования: Сёмкина А.А., Османова Д.З., Алифирова В.М., Титова М.А., Королёва Е.С., Иванова С.А. Ассоциация полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (*BDNF* rs6265) и гена переносчика глутамата второго типа (*SLC1A2* rs4354668) с течением рассеянного склероза у пациентов, проживающих в Томской области. *Вестник РАМН.* 2019;74(1):14–19. doi: 10.15690/vramn1069)

Обоснование

Рассеянный склероз — хроническое заболевание центральной нервной системы, имеет полигенную природу, характеризуется аутоиммунным воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией и неуклонно приводит к инвалидизации пациентов [1]. В настоящее время, по литературным данным, на основе анализа полногеномных исследований (Genome-wide association studies, GWAS) идентифицировано более 100 полиморфизмов генов, ассоциированных с рассеянным склерозом [2]. Интенсивно исследуется роль факторов, имеющих отношение к патогенезу заболевания и влияющих как на нейровоспаление, так и на ремиелинизацию [1, 3–5]. Эксайтотоксичность является важным звеном патогенеза

при рассеянном склерозе. Эксайтотоксичность (от англ. to excite — возбудить, активировать) — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA (N-methyl-D-aspartate) и AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) рецепторы. При этом излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует ряд ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз — кальпаинов), разрушающих цитозольные структуры, и приводит к запуску апоптоза клетки. Установлено, что при развитии заболевания глутамат секретируется в повышенных количествах активированными макрофагами и микроглией и поддерживает не только аутоиммунные повреждения, но и влияет на развитие процессов нейродегенерации [6]. Показано, что

уровень глутамата в периферической крови статистически выше у больных рассеянным склерозом по сравнению с группой контроля [7]. Концентрация глутамата изменяется в зависимости от типа течения, стадии, длительности заболевания. При обострении заболевания концентрация глутамата значительно повышается по сравнению с периодом ремиссии [8].

Важную роль в функционировании глутаматергической системы играют растворимые переносчики глутамата, в особенности глутаматный транспортер второго типа, основной функцией которого является выведение глутамата из синаптической щели и тем самым снижение нейротоксического действия [9]. Ген *SLC1A2* расположен на коротком плече хромосомы 11. В исследовании M. Ohgoh и соавт. на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита выявлено, что активация АМПА-рецептора предшествует измененной экспрессии переносчиков глутамата, и дисрегуляция концентрации внеклеточного глутамата может сыграть решающую роль в патологических изменениях и дисфункции нейронов [10].

В последнее время научный интерес вызывает определение факторов, которые способствуют функциональной пластичности мозга. В процессах же ремиелинизации, протекающих параллельно с демиелинизацией, большая роль отводится нейротрофическим факторам. Особое внимание уделяется мозговому нейротрофическому фактору (brain derived neurotrophic factor, BDNF). Выявлено, что полиморфизм в гене *BDNF* человека, приводящий к однонуклеотидной замене валина (Val) на метионин (Met) на кодоне 66 (Val66Met), играет важную роль

в нейропластичности и связан с уменьшением количества BDNF, секретируемого нейронами [11]. В исследованиях было выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм Val66Met связан с предрасположенностью к психическим и неврологическим заболеваниям, таким как биполярное расстройство [12], депрессивные расстройства [13] и болезнь Паркинсона [14]. В исследовании M. Liguori и соавт. показано, что пациенты, несущие Met-аллель *BDNF*, более склонны к риску развития глобальной атрофии головного мозга, чем при гомозиготном Val/Val в группе с ремиттирующим рассеянным склерозом [15]. В настоящее время данные о связи полиморфизмов генов *SLC1A2* и *BDNF* с течением и клиническими проявлениями рассеянного склероза немногочисленны и противоречивы. Несмотря на то, что окружающая среда оказывает огромное влияние как на риск возникновения заболевания, так и на особенности его клинического течения, прояснение роли данных полиморфизмов может открыть новые перспективы в отношении прогнозирования течения заболевания и определения тактики ведения пациентов.

