

УДК 616.832-004.2-056.7-055-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1100>Негрич Т.І. , Лафаренко М.Я. 

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Сімейні випадки розсіяного склерозу: гендерні відмінності та клінічний перебіг

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2024;20(6):265-270. doi: 10.22141/2224-0713.20.6.2024.1100

Резюме. Актуальність. Проведене дослідження спрямоване на аналіз перебігу розсіяного склерозу (РС) у різних сімейних і вікових когортах для встановлення гендерно-специфічних тенденцій щодо виникнення, прогресування і тяжкості захворювання. **Мета:** визначення гендерно-специфічних закономірностей перебігу РС на основі аналізу середнього віку початку захворювання, тривалості перебігу і рівня інвалідності (EDSS) у сімейних кластерах. **Матеріали та методи.** Досліджено когорту з 10 сімей (20 осіб), що включала 16 жінок і 4 чоловіків. Аналіз проведено в межах таких груп: старші члени сімей (9 жінок, 1 чоловік) і молодші члени сімей (7 жінок, 3 чоловіки). Додатково проведено порівняльний аналіз за віком відповідно до класифікації ВООЗ: молоді пацієнти (9 жінок, 4 чоловіки) і пацієнти середнього віку (7 жінок). **Результати.** Вища поширеність РС серед жінок підтверджена аналізом сімейних кластерів. Зокрема, середній вік початку захворювання в жінок становив 34,67 року, що є вищим порівняно з чоловіками, у яких цей показник становив 26 років. Аналіз показників EDSS також виявив значні гендерні відмінності. Середній показник EDSS у чоловіків становив 6,0, що свідчить про вищий рівень інвалідності порівняно із середнім показником EDSS у жінок, який становив 3,44. У групі пацієнтів молодого віку (до 44 років) виявлено ранній початок РС і коротший період захворювання порівняно з пацієнтами середнього віку (від 44 до 59 років), які демонструють тенденцію до пізнішого початку хвороби і мають вищі оцінки EDSS, що вказує на більш тяжку інвалідність. Молоді чоловіки з РС мають пізніший початок захворювання і вищі середні оцінки EDSS, що вказує на більшу тяжкість інвалідності порівняно з молодими жінками, які, незважаючи на швидший початок хвороби, мають нижчі середні оцінки EDSS. **Висновки.** Дослідження виявило значущі гендерні відмінності у перебігу РС, які слід враховувати при клінічному веденні пацієнтів. Одержані результати створюють основу для подальших досліджень і розробки індивідуалізованих підходів до лікування і профілактики РС.

Ключові слова: розсіяний склероз; сімейні випадки; гендерні відмінності; розширена шкала інвалідності (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

Вступ

Розсіяний склероз (РС) є автоімунним захворюванням, при якому імунна система атакує мієлінові оболонки центральної нервової системи, що веде до запалення і дегенерації нервових волокон. Цей процес спричиняє різноманітні клінічні прояви, включно з варіабельністю симптомів дебюту і неоднорідним перебігом захворювання [1, 2].

Останні дослідження акцентують увагу на дослідженні екзогенних факторів ризику, виявленні нових генетич-

них детермінант і вивченні взаємодії між генами і середовищем у пацієнтів з РС [3, 4]. На відміну від класичних генетичних захворювань РС характеризується значною гетерогенністю, яка проявляється у взаємодії численних генетичних і негенетичних факторів, що впливають на його виникнення [5, 6]. Частота РС серед родичів хворих перевищує рівень у загальній популяції, хоча захворювання не є спадковим у традиційному розумінні [7].

Симптоми дебюту, клінічний перебіг і активність РС виявляють значну варіабельність, імовірно, обумовлену

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Негрич Тетяна Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: tnehrich@gmail.com; факс: +380 (32) 276-79-73

For correspondence: Tetyana Nehrych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: tnehrich@gmail.com; fax: +380 (32) 276-79-73

Full list of authors information is available at the end of the article.

