

---

УДК 616.832-004.2-056.7-07:616.153.96-07]-037

## ОЦІНКА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ В РОДИНІ З ОБТЯЖЕНИМ АНАМНЕЗОМ ЗА ДОПОМОГОЮ НОВОГО БІОМАРКЕРА

**Н. О. Негрич**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;  
м. Львів; e-mail: [nazarnegrych@gmail.com](mailto:nazarnegrych@gmail.com)*

*Проаналізовано зв'язок між виявленням у сироватці крові хворих на розсіяний склероз нового маркера – 48 кДа ізоформи неконвенційного міозину Іс, та особливостями сімейного анамнезу пацієнтів, зокрема наявністю у них родичів, хворих на розсіяний склероз. Це дає змогу оцінити ризик виникнення такої недуги у родичів хворого, а отже, покращити діагностичні можливості при появі будь-якої неврологічної чи радіологічної симптоматики у них.*

**Ключові слова:** розсіяний склероз, ризик виникнення, біомаркер.

Розсіяний склероз (РС) є автоімунним запальним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), що характеризується ушкодженням мієлінової оболонки та дегенерацією аксонів [4, 7]. На сьогоднішній день етіологія РС залишається невідомою. За загальноприйнятою думкою, РС розглядається як мультифакторіальне, полігенне захворювання, виникнення якого найбільш ймовірно пов'язане з особливим поєднанням генетичного фактора з певними факторами зовнішнього середовища [1, 3].

Зв'язок генетичного фактора з РС є беззаперечним. Доказом цього є висока конкордатність у монозиготних близнюків (25-40%) [2]. У той же час генетичні фактори самі по собі не викликають захворювання. Вважається, що вони впливають на схильність до розвитку РС.

На користь генетичної схильності до цього захворювання свідчать сімейні випадки РС, частота яких варіює, за різними даними, від 2 до 20% (ризик захворювання на РС для популяції в цілому становить менше 0,2%) [10]. Ризик сімейної повторюваності РС є найвищим у родичів першого покоління та знижується пропорційно ступеню родової віддаленості. Також має значення територіальне розміщення популяції та її генотипний компонент. Саме тому величина ризику сімейної повторюваності РС значною мірою коливається. Дуже важливо знайти маркери, що асоціюються з високим ризиком виникнення цього захворювання в родині з хворим на РС родичем.

За останні десятиліття сироватка крові людини активно досліджувалась як нескінченне велике джерело біомаркерів. У ній знаходиться більш ніж 10 тис. різних білків та їх фрагментів, що перебувають здебі-

льшого у надзвичайно малих концентраціях. Вирішальне значення для ідентифікації цих речовин відіграє спосіб їх виявлення.

Нами було вперше виявлено та ідентифіковано у сироватці крові хворих на РС специфічний білок – 48 кДа ізоформу неконвенційного (позам'язового) міозину 1с (48 кДа Муо 1с), рівень якого виявився достовірно вищим у хворих на РС порівняно із практично здоровими донорами [9]. Муо 1с у великій кількості експресується в В-лімфоцитах, а саме в плазматичній мембрані, особливо в периферичних відростках, таких як мікрворсинки [8]. Доведено, що мікрворсинки, які розташовані на поверхні активованих В-клітин, здатні фіксувати деякі важливі молекули, такі як трансмембранні сигнальні білки, молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) та головного комплексу гістосумісності класу II (ГКГ-II) [6]. При цьому Муо 1с виконує роль ініціальної точки контакту для міжклітинних взаємодій. Таким чином, Муо1с може виступати в якості рецептора, селективно фіксуючи до поверхні мікрворсинок активованих В-лімфоцитів молекули адгезії та сигнальні білки.

**Метою** цього дослідження є аналіз зв'язку між виявленням 48 кДа Муо 1с та особливостями сімейного анамнезу хворих на РС, зокрема наявністю родичів, хворих на РС.

**Матеріал і методи.** У дослідженні прийняли участь 61 хворий на РС віком від 19 до 57 років, середній вік яких становив  $36,6 \pm 1,4$  роки. Чоловіків у дослідній групі було 18 (29,5%) осіб віком від 20 до 52 років (середній вік –  $35,8 \pm 2,6$  років). Жінки становили 43 (70,5%) особи віком від 19 до 57 років (середній вік  $37,0 \pm 1,6$  роки). Співвідношення жінок та чоловіків складало 2,4:1.

До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі. Усі вони були одноразовими донорами Львівської обласної станції переливання крові середнім віком  $33,2 \pm 2,2$  роки.

У дослідженні використали такі методи: клінічні – аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, загальний та неврологічний огляди; лабораторні – шляхом послідовного осадження сироваткових білків, електрофорезу та цифрового аналізу одержаних електрофореграм у сироватці крові хворих на розсіяний склероз визначали вміст 48 кДа Муо 1с, при цьому наявність Муо 1с підтверджували за допомогою Вестерн-блоту з анти-Муо 1с антитілами [9].

При виконанні статистичної обробки отриманих даних було застосовано такі методи: розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ( $M \pm m$ ); проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах (критерій Стьюдента); кореляційного аналізу – розрахунок парних коефіцієнтів кореляції за методом  $\tau$ -Кендалла. Відмінності визнавалися вірогідними при  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та обговорення**

Проаналізували структуру загальної захворюваності у родичів обстежених нами пацієнтів. Найвищу питому вагу в структурі обтяженого

сімейного анамнезу хворих на РС займали серцево-судинні, неврологічні (окрім РС) та онкологічні захворювання. Водночас, найменше виявилось урологічних та гематологічних захворювань.

Дослідили зміни рівня 48 кДа Муо 1с у сироватці крові практично здорових осіб та хворих на РС залежно від наявності обтяженого по РС сімейного анамнезу.