Цель исследования — оценка ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов *BDNF* rs6265 и *SLC1A2* rs4354668 с частотой возникновения, клиническими проявлениями и течением рассеянного склероза.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное обсервационное одноцентровое исследование.

15

A.A. Semkina¹, D.Z. Osmanova², V.M. Alifirova¹, M.A. Titova¹, E.S. Koroleva¹, S.A. Ivanova²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Association of Polymorphic Variants of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (*Bdnf* Rs6265) and Glutamate Transporter Gene of the Second Type (*Slc1a2* Rs4354668) with the Course of Multiple Sclerosis in Patients Living in Tomsk Region

Background: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system that affects people of working age and ultimately leads to disability. This disease is of polygenic origin. The role of factors related to the pathogenesis of the disease and affecting both neuroinflammation and remyelination is studied. **Aims:** Our goal was to investigate the association of single nucleotide polymorphisms *BDNF* rs6265 and *SLC1A2* rs4354668 with the risk of occurrence, clinical manifestations and the course of MS. **Materials and methods:** The study included 302 patients with MS, 268 healthy volunteers were enrolled in a control group. The obtained blood was used for DNA extraction by standard phenol-chloroform method. The identification of allelic variants of genes *SLC1A2* (rs4354668) and *BDNF* (rs6265) was performed by polymerase chain reaction. **Results:** When comparing the frequencies of genotypes and alleles of polymorphic variants of *BDNF* and *SLC1A2* genes between the groups of MS patients and the control group, no statistically significant differences were revealed. Comparison of genotype and allele frequencies of patients depending on sex, age of onset of the disease also did not reveal statistically significant differences. The study of the association of polymorphic variant of the gene *BDNF* (rs6265) with clinical manifestations of the disease revealed the association of genotype CC with oculomotor and trigeminal disorders at the onset of the disease ($F=7$, $p=0.017$). The study of the polymorphic variant rs4354668 of the glutamate transporter gene *SLC1A2* revealed the association of allele G with an earlier (within 5 years from the moment of debut) transition of the disease to the stage of secondary progression, despite the therapy with DMT ($\chi^2=5.940$; $p=0.010$; OR 1.58; 95% CI 1.09–2.29). Homozygous genotype of TT ($\chi^2=6.393$; $p=0.041$; OR 0.50; 95% CI 0.28–0.88) and allele T ($\chi^2=5.940$; $p=0.010$; OR 0.63; 95% CI 0.44–0.92) of the polymorphism rs4354668 of the glutamate transporter gene *SLC1A2* are significantly more common in the group of patients with late transition (15 years or more from the moment of debut) to the secondary progressive course. **Conclusions:** In our study we revealed the relationship of the studied polymorphic variants of genes with clinical signs at the onset of the disease and with the clinical manifestations of MS in patients living in the Tomsk region.

Key words: multiple sclerosis, gene polymorphism, *BDNF*, *SLC1A2*.

(For citation: Semkina AA, Osmanova DZ, Alifirova VM, Titova MA, Koroleva ES, Ivanova SA. Association of Polymorphic Variants of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (*Bdnf* Rs6265) and Glutamate Transporter Gene of the Second Type (*Slc1a2* Rs4354668) with the Course of Multiple Sclerosis in Patients Living in Tomsk Region. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):14–19. doi: 10.15690/vramn1069)

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст участников старше 21 года;
- установленный диагноз рассеянного склероза согласно критериям McDonald (2010);
- отсутствие других неврологических, психических, а также заболеваний, которые могут потребовать стационарного лечения в профильном стационаре и привести к невозможности выполнения протокола исследования;
- наличие добровольного письменного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой сопутствующей патологии, требующей медикаментозной коррекции;
- наличие психических заболеваний;
- отказ от участия в исследовании.

Условия проведения

Пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном или амбулаторном лечении в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета.

Определение аллельных вариантов генов *SLC1A2* (rs4354668) и *BDNF* (rs6265) проводили на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Продолжительность исследования

С декабря 2016 по февраль 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Для каждого участника исследования были проведены сбор анамнеза жизни, оценка соматического и неврологического статуса. Венозную кровь брали однократно из вены в период с 8.00 до 9.00 натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). Полученную кровь использовали для выделения ДНК фенол-хлороформным методом.

