

Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 у больных рассеянным склерозом в Сибирском регионе

Орлова Ю.Ю.¹, Алифирова В.М.¹, Чердынцева Н.В.², Гервас П.А.²

Polymorphism of chemokine receptor gene CCR5 in multiple sclerosis patients and in healthy subjects in the Siberian region

Orlova Yu.Yu., Alifirova V.M., Cherdyntseva N.V., Gervas P.A.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

© Орлова Ю.Ю., Алифирова В.М., Чердынцева Н.В., Гервас П.А.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы, в развитии которого ведущее значение имеют Тх1 типа. Хемокины и их рецепторы участвуют в развитии РС вследствие привлечения иммунных клеток в центральную нервную систему. Мутация CCR5 delta32 уменьшает функциональную активность соответствующего рецептора на клеточной поверхности и тем самым может редуцировать миграцию лейкоцитов в очаги поражения.

С целью изучения роли мутации при РС сравнилась частота генотипа CCR5 в периферических мононуклеарах 102 больных РС и 136 здоровых лиц. Полученные результаты позволяют заключить, что полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5delta32 не является ведущим фактором в восприимчивости к рассеянному склерозу в изученной популяции.

Ключевые слова: рассеянный склероз; хемокиновый рецептор; полиморфизм.

Multiple sclerosis is chronic inflammatory disease of the central nervous system in the development of which chemokines of the type Th1 play the leading role. Chemokines and their receptors participate in the development of multiple sclerosis as a result of drawing immune cells into central nervous system. Mutation of CCR5 delta32 decreases functional activity of the appropriate receptor on cellular surface and thus can reduce migration of leucocytes into foci of injury. Aimed at studying the role of mutation in multiple sclerosis, we compared frequency of gene type CCR5 in peripheral mononuclears of 102 multiple sclerosis patients and in 136 healthy subjects. The results obtained allow to conclude that polymorphism of chemokine receptor gene CCR5delta32 is not a leading factor in the susceptibility to multiple sclerosis in the studied population.

Key words: multiple sclerosis, chemokine receptor, polymorphism.

УДК 616.832-004.2:576.8.095.52(571.1)

Введение

Рассеянный склероз (РС) — мультифакториальное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся демиелинизацией и прогрессирующей неврологической дисфункцией. В его основе лежит, по мнению многих исследователей, генетическая предрасположенность в сочетании с влиянием различных внешних факторов, таких как географические, диетические и инфекционные [1, 2]. В ходе проведенного полного геномного скрининга были отмечены несколько регионов, возможно, связанных с восприимчивостью к РС, что подтверждает концепцию полигенности этого заболевания [8, 9, 11]. При этом выявлен целый ряд потенциальных генов-кандидатов

восприимчивости к РС, одним из которых является ген хемокинового рецептора CCR5.

Интерес именно к этому гену не случаен, поскольку кодируемый им рецептор CCR5 ассоциирован с Th-1-иммунным ответом при многих аутоиммунных заболеваниях, включая РС [30, 33]. В частности, Т-хелперы 1-го типа, которым отводится ключевая роль в патогенезе РС, экспрессируют преимущественно CCR5 и CXCR3. Профиль хемокиновых рецепторов Т-хелперов 2-го типа отличается и включает CCR2, CCR3, CCR4 и CCR8 [14, 15]. Изменение экспрессии хемокинов и хемокиновых рецепторов было выявлено как в очагах демиелинизации у больных людей, так и в экспериментальных моделях демиелинизирующего процесса ЦНС, что указывает на вовлече-

ние взаимодействий хемокин — хемокиновый рецептор в патогенез рассеянного склероза [13, 22, 31]. Кроме того, хемокиновые рецепторы играют роль при проникновении микроорганизмов в клетку-мишень и участвуют в вирусиндуцированной продукции цитокинов Т-хелперов 1-го типа, которые являются потенциальными медиаторами иммунного воспаления в ЦНС. С учетом этого Н. Brühl и соавт. предположили, что целенаправленное удаление клеток, экспрессирующих CCR5, с помощью биспецифических антител или хемокиновых токсинов может иметь положительное терапевтическое значение при различных хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания почек, включая реакцию отторжения трансплантатов, воспалительные заболевания кишечника, СПИД, а также рассеянный склероз [16].

