

Министерство науки и высшего образования РФ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

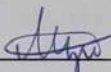
КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Специальность: 06.03.01 – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
Дипломная работа

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CCR5, CD226, CCL27  
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Работа завершена:

« 10 » 06 2022 г.  (А.Р. Муллахметова)

Работа допущена к защите:


Научный руководитель:

д.б.н., профессор

« 11 » 06 2022 г.  (А. А. Ризванов)

Научный руководитель:

м.н.с, аспирант

« 11 » 06 2022 г.  (В. Р. Лежнёва)

Заведующий кафедрой

д.б.н., доцент

« 11 » 06 2022 г.  (А.Р. Каюмов)

Казань – 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8
1.1 Влияние однонуклеотидных полиморфизмов на патогенез рассеянного склероза .....	8
1.2 Герпес-вирусы и патогенез рассеянного склероза .....	20
1.2.1 Вирус Эпштейна-Барр .....	21
1.2.2 Вирус герпеса человека-6 типа.....	24
1.2.3 Цитомегаловирус .....	25
1.2.4 Вирус Варицелла - Зостер .....	25
1.2.5 Противовирусная терапия .....	26
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	28
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	28
2.1 Выделение ДНК из крови пациентов с РС и контрольной группы .....	28
2.2 Анализ генотипов с применением аллель-специфичной полимеразной цепной реакции.....	29
2.3 Электрофорез в агарозном геле .....	30
2.4 Имуноферментный анализ .....	31
2.5 Количественная ПЦР .....	32
2.6 Статистический анализ.....	32
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	33
3.1 Генотипирование.....	33
3.3 Корреляционный анализ между РС и обнаружением вирусной ДНК...	34
3.3 Корреляционный анализ между наличием антигерпесвирусных антител и РС.....	37

<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>41</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>42</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>43</b>

В.А.	Васильев, В.А.
В.И.	Васильев, В.И.
В.С.	Васильев, В.С.
В.Д.	Васильев, В.Д.
Г.М.	Григорьев, Г.М.
Д.И.	Дмитриев, Д.И.
Д.К.	Дмитриев, Д.К.
И.П.	Иванов, И.П.
И.С.	Иванов, И.С.
И.К.	Иванов, И.К.
И.Л.	Иванов, И.Л.
И.М.	Иванов, И.М.
И.Н.	Иванов, И.Н.
И.О.	Иванов, И.О.
И.П.	Иванов, И.П.
И.Р.	Иванов, И.Р.
И.С.	Иванов, И.С.
И.Т.	Иванов, И.Т.
И.У.	Иванов, И.У.
И.Ф.	Иванов, И.Ф.
И.Х.	Иванов, И.Х.
И.Ц.	Иванов, И.Ц.
И.Ч.	Иванов, И.Ч.
И.Ш.	Иванов, И.Ш.
И.Щ.	Иванов, И.Щ.
И.Ъ.	Иванов, И.Ъ.
И.Ы.	Иванов, И.Ы.
И.Э.	Иванов, И.Э.
И.Ю.	Иванов, И.Ю.
И.Я.	Иванов, И.Я.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС-ПЦР	Аллель специфичная ПЦР
ВГЧ-6	Вирус герпеса человека 6 типа
ВЗВ	Вирус Варицелла-Зостер
ВП	Вторично-прогрессирующий
ВЭБ	Вирус Эпштейна-Барр
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ДИ	Доверительный интервал
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИНФ	Интерферон
ИФА	Иммуноферментный анализ
КИС	Клинически изолированный синдром
РНК	Рибонуклеиновая кислота
ОНП	Однонуклеотидные полиморфизмы
ОШ	Отношение шансов
РР	Рецидивировующе-ремиттирующий
РС	Рассеянный склероз
ПП	Первично-прогрессирующий
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЦНС	Центральная нервная система
ЭАЭ	Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит
GWAS	Полногеномные исследования ассоциаций
EDSS	Расширенная шкала оценки степени инвалидизации
HLA	Человеческий лейкоцитарный антиген

