



Н. О. НЕГРИЧ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гіперглікозильовані імуноглобуліни сироватки крові хворих на розсіяний склероз як діагностичний та прогностичний біомаркер при цьому захворюванні

Мета — дослідити закономірності виявлення гіперглікозильованих імуноглобулінів (Ig) у сироватці крові пацієнтів із розсіяним склерозом (РС) і визначити клінічні особливості цього захворювання при їх появі.

Матеріали і методи. Обстежено 28 хворих на РС та 12 практично здорових добровольців. Використано клінічні (аналіз скарг, анамнезу захворювання і життя, загальний і неврологічний огляди), лабораторні (осадження сироваткових білків 10 % трихлороцтовою кислотою, електрофорез білків і аналіз електрофореграм за допомогою Вестерн-блотингу для виявлення важких та легких ланцюгів гіперглікозильованих Ig) методи дослідження.

Результати. Гіперглікозильовані Ig виявлено в сироватці крові 14,28 % хворих на РС. Вони були відсутні в обстежених контрольній групі. Такі Ig виявляли за різних типів перебігу РС (у 75 % хворих із рецидивно-ремісивним і 25 % із вторинно-прогресивним РС), різної тривалості захворювання (від 1,5 до 20,0 років) та різного рівня інвалідизації (від легкого до важкого ступеня). Поява гіперглікозильованих антитіл збігалася зі стадією загострення РС.

Висновки. Виявлено клініко-імунологічну залежність між наявністю гіперглікозильованих Ig у сироватці крові хворих на РС і клінічними особливостями перебігу цього захворювання. Поява таких Ig при РС може бути біомаркером активності РС, що пояснюється посиленням прозапальних властивостей антитіл унаслідок їх інтенсивнішого глікозилювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, імуноглобуліни, глікозилювання, клінічний перебіг, біомаркер.

Розсіяний склероз (РС) — демієлінізуювальне аутоімунне захворювання центральної нервової системи, зумовлене ушкодженням мієлінової оболонки та дегенерацією аксонів [1]. РС — одна з головних причин інвалідизації молодих осіб у світі [2]. У глобальному масштабі РС призводить до значних економічних витрат і належить до соціальних захворювань [1].

Вважають, що ініціальним процесом у патогенезі РС може бути активація мієлін-реактивних Т-клітин на периферії [10]. Згодом ці лімфоцити починають експресувати на своїй поверхні молекули адгезії, що дає їм змогу подолати гематоенце-

фалічний бар'єр. Т-клітини активуються антиген-презентувальними клітинами, такими як макрофаги і клітини мікроглії, або В-клітинами. На наступному етапі активуються В-лімфоцити, які продукують антитіла до мієліну, що призводить до демієлінізації [10].

Ефекторні функції імуноглобулінів (Ig) визначаються складом біомолекул залишків вуглеводів (гліканів), приєднаних до N-глікозилювального домену в кристалізувальному фрагменті (Fc-ділянці) важких ланцюгів IgG [12, 15]. Вважають, що зміни в структурі гліканів здатні впливати на активність Ig. Так, наявність або відсутність певних залишків вуглеводів у складі антитіл пов'язана з їх про- або протизапальними властивостями [5, 14]. У подаль-

© Н. О. Негрич, 2018

шому це впливає на перебіг запальних реакцій та, ймовірно, на активність захворювання. Тому дослідження структурних змін Ig у сироватці крові хворих на РС може мати важливе клінічне значення.

Установлено, що при системних автоімунних захворюваннях можливі різні варіанти глікозилювання автоантитіл. Так, процес термінального сіалування стимулює протизапальні властивості Ig. Це використовують для підвищення терапевтичного ефекту внутрішньовенного Ig людини [5, 14]. Подібним ефектом володіє галактозилювання Ig [13]. Розщеплення N-ацетилглюкозамінів Ig спричиняє прозапальну дію, зокрема, внаслідок посилення антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Усушення залишків фукози вибірково підвищує афінність антитіл для їх подальшої активації [9, 15]. Таким чином, видалення прозапальних гліканів глікозидазами здатне усунути патогенну дію IgG, що було продемонстровано на тваринних моделях [3].

