

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

ВЛИЯНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ БЕЛКОВ «ЦИНКОВЫХ ПАЛЬЦЕВ» НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Арбузова Е.Е.¹, Селянина Н.В.¹, Кривцов А.В.²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Россия

²ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, 614045, Россия

Гены, кодирующие белки «цинковых пальцев», ZFAT и ZFHX4 ранее идентифицированы как предрасполагающие к аутоиммунной патологии и ряду онкозаболеваний, а также как влияющие на терапию препаратами интерферона-бета у больных рассеянным склерозом. Цель исследования – определить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs11787532 гена ZFHX4 и rs733254 гена ZFAT на развитие и выраженность клинических проявлений рассеянного склероза в Пермском крае. Установлено достоверное преобладание генотипа C/A rs733254 гена ZFAT, а также гаплотипов GC и CC в группе больных рассеянным склерозом. Связи однонуклеотидных полиморфизмов с выраженностью клинических проявлений рассеянного склероза не выявлено.

Ключевые слова: рассеянный склероз; однонуклеотидный полиморфизм; ZFHX4; ZFAT.

Для цитирования: Арбузова Е.Е., Селянина Н.В., Кривцов А.В. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов белков «цинковых пальцев» на течение рассеянного склероза. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(3):19–23 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-3-19-23.

Для корреспонденции: Арбузова Елена Евгеньевна, аспирант кафедры неврологии имени В.П. Первухина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26., e-mail: elenaarbuzova@hotmail.com

Информация об авторах:

Арбузова Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-6412-5975>

Селянина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-2317-7808>

Кривцов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

INFLUENCE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF “ZINC FINGERS” PROTEINS GENES ON MULTIPLE SCLEROSIS

Arbuzova E.E.¹, Selyanina N.V.¹, Krivtsov A.V.²

¹E.A.Vagner Perm State Medical University 614990, Perm, Russia

²FBSI FSC Medical and Preventive Health Risk Management Technologies 614045, Perm, Russia

Abstract. *The genes ZFAT and ZFHX4 encoding the zinc finger proteins were previously identified as predisposing to autoimmune pathology and various cancer diseases, as well as influencing on therapeutic effect of interferon-beta in patients with multiple sclerosis. The aim of the study is to determine the associations of single nucleotide polymorphisms rs11787532 ZFHX4 and rs733254 ZFAT and development and severity of clinical manifestations of multiple sclerosis in Perm krai. A significant predominance of the C/A genotype of rs733254 ZFAT gene, and GC and CC haplotypes in people with multiple sclerosis was found. The association of single nucleotide polymorphisms with the severity of clinical manifestations of multiple sclerosis was not detected.*

Key words: multiple sclerosis; single nucleotide polymorphism; ZFHX4; ZFAT.

For citation: Arbuzova E.E., Selyanina N.V., Krivtsov A.V. Influence of single nucleotide polymorphisms of “zinc fingers” proteins genes on multiple sclerosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)* 2019;24(3):19–23 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-3-19-23.

For correspondence: Arbuzova Elena Evgenievna, post-graduate student of the Department of Neurology named after V.P.Pervushin, E.A.Vagner Perm State Medical University; Petropavlovskaya, 26. 614990, Perm, Russia; e-mail: elenaarbuzova@hotmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was supported by U.M.N.I.K. grant of Federal State Budgetary Institution “Innovation Promotion Fund”, contract №13195GU / 2018.

Information about authors:

Arbuzova E.E. <https://orcid.org/0000-0002-6412-5975>

Selyanina N.V. <https://orcid.org/0000-0002-2317-7808>

Krivtsov A.V. <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

Received 27.04.19

Accepted 25.05.19

Введение

В настоящее время можно считать доказанным, что рассеянный склероз (РС) – мультифакторное заболевание, в патогенезе которого значительную роль

играют генетические особенности. Значение отдельных генов в наследственной предрасположенности установлено в ряде исследований с разной степенью достоверности. Более того, в разнородных этниче-

ских группах, и даже в пределах одной этнической группы, с РС ассоциированы полиморфные участки различных генов [1]. В связи с этим изучение генетики РС не теряет своей актуальности.

