

НЕЙРОАВТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОПАТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

NEUROAUTOIMMUNE REACTIONS ARE NORMAL IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC FORMS OF LYSOSOMAL DISEASES

G. Arsakhanova

Summary. Changes in the immune system are not only concomitant, which characterize the course of the disease, but also largely determine it. In some diseases of the CNS cellular elements of the brain, delay or demyelination of nerve fibers. The leading role in the development of these reactions is played by natural, or autoantibodies. They are produced by CD5-lymphocytes, the proportion of which is 20% of all B-cells of the body. Autoantibodies in more than 50% of cases are represented by immunoglobulins G, which are monospecific and epitopespecific in their antigenic orientation (they bind only to a part of the antigen protein molecule). Their affinity is 10–12 M. Normal values of the level of autoantibodies are called the “Golden mean”.

It is believed that autoantibodies and autoreactive lymphocytes create a profile of biochemical individuality of the organism. They form a system of homeostasis regulation at the molecular level, which coordinates processes by interacting with various antigenic targets.

The synthesis of autoantibodies in early ontogenesis begins earlier than the synthesis of antibodies to foreign antigens and coincides with the most important stages of differentiation and morphogenesis.

Keywords: autoantibodies, neuroautoimmune reactions, lysosomal diseases, nervous system.

Арсакханова Гайна Абдулаевна

*К.м.н., доцент, Чеченский государственный университет
qistoloqiya58@mail.ru*

Аннотация. Изменения в иммунной системе являются не только сопутствующими, которые характеризуют течение заболевания, а и в значительной мере определяют его. При некоторых заболеваниях ЦНС клеточных элементов мозга, задержки или демиелинизации нервных волокон. Ведущую роль в развитии этих реакций играют натуральные, или аутоантитела. Их продуцируют CD5-лимфоциты, доля которых составляет 20% от всех В-клеток организма. Аутоантитела в более чем 50% случаев представлены иммуноглобулинами G, которые по своей антигенной направленности являются моноспецифичными и эпитопспецифичными (связываются лишь с частью молекулы белка антигена). Их аффинность составляет 10–12 M. Нормальные значения уровня аутоантител называют «золотой серединой».

Считают, что аутоантитела и автореактивные лимфоциты создают профиль биохимической индивидуальности организма. Они образуют систему регуляции гомеостаза на молекулярном уровне, которая координирует процессы, взаимодействуя с различными антигенными мишенями.

Синтез аутоантител в раннем онтогенезе начинается раньше, чем синтез антител к чужеродным антигенам и совпадает по времени с важнейшими этапами дифференцировки и морфогенеза.

Ключевые слова: аутоантитела, нейроавтоиммунные реакции, лизосомные болезни, нервная система.

Ранее доминировало мнение, что выявление аутоантител к собственным антигенам подтверждает наличие патологического аутоиммунного процесса [1, с. 22]. Однако согласно последним данным в норме концентрация аутоантител в крови, в частности к нейроантигенам, поддерживается в определенных пределах. Увеличение или уменьшение их количества по сравнению с физиологическими компенсаторными пределами влечет за собой опасные последствия для организма вплоть до развития патологических деструктивных аутоиммунных заболеваний. Выявление аутоантител само собой еще не удостоверяет наличие заболевания. Невысокие титры антител постоянно обнаруживают в сыворотке крови здоровых лиц. Они участвуют в инактивации соответствующих нейроантигенов, поддерживая

гомеостаз, обеспечивая выведение продуктов метаболизма, апоптоза клеток, и в других физиологических процессах. Таким образом, они обеспечивают саногенез в головном мозге.

Исследование более чем 2 тыс. пар мать — плод и мать — новорожденный выявило в крови 12% беременных женщин антитела к различным структурам мозга детей. Их количество увеличивалось до момента родов. У таких детей на разных этапах перинатального развития диагностированы различные заболевания нервной системы: микроцефалию, детский церебральный паралич, эпилепсию и тому подобное. У матерей и их новорожденных на 4–5-е сутки жизни выявлены аутоантитела к галактоцереброзидам, которые элиминировались в те-

чение первого года жизни [2, с. 584]. Наличие высоких титров аутоантител у новорожденных можно объяснить трансплацентарным переходом от матери, поскольку в этом возрасте продукция собственных антител отсутствует. Таким образом, появление противомозговых антител в крови матери, особенно при осложненной беременности, может вызвать поражение мозга плода [3, с. 228].