як генетичними, так і екзогенними чинниками [8]. Дослідження генетичних аспектів РС підтверджують, що певні гени, пов'язані з імунною функцією, відіграють роль у розвитку захворювання, зокрема це гени, які регулюють імунну відповідь [9]. Розуміння молекулярних механізмів патогенезу РС через генетичні дослідження є важливим для розробки точних діагностичних підходів і персоналізованих методів лікування цього захворювання [10, 11].

Завдяки прогресу в технологіях секвенування геному та інших молекулярних методів дослідження вдалося ідентифікувати конкретні генетичні варіанти, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку РС [12]. Було виявлено деякі генетичні локуси й ділянки, пов'язані із цією хворобою [13, 14]. Наприклад, ідентифіковано гени, які кодують білки, відповідальні за внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, регуляцію росту і диференціацію клітин, а також за участь у регуляції запальних процесів і розвиток імунної відповіді [15, 16].

Генетичні аспекти РС залишаються складними і не повністю розкритими, тому подальші дослідження в цій галузі є критично важливими для сучасної неврології [17]. Визначення генетичних факторів, що впливають на ризик розвитку РС, дозволить покращити наше розуміння етіології цього захворювання і відкриє нові можливості для розробки ефективних методів лікування і профілактики [18–20].

Мета дослідження: визначення гендерно-специфічних закономірностей у перебігу РС на основі аналізу середнього віку початку захворювання, тривалості перебігу і рівня інвалідності (EDSS) у сімейних кластерах.

Матеріали та методи

У цьому дослідженні проведено комплексний статистичний аналіз історій хвороб 20 пацієнтів з РС, що належать до 10 сімей, які були оглянуті, консультовані й проходили лікування в Центрі розсіяного склерозу при Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Для кожного пацієнта були детально зібрані демографічні дані, а також клінічні параметри, такі як вік початку РС, тривалість захворювання та оцінка Розширеного статусу інвалідності (EDSS). Для оцінки вікових відмінностей у прогресуванні й тяжкості РС було проведено порівняльний аналіз між пацієнтами молодого і середнього віку відповідно до класифікації ВООЗ. Учасників дослідження було розподілено на дві вікові групи: молодий вік (до 44 років) і середній вік (від 44 до 59 років). Група пацієнтів молодого віку складалась із 13 пацієнтів (9 жінок і 4 чоловіки), група пацієнтів середнього віку налічувала 7 жінок.

Результати

Серед досліджених випадків сімейного РС жінки значно переважали над чоловіками — 16 із 20 випадків. Середній вік початку захворювання становив

28,6 року, що свідчить про ранній дебют РС. Тривалість захворювання варіювала від 1 до 21 року зі середнім терміном 8,65 року, що відображає різні темпи прогресування в цих сім'ях. Середній показник EDSS, що вказує на тяжкість інвалідності, становив 3,0, тоді як індивідуальні показники коливалися від 1,0 до 7,5.

У жінок із сімейними випадками РС симптоми проявлялися в середньому у віці 31 рік з тривалістю захворювання 7,81 року. Вік початку захворювання варіював від 16 до 45 років, а тривалість хвороби — від 1 до 21 року, що вказує на клінічну гетерогенність у жіночих сімейних кластерах РС. Середній показник EDSS серед жінок становив 3,06 з варіацією від 1,0 до 7,5. Чоловіки, які становили менший відсоток у сімейній когорті РС ($n = 4$), мали середній вік початку захворювання 24,75 року. Середня тривалість хвороби становила 4,5 року, а середній показник EDSS дорівнював 3,13. Вік початку захворювання у чоловіків коливався від 17 до 28 років, а тривалість захворювання варіювала від 1 до 8 років з показниками EDSS від 1,5 до 6,0.