В Пермском крае, где регистрируется средний уровень распространенности заболевания, генетические исследования широко не проводятся, однако представляют интерес ввиду актуальности проблемы для региона [2].

Основными генетическими факторами предрасположенности к РС считаются гены HLA-системы, в то же время ряд исследований показывает участие и других, не связанных с иммунорегуляцией, генов в патогенезе РС. В частности, интерес для изучения представляют гены, кодирующие группу белков «цинковых пальцев».

Белки «цинковых пальцев» (zinc finger proteins) – одна из основных групп ДНК-связывающих белков, действующих как регуляторы транскрипции, важные для процессов апоптоза и выживания клеток. Данные белки экспрессируются соответствующими генами, мутации в которых могут приводить к снижению способности этих белков связывать ДНК и/или цинк, что повышает риск развития заболевания. В исследовании М. Comabella и соавт. гены *ZFAT* и *ZFHX4* рассматриваются как влияющие на терапию препаратами интерферона-бета у больных рассеянным склерозом [3].

Ген *ZFAT* (zinc finger gene in AITD susceptibility region) изначально был идентифицирован, как ген предрасположенности к развитию аутоиммунного тиреоидита [4]. Ряд экспериментальных исследований показал, что у мышей дефицит белка *ZFAT* приводит к ингибированию дифференцировки Т-клеток и дисбалансу CD4+, CD8+ лимфоцитов, что имеет место и при РС [5, 6].

Ген *ZFHX4* (Zinc Finger Homeobox), кодирующий одноименный белок, участвует в дифференцировке нейрональной ткани, а мутация этого гена ассоциирована с развитием опухолевых заболеваний, в том числе глиобластом [7]. Исследование на примере китайской популяции показало, что мутации гена *ZFHX4* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при развитии плоскоклеточного рака пищевода [8].

Участие рассматриваемых генов в развитии аутоиммунной патологии, а также их роль в положительном ответе при терапии интерферонами-бета [9] может говорить о возможном влиянии генов, кодирующих белки «цинковых пальцев» на развитие РС. Достоверных данных, указывающих на роль *ZFAT* и *ZFHX4* в развитии рассеянного склероза, в России в настоящее время не получено.

Исследование, проведенное на выборке больных РС на территории Персидского залива, показало влияние полиморфизма rs733254 (T>G) *ZFAT* на развитие РС у женщин. Аллель G при этой замене установлена как фактор риска развития РС в данной популяции [10].

Несмотря на то что результаты исследований указывают на возможное участие генов, кодирующих белки «цинковых пальцев», в аутоиммунных процессах, недостаточно данных, подтверждающих

их влияние на развитие РС, что обуславливает актуальность исследования в различных этнических группах.

Цель исследования – определить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs11787532 гена *ZFHX4* и rs733254 гена *ZFAT* с развитием и выраженностью клинических проявлений РС на примере выборки больных Пермского края.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 206 неродственных между собой пациентов с достоверным диагнозом рассеянного склероза, соответствующих критериям включения.

Критериями включения в исследование явились:

1. Установленный диагноз РС, согласно критериям McDonald, 2010 г.
2. Рецидивирующе-ремиттирующий и вторично прогрессирующий тип течения заболевания.
3. Длительность РС не менее 6 мес.
4. Отсутствие курсов глюкокортикостероидной или цитостатической терапии в течение последних 6 мес.
5. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В группу контроля вошли 80 здоровых добровольцев, не имеющих родственников с диагнозом РС.

Тяжесть состояния оценивалась с помощью шкалы функциональных систем Kurtzke, с оценкой по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), шкалы неврологического статуса SCRIPPS, шкалы оценки функции рук (Arm-index), и шкалы тяжести астении (Fatigue Severity Score – FSS) [11]. Скорость прогрессирования заболевания рассчитывали как отношение балла EDSS к длительности заболевания (в годах). Значение скорости прогрессирования определяли как низкое $\leq 0,25$ балла/год, умеренное $> 0,25$, но $\leq 0,75$ балла/год, или высокое $> 0,75$ балла/год [12].