Исходы исследования

В ходе исследования оценивали связь между полиморфными вариантами генов мозгового нейротрофического фактора и гена переносчика глутамата второго типа с полом, возрастом начала заболевания, клиническими проявлениями и течением рассеянного склероза.

Анализ в подгруппах

Ассоциации полиморфных вариантов генов мозгового нейротрофического фактора и гена переносчика глутамата второго типа выявляли между группами контроля и пациентов с рассеянным склерозом, а также между группами с различными типами течения рассеянного склероза.

Методы регистрации исходов

Для оценки степени инвалидизации использовали рейтинговую систему EDSS (expanded disability status scale — расширенная шкала инвалидизации). Скорость прогрессирования рассеянного склероза рассчитывали по отношению EDSS на момент исследования к длительности болезни в годах (балл/год):

- медленная — $\leq 0,25$;
- средняя — $0,25-0,75$;
- высокая — $> 0,75$.

Определение аллельных вариантов генов *SLC1A2* (rs4354668) и *BDNF* (rs6265) проводили методом поли-

меразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США). Амплификацию и анализ результатов осуществляли с помощью приборов StepOnePlus и Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России 28 ноября 2016 г.; регистрационный № 5036.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 22.0, IBM. Выборки проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий определяли по *t*-критерию Стьюдента при нормальном распределении для независимых выборок с вычислением среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Распределение частоты генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частоты генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости (p) $< 0,05$. Оценку риска проводили с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом (confidence interval, CI).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 302 пациента с рассеянным склерозом, из них с ремиттирующим типом течения — 219, с вторично-прогрессирующим типом течения — 83; мужчин — 117, женщин — 185; диагноз рассеянного склероза был установлен в соответствии с критериями МакДональда (McDonald, 2010). Группу контроля составили 268 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, состояли из этнически русских жителей Томска и Томской области. Средний возраст пациентов составил $40,7 \pm 11,9$ года (возрастной диапазон — от 21 до 78 лет). Средний возраст начала заболевания — $27,9 \pm 10,1$ года, средняя длительность заболевания — $12,9 \pm 9,8$ года, средний балл по шкале EDSS — $3,5 \pm 1,7$.

Основные результаты исследования

Анализ полиморфных вариантов генов *BDNF* (rs6265) и *SLC1A2* (rs4354668) показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изучаемых генов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

При сравнении частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов *BDNF* и *SLC1A2* между группами пациентов с рассеянным склерозом и группой контроля статистически значимых различий выявлено не было. Сравнение частоты генотипов и аллелей пациентов в зависимости от пола, возраста начала заболевания также статистически значимых различий не показало.

При исследовании связи полиморфного варианта гена *BDNF* (rs6265) с клиническими проявлениями рассе-

Таблица 1. Распределение начала дебюта рассеянного склероза в зависимости от генотипа полиморфизма *BDNF* rs6265

Генотип	Дебют с глазодвигательных и тригеминальных расстройств	Другие виды дебюта	Всего, абс. (%)
Heterozygous CT	1 (6,3)	65 (23,0)	66 (22,1)
Homozygous CC	13 (81,3)	212 (75,2)	225 (75,5)
Homozygous TT	2 (12,5)	5 (1,8)	7 (2,3%)
Всего	16 (100,0)	282 (100,0)	298 (100,0)