Рівень 48 кДа Муо 1с виявився достовірно нижчим у групі практично здорових осіб порівняно із групою хворих на РС ( $p < 0,05$ ). Не виявили статистично достовірних відмінностей у рівні 48 кДа Муо 1с між пацієнтами із РС різного ступеня спорідненості з хворим родичем.

Отримали достовірний прямий кореляційний зв'язок між детекцією 48 кДа Муо 1с у сироватці крові хворих на РС та присутністю у пацієнта, хворого на РС, родича I ступеня спорідненості ( $r=0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Імовірно, такий тип зв'язку пов'язаний із певною генетичною схожістю родичів I ступеня спорідненості. Білок 48 кДа Муо 1с, що є маркером апоптозу автореактивних клітин, відображає індивідуальні, генетичні особливості імунної відповіді [5]. Виявлення 48 кДа Муо 1с у сироватці крові хворих на РС може свідчити про носія генів схильності до патологічної імунної відповіді, а отже, до підвищеного ризику виникнення РС у найближчих родичів. Це дозволить покращити діагностичні можливості при появі будь-якої неврологічної чи радіологічної симптоматики у родичів хворого.

Було проаналізовано зміни рівня 48 кДа Муо 1с у сироватці крові практично здорових осіб та хворих на РС залежно від ранньої/раптової смерті, безпліддя, частих викиднів у сімейному анамнезі (табл. 3).

Обтяжений сімейний анамнез випадками ранньої/раптової смерті, безпліддя, частих викиднів статистично значущо не впливав на рівень 48 кДа Муо 1с у сироватці крові хворих на РС.

### **Висновки**

Найвищу питому вагу в структурі обтяженого сімейного анамнезу хворих на РС займають серцево-судинні ( $45,90 \pm 6,38\%$ ), неврологічні (окрім РС) ( $32,79 \pm 6,01\%$ ) та онкологічні захворювання ( $27,87 \pm 5,74\%$ ).

Виявлення у сироватці крові хворих на РС 48 кДа Муо 1с може слугувати маркером підвищеного ризику виникнення цього захворювання в родині пацієнта – детекція 48 кДа Муо 1с у сироватці крові хворих на РС прямо корелює із наявністю хворого на цю ж недугу родича I ступеня спорідненості ( $r=0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

### **Перспективи подальших досліджень у даному напрямку**

Використання лише одного фактора ризику захворювання має обмежені прогностичні можливості. Тож для точної оцінки величини ризику виникнення РС у родині із хворим родичем перспективними завданнями є пошук нових маркерів та їх комплексне застосування, особливо в математичному моделюванні.

*Література*

1. Бойко А.Н. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (обзор) / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Неврология, психиатрия. –2012. – №73(5). – С. 9-15.
2. Гусев Е.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.Н. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош. 2004; 1:1. – 528 с.
3. Коробко Д.С. Влияние генетических факторов на фенотипическую экспрессию рассеянного склероза / Д.С. Коробко, Н.А. Малкова, Е.В. Булатова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 2. – С. 10-16.
4. Соколова Л.И. К вопросу о современных методах диагностики и лечения рассеянного склероза / Л.И. Соколова // Мед. вестник. – 2008. – № 1. – С. 28-32.
5. Functional roles for myosin 1c in cellular signaling pathways / L.M. Bond, H. Brandstaetter, J. Kendrick-Jones, et al. // Cell Signal. – 2013. – Vol. 5. – P. 229-235. doi:10.1016/j.cellsig.2012.09.026.
6. Microvilli structures on B lymphocytes: inducible functional domains? / G. Greicius, L. Westerberg, E.J. Davey, et al. // Int. Immunol. – 2004. – Vol. 16. – P. 353-364. doi:10.1093/intimm/dxh031.
7. Lassmann H. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview / H. Lassmann, W. Brück, C.F. Lucchinetti // Brain Pathol. – 2007. – Vol. 17. – P. 210-8.
8. Myosin 1c participates in B cell cytoskeleton rearrangements, is recruited to the immunologic synapse, and contributes to antigen presentation / J. Maravillas-Montero, P. Gillespie, Patin~o-Lo'pez G, at al. // J Immunol. – 2011. – Vol. 187(6). – P. 30533063. doi:10.4049/jimmunol.1004018.
9. Identification of a 48 kDa form of unconventional myosin 1c in blood serum of patients with autoimmune diseases / S. Myronovkij, N. Negrych, T. Nehrych, et al. // Biochemistry and Biophysics Reports. – 2016. – Vol. 5. – P. 175-179. doi:10.1016/j.bbrep.2015.12.001.
10. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature // 2011; 476:214-9.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 18.06.2017 р.  
Рекомендовано до друку д.м.н., проф. **Геником С.М.**,  
д.м.н., проф. **Волковим К.С.** (м. Тернопіль)*

---

**EVALUATION OF RISK IN PATIENTS WITH FAMILY HISTORY  
OF MULTIPLE SCLEROSIS USING THE NEW BIOMARKER****N. O. Negrych***Danylo Halytsky Lviv National Medical University;**Lviv; e-mail: [nazarnegrych@gmail.com](mailto:nazarnegrych@gmail.com)*

*Multiple sclerosis (MS) is a multifactor, polygenic disease that most likely develops due to specific combination of genetic and environmental factors. Considering the role of genetic issues in MS etiology, the aim of the research was to analyze correlation between detection of the new biomarker, 48 kDa unconventional myosin 1 c isoform, in blood serum of MS patients and their family history (presence of relatives who have MS). It could help to evaluate the risk of MS in relatives of patients and therefore improve diagnostics in case they have any neurological or radiological symptoms.*

**Key words:** *multiple sclerosis, disease risk, biomarker.*