Расчет мощности исследования проведен с учетом характеристик каждого из полиморфизмов при помощи он-лайн калькулятора GAS Power Calculator (http://csg.sph.umich.edu/abecasis/gas_power_calculator/index.html).

Генетический анализ проводился на образцах ДНК, полученных из цельной венозной крови больных РС методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием реакционной смеси для проведения ПЦР (ЗАО «Синтол», Россия), праймеров и зондов (Thermo Fisher Scientific, США) генов *ZFHX4* (rs11787532), *ZFAT* (rs733254). Генетический анализ изучаемых полиморфизмов и обработку полученных данных методом аллельной дискриминации проводили с помощью детектирующего амплификатора CFX96 и программного обеспечения к нему CFX Manager 2.1 (Biorad, США).

Математическая обработка количественных статистических параметров осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 10,0 (Statsoft, США) с расчетом коэффициента корреляции Спирмена, критерия Манна-Уитни для независимых групп, а также критерия Краскела-Уоллиса

для множественного анализа. Анализ ассоциаций количественных признаков с генотипом, а также множественный анализ частоты встречаемости аллелей проведен с помощью программного обеспечения SNPstats (Institut Català d'Oncologia, Испания). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения и на его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» МЗ РФ

Результаты

Большую часть исследуемой группы составили женщины (66,01%). Медиана возраста равнялась 39 [32; 48] годам. Средний возраст дебюта заболевания в обследуемой группе составил 32 [22; 35] года. Длительность заболевания отмечена в пределах от 6 мес до 28 лет, медиана составила 10 [6; 14] лет.

По виду получаемого препарата пациенты распределились следующим образом: 56,31% – препараты интерферона, 16,99% – глатирамера ацетат, 13,59% – натализумаб, 4,37% – другие препараты, 8,74% – терапию не получали, или прекратили ее прием не менее, чем за 6 мес до момента обследования.

Исследуемая группа характеризовалась в среднем умеренной степенью инвалидизации, медиана значения шкалы EDSS составила 4 [3; 5,5] балла. Скорость прогрессирования РС определялась в среднем как умеренная, составляя 0,42 [0,28; 0,67] балла/год.

Выявлена корреляционная связь средней силы между параметром EDSS и возрастом пациента ($R=0,44$; $p=0,00000$), EDSS и длительностью заболевания ($R=0,46$; $p=0,00000$).

Среднее значение по шкале неврологического статуса SCRIPPS составило 62 [51; 79] балла, что обратно пропорционально данным по EDSS ($R=-0,87$; $p=0,000000$).

Балл по опроснику тяжести астении FSS в среднем был невысоким и составил 4,33 [2,55; 5,44]. Балльная оценка шкалы FSS коррелирует с показателями EDSS ($R=0,44$; $p=0,000000$), а также Arm-index ($R=0,34$; $p=0,000001$).

Шкала оценки функции рук Arm-index использовалась в качестве дополнения к оценке двигательных нарушений. Балл по Arm-index варьировал от 0 до 5, медиана составила 1 [1; 2]. Выраженность функциональных нарушений рук коррелирует со значением балла EDSS ($R=0,70$, $p=0,000000$), и длительностью заболевания ($R=0,30$, $p=0,000006$), что указывает на прогрессирование РС.

В группах, выделенных по половому отличию, не выявлено значимых различий по баллам EDSS ($U=4449,0$; $p=0,44$), SCRIPPS ($U=4719,0$; $p=0,92$), Arm-index ($U=4575,0$; $p=0,64$). Получен более высокий уровень астении по баллу FSS в группе женщин ($U=3917,0$; $p=0,03$).

Генетическое исследование по полиморфному маркеру rs11787532 ZFH4 в исследуемой группе показало распределение частоты генотипов C/C, C/G, G/G – 39%, 32,19% и 63,42% соответственно, распределение аллелей C – 20,5% и G – 79,5%. Распределение частоты генотипов полиморфизма rs733254 гена ZFAT – A/A и C/A 40,49% и 59,51% соответственно, вариантный генотип C/C не был выявлен, распределение аллелей: A – 70,25% и C – 29,75%.

