

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНТИТЕЛОГЕНЕЗА К ОСНОВНОМУ БЕЛКУ МИЕЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Баранов Е.В.<sup>1</sup>, Парамонова О.В.<sup>2</sup>, Маслакова Л.А.<sup>1</sup>, Гонтарь И.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии, (400138, Волгоград, ул. Землячки, 76, e-mail: lar\_mas73@mail.ru

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России (400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

Целью исследования явилось усовершенствование иммунодиагностики ревматоидного артрита (РА) с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых сорбентов на основе основного белка миеллина (ОБМ). Высокие уровни антител (АТ) к ОБМ выявлены у 37 (39,4%) больных ревматоидным артритом (РА). Во всех случаях исследуемый показатель коррелировал со степенью активности патологического процесса. Повышение уровня АТ к ОБМ при РА ассоциировалось с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС). Снижение содержания сывороточных АТ к ОБМ в процессе лечения позволяет использовать данный показатель в качестве дополнительного критерия для оценки его эффективности.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, антитела, основной белок миеллина, иммобилизованные магнито-сорбенты.

## SOME ASPECTS OF ANTIBODY RESPONSE TO MYELIN BASIC PROTEIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Baranov E.V., Paramonova O.V., Maslakova L.A., Gontar I.P.

<sup>1</sup>Scientific-Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Russia, Volgograd (400138, Russia, Volgograd, Zemlyatchky str. , 76)

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University Russia, Volgograd (400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1)

The aim of the study was to improve immunodiagnosis of rheumatoid arthritis using magnetically immobilized sorbents on the basis of myelin basic protein. Elevated levels of antibodies to myelin basic protein were detected in 37 (39,4%) patients with rheumatoid arthritis. In all cases studied parameters correlated with the degree of activity pathological process. High levels of antibodies to the myelin basic protein in rheumatoid arthritis associated with central nervous system and peripheral nervous system. Reduction of serum antibodies to the base of the myelin basic protein in the treatment process allows the use of this index as an additional criterion of assessing its effectiveness.

Keywords: rheumatoid arthritis, antibodies, myelin basic protein, magnetically immobilized sorbents.

**Введение.** Несмотря на обособленность центральной нервной системы, она подвержена активному воздействию иммунных факторов. Цитокины, хемокины, факторы роста регулируют работу мозга, запуская сложные сигнальные каскады [2, 7, 8]. Широкий диапазон неврологических симптомов при аутоиммунных системных заболеваниях позволяет рассматривать их как модельные системы для изучения патогенетической роли иммунных механизмов поражения центральной и периферической нервной системы [6].

Потенциальными мишенями для аутоиммунной агрессии могут быть различные антигены нервной ткани, включая миелин, в том числе ассоциированный с гликопротеином, и его основной белок, ганглиозиды, белок ядер нейрональных клеток и другие. [4].

Патология нервной системы при ревматических заболеваниях (РЗ) нередко определяет прогноз, клиническую картину заболевания и качество жизни больных, а также требует

обязательного сочетанного применения базисной противовоспалительной терапии, ангио- и нейропротекторов. При ревматоидном артрите (РА) наиболее угрожающие центральные неврологические осложнения в виде шейной миелопатии, гидроцефалии и вертебробазиллярной окклюзии с нарушением функции стволовых структур возникают в результате атлантоаксиального смещения артритически пораженного одноименного сустава, причем степень подвывиха атлантоосевых суставов более выражена у больных РА, получающих кортикостероиды [1].

Поражение нервной системы при РА проявляется и в виде периферической полинейропатии. У больных развиваются парестезии, чувство жжения в области нижних и верхних конечностей, снижается тактильная и болевая чувствительность, появляются двигательные расстройства. При активном течении РА иногда наблюдаются симптомы полиневрита с сильными болями в конечностях, чувствительными или двигательными нарушениями, атрофией мышц. Возможны нарушения вегетативной нервной системы, проявляющиеся гиперили гипотермией, повышенным потоотделением, трофическими расстройствами.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении указанной патологии, задача своевременной постановки диагноза, назначения адекватной терапии и контроля за ее эффективностью часто бывает осложнена. Вариабельность клинической картины осложняет диагностику, что, в свою очередь, не позволяет выработать оптимальную терапевтическую тактику.