У крові та лікворі хворих на РС виявлено антитіла зі зміненим профілем гліканів порівняно зі здоровими добровольцями [12, 15]. Доведено, що при таких системних автоімунних захворюваннях, як ревматоїдний артрит, міастенічний синдром Ламберта—Ітона, синдром Гієна—Барре, глікозилювання IgG змінюється в бік прозапальних реакцій [4, 7, 8, 18]. Більше того, прозапальні зміни глікозилювання антитіл передують клінічному дебюту ревматоїдного артриту [17]. Патогенний вплив глікозилювання Ig продемонстровано з антитілами до аквапорину-4 у хворих на оптикомієліт. Унаслідок деглікозилювання ці Ig втрачали автоімунну активність [19].

У сироватці крові деяких хворих на РС виявлено змінені Ig, ймовірно, внаслідок їх гіперглікозилювання. Хоча процес глікозилювання Ig описано при низці системних захворювань, мало відомо про його специфіку у хворих на РС. Зокрема недостатньо вивчено зв'язок між наявністю гіперглікозилюваних антитіл і клінічними особливостями цієї нозологічної одиниці.

Мета роботи — дослідити закономірності появи гіперглікозилюваних Ig у сироватці крові пацієнтів з розсіяним склерозом та охарактеризувати клінічні особливості цього захворювання при їх появі.

Матеріали і методи

Роботу виконано на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та у Львівському обласному науковому центрі з вивчення проблем РС та інших демієлінізуювальних захворювань, розташованому на базі Львівської обласної клінічної лікарні. Експериментальні дослідження сироватки крові проведено у відділі регуляції проліферації клітин та апоптозу Інституту біології клітини НАН України (Львів).

Дослідження ґрунтувалося на положеннях Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної

етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 15 лютого 2016 р.) встановлено, що наукова робота відповідає етичним і морально-правовим вимогам наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Від усіх учасників дослідження отримано письмову інформовану згоду на участь у ньому.

У дослідженні взяли участь 28 хворих на РС, які лікувалися або консультовалися у Львівській обласній клінічній лікарні. Критерії залучення в дослідження: вік від 18 до 60 років, діагноз РС, установлений за критеріями МакДональда (2010), відсутність застосування препаратів хворобо-модифікувальної терапії або цитостатиків упродовж останніх 6 міс, згода хворого на участь у дослідженні. Критерії вилучення: вік менше 18 років та понад 60 років, супутні захворювання, прийом препаратів хворобо-модифікувальної терапії/цитостатиків упродовж останніх 6 міс, вагітність. До контрольної групи залучено 12 практично здорових добровольців, які були одноразовими донорами Львівського обласного центру служби крові.

Клінічні методи дослідження: аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, детальний соматичний та неврологічний огляди з оцінкою ступеня інвалідизації за шкалою EDSS Куртцке.

Лабораторні методи дослідження [16]: осадження білків сироватки крові 10% трихлороцтовою кислотою, електрофорез цих білків, аналіз одержаних електрофореграм білків та їх Вестерн-блотинг для виявлення важких і легких ланцюгів видозмінених Ig, ймовірно, внаслідок їх гіперглікозилювання.

Інструментальні методи дослідження: магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного та/або спинного мозку (лише для діагностики РС).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Характер розподілу варіаційних рядів було перевірено за допомогою критерію Шапіро–Франсія, який засвідчив правильний характер розподілу даних. Розраховували середнє арифметичне (M) та його стандартну похибку (m). Оцінку значущості відмінності між показниками у порівнюваних групах проводили за допомогою критерію Стюдента. Відмінності визнавали статистично значущими за умови, що $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Наведено результати дослідження клінічних аспектів перебігу захворювання у хворих на РС, із сироватки крові яких виділили гіперглікозилювані Ig. Хоча такі антитіла виявлено у 14,28% хворих на РС, результати, отримані після аналізу клінічних показників цієї групи пацієнтів та їх зіставлення з доступними даними літератури, певним чином відображують стан проблеми у цілому (рисунок).

