INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
/ORIGINAL RESEARCHES/

УДК 616.832-004.2-07:616.155.321-07 *DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209246*

Бойчук М.О., Негрич Т.І., Білий Р.О
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Прогностичне значення дослідження експонування глікозильних детермінант на молекулах IgG у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від проведеної медикаментозної терапії

Резюме. ***Актуальність.*** *Вагоме значення в автоімунних процесах при розсіяному склерозі має визначення антитіл до власних антигенів організму. Функції імуноглобулінів (Ig) визначаються складом біомолекул гліканових залишків, приєднаних до N-глікозилюючого домену в кристалізуючому фрагменті (Fc-ділянці) тяжких ланцюгів Ig. Вважають, що зміни в структурі гліканів здатні впливати на функціонування Ig. Так, наявність або відсутність певних залишків вуглеводів у складі антитіл пов'язана з їх про- або протизапальними властивостями. В свою чергу, це модифікує перебіг запальних реакцій при автоімунних захворюваннях і може визначати активність розсіяного склерозу. Тому дослідження структурних змін Ig сироватки крові хворих на розсіяний склероз має важливе клінічне значення.* ***Матеріали та методи.*** *Було проведено дослідження сироваток 6 когорт хворих на розсіяний склероз залежно від групи препарату хворобомодифікуючої терапії, яку пацієнти приймають, а саме: 17 пацієнтів до моменту забору крові для вказаних досліджень ніколи не отримували жодної терапії; 15 хворих на розсіяний склероз, які отримували хворобомодифікуючу терапію препаратами з групи інтерферонів β-1b; 12 осіб після пульс-терапії метилпреднізолоном дозою 1000 мг упродовж 5–7 днів; 12 хворих на розсіяний склероз різної статі та віку, які отримували терапію препаратами з групи моноклональних антитіл, а саме окрелізумаб у дозі 600 мг внутрішньовенно, частотою 1 раз на 6 місяців; 9 осіб — на препараті глатирамеру ацетат дозою 40 мг тричі на тиждень; 10 хворих на розсіяний склероз, які отримували лікування препаратом терифлуномід у дозі 14 мг при прийомі 1 раз на добу; а також 23 практично здорові особи.* ***Результати.*** *У результаті проведених досліджень виявлено, що різні види терапії впливають на зміну глікозильних детермінант імуноглобулінів.* ***Висновки.*** *Гліканові маркери можна використовувати як високочутливі й специфічні біомаркери для діагностики розсіяного склерозу та прогнозування його перебігу.*

Ключові слова: *розсіяний склероз; IgG; глікозилювання*

Вступ

Імуноглобуліни (Ig) G — основний клас поліклональних антитіл різної специфічності сироватки. Антитіла класу IgG продукуються у відповідь на проникнення в організм більшості бактерій та вірусів і здатні агрегувати й пов'язувати невеликі розчинні білки, такі як бактеріальні токсини. Вони беруть участь у формуванні активного імунітету й імунологічної пам'яті [1].

Імуноглобуліни класу G при імунній відповіді з'являються в сироватці услід за IgM. Вони мають здатність активно зв'язуватися своєю Fc-ділянкою з компонентом комплементу C1q і рецепторами фагоцитів. Більшість біологічних видів мають декілька підкласів IgG. IgG синтезуються зрілими В-лімфоцитами у результаті специфічної адаптивної імунної відповіді, з'являються у крові через 14–16 днів з моменту

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («Mežđunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Негрич Тетяна Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідуюча кафедрою неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: (032) 276-79-73; e-mail: tnehrych@gmail.com
For correspondence: Tetiana Negrych, MD, PhD, Professor, Head of Department of neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: (032) 276-79-73; e-mail: tnehrych@gmail.com

антигенної стимуляції і досягають максимуму на 21–24-й день.

Молекула імуноглобуліну G містить два сайти глікозилювання у константній ділянці (можливе існування додаткових сайтів глікозилювання у варіабельних ділянках), а саме: 2 комплексні N-глікани, приєднані до залишків аспарагіну (Asn) 297 в Fc-частині молекули.