Существуют различные полиморфизмы генов хемокинов и хемокиновых рецепторов, которые могут модифицировать функции белковых продуктов. Известен, например, полиморфизм гена CCL3 (MIP1- α , macrophage inflammatory protein), одного из лигандов CCR5, который приводит к усилению его эффекта. Ген, кодирующий белок CCR5, картирован на коротком плече хромосомы 3 (3p21). Известен полиморфизм гена CCR5, связанный с мутацией в результате делеции 32 пар нуклеотидов (п.н.) в кодирующей области гена, приводящей к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного и функционально неактивного варианта рецептора. При этом у гетерозигот экспрессия CCR5 снижена, а у гомозигот наблюдается функциональный блок этого рецептора из-за изменения его структуры вследствие мутации [36]. Это может привести к меньшей подверженности носителей мутации к различным аутоиммунным заболеваниям, связанным с Th-1-иммунным ответом, что показано, в частности, на примере ревматоидного артрита [10].

Делеционный аллель довольно часто встречается среди белого населения, причем гомозиготы составляют около 1%, а гетерозиготами являются в среднем 10—15% [19, 23].

Учитывая важную роль хемокинов и их рецепторов в развитии воспаления в ЦНС, а также в поляризации иммунного ответа при этом заболевании, которая обсуждалась выше, можно полагать, что полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5, в

частности мутация CCR5del32, может иметь значение в восприимчивости к РС или влиять на клинические проявления этого заболевания. В настоящей работе проведено изучение распределения генотипов гена CCR5 и частоты делеционного аллеля CCR5del32 у больных рассеянным склерозом.

Материал и методы

Обследованы 102 пациента с рассеянным склерозом, которые наблюдаются в центре рассеянного склероза Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Диагноз был установлен в соответствии с критериями Макдональда (2000), все пациенты были информированы и дали согласие на участие в исследовании.

ДНК получали из периферической крови методом фенольной экстракции с использованием протеиназы К. ДНК анализировали на наличие делеции гена хемокинового рецептора CCR5 (CCR5del32), используя аллельспецифичную полимеразную цепную реакцию. Амплифицировали фрагмент размером 276 п.н., несущий потенциальную делецию в 32 п.н., с использованием фланкирующих праймеров. Применяли праймеры CCR5F: 5'-GAA-GGT-CTT-CAT-TAC-ACC-TG и CCR5R: 5'-AGA-ATT-CCT-GGA-AGG-TGT-TC из генетического банка, каталожный номер U54994. Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 200 нг геномной ДНК, 5 пмоль каждого праймера, 0,2 ммоль каждого dNTP, 1,8 ммоль MgCl₂, 1 ед./акт. Tag-ДНК-полимеразы («Литех», г. Москва), буфер: 67 ммоль трис-НСl (рН = 8,8), 10 ммоль меркаптоэтанол, 0,01 моль Tween-20. Для амплификации фрагментов гена CCR5 использовали следующие условия полимеразной цепной реакции (ПЦР): после денатурации проводили 30 циклов амплификации в режиме: 940 °С — 50 с, 530 °С — 70 с, 720 °С — 2,5 мин. После амплификации продукты реакции анализировали в 4—8%-м полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Для оценки полученных данных использовались методы статистического описания, а также методы проверки статистических гипотез. Анализ данных проводился с использованием статистического пакета Statistica 6.0 и Statcalc. Проверка основной гипотезы о нормальности распределения проводилась с применением критерия Колмогорова—Смирнова. При соответст-

вии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Производились расчеты среднего арифметического значения *M*, ошибки среднего арифметического *m*. Для оценки различий выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, использовался непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Различия между группами считали достоверными при 5%-м уровне значимости. При сравнении частот генотипов использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона. Частота мутации анализировалась методом подсчета аллелей. Степень риска заболевания для носителей мутантного аллеля (отношение шансов *OR*, odds ratio) оценивали по формуле

$$OR = \frac{A/B}{A_1/B_1},$$

где *A* и *A*₁ — частота встречаемости нормального аллеля у больных и здоровых лиц, *B* и *B*₁ — частота мутантного аллеля у больных и здоровых соответственно. Для показателя *OR* рассчитывался также *CI* (confidence interval) — 95%-й доверительный интервал.