В группе контроля также преобладал генотип G/G (63,75%) rs11787532, гетерозиготный генотип обнаружен в 31,25% случаев, гомозиготный C/C – в 5%. Как и в исследуемой группе, у здоровых лиц чаще встречалась аллель G (79,37%). При исследовании полиморфизма rs733254 гена ZFAT выявлено преобладание генотипа A/A (97,5%) и аллели A (98,75%), в остальных случаях обнаружен гетерозиготный генотип, гомозигота C/C, как и в группе пациентов, выявлена не была.

В табл. 1 и 2 представлены результаты ассоциации аллелей изучаемых полиморфизмов с наличием РС.

В группе больных РС достоверно чаще встречается генотип C/A rs733254, в сравнении с группой контроля (OR 60,67; 95% CI 14,42 – 255,16; $p < 0,0001$). Связи генотипов полиморфизма rs11787532 гена ZFH4 с наличием заболевания не было обнаружено.

Также не выявлено достоверной связи между генотипами полиморфизма rs11787532 ZFH4 и баллом EDSS ($p=0,75$), FSS ($p=0,76$), SCRIPPS ($p=0,4$).

Генотип rs733254 ZFAT аналогично не показал связи с выраженностью клинических проявлений ($p=0,48$ для EDSS, $p=0,51$ для FSS, $p=0,61$ для Arm-index, $p=0,83$ для SCRIPPS).

Таблица 1

Ассоциация носительства аллелей полиморфизма rs11787532 гена ZFH4 с наличием рассеянного склероза

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа, n (%)	Исследуемая группа, n (%)	OR (95% CI)	p	AIC
Кодоминантная	G/G	51 (63,8)	130 (63,4)	1,00	0,97	346,1
	G/C	25 (31,2)	66 (32,2)	1,03 (0,59-1,81)		
	C/C	4 (5)	9 (4,4)	0,88 (0,26-2,98)		
Доминантная	G/G	51 (63,8)	130 (63,4)	1,00	0,98	344,2
	G/C-C/C	29 (36,2)	75 (36,6)	1,01 (0,59-1,73)		
Рецессивная	G/G-G/C	76 (95)	196 (95,6)	1,00	0,82	344,1
	C/C	4 (5)	9 (4,4)	0,87 (0,26-2,91)		
Сверх-доминантная	G/G-C/C	55 (68,8)	139 (67,8)	1,00	0,89	344,2
	G/C	25 (31,2)	66 (32,2)	1,04 (0,59-1,81)		

OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал, AIC – информационный критерий Акаике.

Table 1

Association of the carriage the rs11787532 polymorphism alleles of *ZFHX4* gene with the presence of multiple sclerosis

Inheritance model	Genotype	Control group, n (%)	Study group, n (%)	OR (95% CI)	p	AIC
Codominant	G/G	51 (63,8)	130 (63,4)	1,00	0,97	346,1
	G/C	25 (31,2)	66 (32,2)	1,03 (0,59-1,81)		
	C/C	4 (5)	9 (4,4)	0,88 (0,26-2,98)		
Dominant	G/G	51 (63,8)	130 (63,4)	1,00	0,98	344,2
	G/C-C/C	29 (36,2)	75 (36,6)	1,01 (0,59-1,73)		
Recessive	G/G-G/C	76 (95)	196 (95,6)	1,00	0,82	344,1
	C/C	4 (5)	9 (4,4)	0,87 (0,26-2,91)		
Over-dominant	G/G-C/C	55 (68,8)	139 (67,8)	1,00	0,89	344,2
	G/C	25 (31,2)	66 (32,2)	1,04 (0,59-1,81)		

OR – odds ratio, CI – confidence interval, AIC – Akaike's information criterion.

Таблица 2

Ассоциация носительства аллелей полиморфизма rs733254 гена *ZFAT* с наличием рассеянного склероза

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа, n (%)	Исследуемая группа, n (%)	OR (95% CI)	p	AIC
-----	A/A	78 (97,5)	83 (40,5)	1,00	<0,0001	247,7
	A/C	2 (2,5)	122 (59,5)	60,67 (14,42–255,16)		

OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал, AIC – информационный критерий Акаике.