До складу препаратів імуноглобулінів входили переважно білки з молекулярною масою 55 та 25 кДа, які віднесено відповідно до важких (H)

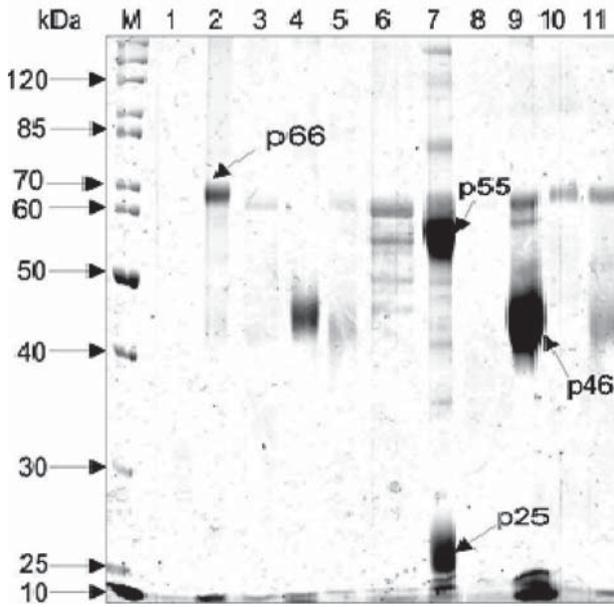


Рисунок. Типова електрофореграма білків сироватки крові хворих на розсіяний склероз, осаджених 10% трихлороцтовою кислотою (електрофорез проводили в 12% поліакриламідному гелі за наявності додецилсульфату натрію): М — молекулярна маса стандартних білків (кДа); цифрами вказано зразки осаджених білків

і легких (L) ланцюгів IgG. Вважають, що поява значених антитіл у досліджуваних зразках, а саме, їх здатність не переходити в осад за дії сильної кислоти (10% трихлороцтової кислоти), ймовірно, пояснюється гіперглікозилюванням IgG, що підвищує позитивний заряд їх молекул. Відомо, що білки, які володіють високим додатнім зарядом, наприклад гістони, не розчиняються у середовищі із сильно кислим рН [6].

З огляду на те, що IgG зі специфічними фізико-хімічними властивостями виявлено у 14,28% хворих на РС і не зафіксовано в жодного обстеженого з контрольної групи, доцільно було б проаналізувати історію хвороби пацієнтів, у сироватці крові яких виявлено ці антитіла.

Пацієнт 1, чоловік, 33 роки. На момент обстеження та забору крові перебував у стадії після загострення РС, яке завершилося за 2 дні до того.

При огляді скарги на погіршення зору, відчуття двоїння в очах, порушення мови, слабкість у лівій нозі, швидку втомлюваність, порушення координації в руках та ногах, захитування при ходьбі, відчуття «повзання мурашок» на ногах, часте сечовипускання, запор.

Захворювання дебютувало слабкістю лівої ноги, порушенням зору на праве око на 17-му році життя.

В анамнезі життя: екзема у дитячому віці, перелом лівої ключиці та струс головного мозку на 24-му році життя. Сімейний анамнез обтяжений випадком РС у батька та цереброваскулярними захворюваннями у діда та тітки.

Неврологічний статус: свідомість збережена, орієнтований у просторі та часі. Зіниці D = S, рухи очних яблук дещо обмежені по горизонталі. Легкий горизонтальний ністагм. Обличчя симетричне, ковтання не порушене, легка дизартрія. Активні рухи у лівій нозі обмежені, м'язова сила знижена. М'язовий тонус підвищений у ногах. Сухожилкові та періостальні рефлексі підвищені D < S, з розширеними рефлексогенними зонами, клонус лівої стопи та колінної чашечки. Черевні рефлексі не викликаються, позитивні патологічні рефлексі на нижніх кінцівках. Помірні інтенційний тремор та дизметрія в усіх кінцівках. У позі Ромберга похитування. Помірна атаксія при ходьбі. Зниження вібраційної чутливості, на ногах більше, ніж на руках. Парестезії на нижніх кінцівках. Порушення функції тазових органів за типом частого сечовипускання та запору. Хода — 200 м без допомоги і зупинок.