IgM — це клас імуноглобулінів, які є пентамерами (складаються з п'яти субодиниць) гомологічних IgG і об'єднаних з'єднуючим ланцюгом (J-ланцюгом). На частку IgM припадає близько 10 % загальної кількості імуноглобулінів сироватки крові. Імуноглобуліни цього класу синтезуються у відповідь на більшість антигенів на ранніх стадіях імунної відповіді (протягом тижня), тобто це антитіла первинної імунної відповіді. Надалі відбувається перемикання на синтез IgG (або антитіл іншого класу), які є більш специфічними й краще проникають в тканини через високу афінність і менший розмір.

Людський імуноглобулін G містить глікани, що є в основному глікозильованими біантенними олігосахаридними ланцюгами, приєднаними до кожного з Asn297 C_H2 домену молекули. Сам N-глікан складається з корового гептасахариду (GlcNAc2-Man3-GlcNAc2) та термінальної частини [2]. Глікозилювання розпочинається в ендоплазматичному ретикулумі клітин, проте складний процесинг гліканового компонента відбувається в основному в апараті Гольджі. Різноманітні модифікації, що полягають у приєднанні фукози, галактози та сіалових кислот до корового гептасахариду, можуть призвести до утворення загалом 32 унікальних олігосахаридних ланцюгів [3]. До того ж асиметричне приєднання олігосахаридів до кожного C_H2 домену створює понад 400 глікоформ.

Тип N-глікану в положенні Asp297 має величезний вплив на про- та протизапальні властивості молекули імуноглобуліну (іншими словами, одне й те ж антитіло, що розпізнало певний антиген, може виявляти як про-, так і протизапальні властивості залежно від наявного типу N-глікану). Пояснюється такий значний вплив тим фактом, що два N-глікани розміщені на протилежних поліпептидних ланцюгах і спрямовані один до одного (рис. 1Б). Термінальна частина може містити або не містити залишки сіалової кислоти, які просторово спрямовані один до одного (рис. 1В). Оскільки сіалова кислота заряджена негативно, а два однойменно заряджені іони взаємно відштовхуються, то наявність сіалованих гліканів призводить до відштовхування поліпептидних ланцюгів [4]. Така зміна конформації молекули імуноглобуліну змінює його спорідненість до різних рецепторів імуноглобулінів [5–7]. Загалом наявність сіалованих форм призводить до вищої афінності до протизапальних рецепторів, а десіалованих — до прозапальних рецепторів [8, 9].

Наявність сіалових кислот призводить до зміни конформації молекули IgG та змінює її спорідненість до FcγR-рецепторів імуноглобулінів, виявляючи протизапальний вплив сіалованих форм імуноглобулінів. 30 % імуноглобулінів сироватки також містять N-глікан на варіабельній антиген-зв'язувальній ділянці (домени L_C та H_C). Склад даних олігосахаридів зміщений в сторону більш галактозильованих і сіалованих форм порівняно з Fc-фрагментом [10]. Функції вказаних олігосахаридів до кінця не з'ясовані, проте дослідження моноклональних антитіл свідчать, що вони можуть справляти як позитивний, нейтральний, так і негативний вплив на зв'язування антигенів [10].

Зважаючи на величезну кількість глікоформ та їх нерівномірний розподіл, а також на той факт, що молекули антитіл є гетерогенними (субтипи IgG1–IgG4), дослідження окремих форм часто вимагає складних технічних підходів і не дає чітких відповідей щодо характеру змін глікозилювання при певній патології та можливості його використання з діагностичною чи терапевтичною метою [11–13]. До того ж глікозилювання імуноглобулінів не є стабільним, але може змінюватися після мікробних інфекцій на фоні автоімунного захворювання, вагітності та старіння [14–17]. А оскільки клітини імунної системи розпізнають просторові конформації молекул, багатьма дослідниками, зокрема Львівської лектинологічної школи [8–10], було запропоновано використовувати розроблений лектин-імуноферментний аналіз для оцінки нативної структури гліканів молекул IgG за їх зв'язуванням з відповідними лектинами. Зазвичай в такому аналізі використовують лектини з Aleuria Aurentia (AAL), Lens Culinaris (LCA), Sambucus Nigra (SNA), що розпізнають залишки фукози, фукозильованого триманозного кору N-гліканів та α2,6-сіалової кислоти відповідно (рис. 2). У даній роботі нами також біло використано Polyporus Squamosus Lectin (PSqL), що специфічно розпізнає α2,6-сіалову кислоту, приєднану до галактози на N-гліканах (Neu5Ac-α2,6-Gal-β1,4-GlcNAc) [21].