янного склероза в 298 случаях из 302 (99,7%) выявлена ассоциация генотипа CC с глазодвигательными и тригеминальными расстройствами в дебюте заболевания ($F=7$, $p=0,017$) (табл. 1). При исследовании полиморфного варианта rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLCIA2* выявлена связь аллеля G с более ранним (в течение 5 лет от момента дебюта) переходом заболевания в стадию вторичного прогрессирования, несмотря на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 1,58; 95% CI 1,09–2,29). Гомозиготный генотип TT ($\chi^2=6,393$; $p=0,041$; OR 0,50; 95% CI 0,28–0,88) и аллель T ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 0,63; 95% CI 0,44–0,92) полиморфизма rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLCIA2* статистически значимо чаще встречаются в группе пациентов с поздним переходом (через 15 и более лет от момента дебюта) во вторично-прогрессирующее течение (табл. 2).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании выявлены связь генотипа CC полиморфного варианта *BDNF* rs6265 с глазодвигательными и тригеминальными расстройствами в дебюте заболевания; влияние аллеля G полиморфизма *SLCIA2* rs4354668 на раннее прогрессирование заболевания и генотипа TT и аллеля T полиморфизма *SLCIA2* rs4354668 — на более доброкачественное течение рассеянного склероза с поздним переходом во вторично-прогрессирующее течение.

Обсуждение основного результата исследования

Данные исследований полиморфных вариантов генов *BDNF* (rs6265) и *SLCIA2* (rs4354668) у больных рассеянным склерозом немногочисленны и противоречивы. Исследования полиморфизмов гена *BDNF*, проведенные I. Мего и соавт. в популяции больных рассеянным склерозом в Норвегии [16] и У. Влансо и соавт. на испанской популяции больных [17], не выявили ассоциаций

с риском развития заболевания, полом, возрастом начала болезни, течением и тяжестью рассеянного склероза, когнитивными нарушениями. Однако в исследовании D. Mirowska-Guzel и соавт. показан повышенный риск развития заболевания у носителей генотипа CT (OR 7,76; $p<0,001$) в польской популяции [18]. Вероятно, результаты данных исследований можно объяснить этническими различиями и средовыми факторами [19].

Ограничения исследования

Ограничениями данной работы является относительно небольшой для генетических исследований объем выборки пациентов. Кроме того, представленное исследование не являлось проспективным, что могло бы повысить доказательность ассоциации генетических полиморфизмов с клиническими характеристиками и течением рассеянного склероза.

Заключение

Наши результаты предоставили новые данные относительно ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора и гена переносчика глутамата второго типа как с клиническими проявлениями рассеянного склероза, так и со скоростью его прогрессирования у пациентов, проживающих в Томске и Томской области. Необходимы дальнейшие исследования для выявления роли вышеуказанных полиморфизмов в патогенезе и течении заболевания, а также для применения обнаруженных генетических ассоциаций в разработке новых медицинских технологий в области прогноза риска развития заболевания и персонализированной терапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Таблица 2. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфизма *SLCIA2* rs4354668 пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от перехода заболевания во вторично-прогрессирующее течение

SNP	Генотипы/аллели	Пациенты с поздним переходом, %	Пациенты с ранним переходом, %	OR (95% CI)	χ^2	p
<i>SLCIA2</i> rs4354668	GG	27 (12,4)	15 (19,2)	1,68 (0,84–3,35)	6,393	0,041
	GT	101 (46,5)	43 (55,1)	1,41 (0,84–2,37)		
	TT	89 (41,0)	20 (25,6)	0,50 (0,28–0,88)		
	G	77 (35,7)	37 (46,8)	1,58 (1,09–2,29)	5,940	0,010
	T	140 (64,3)	41 (53,2)	0,63 (0,44–0,92)		

Участие авторов: А.А. Сёмкина — набор материала и проведение исследования, написание статьи; Д.З. Османова — проведение исследования, статистический анализ результатов исследования, редактирование статьи; В.М. Алифирова — разработка дизайна исследования, организация исследования, редактирование статьи; М.А. Титова — набор материала и проведение исследова-