Під час огляду оцінка за шкалою EDSS — 4,0 бала (середній ступінь інвалідизації). Тривалість захворювання — 16 років. Рецидивно-ремісивний тип перебігу РС. Загальна кількість загострень хвороби — 12.

MPT головного мозку: ознаки демієлінізуювального процесу.

Пацієнтка 2, жінка, 47 років. На момент обстеження і забору крові перебувала на лікуванні через погіршення загального стану (загострення РС).

Під час обстеження: скарги на зниження гостроти зору, легке двоїння в очах, слабкість у всіх кінцівках, найбільше — у правій нозі, виражене порушення ходи — може пересуватися лише з паличкою на незначну відстань, порушення координації рук та ніг, тремор, захитування при ходьбі, часті позиви до сечовипускання, втому.

Захворювання дебютувало диплопією у віці 27 років.

Анамнез життя обтяжений виразковою хворобою шлунка в стадії ремісії.

Неврологічний статус: свідомість збережена, орієнтована у просторі та часі. Зіниці D = S, легкий парез погляду по горизонталі. Помірний горизонтальний ністагм. Обличчя злегка асиметричне, ковтання та мова не порушені. Центральний тетрапарез: у руках та лівій нозі — помірний, у правій нозі — виражений. Правою ногою координаторні проби не виконує, у решті кінцівок — помірні інтенційний тремор та дизметрія. У позі Ромберга нестійка. Помірна атаксія при ходьбі. Зниження поверхневої чутливості на правій нозі та вібраційної чутливості на всіх кінцівках. Порушення функції тазових органів за типом імперативних позивів до сечовипускання. Ходьба — 25—50 м з допомогою однієї палички.

Під час огляду оцінка за шкалою EDSS 6,5 бала (виражений ступінь інвалідизації). Тривалість захворювання — 20 років. Вторинно-прогресивний тип перебігу РС. Загальна кількість загострень хвороби — 20.

МРТ головного мозку: ознаки демієлінізувального процесу.

Пацієнтка 3, жінка, 26 років. На момент обстеження і забору крові перебувала на лікуванні через загострення РС.

Під час обстеження — скарги на легке двоїння в очах, відчуття оніміння половини обличчя, легка слабкість у правих кінцівках.

Захворювання дебютувало ураженням VII, VIII, IX та XII пари черепних нервів на 24-му році життя.

Супутньо діагностовано сколіоз грудного відділу хребта.

Неврологічний статус: свідомість збережена, орієнтована у просторі та часі. Зіниці D=S, легкий парез погляду по горизонталі. Легкий горизонтальний ністагм. Гіпестезія правої половини обличчя, ковтання та мова не порушені. Легкий правобічний центральний геміпарез. Легкий інтенційний тремор у руках. У позі Ромберга стійка. Легке зниження вібраційної чутливості на всіх кінцівках. Ходьба — 3000 м без допомоги і зупинок.

Під час огляду оцінка за шкалою EDSS 3,5 бала (середній ступінь інвалідизації). Тривалість захворювання — 1,5 року. Рецидивно-ремітивний тип перебігу РС. Загальна кількість загострень хвороби — 3.

МРТ головного мозку: ознаки демієлінізувального процесу.

Пацієнт 4, чоловік, 51 рік. На момент обстеження і забору крові перебував на лікуванні через загострення РС.

При огляді — скарги на порушення координації, захитування при ходьбі.

Хворіє 10 років. Першим виявом захворювання була слабкість ніг.

Анамнез життя не обтяжений.