Група старших членів сімей з РС складалась з 9 жінок і 1 чоловіка. Середній вік початку захворювання у цій групі становив 36,5 року з варіацією від 29 до 45 років. Середня тривалість хвороби дорівнювала 13,3 року з діапазоном від 3 до 21 року. Середній показник EDSS серед старших членів сімей становив 3,6, що свідчить про помірний рівень інвалідності, з індивідуальними показниками, що коливаються від 1,5 до 6,0. У єдиного чоловіка в групі РС був діагностований у віці 42 роки, тривалість захворювання — 8 років, показник EDSS — 6,0. Середній вік початку РС серед жінок — старших членів сімей коливався від 29 до 45 років із середнім значенням 34,67 року. Середня тривалість захворювання в жінок становила 12,33 року з варіацією від 3 до 21 року. Середній показник EDSS серед жінок дорівнював 3,44 з індивідуальними показниками від 1,5 до 6,0, що відображає варіабельність функціональних порушень.

Групу молодших членів сімей з РС, які брали участь у дослідженні, становили 3 чоловіки і 7 жінок. Середній вік початку захворювання у цій групі становив 24,8 року з варіацією від 16 до 32 років. Середня тривалість захворювання дорівнювала 4,9 року з індивідуальними значеннями від 1 до 15 років. Середній показник EDSS серед молодших членів сімей становив 2,85 з діапазоном від 1,0 до 7,5. Жінки переважали в цій молодшій віковій групі, середній вік початку захворювання — 23,71 року. У середньому ці жінки мали захворювання протягом 5,14 року із середнім показником EDSS 2,43. Вік початку РС у жінок варіював від 16 до 32 років, тривалість захворювання коливалася від 1 до 15 років, а діапазон EDSS становив від 1,0 до 7,5, відображаючи різноманітність прогресування захворювання. Чоловіки цієї групи мали середній вік початку захворювання 24,33 року з відносно коротшою середньою тривалістю хвороби — 3,33 року. Вік початку РС у

чоловіків варіював від 17 до 28 років, тривалість захворювання коливалася від 1 до 5 років. Середній показник EDSS у чоловіків становив 2,17 з діапазоном від 1,5 до 3,0.

Додатково досліджуваних пацієнтів було поділено на дві вікові групи відповідно до класифікації ВООЗ. У групі молодого віку (до 44 років), що налічувала 13 пацієнтів (9 жінок і 4 чоловіки), середній вік початку захворювання становив 25,62 року з варіацією від 16 до 32 років. Середня тривалість захворювання у цій групі дорівнювала 5,31 року з індивідуальними значеннями від 1 до 18 років. Середній показник шкали інвалідності EDSS становив 2,73 з діапазоном від 1,0 до 7,5. Серед 4 чоловіків молодого віку середній вік початку захворювання становив 24,75 року з варіацією від 17 до 28 років. Середня тривалість захворювання дорівнювала 4,5 року з індивідуальними значеннями від 1 до 8 років. Середній показник EDSS у цій групі становив 3,125 з варіацією від 1,5 до 6,0, що відображає широкий спектр тяжкості інвалідності. Серед 9 жінок молодого віку середній вік початку захворювання дорівнював 22,67 року з варіацією від 16 до 31 року. Середня тривалість захворювання становила 5,44 року з діапазоном від 1 до 18 років. Середній показник EDSS у цій підгрупі становив 2,61 з варіацією від 1,0 до 7,5, що підкреслює значну варіабельність тяжкості інвалідності й гетерогенність прогресування РС у цій віковій категорії. Група пацієнтів середнього віку (від 44 до 59 років) включала 7 жінок, у яких РС був діагностований у середньому у віці 37,14 року. Вік початку захворювання варіював від 29 до 45 років. Середня тривалість захворювання у цій групі становила 14,29 року з діапазоном від 3 до 21 року, що свідчить про значно довшу історію хвороби порівняно з пацієнтами молодшого віку. Середній показник шкали інвалідності EDSS у цій групі дорівнював 3,50, вказуючи на вищий рівень інвалідності, з індивідуальними показниками, що коливаються від 2,0 до 6,0.

Обговорення

РС є автоімунним захворюванням, розвиток якого обумовлений взаємодією численних факторів. До цих факторів відносять генетичні передумови, екологічні впливи, а також можливі статево-специфічні особливості [5, 7].