Table 2

Association of the carriage the rs733254 polymorphism alleles of *ZFAT* gene with the presence of multiple sclerosis

Inheritance model	Genotype	Control group, n (%)	Study group, n (%)	OR (95% CI)	p	AIC
-----	A/A	78 (97,5)	83 (40,5)	1,00	<0,0001	247,7
	A/C	2 (2,5)	122 (59,5)	60,67 (14,42–255,16)		

OR – odds ratio, CI – confidence interval, AIC – Akaike's information criterion.

При распределении больных по половому признаку не было выявлено связи генотипов полиморфизмов rs11787532 *ZFHX4* и rs733254 *ZFAT* с клиническими параметрами EDSS (p=0,59; p=0,96), FSS (p=0,82; p=0,28), Arm-index (p=0,74; p=0,74), SCRIPPS (p=0,8; p=0,43).

Также в исследовании не определено зависимости скорости прогрессирования РС от генотипов rs11787532 и rs733254 (p=0,58; p=0,78).

Множественный анализ частоты встречаемости аллелей показал достоверное преобладание гаплотипов GC и CC в группе больных РС в сравнении с группой контроля (табл.3).

Таблица 3

Множественный анализ частоты встречаемости аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs11797532 гена *ZFHX4* и rs733254 гена *ZFAT*

Аллель rs11787532	Аллель rs733254	Частота встречаемости общая (%)	Частота встречаемости в группе больных (%)	Частота встречаемости в группе контроля (%)	OR (95% CI)	P
G	A	60,77	53,54	78,53	1,00	---
G	C	18,7	25,98	0,84	88,04 (11,58 – 669,14)	<0,0001
C	A	17,47	16,71	20,22	1,27 (0,75 – 2,17)	0,38
C	C	3,05	3,78	0,41	23,26 (1,25 – 432,55)	0,036

OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал.

Table 3

Multiple analysis of alleles frequency of rs11797532 of ZFHX4 gene and rs733254 of ZFAT gene

Allele rs11797532	Allele rs733254	Frequency (%)	Frequency in study group (%)	Frequency in control group (%)	OR (95% CI)	P
G	A	60,77	53,54	78,53	1,00	---
G	C	18,7	25,98	0,84	88,04 (11,58 – 669,14)	<0,0001
C	A	17,47	16,71	20,22	1,27 (0,75 - 2.17)	0,38
C	C	3,05	3,78	0,41	23,26 (1,25 – 432,55)	0,036

OR – odds ratio, CI – confidence interval.

Наличие в геноме гаплотипов GC и CC достоверно связано с наличием РС (OR 88,04; 95% CI 11,58 – 669,14, $p < 0,0001$; OR 23,26; 95% CI 1,25–432,55; $p < 0,036$).

Ассоциаций гаплотипов с баллом EDSS ($p = 0,86$), FSS ($p = 0,57$), Arm-index ($p = 0,17$), SCRIPPS ($p = 0,72$), скоростью прогрессирования РС ($p = 0,6$) получено не было.

Обсуждение

Проведенное исследование было направлено на выявление ассоциаций генов, кодирующих белки «цинковых пальцев», и их влияния на развитие и выраженность клинических проявлений рассеянного склероза в группе больных на территории Пермского края.

Показано, что в группе больных РС достоверно чаще встречается генотип C/A rs733254, в сравнении с группой контроля (OR 60,67; 95% CI 14,42 – 255,16; $p < 0,0001$). Данные результаты получены впервые, в существующих базах данных не показано влияние генотипа C/A на развитие РС.

В группах, выделенных по полу, не определено достоверных различий показателей клинического статуса в зависимости от генотипа.

Множественный анализ частоты встречаемости аллелей показал достоверное преобладание гаплотипов GC и CC в группе больных РС в сравнении с группой контроля, что также определено впервые.

Однако данные гаплотипы не оказывают влияние на выраженность клинических проявлений по шкалам EDSS, FSS, Arm-index, SCRIPPS, а также на скорость прогрессирования РС.