Данные о повышении уровня глиального фибриллярного кислого белка, D2-гликопротеина, нейронспецифичной эналазы (neuron specific enolase, NSE) и аутоантител к ним подтверждают важную роль нейроиммунной цепи в патогенезе антенатальных поражений новорожденных при осложненной беременности, возникновении аутоиммунных нарушений в системе мать — плод вследствие трансплацентарного перехода нейронспецифических белков (НСБ) в крови беременных при поражении мозга плода, с образованием в них противомозговых антител, которые попадают в плод [3, с. 227]. При экспериментальном инсулинозависимом сахарном диабете выявляют антитела к компонентам мозга. Возможно, это связано с нейроиммунным конфликтом при беременности, осложненной сахарным диабетом.

Антитела к одному или нескольким аутоантигенам (основного белка миелина (ОБМ), протеолипидного белка, NSE и т. п), которые свободно циркулируют, выявляют как у здоровых взрослых, так и новорожденных в определенных физиологических пределах. Увеличение количества этих антител может свидетельствовать о бессимптомном течении либо развитии заболевания ЦНС. Наличие аутоантител к NSE коррелирует с высокой судорожной готовностью мозга, к ОБМ — с рассеянным склерозом и др [4, с. 51].

Антитела к нейроантигенам выявляют практически при всех неврологических и психических заболеваниях. Возможно, для большинства заболеваний существует специфический комплекс нейроантигенов, изменение титров аутоантител к которым приводит к развитию нозологической формы заболевания ЦНС. Индукция синтеза этих антител вызывает развитие деструктивных процессов в ЦНС и нарушения функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), но не определяет роль нейроиммунных механизмов в патогенезе заболевания ЦНС.

Независимо от возраста антитела к различным структурным элементам мозга, нейрон — и глиоспецифических белков, нейротрансмиттеров и их рецепторов обнаруживают при многих неврологических заболеваниях. Отличаясь по этиологии и патогенезу, эти заболевания имеют общие черты, совокупность которых предопределяет возможность индукции синтеза антител к нейроантигенам и нейротрансмиттерам.

Для этих заболеваний характерны:

- а) деструктивные процессы в ткани мозга, в частности метаболического генеза;
- б) нарушение состояния нейротрансмиттерных систем;

в) нарушение функции ГЭБ. При таких условиях у клеточных элементов мозга, в отношении которых нарушается естественная иммунологическая толерантность из-за забарьерности мозга, есть возможность контактировать с иммунокомпетентными клетками с индукцией синтеза антител [6, с. 678].

Синтез антител к тканевым нейроантигенам и нейромедиаторам в небольшом количестве в норме наблюдается у практически здоровых лиц, усиливаясь с возрастом. Только при патологии ЦНС и нарушении проницаемости ГЭБ аутоантитела проникают в патологический очаг, взаимодействуют со своими мишенями и могут изменять состояние соответствующих нейронных структур. Считают, что в случае патологии ЦНС локальная иммунная система мозга теряет естественную, характерную для нормы иммунологическую толерантность и вызывает развитие иммунного ответа. Также следует учитывать возможность появления в очаге патологически усиленного возбуждения новых антигенных детерминант и освобождения скрытых (интранейрональных) антигенов, в отношении которых толерантность может отсутствовать.