Роль генетичного внеску в розвиток РС була оцінена на основі досліджень близькоспорідних пар близнюків і аналізу сімейної спадковості. Результати показали, що монозиготні близнюки мають значно вищий рівень клінічного збігу РС (25–30 %) порівняно з дизиготними (фратернальними) близнюками, у яких цей показник становить лише 3–7 % [21]. Це вказує на те, що, хоча генетичний фактор має важливе значення, його вплив на розвиток РС може бути модульований іншими факторами, такими як екзогенні чинники і взаємодія генів із середовищем [22]. Виявлено, що сімейна історія РС спостерігається в 15–20 % пацієнтів,

що значно перевищує рівень поширеності в загальній популяції. Це підкреслює роль генетичних факторів у розвитку хвороби і вказує на можливу спадкову схильність до РС [23]. Ризик розвитку РС протягом життя у першорядних родичів осіб із РС оцінюється на рівні 3 % (4 % — для братів і сестер, 2 % — для батьків та дітей). Це втричі перевищує ризик для родичів другого і третього ступеня (1 %) і в 10–30 разів перевищує ризик у загальній популяції (0,1–0,3 %). Ризик розвитку РС значно вищий, якщо обидва батьки мають РС. Для напівбратів з РС цей ризик нижчий, ніж для повних братів і сестер. Ризик для напівбратів з РС і осіб, усиновлених сім'ями з РС, подібний до ризику в загальній популяції [21, 23]. Отже, сімейний ризик виникнення РС зростає пропорційно кількості генетично спільних членів родини, але цей ризик не є лінійно залежним від кількості хворих родичів [3, 6].

Хоча ідентифікація генетичних асоціацій, що пов'язані з ризиком розвитку РС, не є кінцевою метою вивчення генетики захворювання, вона є важливою для розуміння механізмів його появи. Визначення причинних генів та їхнього впливу на функціонування клітин має критичне значення. Більшість асоційованих варіантів РС знаходяться в інтронних або інтрагенних регіонах, що впливають на регуляторні механізми й експресію генів [20].

Генетичні дослідження підкреслюють важливість генетичної спадковості щодо ризику розвитку РС, виявляючи ключові аспекти, які можуть впливати на схильність до цього захворювання. Проте, оскільки РС має комплексний і багатофакторний характер, включно з генетичними й екзогенними факторами, для повного розуміння його механізмів необхідні подальші дослідження. Вивчення генетичних асоціацій допомагає визначити потенційні причини і шляхи впливу на розвиток РС, але для створення ефективних профілактичних і лікувальних стратегій потрібен комплексний підхід, що включає інтеграцію генетичних, епідеміологічних і клінічних даних [3, 7, 24].

Наше дослідження надає детальний огляд клінічних профілів членів сімей із сімейним РС, акцентуючи увагу на вікових відмінностях у початку захворювання, тривалості хвороби і ступені інвалідності. Ми проаналізували дані пацієнтів різних вікових груп, щоб виявити потенційні закономірності й відмінності в клінічному перебігу РС. Це включає дослідження віку початку захворювання, тривалості хвороби та варіації в показниках шкали EDSS, що допоможе глибше зрозуміти клінічну гетерогенність і прогресування РС у сімейних кластерах.

Досліджувана нами когорта включала 10 старших членів сімей із діагнозом РС, з яких 9 були жінками. Це відображає значне переважання жінок серед членів сімей з РС, що підтверджує загальні епідеміологічні тенденції, де жінки частіше зазнають автоімунних захворювань, зокрема РС. Крім того, результати дослідження продемонстрували значні гендерно-спе-

цифічні відмінності в клінічних профілях молодих пацієнтів з РС. Молоді чоловіки, як правило, мають пізніший початок і коротший період тривалості захворювання, але вищі середні оцінки за шкалою EDSS, що свідчить про більш тяжку інвалідність. У свою чергу, молоді жінки мають швидший початок і триваліший період захворювання, але нижчі середні оцінки EDSS, що вказує на менш виражену тяжкість інвалідності в середньому. Отримані дані про гендерно-специфічні відмінності підкреслюють важливість врахування статі при лікуванні молодих пацієнтів з РС. Ці відмінності можуть впливати на розвиток інвалідності в пацієнтів і підкреслюють необхідність персоналізованих стратегій лікування і цілеспрямованих втручань для оптимізації результатів у пацієнтів із сімейним РС.