Таким образом, в Пермском крае впервые выявлено влияние генотипа C/A rs733254 гена ZFAT, а также гаплотипов GC и CC полиморфизмов rs11797532 ZFHX4 и rs733254 ZFAT на развитие рассеянного склероза.

Финансирование. Исследование поддержано грантом У.М.Н.И.К. ФГБУ «Фонд содействия инновациям», договор №13195ГУ/2018.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор). Доктор. Ру. 2012;5:9-15. [Vojko A.N., Gusev E.I. Advances in the study of multiple sclerosis (review). Doktor. Ru. 2012;5:9-15. (in Russian)]
2. Желнин А.В. Эпидемиологические и клинические особенности рассеянного склероза в пермском крае. Саратовский

- научно-медицинский журнал. 2013;9(1):69–71. [Zhelnin A.V. Epidemiological and clinical features of multiple sclerosis in the Perm krai. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2013;9(1):69–71. (in Russian)]
3. Comabella M., Craig D.W., Morcillo-Suárez C., Río J., Navarro A., Fernández M., et al. Genome-wide Scan of 500 000 Single-Nucleotide Polymorphisms Among Responders and Nonresponders to Interferon Beta Therapy in Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2009;66(8):972–978. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.150>
4. Shirasawa S., Harada H., Furugaki K., Akamizu T., Ishikawa N., Ito K., et al.: SNPs in the promoter of a B cell-specific antisense transcript, SAS-ZFAT, determine susceptibility to autoimmune thyroid disease. Hum Mol Genet. 2004;13: 2221-2231.
5. Doi K., Ishikura S., Shirasawa S. Review: The Roles of ZFAT in Thymocyte Differentiation and Homeostasis of Peripheral Naive T-Cells. Anticancer Res. 2014;34(8):4489-4495.
6. Бисага Г.Н., Калинина Н.М., Акимов С.Б., Давыдова Н.И. Параметры клеточного иммунитета и цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом. Медицинская иммунология. 2002;4(4-5):637-644. [Bisaga G.N., Kalinina N.M., Akimov S.B., Davydova N.I. Parameters of cellular immunity and cytokine status in patients with multiple sclerosis. Medicinskaja Immunologija. 2002; 4(4-5):637-644. (in Russian)]
7. Chudnovsky Y., Kim D., Zheng S., Whyte W.A., Bansal M., Bray M.A. et al. ZFHx4 interacts with the NuRD core member CHD4 and regulates the glioblastoma tumor-initiating cell state. Cell Rep. 2014;6(2):313–324. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.12.032>
8. Qing T., Zhu S., Suo C., Zhang L., Zheng Y., Shi L. Somatic mutations in ZFHx4 gene are associated with poor overall survival of Chinese esophageal squamous cell carcinoma patients. SciRep. 2017;7(1):4951. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04221-7>
9. Patricia K. Coyle. Pharmacogenetic Biomarkers to Predict Treatment Response in Multiple Sclerosis: Current and Future Perspectives. MultScler Int. 2017; 2017: 6198530. <https://doi.org/10.1155/2017/6198530>.
10. Bourguiba-Nachemi S., Ashkanani T.K., Kadhem F.J., Almawi W.Y., Alroughani R., Fathallah M.D. ZFAT gene variant association with multiple sclerosis in the Arabian Gulf population: A genetic basis for gender-associated susceptibility. Mol Med Rep. 2016;14(4):3543–3550. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5692>
11. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 272 с. [Shmidt T.E., Jahno N.N. Multiple sclerosis: a guide for doctors. 5th ed. M.: MEDpress-inform; 2016. 272 s. (in Russian)]
12. Гончарова З.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза (проспективное 20-летнее исследование). Автореф. дис. д-ра мед. наук; Иваново; 2012. 320 с. [Goncharova Z.A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis (a prospective 20-year study). Avtoref. dis. d-ra med. nauk; Ivanovo; 2012. 320s. (in Russian)]

Поступила 27.04.19

Принята к печати 25.05.19