ния, редактирование статьи; Е.С. Королёва — статистический анализ результатов исследования, редактирование статьи; С.А. Иванова — участие в написании статьи, редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 5-е изд. — М.: МЕДпресс-информ; 2016. — 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachei*. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 272 p. (In Russ).]
2. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700–709. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9.
3. Petereit HF, Lindemann H, Schoppe S. Effect of immunomodulatory drugs on in vitro production of brain-derived neurotrophic factor. *Mult Scler*. 2003;9(1):16–20. doi: 10.1191/1352458503ms869oa.
4. Sarchielli P, Greco L, Stipa A, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2002;132(1–2):180–188. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00319-3.
5. Caggiula M, Batocchi AP, Frisullo G, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Scand J Immunol*. 2005;62(2):176–182. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01649.x.
6. Levite M. Glutamate, T cells and multiple sclerosis. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(7):775–798. doi: 10.1007/s00702-016-1661-z.
7. Рязанцева А.А., Алифирова В.М., Иванова С.А., и др. Глутаматная эксайтотоксичность при рассеянном склерозе // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2013. — Т.7. — №2 — С. 16–19. [Ryazantseva AA, Alifirova VM, Ivanova SA, et al. Glutamatnaya eksaitotoksichnost' pri rasseyanom skleroze. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2013;7(2):16–19. (In Russ).]
8. Алифирова В.М., Рязанцева А.А., Иванова С.А., и др. Глутаматная эксайтотоксичность и клинические характеристики рассеянного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т.115. — №8–2 — С. 45–46 [Alifirova VM, Ryazantseva AA, Ivanova SA, et al. Glutamatnaya eksaitotoksichnost' i klinicheskie kharakteristiki rasseyannogo skleroza. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(8–2):45–46. (In Russ).]
9. Pampliega O, Domercq M, Villoslada P, et al. Association of an EAAT2 polymorphism with higher glutamate concentration in relapsing multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2008;195(1–2):194–198. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.01.011.
10. Ohgoh M, Hanada T, Smith T, et al. Altered expression of glutamate transporters in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2002;125(1–2):170–178. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00029-2.
11. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257–269. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
12. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*. 2002;71(3):651–655. doi: 10.1086/342288.
13. Шмиголь М.В., Левчук Л.А., Лебедева Е.В., и др. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — №5–2 — С. 388–392. [Shmigol MV, Levchuk LA, Lebedeva EV, et al. Study of polymorphism gene brain-derived neurotrophic factor in patients with depressive disorders and cardiovascular diseases. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;(5–2):388–392. (In Russ).]
14. Momose Y, Murata M, Kobayashi K, et al. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol*. 2002;51(1):133–136. doi: 10.1002/ana.10079.
15. Liguori M, Fera F, Gioia MC, et al. Investigating the role of brain-derived neurotrophic factor in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Genes Brain Behav*. 2007;6(2):177–183. doi: 10.1111/j.1601-183x.2006.00245.x.
16. Mero IL, Smestad C, Lie BA, et al. Polymorphisms of the BDNF gene show neither association with multiple sclerosis susceptibility nor clinical course. *J Neuroimmunol*. 2012;244(1–2):107–110. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.01.011.
17. Blanco Y, Gómez-Choco M, Arostegui JL, et al. No association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2006;396(3):217–219. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.032.
18. Mirowska-Guzel D, Mach A, Gromadzka G, et al. BDNF A196G and C270T gene polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis in the polish population. Gender differences. *J Neuroimmunol*. 2008;193(1–2):170–172. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.10.013.
19. Shen T, You Y, Joseph C, et al. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis*. 2018;9(3):523–536. doi: 10.14336/ad.2017.0717.

18

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сёмкина Анастасия Александровна [Semkina Anastasiia A.], аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, врач-невролог неврологической клиники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 901-101 доб. 1730, **e-mail:** semaa2105@gmail.com, **SPIN-код:** 8990-1390, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5117-2337>

Османова Диана Закировна [Osmanova Diana Z.], аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук **SPIN-код:** 4118-1155, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5546-7316>

Алифирова Валентина Михайловна [Alifirova Valentina M.], д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **SPIN-код:** 3824-1016, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Титова Марина Андреевна [Titova Marina A.], к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **SPIN-код:** 8509-7507, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0080-3765>

Королёва Екатерина Сергеевна [Koroleva Ekaterina S.], к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **SPIN-код:** 6009-8113, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>

Иванова Светлана Александровна [Ivanova Svetlana A.], д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья, руководитель лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; **SPIN-код:** 5776-1365, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>