Одним із механізмів, що спричиняють запальні автоімунні захворювання, опосередковані імуноглобулінами G, є порушення усунення клітинних решток, яке призводить до розпаду останніх, утворення модифікованих клітинних компонентів, що провокують утворення антитіл до власних компонентів — автоантитіл та ініціюють автоімунну реакцію [21]. В-клітини виявляють свою прозапальну дію шляхом утворення патогенних автоантитіл класу G (аАТ). При системному червоному вовчаку (СЧВ) аАТ взаємодіють із двоспіральною ДНК та ДНК-РНК-асоційованими білками, при ревматоїдному артриті (РА) патогенні аАТ розпізнають цитрулінові епітопи [22]. При розсіяному склерозі (РС) аАТ атакують компоненти нервової системи — нервові шляхи вкриті мієліновою оболонкою [23].

Зважаючи на важливу роль, яку патогенні антитіла відіграють у розвитку РС, можливість потенційно змінювати глікозилювання мала б великий терапевтичний потенціал, а за наявності характерних змін, притаманних цьому захворюванню, — діагностичний потенціал.

Мета: зважаючи на технічно нескладне визначення IgG венозної крові, а також на існуючі дані щодо кореляції глікозилювання із загостреннями хвороби, у цій роботі ми вирішили дослідити глікозилювання IgG венозної крові виявленням нативних глікоформ (оцінка