Наличие свободных аутоантител в крови обратно пропорционально зависит от количества связанных с антигеном антител, которые образовали циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), а также от выраженности патологического процесса в ЦНС. По уровню свободных аутоантител можно судить об интенсивности нейроиммунного ответа и роли нейроиммунных процессов в патологии мозга. Для оценки фактического уровня антител определенной специфичности следует учитывать ряд факторов: возраст больного, выраженность патологического процесса с учетом анамнеза, данных вспомогательных методов обследования (магнитно-резонансная томография головного мозга, уровень определенных метаболитов и нейромедиаторов в крови или ликворе), а также количество ЦИК. Такой комплексный подход к определению уровня НСБ в крови позволит оценить степень выражения деструктивных процессов в ЦНС. Следовательно, при ремиссии возможно повышение уровня антител, поскольку уменьшается поступление в кровь нейроантигенов, а синтез антител продолжается [6, с. 679].

Нейроантитела, которые проникают в мозг, распространяются по межклеточному пространству, транспортируются аксональным током в иннервационные зоны

и связываются с нейрональными структурами соответствующей специфичности, вызывая нейроиммуномодуляцию. Наличие аксонального транспорта нейроантител показана в опытах с системным, внутрижелудочковым, внутримозговым, интраневральным и внутримышечным введением меченых нейроантител [3, с. 229]. Скорость аксонального транспорта нейроантител составляет 2–3 мм/час. Есть основания считать, что нейроантитела транспортируются в комплексе с комплементарными нейрональными структурами (в виде ЦИК), поскольку неспецифические иммуноглобулины в сыворотке крови не содержат противомозговых антител и не распространяются с участка введения [6, с. 680].

Белки плазмы крови могут увлекаться в терминалиях мотонейронов, которые расположены за пределами ГЭБ, и ретроградно транспортироваться в тела клеток. В связи с этим предполагают, что захват антител, синтезируемых при патологических процессах, может вызвать патологические изменения в мотонейронах [4, с. 52]. Возможно распространение нейроантител путем диффузии. Скорость этого процесса составляет 6–8 мм / ч.

В последнее время введено понятие «функциональный ресурс антител». Выделяют два основных варианта функциональных антител — каталитические (абзимы) и интратела, которые могут быть полезными для разработки лечебных и диагностических технологий [5, с. 80].

Каталитическими называют антитела, которые взаимосвязь с антигеном-индуктором, способны задействовать его в роли субстрата в реакциях специфического катализа, то есть реализуют свойственную таким абзимам функциональность. Среди известных абзимов практическую ценность представляют антитела с ДНК-гидролизованной активностью (ДНК-абзимы) и антитела с протеолитической активностью (антитела-протеазы). Такие антитела имеют уникальный каталитический потенциал и могут иметь важное значение на этапах верификации диагноза, мониторинга эффективности лечения, прогнозирования риска возникновения осложнений и результатов лечения [8, с. 140]. Некоторые из абзимов являются составляющей новых лекарственных средств, которые применяют в терапевтических схемах с высокой степенью клинической эффективности и безопасности [4, с. 53].

Абзимы имеют как естественное, так и искусственное происхождение. Интратела — это исключительно рекомбинантные биомолекулы. Они экспрессируются внутриклеточно. Подавляющее сфера практического применения этих молекул — целенаправленное транспортировки лекарственных средств к тканям-мишеням с патогенетически ориентированными антигенными комплексами [5, с. 81].

Интратела считаются перспективными для фармако-терапии заболеваний вирусной природы, аутоиммунных и дегенеративных процессов [2, с. 584].

Существует ряд дегенеративных заболеваний с аутоиммунным компонентом, при которых в клетках избыточно накапливаются конформационно нестабильные антигены. На доклинической стадии процесс накопления можно контролировать иммунофармакотерапией с использованием целевых интрател [1, с. 25].

Таким образом, в зависимости от специфичности и комплемента нейроиммунные процессы могут индуцировать как комплементно-зависимую гиперактивацию нейронов с образованием патогенетического механизма невропатологических синдромов (генератора патологического усиленного возбуждения), так и комплементно-зависимое повреждение нейронов, которое может приводить к гипоактивности, потере специфических функций и гибели нейронов.

Перспективы практической медицины связывают с диагностико-лечебно-реабилитационными технологиями на основе функциональных антител.