Серед старших членів сімей із діагнозом РС жінки мали пізніший середній вік початку захворювання порівняно з чоловіками: середній вік початку у жінок становив 34,67 року, тоді як у чоловіків — 26 років. Ця відмінність у віці початку РС між статями може свідчити про потенційний вплив гормональних, генетичних або середовищних факторів на розвиток хвороби в сімейних кластерах.

Жінки зазвичай стикаються з РС пізніше і мають довшу тривалість захворювання порівняно з чоловіками, при цьому в жінок відзначається значна варіабельність тяжкості інвалідності, що вимірюється за шкалою EDSS. Аналіз за віковими групами виявив різні закономірності в прогресуванні РС. Молодші пацієнти (до 44 років) зазвичай мають ранній початок захворювання, короткий період тривалості хвороби і широкий діапазон тяжкості інвалідності з оцінками EDSS від помірної до тяжкої.

Порівняно з цим пацієнти середнього віку (від 44 до 59 років) мають тенденцію до пізнішого початку РС, довшої тривалості захворювання і вищих оцінок EDSS, що вказує на більш тяжку інвалідність. Отримані результати підкреслюють необхідність віково-специфічних підходів у керуванні РС, що забезпечують терапевтичні стратегії, адаптовані до унікальних клінічних профілів і закономірностей прогресування серед різних вікових груп.

У нашому дослідженні тривалість захворювання на РС підтверджує значну варіабельність між статями. Серед жінок середня тривалість хвороби становила 12,33 року з діапазоном від 3 до 21 року. У чоловіків середнє значення тривалості хвороби становило 8 років. Ця варіабельність підкреслює відмінності в швидкості прогресування хвороби та клінічні траєкторії, які спостерігаються серед старших членів сімей з РС.

Оцінка тяжкості інвалідності за допомогою показників шкали EDSS також демонструє значні гендерно-специфічні відмінності. У чоловіків середній показник EDSS становив 6,0, що свідчить про вищий рівень інвалідності. Водночас у жінок середній показник EDSS був значно нижчим і становив 3,44, що вказує на менш виражений ступінь інвалідності в середньому. Ці розбіжності відображають різні клінічні фенотипи і рівні

функціональної недостатності серед старших членів сімей з РС, підкреслюючи важливість врахування гендерних аспектів при оцінці прогресування хвороби та розробці індивідуалізованих стратегій лікування.

Широкий діапазон віку початку захворювання (від 18 до 45 років) і показників EDSS (від 1,5 до 6,0) серед жінок в нашому дослідженні підкреслює значну гетерогенність прогресування розсіяного склерозу в сімейних кластерах. Ці варіації відображають складні взаємодії між генетичними схильностями, тригерами середовища і можливими статевими специфічними факторами, які впливають на траєкторії хвороби у старших членів сімей з РС. Такий широкий спектр варіацій у клінічних характеристиках хворих вказує на необхідність індивідуального підходу до лікування та моніторингу хвороби з урахуванням як генетичних, так і середовищних факторів, що можуть впливати на розвиток і прогресування РС.

Висновки

Проведений нами аналіз вказує на статеві-специфічні відмінності в клінічних профілях членів сімей, хворих на сімейний РС. Результати підкреслюють необхідність персоналізованих підходів у лікуванні РС, що враховують статеві-специфічні особливості для оптимізації діагностичної точності, ефективності лікування і результатів довгострокового догляду в сімейних контекстах. Подальше дослідження механізмів, що лежать в основі цих статеві-специфічних відмінностей, є важливим для розширення знань і розробки цільових терапевтичних стратегій, призначених для індивідуальної адаптації до потреб пацієнтів із сімейним РС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не мало спонсорської підтримки. Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення перспективних біологічних, генетичних та нейрорадіологічних маркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу», номер державної реєстрації 0122U202000.

Етичні норми. Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики і Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам. Проведення дослідження затверджене комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок та наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 12 від 20 листопада 2023 р.).