Результаты

Для анализа частоты генотипа CCR5 у больных рассеянным склерозом в качестве группы сравнения в исследование были включены здоровые жители Западной Сибири из г. Новосибирска [19] и г. Томска (всего 136 человек). Следует отметить, что в группу больных РС и здоровых лиц были включены только индивидуумы европеоидного происхождения, поскольку существуют значительные этнические, популяционные и географические различия в распределении исследуемых генотипов [6, 23]. Распределение частоты генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR5 представлено в табл. 1.

Делеция гена хемокинового рецептора CCR5 была отмечена у 19,8% обследованных здоровых лиц, при этом в большинстве случаев это были гетерозиготные носители патологического аллеля, и лишь в 2,9% случаев делеция гена CCR5 встречалась в гомозиготном состоянии. При этом частота патологического аллеля

оказалась равной 10,1%, что соответствует данным литературы о частоте этой делеции в популяциях Северной Европы [5, 20, 27]. Распределение генотипов в популяции соответствовало ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга (*p* = 0,17).

Среди обследованных больных РС не было выявлено носителей делеции гена хемокинового рецептора CCR5 в гомозиготном состоянии (CCR5del32/CCR5del32). Делеционный вариант гена CCR5del32 в гетерозиготном состоянии был обнаружен у 20 больных из 102, что составило 19,6%. При этом различия в частоте генотипов CCR5del32/CCR5del32 и CCR5/CCR5del32 у больных РС и здоровых людей не были статистически значимы ($\chi^2 = 0,00$, *p* = 0,962). Также не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости патологического аллеля гена CCR5 у больных РС (9,8%) и здоровых людей (10,1%), *p* = 0,922.

Поскольку рядом исследователей показана ассоциация аллеля CCR5del32 с некоторыми клиническими особенностями заболевания, авторы статьи также сочли целесообразным оценить демографические и клинические проявления болезни в зависимости от наличия данной мутации гена хемокинового рецептора CCR5 (табл. 2).

Анализ данных показал, что возраст к началу заболевания, соотношение полов в группах, продолжительность заболевания, степень неврологического дефицита по шкале EDSS, суммарный неврологический дефицит по основным функциональным системам, коэффициенты среднегодовой частоты обострений (количество обострений — длительность болезни) и средней скорости прогрессирования (балл по шкале EDSS — длительность болезни) были сходны в группах пациентов с мутацией CCR5del32 и без нее.

Проведен также анализ частоты генотипа CCR5 у больных РС в зависимости от типа течения (табл. 3).

Таблица 1

Частота генотипа и аллелей гена хемокинового рецептора CCR5 у больных рассеянным склерозом

	Здоровые, абс. число (%)	Больные РС, абс. число (%)	χ^2	<i>OR</i>	<i>CI</i>
Генотип: CCR5/CCR5	109 (80,2)	82 (80,4)	0,00	0,98	0,49—1,97

CCR5/del32	23 (16,9)	20 (19,6)	$(p = 0,962)$		
del32/del32	4 (2,9)	0			
<i>Всего</i>	136	102			
Аллель:					
CCR5	241 (89,9)	184 (90,2)	0,01	0,97	0,51—1,86
del32	27 (10,1)	20 (9,8)	$(p = 0,922)$		
<i>Всего</i>	268	204			

Таблица 2

Демографические и клинические показатели больных РС в зависимости от генотипа CCR5 ($M \pm m$)

Показатель	CCR5/CCR5	CCR5/del32	<i>p</i>
Количество обследованных больных, абс. число (%)	82 (80,4%)	20 (19,6%)	
Средний возраст к началу заболевания, лет	25,30 ± 0,87	22,70 ± 1,49	0,639
Соотношение мужчины : женщины	28 : 54 (1 : 1,9)	7 : 13 (1 : 1,9)	
Продолжительность болезни, лет	8,30 ± 0,79	9,30 ± 1,75	0,560
Балл по шкале EDSS	3,34 ± 0,13	3,58 ± 0,35	0,454
Суммарный неврологический дефицит	9,50 ± 0,46	9,80 ± 1,15	0,746
Длительность первой ремиссии, лет	2,50 ± 0,35	2,80 ± 0,53	0,688
Среднегодовая частота обострений	0,94 ± 0,09	0,80 ± 0,13	0,489
Скорость прогрессирования	1,00 ± 0,20	0,85 ± 0,25	0,716