Не отрицая существования забарьерных органов, к которым относится мозг, следует признать существование тесных взаимосвязей и взаимодействия этих органов с иммунной системой в регуляции защитных нейротропективных механизмов. Непроницаемость ГЭБ условная, а поддержка внутреннего «гомеостаза» в мозжечке обеспечивается в частности постоянной циркуляцией клеток врожденного и адаптивного иммунитета, которые способны устранять локальные патологические процессы [3, с. 227]. В значительной степени это взаимодействие обеспечивается аутоантителами к УСБ, которые продуцируются в-лимфоцитами. Через ГЭБ могут проникать как аутоантитела, так и В-лимфоциты. Существование интратекального В-клеточного иммунитета, воспринимающие как особый иммунный статус нервной системы [3, с. 228].

Аутоантитела в ЦНС выполняют межклеточные, межсистемные коммуникативно-регуляторные функции. Потенциальную биологическую активность антител связывают не с модуляцией функциональной активности антигенов-мишеней, а с биологической активностью аутоантител *per se*. В некоторых антител выявлена ферментативная активность (абзимы), которая позволяет им влиять на антигены и уничтожать их [7, с. 2483].

Существует много заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играет внутримозговое гуморальный иммунитет: аутоиммунные, дегенеративно-дистрофические, воспалительные заболевания,

«наследственные» метаболические заболевания, при которых в клетках мозга накапливаются промежуточные продукты обмена (лизосомными болезнями накопления (ЛХН)) [2, с. 590].

При диагностике нейропатических форм ЛХН уровень аутоантител к НСБ в сочетании с результатами, полученными другими методами, может быть ранним диагностическим маркером, а исследование титра аутоантител в динамике — критерием эффективности лечения.

Исследование нейроавтоиммунных реакций (количество и пролиферативная активность В-лимфоцитов, содержание аутоантител к НСБ в крови) у 7 пациентов с нейропатической формы ЛХН (основная группа) проведено твердофазным иммуноферментным методом [4, с. 77]. В неврологическом статусе больных отмечено задержку психического и стато-моторного развития, нарушения мышечного тонуса по типу спастичности, парезы, явления атаксии. Исследование проведено также у 7 здоровых детей (группа сравнения 1) и 7 больных со спастической формой детского церебрального паралича (ДЦП) в форме спастического тетрапареза без грубых интроскопических изменений головного мозга (группа сравнения 2). В анамнезе детей, больных ДЦП, зафиксировано родильное ишемически-гипоксическое поражение ЦНС. Возраст детей — от 2 до 7 лет (средний возраст — $(3,50 \pm 0,34)$ года).

Для статистической обработки полученных данных применяли методы вариационной статистики. Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро-Вилка. Для множественного межгруппового сравнения средних значений использовали непараметрическим ранговый дискриминантный анализ Краскела — Уоллиса и непараметрическим критерием U Манна — Уитни с поправкой Бонферрони ($p < 0,05$).

Усредненные величины приведены в виде медианы и межквартильного диапазона (м [25%; 75%]).

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc.).

Для статистического анализа изменения показателей иммунологического статуса пациентов использовали дискриминантный анализ Краскела — Уоллиса.

Группы статистически значимо отличались ($N = 14,2$, $p = 0,0008$) по относительному количеству В-лимфоцитов в периферической крови. Межгрупповой сравнительный анализ ($p < 0,05$) выявил статистически значимое увеличение содержания В-лимфоцитов в крови у пациентов с нейропатической форме по сравнению

со здоровыми детьми соответствующего возраста (соответственно 8,7 [8,1; 9,27] и 29,0 [13,8; 31,0]%; U-критерий; $p = 0,0009$).

В отношении группы сравнения 2 отличие было статистически незначимым. Отмечена тенденция к выявлению статистически значимого различия между группами сравнения 1 и 2 (U-критерий; $p = 0,02$), однако, учитывая поправку Бонферрони ($p < 0,017$), это отличие было статистически незначимым.