Как показали новейшие разработки, иммуноферментный метод анализа (ИФА) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС) на основе антигенов нуклеиновой, липидной и белковой природы в полной мере отвечает указанным требованиям. Неоспоримые преимущества метода заключаются в первую очередь в повышении стабильности иммобилизованного биополимера, а также возможности регенерировать сорбент, что ведет к значительному экономическому эффекту. Кроме того, иммобилизация биологически активных веществ в поверхностном слое гранулы создает высокую концентрацию антигена именно в реакционно-активной зоне, что повышает чувствительность твердофазных методов анализа. Включение магнитного материала в гранулы дает возможность ускорить и упростить манипуляции на всех этапах исследования, улучшая качественные характеристики определений и увеличивая число обрабатываемых проб. Указанные преимущества делают этот метод экономичным и легко применимым в практической медицине.

Антителообразование к антигенам нервной ткани при РЗ представляет собой малоизученную проблему. Выбор их не случаен.

Одним из механизмов возможно образование аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов к этим структурам. Подобные механизмы играют роль в экспериментальном

энцефаломиелите. В связи с этим нам кажется интересным изучение антителообразования к основным антигенам нервной ткани. Миелиновая оболочка – существенный элемент нервной ткани. Она окружает аксоны и дендриты периферической нервной системы, клеточные тела в нервных ганглиях, нервные волокна белого вещества центральной нервной системы.

Белки миелиновой оболочки – основной белок (30% от общего белка миелина) и протеолипидная белковая фракция (до 50%). Молекула основного белка состоит из одной цепи (170 аминокислотных остатков, последовательность установлена). Роль основного белка весьма существенна. Это следует из наблюдений над животными, у которых такой белок блокировали специфическими антителами или синтетическим октапептидом с совпадающей последовательностью аминокислот (в положении от 114 по 121). Блокада вызывает воспалительный процесс в мозге, демиелинизацию и паралич конечностей (экспериментальный аллергический энцефаломиелит). Протеолипидная белковая фракция представлена группой родственных молекул (от 12,5 до 35 кДа) и связанными с ними липидами (смесь равных количеств фосфоглицеридов и цереброзидов). Основным белком и протеолипиды представляют собой интегральные компоненты миелиновой мембраны.

В процессе работы нами были обнаружены данные о выявлении антител (АТ) к основному белку миелина (ОБМ) у 10 больных ревматоидным артритом [5], что не позволяет делать какие-либо значительные выводы по интересующей нас теме. В связи с вышеизложенным возникает вопрос, не являются ли антитела к основному белку миелина одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при ревматоидном артрите.

**Целью исследования** явилось усовершенствование иммунодиагностики неврологических проявлений РА с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых сорбентов на основе основного белка миелина.

**Материалы и методы.** Исследовалась сыворотка 40 практически здоровых лиц (доноров областной станции переливания крови), 95 больных РА с поражениями нервной системы. Все больные были женского пола в возрасте от 17 до 45 лет (средний возраст составил 35 лет) и являлись пациентами ревматологических отделений ГУЗ ГКБ № 25 г. Волгограда и ГУЗ ГБ № 1 г. Волжского. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 25 лет. I степень активности выявлена у 13 пациентов; II степень активности – у 52, а III – у 8. Функциональная недостаточность суставов (ФНС) I – у 8 больных, ФНС II – у 66, а ФНС III – у 22. На 1-ом месте наблюдалась симптоматика со стороны периферической нервной системы. Так, мононейропатии были выявлены у 29 пациентов; полинейропатии – у 65; радикулопатии – у 80; цервикокраниалгии – у 51, а невралгии тройничного нерва – у 14 больных РА.

Антитела к ОБМ определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов [3]. Полученные значения выражали в единицах оптичес-

ской плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинции, найденных для здоровых лиц, более чем на  $2\sigma$  и составили 0,069-0,012 е.о.п.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA FOR WINDOWS.