Таблица 3

Частота генотипа и аллелей CCR5 у больных рассеянным склерозом в зависимости от типа течения болезни

	Здоровые	Ремитирующее	Вторично-прогрессирующее	Первично-прогрессирующее
Генотип:				
CCR5/CCR5	109 (80,2%)	54	20	4
CCR5/del32	23 (16,9%)	16	3	1
del32/del32	4 (2,9%)	0	0	0
<i>Всего</i>	136	70	23	5
χ^2	0,25 ($p = 0,516$)		0,6 ($p = 0,440$)	0,00 ($p = 0,994$)
OR	0,84		1,65	0,99
CI	0,39—1,78		0,42—7,55	0,1—24,25
Аллель:				
CCR5	241	124	43	9
del32	27	16	3	1
<i>Всего</i>	268	140	46	10
χ^2	0,18 ($p = 0,672$)		0,57 ($p = 0,449$)	0,00 ($p = 0,994$)
OR	1,15		1,61	1,01
CI	0,57—2,32		0,44—6,96	0,12—22,05

В соответствии с международной классификацией у обследованных пациентов диагностировались следующие типы течения заболевания: ремитирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий. При этом у больных с ремитирующим РС генотипы CCR5/CCR5 и CCR5/del32 встречались у 54 и 16 пациентов соответственно, у пациентов с вторично-прогрессирующим течением в 20 и 3 случаях соответственно, а при первичном прогрессировании — у 4 и 1 пациента соответственно, статистически значимых различий между группами пациентов и контрольной группы также не выявлено, что может быть связано с небольшими выборками.

Обсуждение

Сообщения о роли делеции 32 п.н. гена хемокинового рецептора CCR5 в восприимчивости к РС немногочисленны и достаточно противоречивы. Предпосылками к тому, что мутация CCR5del32 может иметь значение в определении подверженности к этому заболеванию, явились наблюдения, показавшие, что делеционный полиморфизм CCR5 кроме этнической специфичности обнаруживает также популяционное и географическое разнообразие. При этом градиент частоты мутации гена хемокинового рецептора во многом схож с широко известным градиентом широты и

расовой восприимчивости к рассеянному склерозу. В частности, при изучении географического распределения РС было выявлено, что все области с наиболее высокой распространенностью этого заболевания соответствуют местам проживания или конечным точкам эмиграции северных европейцев. В соответствии с теорией этнической предрасположенности к РС наиболее подвержены этому недугу люди европеоидного происхождения, а в таких этнических группах, как монголы, якуты, народы Алтая (алтайцы, шорцы, хакасы), монголоиды Дальнего Востока, японцы и другие, распространенность РС очень низкая [3, 4, 7, 32].

Подобная же закономерность прослеживается и в распространении мутантного аллеля гена хемокинового рецептора CCR5. В частности, наибольшая частота мутантного аллеля зарегистрирована в Великобритании, Польше и на северо-западе России (13—14%). При исследовании частоты этой мутации в России было показано, что в Западной Сибири (г. Новосибирск) ее частота (10,4%) сходна с частотой в Западной Европе (10%) [23]. Чаще всего этот аллель был выявлен в финно-угорской популяции, достигая 17,9%. В то же время среди коренных народов Восточной Сибири, Дальнего Востока и Азии делеция CCR5 встречается гораздо реже, составляя в корякской популяции 2,2%, среди эскимосов и чукчей — 1,4%, у тувинцев — 0,6%. Остается по-прежнему неясным, является ли такая вариабельность отражением исторического развития популяций либо обусловлена малым количеством наблюдений. Тем не менее отчетливо прослеживается градиент частоты этой мутации по направлению запад — восток на территории России [19].