По пролиферативной активности лимфоцитов и содержанием тканевого антигена группы исследования статистически значимо не отличались (соответственно $N = 4,9$, $p = 0,08$ и $N = 3,5$, $p = 0,2$), тогда как по уровню ЦИК выявлено статистически значимое отличие ($N = 17,8$, $p = 0,0001$). Зафиксировано статистически значимое увеличение этого показателя у пациентов основной группы по сравнению со здоровыми детьми соответствующего возраста (соответственно 92 [87; 103] и 198 [175; 220]%; U-критерий; $p = 0,00007$). Между другими группами статистически значимого различия не выявлено.

Группы статистически значимо отличались ($N = 16,8$, $p = 0,0002$) по уровню аутоантител к ОБМ. Этот показатель был статистически значимо большим в основной группе по сравнению со здоровыми детьми (соответственно 17,55 [16,76; 20,59] и 34,2 [32,5; 35,2] усл. ед.; U-критерий; $p = 0,0001$). Статистически значимого различия между другими группами не выявлено.

Выявлено статистически значимое отличие ($N = 15,1$, $p = 0,0005$) между группами по содержанию аутоантител к белку S-100. Этот показатель был статистически значимо большим в основной группе по сравнению со здоровыми детьми (соответственно 4,41 [4,09; 4,56] и 14,1 [12,1; 14,9]; U-критерий; $p = 0,0004$). Статистически значимого различия между другими группами не обнаружили. У детей с ДЦП по сравнению с пациентами с нейропатической формой наблюдали тенденцию к выявлению значимого различия (U-критерий; $p = 0,04$), однако, учитывая поправку Бонферрони ($p < 0,017$), это отличие было статистически незначимым.

Группы статистически значимо отличались ($N = 13,7$, $p = 0,001$) по уровню аутоантител к NSE (см. рисунок.) Этот показатель был статистически значимо большим в основной группе по сравнению со здоровыми детьми (соответственно 10,19 [8,78; 13,54] и 30,1 [26,2; 31,0] усл. ед.; U-критерий; $p = 0,002$) и детьми с ДЦП (11,4 [9,86; 16,6] и 30,1 [26,2; 31,0] усл. ед.; U-критерий; $p = 0,012$). Между здоровыми детьми и больными детским церебральным параличом значимых различий по этому показателю не выявлено.

ЛХН характеризуется интрализосомальным накоплением различных соединений, продуктов их неправильной деградации и сегрегированных цитоплазматических компонентов в разных клетках и типах тканей. Эти заболевания являются следствием пониженной активности лизосомных ферментов, вызванной мутациями в кодирующем гене соответствующего фермента, защитного белка, белка-активатора или фермента эндоплазматического ретикулума Голги, а также системы, которая отвечает за посттрансляционную модификацию белка. Накопление патологического субстрата в разных клетках приводит к мультисистемному поражению определенных органов и тканей, в частности нервной системы (невропатические формы).

Раньше практически все ЛХН считали некурабельными. Сейчас успешно лечат болезнь Гоше, мукополисахаридозы 1, 2, 4, 6-го типа. Важное значение в лечении этих заболеваний имеет доступна ранняя и точная диагностика.

Существует много методов диагностики повреждений тканей мозга, однако все больше внимания уделяют лабораторной диагностике, которая предусматривается определение содержания НСБ — биологически активных молекул, которые специфичны к нервным тканям и выполняют специфические для них функции. Изучено около 60 НСБ мозга, которые по локализации и структуре классифицируют на нейрональные, глиальные, цитоплазматические, мембраноассоциированные и тому подобное. Определение уровня НСБ способствует ранней диагностике поражений нервной системы, позволяет прогнозировать течение заболеваний и эффективность лечения.

Наиболее информативными для клиницистов являются белки S-100, ОБМ и NSE.

S-100 — кислый протеин, который связывает кальций. Синтезируется преимущественно астроглией и является маркером острого повреждения ЦНС. Его уровень воз-

растает после инсульта, черепно-мозговой травмы, при опухолях головного мозга [2, с. 592].

Обнаруженный нами высокий титр аутоантител может свидетельствовать о протективном влиянии антител к белку S-100, направленный на удаление из внутриклеточного пространства избыточного количества этого белка, который стимулирует синтез NO и активацию микроглии [4, с. 56].