Внесок авторів. Негрич Т.І. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту статті; Лафаренко М.Я. — збирання та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту статті.

References

- Brownlee WJ, Tur C, Manole A, et al. HLA-DRB1*1501 influences long-term disability progression and tissue damage on MRI in relapse-onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2023 Mar;29(3):333-342. doi: 10.1177/13524585221130941.
- Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol.* 2023 May 30;14:1197195. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197195.
- Goris A, Vandenberg M, McCauley JL, Saarela J, Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol.* 2022 Sep;21(9):830-842. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00255-1.
- Nehrych O, Pyrohova VI, Portnoy J, Stimmel M, Foley F, Nehrych TI. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19: validation and adaptation for Ukrainian population. *Meždunarodnyj nevrološkički žurnal.* 2019;19-25. doi:10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702.
- Miner AE, Graves JS. What telomeres teach us about MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Sep;54:103084. doi: 10.1016/j.msard.2021.103084.
- Badam TVS, de Weerd HA, Mart nez-Enguita D, et al. A validated generally applicable approach using the systematic assessment of disease modules by GWAS reveals a multi-omic module strongly associated with risk factors in multiple sclerosis. *BMC Genomics.* 2021 Aug 30;22(1):631. doi: 10.1186/s12864-021-07935-1.
- Slim L, Chatelain C, Foucauld H, Azencott CA. A systematic analysis of gene-gene interaction in multiple sclerosis. *BMC Med Genomics.* 2022 Apr 30;15(1):100. doi: 10.1186/s12920-022-01247-3.
- Weinstock-Guttman B, Sormani MP, Repovic P. Predicting Long-term Disability in Multiple Sclerosis: A Narrative Review of Current Evidence and Future Directions. *Int J MS Care.* 2022 Jul-Aug;24(4):184-188. doi: 10.7224/1537-2073.2020-114.
- Pogoda-Wesołowska A, Dziedzic A, Maciak K, Stępień A, Dzjaduch M, Saluk J. Neurodegeneration and its potential markers in the diagnosing of secondary progressive multiple sclerosis. A review. *Front Mol Neurosci.* 2023 Sep 12;16:1210091. doi: 10.3389/fnmol.2023.1210091.
- Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci.* 2000 Sep 15;20(18):6920-6926. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000.
- Mansilla MJ, Presas-Rodríguez S, Teniente-Serra A, et al. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy. *Cell Mol Immunol.* 2021 Jun;18(6):1353-1374. doi: 10.1038/s41423-020-00618-z.
- Al-Kafaji G, Bakheit HF, AlAli F, et al. Next-generation sequencing of the whole mitochondrial genome identifies functionally deleterious mutations in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2022 Feb 7;17(2):e0263606. doi: 10.1371/journal.pone.0263606.
- Tarighi M, Shahbazi M, Saadat P, et al. Decreased frequency of regulatory T cells and level of helios gene expression in secondary progressive multiple sclerosis patients: Evidence about the development of multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol.* 2023 Mar;116:109797. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109797.
- Song X, Wu W, Warner M, Gustafsson JÅ. Liver X Receptor Regulation of Glial Cell Functions in the CNS. *Biomedicines.* 2022 Sep 2;10(9):2165. doi: 10.3390/biomedicines10092165.
- Fominykh V, Shadrin AA, Jaholkowski PP, et al. Shared genetic loci between Alzheimer's disease and multiple sclerosis: Crossroads between neurodegeneration and immune system. *Neurobiol Dis.* 2023 Jul;183:106174. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106174.
- Ostojic SM. Guanidinoacetic Acid as a Nutritional Adjuvant to Multiple Sclerosis Therapy. *Front Hum Neurosci.* 2022 May 12;16:871535. doi: 10.3389/fnhum.2022.871535.
- Pistono C, Osera C, Cuccia M, Bergamaschi R. Roles of Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: From Pathogenesis to Potential Tools as Biomarkers and Therapeutics. *Sclerosis.* 2023;1(2):91-112. doi:10.3390/sclerosis1020011.
- Taylor BV. What causes multiple sclerosis? Getting closer to the answers. *Med J Aust.* 2022 Aug 15;217(4):180-182. doi: 10.5694/mja2.51645.
- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2019 May;15(5):287-300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8.
- Edgünlü TG, Yılmaz ŞG, Emre U, et al. miR-181a-5p is a potential candidate epigenetic biomarker in multiple sclerosis. *Genome.* 2022 Nov 1;65(11):547-561. doi: 10.1139/gen-2022-0040.
- Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2022 Jun 3;13:824926. doi: 10.3389/fneur.2022.824926.
- Ziaei A, Lavery AM, Shao XM, et al. Gene-environment interactions increase the risk of pediatric-onset multiple sclerosis associated with ozone pollution. *Mult Scler.* 2022 Aug;28(9):1330-1339. doi: 10.1177/13524585211069926.
- Sarmanova A, Morris T, Lawson DJ. Population stratification in GWAS meta-analysis should be standardized to the best available reference datasets. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.09.03.281568.
- Nehrych OI, Pyrohova VI, Nehrych TI. Quality of life in female patients with multiple sclerosis: the impact of sexual dysfunction. *Eur Gynecol Obstet.* 2022;2(3):185-188. doi: 10.53260/EGO.202039.