Неврологічний статус: свідомість збережена, орієнтований у просторі та часі. Зіниці D=S, рухи очних яблук у повному обсязі. Легкий ністагм. Легка асиметрія обличчя. Сухожилкові та періостальні рефлекси підвищені D=S, з розширеними рефлексогенними зонами. Черевні рефлекси не викликаються, позитивні патологічні рефлекси на нижніх кінцівках. Легкий інтенційний тремор та дизметрія усіх кінцівок, більше в ногах. У позі Ромберга похитування. Легка атаксія при ходьбі. Незначне зниження вібраційної чутливості на всіх кінцівках. Ходьба — 3000 м без допомоги та зупинок.

Під час огляду оцінка за шкалою EDSS 2,5 бала (легкий ступінь інвалідизації). Рецидивно-ремітивний тип перебігу РС. Загалом мав 2 загострення захворювання.

МРТ головного мозку: ознаки демієлінізувального процесу.

Під час аналізу анамнезу чотирьох хворих на РС, у сироватці крові яких виявлено гіперглікозилювані Ig, встановлено певні закономірності. Зареєстровано зв'язок між виявом цих антитіл і за-

гостренням РС. Троє пацієнтів перебували у стадії загострення РС на момент огляду та забору крові, а четвертий — через 2 дні після закінчення загострення. Ймовірно, виділення гіперглікозилюваних Ig саме при загостренні захворювання пов'язане з вищою активністю перебігу запальних патологічних процесів порівняно із фазою ремісії, тобто гіперглікозилювання антитіл при РС може бути біомаркером активності захворювання.

Зміни реакцій глікозилювання Ig, характерні для РС, асоціюються з іншими типовими ознаками активності патологічних процесів. Зокрема описано прямо пропорційний кореляційний зв'язок зі ступенем цитозу в лікворі, а також з рівнем інтрацельних Ig [20]. Вважають, що підвищення ефекторних функцій антитіл та, як наслідок, зростання їх прозапальної активності спричинені зменшенням галактозилювання і збільшенням інтенсивності процесів поділу N-ацетилглюкозаміну в Fc-ділянці важких ланцюгів Ig [15,18].

Гіперглікозилювані Ig виявлено за різних типів перебігу РС (троє пацієнтів із рецидивно-ремітивним та один із вторинно-прогресивним РС), різної тривалості захворювання (від 1,5 до 20,0 років) та різного рівня інвалідизації (від легкого до важкого ступеня). Це може свідчити про стійкість та постійність процесів гіперглікозилювання на всіх етапах розвитку РС. Не відомо, процес приєднання залишку вуглеводу до антитіла є наслідком запальних змін у крові чи гіперглікозилювання Ig є первинним і формує прозапальну картину.

Отже, існує певна залежність між наявністю гіперглікозилюваних Ig у сироватці крові хворих на РС і клінічними особливостями перебігу цього захворювання. Встановлено, що у хворих на РС поява гіперглікозилюваних Ig асоціюється із загостренням захворювання. Важливим аспектом є наявність згаданих структурних змін імуноглобулінів на початковому етапі розвитку захворювання (пацієнтка № 3), коли, як відомо, діагностика захворювання найбільш проблемна. Виявлення гіперглікозилюваних антитіл на стадії вторинного прогресування захворювання може свідчити про участь глікозилювання Ig у процесах нейродегенерації [11].