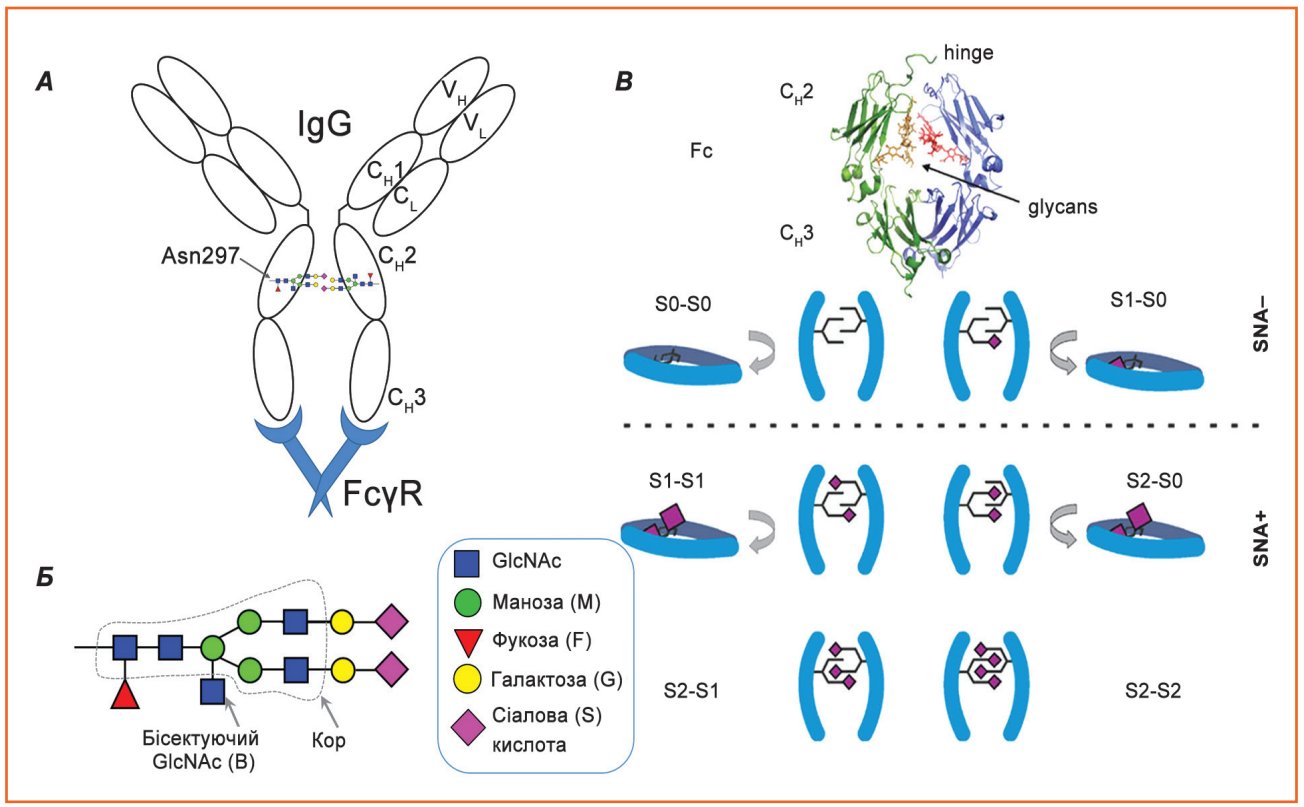

Рисунок 1. Вплив глікозилювання на властивості молекули IgG

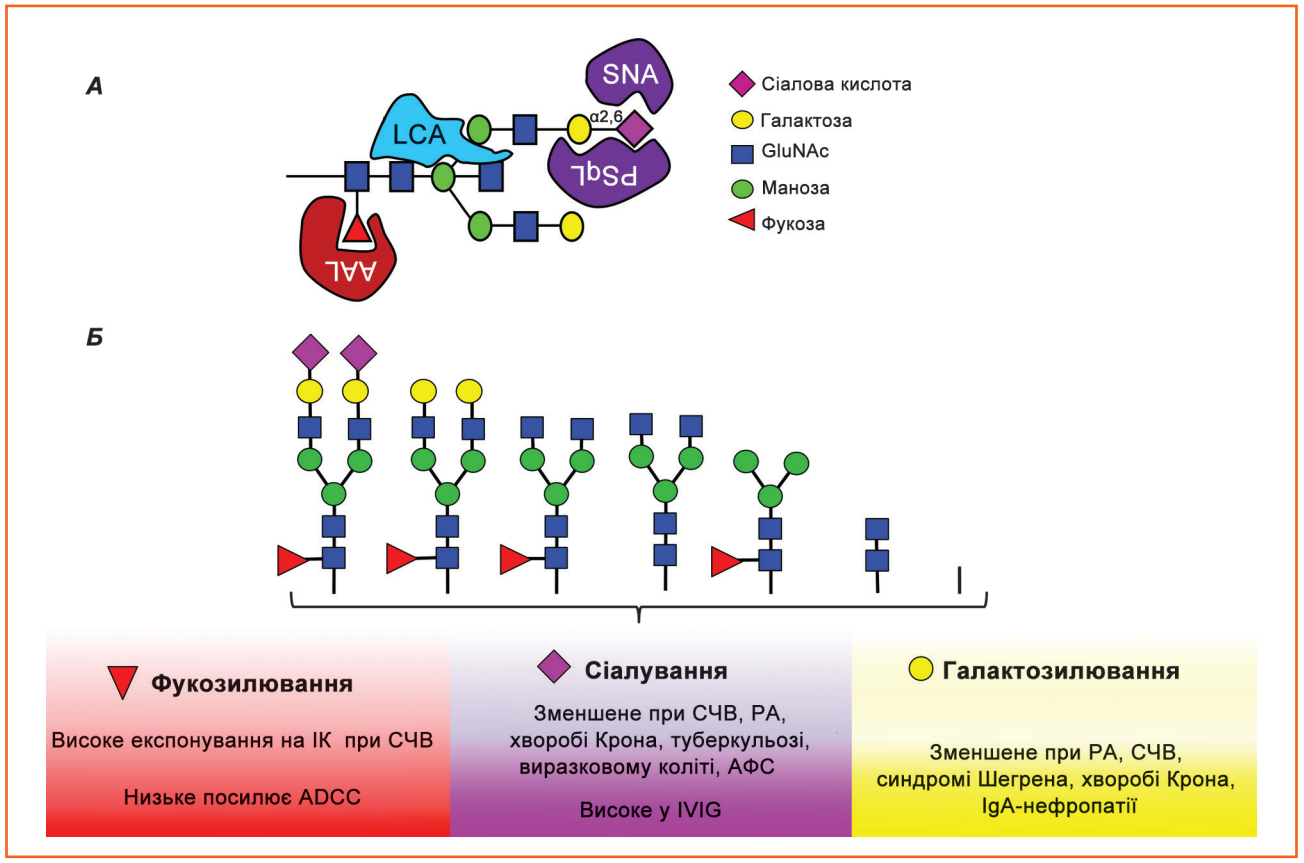

Рисунок 2. Різноманітність гліканів, приєднаних до молекули імуноглобуліну

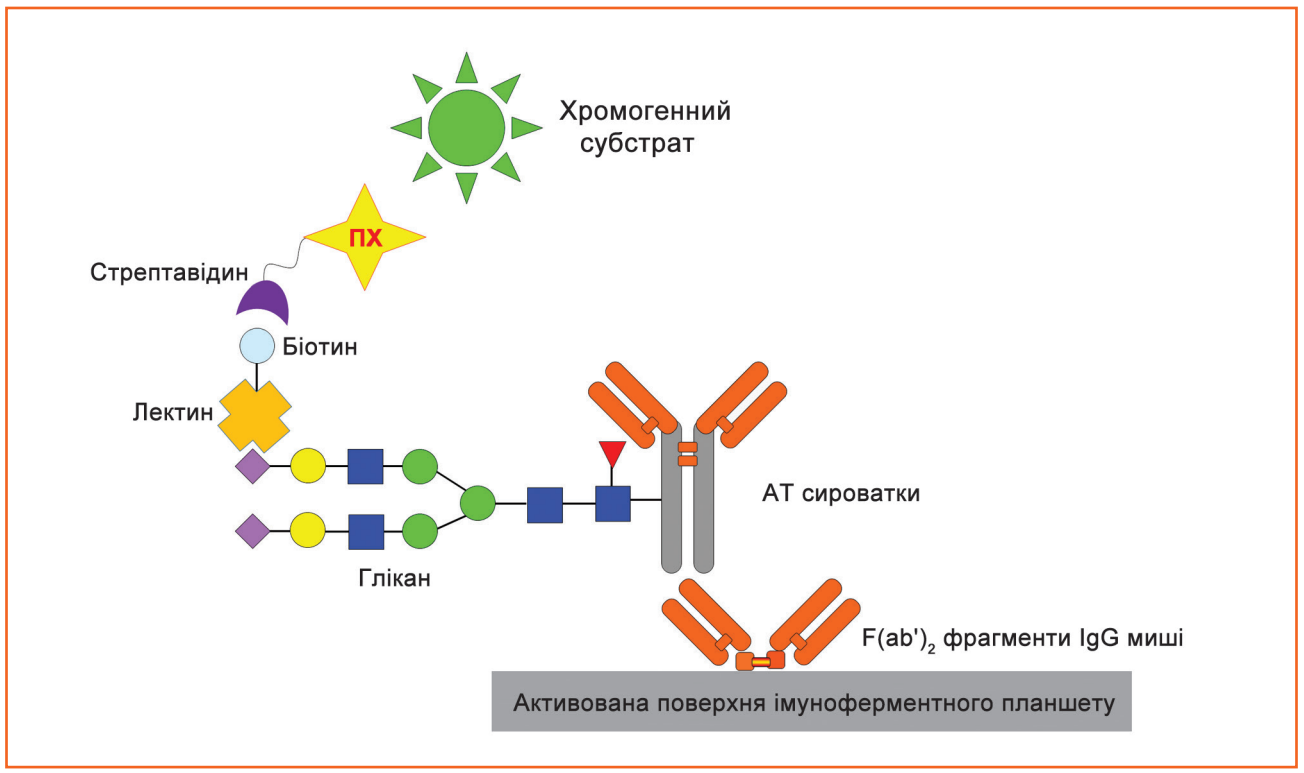

Рисунок 3. Схема імуноферментного аналізу для виявлення експонування гліканів на молекулах IgG сироватки крові

за розпізнаванням лектинами) як потенційних діагностичних чи терапевтичних маркерів захворювання.

Матеріали та методи

Основним завданням роботи було дослідити експонування глікозильних детермінант (глікоепітопів) на молекулах IgG сироватки крові людини. Для цього було використано метод лектин-імуноферментного аналізу відповідно до схеми на рис. 3.

Для дослідження глікоформ, що містять сіалову кислоту, було використано лектини SNA та PSqL.