При исследовании мутации CCR5 и экспрессии соответствующего рецептора у больных РС на примере финской популяции было показано, что наличие этой мутации не защищает от развития заболевания. Более того, отмечено увеличение частоты генотипа CCR5del32/CCR5del32 среди больных с первично-прогрессирующим течением заболевания [17, 25].

Полученные данные об отсутствии различий в частоте делеции гена хемокинового рецептора CCR5 у здоровых людей и пациентов с РС согласуются с результатами исследований других авторов. То, что названная мутация не является фактором защиты от развития РС, подтверждают отечественные исследовате-

ли, при этом в российской популяции среди больных рассеянным склерозом отмечена ассоциация мутации CCR5del32 с DR4-положительной подгруппой аллелей гена HLA комплекса DRB1 [35]. Австралийскими исследователями также не было выявлено значительных различий частоты мутации гена CCR5 среди больных ремитирующим рассеянным склерозом и здоровых лиц [34]. Сходные результаты были опубликованы С.Г. Naase и соавт. [24]. Таким образом, можно полагать, что наличие этой мутации не является фактором резистентности или, напротив, подверженности к РС и не выступает ведущим фактором в развитии этого недуга.

В то же время некоторые исследователи пришли к выводу, что ассоциации с определенными генетическими маркерами отражают этническое происхождение, а не связь со специфическими генами восприимчивости к РС [21, 29].

Однако современные представления о патогенезе РС дают основание предполагать, что генотип CCR5del32 может участвовать если не в восприимчивости к заболеванию, то, по крайней мере, в модуляции воспалительного процесса в ЦНС. В одном из исследований показано, что у больных — носителей CCR5del32 аллеля — отмечалась тенденция, хотя и не значимая статистически, к уменьшению накопления с течением времени количества очагов демиелинизации в ЦНС по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга [18], однако какой-либо ассоциации с клиническими проявлениями заболевания не было выявлено.

В то же время другие исследователи выявили ассоциацию мутации CCR5del32 с некоторыми особенностями течения заболевания. По сообщению Multiple Sclerosis Genetics Group (2000), клиническая манифестация РС у больных, имеющих делецию CCR5del32, развивалась на 3 года позже, но лишь в семейных случаях РС. На этом основании авторы считают, что хемокиновые рецепторы могут вносить вклад в формирование различий клинического течения РС, а это, в свою очередь, создает предпосылки для разработки новых терапевтических подходов [11]. Еще одна группа исследователей показала, что мутация гена CCR5 может иметь благоприятное прогностическое значение при развитии РС. В частности, в исследовании R. Kantor и соавт. время достижения глубокого неврологического дефицита (EDSS = 6) было пролонгиро-

ваным у носителей мутации CCR5del32 по сравнению с пациентами, не имеющими этой мутации в израильской популяции. При этом частота мутантного аллеля составила 7,4%, что сопоставимо с частотой в популяции Израиля в целом [28]. В другом исследовании также была показана ассоциация мутации CCR5del32 с более низкой клинической активностью РС [12].

В другом популяционном исследовании, наоборот, было выявлено более раннее начало заболевания у пациентов — носителей делеции CCR5del32 по сравнению с больными РС, не имеющими этой мутации [26]. Однако эти различия касались только пациентов с ремитирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, в то время как в группе больных с первичным прогрессированием болезни подобной закономерности

не выявлено. При этом в исследовании J.A. Silversides и соавт. (2004) не было выявлено различий в скорости прогрессирования (коэффициент, равный отношению балла EDSS — длительность болезни) в зависимости от носительства мутации CCR5del32, что противоречит данным других исследователей о положительной ассоциации между благоприятным прогнозом и носительством этой делеции. Подобные противоречия могут быть связаны с разными критериями включения пациентов и разными конечными точками наблюдения.

В ходе исследования также не обнаружено ассоциации между наличием мутации CCR5del32 и возрастом пациентов к началу заболевания, тяжестью течения, скоростью прогрессирования и частотой обострений РС. По-видимому, для того чтобы оценить прогностическое значение изучаемой делеции в развитии такого хронического заболевания, как рассеянный склероз, требуется более длительное наблюдение.