Вторым механизмом протективного действия аутоантител в отношении белка S-100 может быть влияние (снижение) на образование активных форм кислорода в течение, которые разрушают нейроны [2, с. 591]. Аутоантитела, регулируя уровень белка S-100, влияет на синтез астроцитами фактора роста фибробластов, трансформированного фактора роста E [5, с. 78].

Титр аутоантител к ОБМ значительно увеличивается при демиелинизирующих поражениях ЦНС. За титром этих антител определяют степень выраженности демиелинизации. На ранних стадиях демиелинизирующих заболеваний причиной деструкции миелина являются метаболические нарушения, которые сопровождаются активацией специфических протеолитических ферментов миелина и процессов перекисного окисления липидов. Аутоантитела к ОБМ удаляют продукты распада миелина, позже участвуют в процессе демиелинизации (мимикрия). Заболевание приобретает аутоиммунный характер, наблюдаемый при энцефаломиелитах и рассеянном склерозе [1, с. 23; 3, с. 228].

Одним из важных маркеров поражения ЦНС является NSE-фермент, участвующий в реакциях гликолиза. Сохраняется в цитоплазме и дендритах нейронов и нейроэндокринных клеток [5, с. 85]. При разрушении нейронов фермент попадает в ликвор, сквозь нарушенный ГЭБ проникает в кровь. Определение уровня NSE или аутоантител к NSE может быть критерием степени повреждения мозга или течения заболевания [1, с. 26].

ЛИТЕРАТУРА

- Berger T., Reindl M. Multiple sclerosis: disease biomarkers as indicated by pathophysiology // *J. Neurol Sci.* 2007. Vol. 259, N1 2.
- Boustany R. M. Lysosomal storage diseases, the horizon expands // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. Vol. 9, N10.
- Cao T., Heng B. C. Intracellular antibodies (intrabodies) versus RNA interference for therapeutic application // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2005. Vol. 35, N3.
- Coutinho M. F., Matos L., Alves S. From bedside to cell biology: a century of history on lysosomal dysfunction // *Gene.* 2015. Vol. 555, N1.
- Cunningham C. Microglia and neurodegeneration: the role of systemic inflammation // *Glia.* 2013. Vol. 61, N1.
- Doorbar J., Griffin H. Intrabody strategies for the treatment of human papillomavirus-associated disease // *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7, N5.
- Gómez-Nicola D., Franssen N. L., Suzzi S. et al. Regulation of microglial proliferation during chronic neurodegeneration // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33, N6.
- Kadhim H., Sebire G. Immune mechanisms in the pathogenesis of cerebral palsy: implication of proinflammatory cytokines and T lymphocytes // *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2002. Vol. 6, N3.
- Lo A. S., Znu Q., Marasko W. A. Intracellular antibodies (intrabodies) and their therapeutic potential // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008. N181.
- Maas M., Furie K. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis // *Biomarkers in Medicine.* 2009. Vol. 3 (4).

11. Messer A., McLearn J. The therapeutic potential of intrabodies in neurologic disorders: focus of Huntington and Parkinson diseases // *BioDrugs*. 2006. Vol. 20, N6.
12. Nave K. A., Werner H. B. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 30.
13. Reali C., Pillai R., Saba F. et al. S100B modulates growth factor and costimulatory molecules expression in cultured human astrocytes // *J. Neuroimmunol.* 2012. Vol. 243, N1 2.
14. Stoks M. Intrabodies as drug discovery tools and therapeutics // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2005. Vol. 9, N4.
15. Ucelli A., Aloisi F., Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment // *Trends Immunol.* 2005. Vol. 26, N5.
16. White R., Krämer-Albers E. M. Axon-glia interaction and membrane traffic in myelin formation // *Front. Cell. Neurosci.* 2014. Vol. 7.
17. Zhu G., Lee A. S. Role of the unfolded protein response, GRP78 and GRP94 in organ homeostasis // *J. Cell. Physiol.* 2015. Vol. 230, N7.

© Арсаханова Гайна Абдулаевна (qistoloqiya58@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Чеченский государственный университет