IL

Интерлейкин

НК-клетки

Естественные киллеры

MSSS

Шкала тяжести рассеянного склероза,  
объединяющая расширенную шкалу статуса  
инвалидности и продолжительность  
заболевания

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — это аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается разрушением миелина и, как следствие, нарушением функций нейронов. Вирусы, этническая принадлежность, низкий уровень витамина D, а также генетические факторы являются наиболее важными при развитии РС. С 1993 года для терапии РС начали применять интерферон. Новые исследования приводят к увеличению доступности эффективных способов терапии РС. Это в сочетании с данными, предполагающими важность раннего начала лечения, подчеркивает необходимость быстрой и точной диагностики заболевания. На данный момент диагноз основывается на клинической оценке, поскольку полностью надежного диагностического теста не существует [Ontaneda D. *et al.*, 2015]. Параметры визуализации и биомаркеры точно не установлены, что задерживает диагностику прогрессирования и, в конечном итоге, влияет на помощь, оказываемую пациентам. Наличие нетипичных клинических признаков, делает постановку верного диагноза сложной задачей даже для опытного врача [Sand I.K., 2015].

Исходя из того, что генетические факторы играют значимую роль в развитии РС, изучение генов, связанных с заболеванием, может привести к появлению новых критериев для диагностики. С помощью полногеномных исследований ассоциации (GWAS) можно определять генетические факторы восприимчивости к болезни, клинические фенотипы и ответ на лечение. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), связанные с РС, были идентифицированы при помощи GWAS. По большей части они были расположены в экзонах или рядом с генами, которые кодируют белки, непосредственно участвующие в иммунных механизмах [Howard J. *et al.*, 2016]. Изучение ОНП необходимо для дальнейшего выявления новых диагностических факторов, более быстрой постановки диагноза и выбора наиболее эффективной стратегии лечения РС.

Существует теория, согласно которой в развитии РС вирусные агенты запускают процесс заболевания совместно с генетическими факторами и факторами среды [Venkatesan A. *et al.*, 2014]. Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают наличие вероятной связи инфекции с развитием и/или обострениями РС [Libbey J. *et al.*, 2014]. Существует предположение, что выявление антител к антигенам герпес-вирусов или их (дезоксирибонуклеиновой кислоты) ДНК в корреляции с клиническими проявлениями РС, может облегчить диагностику заболевания [Zheleznikova G. F. *et al.*, 2016].

**Цель исследования**— выявление взаимосвязи наличия вирусной ДНК и антител к нейротропным герпесвирусам в крови с риском развития РС. Проверка ассоциации наличия аллелей риска (предположительно ассоциированных с РС ОНП) в генах иммунной системы с вероятностью развития рассеянного склероза.

В работе решались следующие **задачи**:

1. Провести генотипирование пациентов по 18 однонуклеотидным полиморфизмам в генах иммунной системы
2. Выявить наличие ДНК нейротропных *Herpesviridae* в крови
3. Выявить наличие антител к нейротропным *Herpesviridae* в сыворотке крови

## СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа  
на наличие заимствований

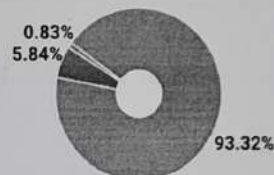
Казанский (Приволжский) федеральный  
университет

### ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Муллахметова Ася Радиковна  
Самоцитирование  
рассчитано для: Муллахметова Ася Радиковна  
Название работы: антиплагиат\_Муллахметова  
Тип работы: Не указано  
Подразделение:

### РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАИМСТВОВАНИЯ	5.84%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	93.32%
ЦИТИРОВАНИЯ	0.83%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 02.06.2022

Модули поиска: ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по Интернету (EnRu); Переводные заимствования издательства Wiley (RuEn); eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по Интернету; Перефразирования по коллекции издательства Wiley; Патенты СССР, РФ, СНГ; СМИ России и СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Издательство Wiley; Переводные заимствования

Работу проверил: Бабынин Эдуард Викторович

ФИО проверяющего

Дата подписи:



Подпись проверяющего



Чтобы убедиться  
в подлинности справки, используйте QR-код,  
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование  
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.  
Предоставленная информация не подлежит использованию  
в коммерческих целях.