Було проведено дослідження сироваток 75 пацієнтів, хворих на РС, яких розподілили на 6 когорт залежно від групи препарату хворобомодифікуючої терапії, яку пацієнти приймають. До моменту забору крові для вказаних досліджень 17 пацієнтів ніколи не отримували жодної терапії (пацієнти з уперше діагностованим РС); 15 хворих на РС, які отримували хворобомодифікуючу терапію препаратами з групи інтерферонів β-1b; 12 осіб після пульс-терапії метилпреднізолоном дозою 1000 мг упродовж 5–7 днів; 12 хворих на РС різної статі та віку, які отримували терапію препаратами з групи моноклональних антитіл, а саме окрелізумаб в дозі 600 мг внутрішньовенно, частотою 1 раз на 6 місяців; 9 осіб — на препараті глатирамеру ацетат дозою 40 мг тричі на тиждень; 10 хворих на РС, які отримували лікування препаратом терифлуномід у дозі 14 мг при прийомі один раз на добу; а також 23 практично здорові особи.

Серед обстежених хворих були 32 чоловіки та 43 жінки віком від 21 до 74 років.

У табл. 1 наведені дані щодо розподілу обстежених осіб з РС за віковими групами згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та статтю.

Як видно із табл. 1, більшість хворих (68,00 ± 5,39 %) за віковою класифікацією ВООЗ були особами молодого віку, тобто належали до вікової групи 18–44 роки. Особи середнього віку (45–59 років) серед 75 обстежених пацієнтів із РС становили 29,33 ± 5,26 % (22 особи), а похилого віку (60–74 роки) — лише 2,67 ± 1,86 % (2 особи).

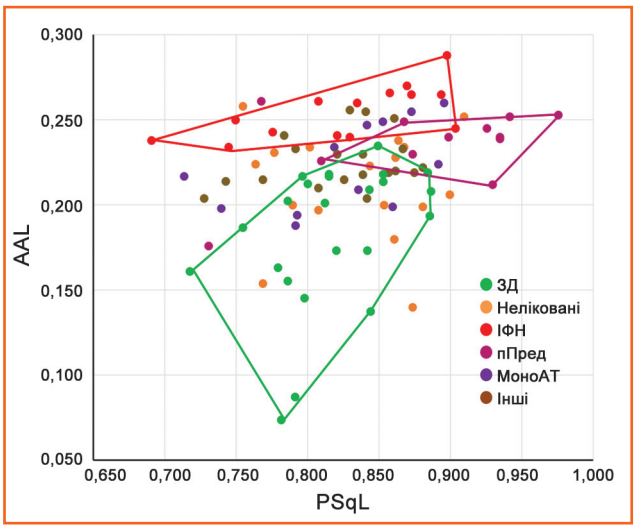

Рисунок 4. Дискримінація хворих на РС, які отримували різні види терапії, за зв'язуванням лектинів PSqL та AAL з IgG сироватки крові

Серед 75 обстежених хворих були 43 жінки (57,33 ± 5,71 %) та 32 чоловіки (42,61 ± 5,71 %). Як видно з табл. 1, порівняння розподілів обстежених чоловіків і жінок, хворих на РС, за віковими групами — особи молоді, середнього та похилого віку, не виявило вірогідних різниць між ними (p > 0,05). Як серед чоловіків, так і серед жінок переважали молоді особи віком 18–44 роки (65,63 ± 8,40 % у чоловіків та 69,77 ± 7,00 % у жінок). Особи похилого віку становили незначну частину обстежених обох статей (3,13 ± 3,08 % серед чоловіків і 2,33 ± 2,30 % серед жінок), серед усіх обстежених чоловіків був 1 хворий віком 61 рік та 1 хвора віком 61 рік.

У табл. 2 наведено дані щодо розподілу обстежених хворих на РС залежно від тривалості захворювання та статі. За тривалістю захворювання пацієнтів розподілили на такі чотири групи: до 1 року, від 1 до 5 років, від 5 до 10 років, 10 років і більше.

Аналіз інформації, наведеної у табл. 2, показав, що найбільшу питому частку хворих на РС (46,67 ± 5,76 %) становили особи, які хворіли 10 років і більше (35 пацієнтів із 75), а найменшу — особи з тривалістю РС до одного року (4,00 ± 2,26 %, 3 особи). Чверть обстежених (25,33 ± ± 5,02 %) припадала на групу із тривалістю хвороби від 5 до 10 років (19 осіб) та ще біля чверті (24,00 ± 4,93 %) — на групу із тривалістю хвороби від 1 до 5 років (18 осіб).