Таким образом, несмотря на хорошо документированную роль хемокинового рецептора CCR5 в патогенезе нейровоспаления в целом и при рассеянном склерозе в частности, полученные данные о частоте мутации CCR5del32 у больных РС в сибирском регионе не позволяют говорить о том, что изучаемый полиморфизм является фактором защиты либо, напротив, фактором подверженности этому заболеванию. В то же время это может быть связано с избыточной регуляцией хемокиновой системы, так как в случае недостатка CCR5 вследствие мутации функция указанных

рецепторов может замещаться экспрессией других, специфичных к тем же лигандам, поскольку развитие воспаления в нервной системе является многоступенчатым процессом и включает целый каскад взаимодействий хемокин — хемокиновый рецептор. Кроме того, противоречивые данные об ассоциации мутации гена CCR5 и клинических проявлений заболевания могут быть связаны с небольшим количеством обследованных пациентов, малой продолжительностью наблюдения и разными критериями включения и исключения пациентов из исследования. Все это наряду с небольшим количеством опубликованных данных о роли мутации CCR5del32 в развитии РС делает актуальным дальнейшее изучение данной проблемы.

Литература

1. Галева А.Р., Хаснутдинова Э.К., Сломинский П.А., Лимборская С.А. Распространенность делеции 32 п.н. в гене рецептора хемокинов CCR5 в популяциях Волго-Уральского региона // Генетика. 1998. Т. 34. № 8. С. 1160—1162.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М., 2001. 128 с.
3. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Рассеянный склероз: основные аспекты патогенеза // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Миклош, 2004. С. 60—74.
4. Иерусалимский А.П., Малкова Н.А. Эпидемиологические исследования и их роль в изучении рассеянного склероза // Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. М., 2000. С. 510—536.
5. Посвалюк Н.Э., Козлова Т.А., Цеферман А.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза в Хабаровском крае // Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики). Новосибирск, 1985. С. 10—12.
6. Сломинский П.А., Шадрин М.И., Спицын В.А. и др. Простой и быстрый метод определения делеции 32 п.н. в гене рецептора хемокинов CCR5 // Генетика. 1997. Т. 33. № 11. С. 1596—1598.
7. Ходос Х.Г., Кожова И.И. Рассеянный склероз. Иркутск: Восточ.-Сиб. кн. изд-во, 1980. 176 с.
8. Ebers G.C., Kukay K., Bulman D.E. et al. A full genome search in multiple sclerosis // Nat. Genet 1996. № 13. P. 472—476.
9. Sawcer S., Jones H.B., Feakes R. et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22 // Nat. Genet. 1996. № 13. P.464—468.
10. Garred P., Madsen H., Petersen J. et al. CC chemokine receptor 5 polymorphism in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1998. № 25. P. 1462—1465.
11. Barcellos L.F., Schito A.M., Rimmler J.B. et al. CC-chemokine receptor 5 polymorphism and age of onset in familial mul-