**Результаты и обсуждение.** При исследовании сывороток крови здоровых лиц уровень АТ к основному белку миелина составил  $0,03 \pm 0,01$  е.о.п. У больных РА повышенные уровни АТ к основному белку миелина при применении ELISA-теста с использованием иммобилизованных магнитосорбентов выявлены у 37 (38,9%) пациентов и составили 0,09 е.о.п. При этом во всех случаях исследуемые показатели прямо коррелировали со степенью активности заболевания ( $r=0,67$ ,  $p=0,039$ ). В связи с этим АТ к ОБМ можно рассматривать как своеобразный серологический маркер РЗ и использовать их в качестве дополнительных индикаторов тяжести патологического процесса.

Проведенные ранее исследования на животных показали, что блокада ОБМ специфическими антителами или синтетическим октапептидом с совпадающей последовательностью аминокислот (в положении от 114 по 121) вызывает воспалительный процесс в мозге, демиелинизацию и паралич конечностей (экспериментальный аллергический энцефаломиелит).

Была установлена связь между концентрацией АТ к ОБМ и некоторыми клиническими проявлениями указанного заболевания. Так, при РА максимальные АТ к ОБМ (табл. 1) выявлялись у пациентов с периферическим поражением нервной системы (мононейропатии и невралгии тройничного нерва). Данный факт подтверждает то, что антителообразование к ОБМ может являться одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при РА.

Таблица 1.

Различия концентрации антител к ОБМ у больных РА в зависимости от характера поражения периферической нервной системы.

Поражение ПНС	Количество больных, n (%)		Концентрация антител, е.о.п. Медиана (25-й – 75-й перцентили)		
	С поражением ПНС	Без поражения ПНС	С поражением ПНС	Без поражения ПНС	p
Мононейропатии	29 (30,85%)	65 (69,15%)	0,10 (0,050-0,150)	0,02 (0,010-0,030)	0,015
Полинейропатии	65 (69,15%)	29 (30,85%)	0,069 (0,065-0,074)	0,045 (0,041-0,052)	0,054
Радикулопатии	80 (85,11%)	14 (14,89%)	0,082 (0,060-	0,022 (0,010-	0,062

			0,098)	0,028)	
Цервикокраниалгии	51 (54,26%)	43 (45,74%)	0,099 (0,087- 0,112)	0,065 (0,045- 0,077)	0,059
Невралгии трой- ничного нерва	14 (14,89%)	80 (85,11%)	0,07 (0,064- 0,084)	0,039 (0,028- 0,041)	0,030

Примечание: ПНС – периферическая нервная система.

Обнаруженные закономерности поражения периферической нервной системы у больных РА с повышенными титрами АТ к ОБМ дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

В целом полученные данные позволяют надеяться, что в дальнейшем антитела к ОБМ могут найти свое место при разработке иммунологических подходов к патогенетической терапии неврологических поражений при ревматоидном артрите.

**Выводы.** Таким образом, методом ИФА с применением иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента выявлена новая группа антител – антитела к основному белку миелина. Данные антитела определялись в 39% случаев. Изучение антителообразования к ОБМ расширяет имеющиеся представления о патогенезе РА, позволяет прогнозировать клинический вариант заболевания и тактику лечения, а также намечает направления для дальнейших научных изысканий.

### Список литературы

1. Нейрохирургия / под ред. Гринберг М.С. // МЕДпресс-информ. – 2010. – 1008 с.
2. Ревматология: национальное руководство // под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
3. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул / Гонтарь И.П. и др. // Авт. свид. на изобретение № 15882657. – 1990.
4. Шилкина Н.П. Диагностика и лечение поражения нервной системы при ревматических заболеваниях. /Шилкина Н.П., Спириин Н.Н., Дряженкова И.В. //Лечащий врач. – 2009. - №4. – С. 26-29.
5. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. /Zuliani L. et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2012.– Vol. 83. – P. 638-645.

6. Dayer E. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases./ Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. // Nat Clin Pract Rheumatol. – 2007 Sep. – 3(9). – P. 512-20. Review.
7. Imrich R. Rovenský. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis.// J.Rheum Dis Clin North Am. – 2010. Nov. – 36(4). – P. 721-727. Review.
8. Pongratz G. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis./ Pongratz G., Straub R.H. // Nat. Rev. Rheumatol. – 2013 Feb. – 9(2). – P. 117-126.

**Рецензенты:**

Грехов Р.А., д.м.н., зав. лабораторией клинической психологии ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.

Мартемьянов В.Ф., д.м.н., профессор, зав. клинико-биохимической лабораторией ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.