Висновки

Порівняння отриманих нами результатів з даними літератури щодо посилення прозапальних властивостей антитіл унаслідок глікозилювання дає підставу для висновку про те, що клінічно процес гіперглікозилювання Ig при РС підтверджується підвищенням активності захворювання, а саме, його загостренням. Подальше дослідження процесів глікозилювання антитіл у хворих на РС доцільно проводити, розглядаючи їх не лише як біомаркери активності захворювання, а і як ланку його етіопатогенезу.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Волошин П. В., Волошина Н. П., Тайцлин В. И. и др. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика // Укр. вісн. психоневрол. — 2007. — № 15 (1). — С. 6—21.
2. Соколова Л. И. К вопросу о современных методах диагностики и лечения рассеянного склероза // Мед. вестн. — 2008. — № 1. — С. 28—32.
3. Albert H., Collin M., Dudziak D. et al. In vivo enzymatic modulation of IgG glycosylation inhibits autoimmune disease in an IgG subclass-dependent manner // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — Vol. 105 (39). — P. 15005—15009.
4. Albrecht S., Unwin L., Muniyappa M., Rudd P.M. Glycosylation as a marker for inflammatory arthritis // Cancer Biomark. — 2014. — Vol. 14 (1). — P. 17—28. doi:10.3233/cbm-130373.
5. Anthony R. M., Nimmerjahn F., Ashline D. J. et al. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc // Science. — 2008. — Vol. 320 (5874). — P. 373—376. doi:10.1126/science.1154315.
6. Chen Y. Y., Lin S. Y., Yeh Y. Y. et al. A modified protein precipitation procedure for efficient removal of albumin from serum // Electrophoresis. — 2005. — Vol. 26 (11). — P. 2117—2127.
7. Ercan A., Barnes M. G., Hazen M. et al. Multiple juvenile idiopathic arthritis subtypes demonstrate proinflammatory IgG glycosylation // Arthritis Rheum. — 2012. — Vol. 64 (9). — P. 3025—3033.
8. Fokkink W.-J. R., Selman M. H. J., Dortland J. R. et al. IgG Fc N-Glycosylation in Guillain-Barré syndrome treated with immunoglobulins // J. Proteome Res. — 2014. — Vol. 13 (3). — P. 1722—1730. doi:10.1021/pr401213z.
9. Gasdaska J. R., Sherwood S., Regan J. T., Dickey L. F. An afucosylated anti-CD20 monoclonal antibody with greater antibody-dependent cellular cytotoxicity and B-cell depletion and lower complement-dependent cytotoxicity than rituximab // Mol. Immunol. — 2012. — Vol. 50 (3). — P. 134—141.
10. Ghasemi N., Razavi S., Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnosis and cell-based therapy // Cell. Journal (Yakhteh). — 2017. — Vol. 19 (1). — P. 1—10.
11. Grigorian A., Mkhikian H., Li C. F. et al. Pathogenesis of multiple sclerosis via environmental and genetic dysregulation of N-glycosylation // Seminars in Immunopathol. — 2012. — Vol. 34 (3). — P. 415—424. doi:10.1007/s00281-012-0307-y.
12. Huhn C., Selman M. H. J., Ruhaak L. R. et al. IgG glycosylation analysis // Proteomics. — 2009. — Vol. 9 (4). — P. 882—913. doi:10.1002/pmic.200800715.
13. Ito K., Furukawa J.-I., Yamada K. et al. Lack of galactosylation enhances the pathogenic activity of IgG1 but not IgG2a anti-erythrocyte autoantibodies // J. Immunol. — 2014. — Vol. 192 (2). — P. 581—588. doi:10.4049/jimmunol.1302488.
14. Kaneko Y., Nimmerjahn F., Ravetch J. V. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation // Science. — 2006. — Vol. 313 (5787). — P. 670—673.
15. Lux A., Nimmerjahn F. Impact of differential glycosylation on IgG activity crossroads between innate and adaptive immunity III // Advances in Experimental Medicine and Biology. — New York: Springer, 2012. — P. 113—124.
16. Myronovkij S., Negrych N., Nehrych T. et al. Identification of a 48 kDa form of unconventional myosin 1c in blood serum of patients with autoimmune diseases // Biochemistry and Biophysics Reports. — 2016. — Vol. 5. — P. 175—179.
17. Rombouts Y., Ewing E., van de Stadt L. A. et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 74 (1). — P. 234—241. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203565.
18. Selman M. H., Niks E. H., Titulaer M. J. et al. IgG fcn-glycosylation changes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis // J. Proteome Res. — 2011. — Vol. 10 (1). — P. 143—152.
19. Tradtrantip L., Ratelade J., Zhang H., Verkman AS. Enzymatic deglycosylation converts pathogenic neuromyelitis optica anti-aquaporin-4 immunoglobulin G into therapeutic antibody // Ann. Neurol. — 2013. — Vol. 73 (1). — P. 77—85. doi:10.1002/ana.23741.
20. Wuhrer M., Selman M. H., McDonnell L. A. et al. Pro-inflammatory pattern of IgG1 Fc glycosylation in multiple sclerosis cerebrospinal fluid // J. Neuroinflammation. — 2015. — Vol. 12 (1). — P. 235. doi:10.1186/s12974-015-0450-1.