- multiple sclerosis // Immunogenetics. 2000. № 51. P. 281—288.
12. Sellebjerg F., Madsen H.O., Jensen C.V. et al. CCR5 delta32, matrix metalloproteinase-9 and disease activity in multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2000. № 102 (1). P. 98—106.
 13. Balashov K.E., Rottman J.B., Weiner H.L., Hancock W.W. CCR5(+) and CXCR3(+) T cells are increased in multiple sclerosis and their ligands MIP-1alpha and IP-10 are expressed in demyelinating brain lesions // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. № 96 (12). P. 6873—6878.
 14. Trebst C., Staugaitis S.M., Tucky B. et al. Chemokine receptors on infiltrating leucocytes in inflammatory pathologies of the central nervous system (CNS) // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2003. № 29 (6). P. 584—595.
 15. Karni A., Balashov K., Hancock W.W. et al. Cyclophosphamide modulates CD4+ T cells into a T helper type 2 phenotype and reverses increased IFN-gamma production of CD8+ T cells in secondary progressive multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2004. № 146 (1—2). P. 189—198.
 16. Brühl H., Cihak J., Stangassinger M. et al. Depletion of CCR5-expressing cells with bispecific antibodies and chemokine toxins: a new strategy in the treatment of chronic inflammatory diseases and HIV // The Journal of Immunology. 2001. № 166. P. 2420—2426.
 17. Jalonen T.O., Pulkkinen K., Ukkonen M. et al. Differential intracellular expression of CCR5 and chemokines in multiple sclerosis subtypes // J. Neurol. 2002. № 249 (5). P. 576—583.
 18. Schreiber K., Otura A.B., Ryder L.P. et al. Disease severity in Danish multiple sclerosis patients evaluated by MRI and three genetic markers (HLA-DRB1*1501, CCR5 deletion mutation, apolipoprotein E) // Mult. Scler. 2002. № 8 (4). P. 295—298.
 19. Yudin N.S., Vinogradov S.V., Potapova T.A. et al. Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia // Hum. Genet. 1998. № 102. P. 695—698.
 20. Jagodzinski P.P., Lecybyl R., Ignacak M. et al. Distribution of Δ32 allele of the CCR5 gene in population of Poland // J. Med. Genet. 2000. № 45. P. 271—274.
 21. Ebers G.C., Bulman D. The geography of MS reflects genetic susceptibility // Neurology. 1986. № 36. P. 108.
 22. Sorensen T.L., Tani M., Jensen J. et al. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients // J. Clin. Invest. 1999. № 103 (6). P. 807—815.
 23. Martinson J.J., Chapman N.H., Rees D.C. et al. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion // Nature genetics. 1997. № 16. P. 100—103.
 24. Haase C.G., Schmidt S., Faustman P.M. Frequencies of the G-protein beta 3 subunit C825T polymorphism and the D32 mutation of the chemokine receptor-5 in patients with multiple sclerosis // Neurosci. Lett. 2002. V. 27. № 330 (3). P. 293—295.
 25. Pulkkinen K., Luomala M., Kuusisto H. et al. Increase in CCR5 D32/D32 genotype in multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. 2004. № 109 (5). P. 342—347.
 26. Silversides J.A., Heggarty S.V., McDonnell G.V. et al. Influence of CCR5 delta32 polymorphism on multiple sclerosis susceptibility and disease course // Multiple Sclerosis. 2004. № 10 (2). P. 149—152.
 27. Balanovsky O., Pocheshkhova E., Pshenichnov A. et al. Is spatial distribution of the HIV-1-Resistant CCR5Δ32 allele formed by ecological factors? // J. of Physiological anthropology and applied human science. 2005. № 24. P. 375—382.
 28. Kantor R., Bakhanashvili M., Achiron A. A mutated CCR5 gene may have favorable prognostic implications in MS // Neurology. 2003. V. 22. № 61 (2). P. 238—240.
 29. Kurtzke J.F., Beebe J.W., Norman J.E. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. Part I. Race, sex and geographic distribution // Neurology. 1979. № 29. P. 1228—1235.
 30. Murphy P.M., Baggiolini M., Charo I.F. et al. Nomenclature for chemokine receptors // Pharmacological reviews. 2001. № 52 (1). P. 1245—1273.
 31. Hvas J., McLean C., Justesen J. Perivascular T cells express the proinflammatory chemokine RANTES mRNA in multiple sclerosis lesions // Scand. J. Immunol. 1997. № 46. P. 195—203.
 32. Sadovnick A.D., Ebers G.C. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview // Can. J. Neurol. Sci. 1993. № 20 (1). P. 17—29.
 33. Sallusto F., Lanzavecchia A., Mackay C.R. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses // Immunol. Today. 1998. № 19. P. 568—574.
 34. Bennetts B.H., Teutsch S.M., Buhler M.M. et al. The CCR deletion mutation fails to protect against multiple sclerosis // Hum Immunology. 1997. № 58 (1). P. 52—59.
 35. Favorova O.O., Andreevski T.V., Boiko A.N. et al. The chemokine receptor CCR5 deletion mutation is associated with MS in HLA-DR4-positive Russians // Neurology. 2002. № 59. P. 1652—1655.
 36. Trebst C., Ransohoff R.M. Investigating chemokines and chemokine receptors in patients with multiple sclerosis: opportunities and challenges // Arch. Neurol. 2001. № 58. P. 1975—1980.

Поступила в редакцию 03.03.2006 г.