Розподіли обстежених чоловіків і жінок залежно від тривалості перебігу РС вірогідно між собою не відрізнялись (p > 0,05). Найбільша кількість як чоловіків, так і жінок хворіли на РС 10 років і більше (відповідно 43,75 ± 8,77 % і 48,84 ± 7,62 %).

У табл. 3 наведені дані щодо розподілу осіб із досліджуваної групи за стадією РС — ремісія чи загострення.

Як видно з табл. 3, між розподілами обстежених чоловіків і жінок залежно від стадії РС вірогідної різниці не було зареєстровано (p > 0,05). У більшості хворих як чоловіків, так і жінок (відповідно 78,23 ± ± 7,31 % та 90,70 ± 4,43 %) спостерігалась стадія ремісії РС (85,33 ± 4,09 %). Загострення РС визначалось у 14,67 ± 4,09 % (11 осіб) обстежених.

Результати та обговорення

Двомірний аналіз даних значень, де ординатою виступають значення рівня зв'язування PSqL, а абсцисою — AAL, дозволив візуально дискримінувати групи пацієнтів з терапією інтерфероном β-1b та метилпреднізолоном, а також групу здорових донорів (рис. 4).

Отже, не лише за допомогою глікозильних детермінант можна дискримінувати групи хворих на розсіяний склероз від здорових донорів, а й різні види терапії впливають на зміну глікозильних детермінант імуноглобулінів.

Таблиця 1. Розподіл хворих на РС за статтю й віковими групами

Вікові групи (роки)	Чоловіки		Жінки		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Молоді (18–44)	21	65,63 ± 8,40	30	69,77 ± 7,00	51	68,00 ± 5,39
Середній вік (45–59)	10	31,25 ± 8,19	12	27,91 ± 6,84	22	29,33 ± 5,26
Похилий вік (60–74)	1	3,13 ± 3,08	1	2,33 ± 2,30	2	2,67 ± 1,86
Усього	32	100,00	43	100,00	75	100,00

Таблиця 2. Розподіл хворих на РС залежно від тривалості захворювання та статі

Тривалість РС (у роках)	Чоловіки		Жінки		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 1	2	6,25 ± 4,28	1	2,33 ± 2,30	3	4,00 ± 2,26
Від 1 до 5	6	18,75 ± 6,90	12	27,91 ± 6,84	18	24,00 ± 4,93
Від 5 до 10	10	31,25 ± 8,19	9	20,93 ± 6,20	19	25,33 ± 5,02
10 і більше	14	43,75 ± 8,77	21	48,84 ± 7,62	35	46,67 ± 5,76
Усього	32	100,00	43	100,00	75	100,00

Таблиця 3. Розподіл хворих на РС за активністю патологічного процесу

Стадія РС	Чоловіки		Жінки		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загострення	7	21,87 ± 7,31	4	9,30 ± 4,43	11	14,67 ± 4,09
Ремісія	25	78,23 ± 7,31	39	90,70 ± 4,43	64	85,33 ± 4,09
Усього	32	100,00	43	100,00	75	100,00

Висновки

Імуноферментний аналіз зв'язування лектину AAL показав зростання експонування залишків фукози, приєднаної до кору N-глікана, у всіх досліджуваних групах пацієнтів порівняно з групою здорових донорів. Рівень експонування гліканів на IgG нелікованих пацієнтів вірогідно відрізнявся від цих значень у групах з терапією інтерфероном β-1b.

Проведено аналіз глікозилювання IgG та виявлено зростання вмісту бісектуючих N-гліканів, притаманне імуноглобулінам при автоімунних процесах. Показано зростання рівня експонування фукозильних залишків на імуноглобулінах G у хворих на розсіяний склероз, але не у здорових донорів.

Гліканові маркери можна використовувати як високочутливі та специфічні біомаркери для діагностики РС та прогнозування його перебігу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Begum F. Immunology. Immunology. 2014. 71-82.

2. Jefferis R., Lund J., Mizutani H. et al. A comparative study of the N-linked oligosaccharide structures of human IgG subclass proteins. Biochem. J. 1990. 268. 529-537. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2363690.