Н. О. НЕГРИЧ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гипергликозилированные иммуноглобулины сыворотки крови больных рассеянным склерозом как диагностический и прогностический биомаркер при этом заболевании

Цель — исследовать закономерности выявления гипергликозилированных иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом (РС) и определить клинические особенности этого заболевания при их появлении.

Материалы и методы. Обследованы 28 больных РС и 12 практически здоровых добровольцев. Использованы клинические (анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, общий и неврологический осмотр) и лабораторные (осаждения сывороточных белков 10% трихлоруксусной кислотой, электрофорез белков и анализ электрофореграмм с помощью Вестерн-блоттинга для выявления тяжелых и легких цепей гипергликозилированных Ig) методы исследования.

Результаты. Гипергликозилированные Ig обнаружены в сыворотке крови 14,28% больных РС. Они отсутствовали у обследованных контрольной группы. Такие Ig выделяли при разных типах течения РС (у 75% больных с рецидивирующе-ремиттирующим и 25% с вторично-прогрессирующим РС), разной длительности заболевания (от 1,5 до 20,0 лет) и разным уровне инвалидизации (от легкой до тяжелой степени). Появление гипергликозилированных антител совпадало со стадией обострения РС.

Выводы. Выявлена клинико-иммунологическая зависимость между наличием гипергликозилированных иммуноглобулинов в сыворотке крови больных РС и клиническими особенностями течения этого заболевания. Появление таких Ig при РС может быть биомаркером активности РС, что объясняется усилением провоспалительных свойств антител в результате их интенсивного гликозилирования.

Ключевые слова: рассеянный склероз, иммуноглобулины, гликозилирование, клиническое течение, биомаркер.

N. O. NEGRYCH

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Hyperglycosylated immunoglobulins of blood serum of patients with multiple sclerosis as a diagnostic and prognostic biomarker for this disease

Objective — to investigate the patterns of detection of hyperglycosylated immunoglobulins (Igs) in blood serum of patients with multiple sclerosis (MS) and to identify clinical features of this disease.

Methods and subjects. 28 patients with MS and 12 healthy volunteers were involved into the study. Applied methods are clinical — analysis of complaints, history of disease and life, general and neurological examinations; laboratory — precipitation of blood serum proteins with 10% trichloroacetic acid, electrophoresis of the examined blood serum proteins, analysis of the obtained electrophoregrams and their Western blotting for identification of heavy and light chains of detected hyperglycosylated Igs.

Results. Hyperglycosylation of Igs was revealed in 14.28% of MS patients and it was not recorded in any one of the control group. Such Igs were detected in various types of MS (75% in relapsing-remitting MS and 25% in secondary progressive MS). It was also present at different duration of the disease (from 1.5 to 20 years) and at varied levels of patients' disability (from light to severe degree). Occurrence of hyperglycosylated antibodies was combined with the MS relapse.

Conclusions. There is a definite clinical and immunological relationship between the presence of hyperglycosylated Igs in the blood serum of patients with MS and clinical features of the disease course. Detection of such Igs in MS patients can serve as a biomarker of the disease activity that is explained by an increase in the pro-inflammatory properties of the antibodies due to an increase in their glycosylation.

Key words: multiple sclerosis, immunoglobulins, glycosylation, clinical course, biomarker.