Отримано/Received 03.08.2024

Рецензовано/Revised 14.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2024

Information about authors

Tetyana Nehrych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: tnehrych@gmail.com; fax: +380 (32) 276-79-73; <https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Maya Lafarenko, PhD-student, Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mayalafarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-1705-4021>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study was not sponsored. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Department of Neurology of Danylo Halatsky Lviv National Medical University "Study of promising biological, genetic and neuroradiological markers of the clinical course of multiple sclerosis", state registration number: 0122U202000.

Ethical norms. All procedures performed on patients during the study conformed to the ethical standards of the institutional and national ethics committees and the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or similar ethical standards. The conduct of the study was approved by the Commission on the Ethics of Scientific Research, Experimental Development and Scientific Works of the Danylo Halatsky Lviv National Medical University (protocol No. 12 of November 20, 2023).

Authors' contribution. T.I. Nehrych — concept and design of the study, editing of the text of the article; M.Ya. Lafarenko — collection and processing of materials, analysis of received data, writing the text of the article.

T.I. Nehrych, M.Ya. Lafarenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Familial cases of multiple sclerosis: gender differences and clinical course

Abstract. Background. This study focuses on analyzing the progression of multiple sclerosis (MS) across different familial and age cohorts to determine gender-specific trends in disease onset, progression, and severity. **Objective:** to determine gender-specific regularities in the course of MS based on the analysis of mean age of onset, disease duration, and level of disability (on the Expanded Disability Status Scale (EDSS)) in family clusters. **Materials and methods.** A cohort of 10 family (20 individuals, 16 women and 4 men) was studied. Analysis encompassed older (9 women, 1 man) and younger family members (7 women, 3 men). In addition, a comparative analysis was conducted by age according to the World Health Organization criteria: young patients (9 women, 4 men) and middle-aged patients (7 women). **Results.** The study confirmed a higher prevalence of MS among women within familial clusters. Specifically, the average age of MS onset among women was 34.67 years, which was higher compared to men (26 years). Analysis of

EDSS scores revealed significant gender differences, with men having an average score of 6.0 indicating higher disability levels than in women who had an average score of 3.44. Younger patients (up to 44 years old) exhibited earlier onset and shorter disease duration compared to middle-aged patients (44 to 59 years), who tended to have later disease onset and higher EDSS scores, indicative of more severe disability. Young men with MS showed later disease onset and higher average EDSS scores, reflecting more pronounced disability than in young women who had earlier disease onset but lower EDSS scores. **Conclusions.** The findings highlight substantial gender-specific differences in the course of MS, which should be taken into account in the clinical management of patients. These results provide a foundation for further research and development of personalized approaches to the treatment and prevention of MS. **Keywords:** multiple sclerosis; familial cases; gender differences; Expanded Disability Status Scale