3. Wormald M.R., Rudd P.M., Harvey D.J. et al. Variations in oligosaccharide-protein interactions in immunoglobulin G determine the site-specific glycosylation profiles and modulate the dynamic motion of the Fc oligosaccharides. Biochemistry. 1997. 36. 1370-1380. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9063885.

4. Stadlmann J., Pabst M., Altmann F. Analytical and Functional Aspects of Antibody Sialylation. J. Clin. Immunol. 2010. 30. 15-19. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9409-2.

5. Kaneko Y., Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. Science. 2006. 313. 670-673. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16888140.

6. Nimmerjahn F., Anthony R.M., Ravetch J.V. Agalactosylated IgG antibodies depend on cellular Fc receptors for in vivo activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. 104. 8433-8437. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17485663.

7. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Antibody-mediated modulation of immune responses. Immunol. Rev. 2010. 236. 265-275. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636822.

8. Lux A., Nimmerjahn F. Impact of differential glycosylation on IgG activity. Adv. Exp. Med. Biol. 2011. 780. 113-124. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21842369.

9. Nimmerjahn F., Gordan S., Lux A. FcγR dependent mechanisms of cytotoxic, agonistic, and neutralizing antibody activities. Trends Immunol. 2015. 36. 325-336.

10. Jefferis R. Glycosylation as a strategy to improve antibody-based therapeutics. Nat. Rev. Drug Discov. 2009. 8. 226-234. Available from: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd2804.

11. Wahl A., van den Akker E., Klaric L. et al. Genome-Wide Association Study on Immunoglobulin G Glycosylation Patterns. Front. Immunol. 2018. 9. 277. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535710.

12. Lauc G., Vučković F., Bondt A. et al. Trace N-glycans including sulphated species may originate from various plasma glycoproteins and not necessarily IgG. Nat. Commun. 2018. 9. 2916. Available from: http://www.nature.com/articles/s41467-018-05173-w.

13. Trbojević-Akmačić I., Vilaj M., Lauc G. High-throughput analysis of immunoglobulin G glycosylation. Expert Rev. Proteomics. 2016. 13. 523-534. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043342.

14. Dubé R., Rook G.A.W., Steele J. et al. Agalactosyl IgG in inflammatory bowel disease: Correlation with C-reactive protein. Gut. 1990. 31. 431-434.

15. Mehta A.S., Long R.E., Comunale M.A. et al. Increased Levels of Galactose-Deficient Anti-Gal Immunoglobulin G in the Sera of Hepatitis C Virus-Infected Individuals with Fibrosis and Cirrhosis. J. Virol. 2008. 82. 1259-1270. Available from: http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.01600-07.

16. Parekh R., Roitt I., Isenber D. et al. Age-Related Galactosylation of the N-Linked Oligosaccharides of Human Serum IgG. J. Exp. Med. 2015. 212. 457-467. Available from: www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20142182.

17. Van de Geijn F.E., Wuhrer M., Selman M.H.J. et al. Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: Results from a large prospective cohort study. Arthritis Res. Ther. 2009. 11. R193.

18. Biermann M.H.C., Griffante G., Podolska M.J. et al. Sweet but dangerous — the role of immunoglobulin G glycosylation in autoimmunity and inflammation. Lupus. 2016. 25. 934-942. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316640368.

19. Магорівська І.Б., Томін А.М., Думич Т.І. и др. Спосіб оцінки параметрів молекул імуноглобуліну класу IgG у зразках сироватки крові. UA, UA: Патент України на корисну модель 95297. 2014. 1-6.

20. Tateno H., Winter H.C., Goldstein I.J. Cloning, expression in Escherichia coli and characterization of the recombinant Neu5Acalpha2,6Galbeta1,4GlcNAc-specific high-affinity lectin and its mutants from the mushroom Polyporus squamosus. Biochem. J. 2004. 382. 667-675.

21. Baumann I., Kolowos W., Voll R.E. et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2002. 46. 191-201. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11817590.

22. Scherer H.U., van der Woude D., Ioan-Facsinay A. et al. Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. Arthritis Rheum. 2010. 62. 1620-1629. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178128.

23. Blauth K., Owens G.P., Bennett J.L. The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis. Front. Immunol. 2015. 6. 1-7. Available from: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00565/abstract.

Отримано/Received 18.01.2020
Рецензовано/Revised 01.02.2020
Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020

Бойчук М.О., Негрич Т.И., Белый Р.А
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Прогностическое значение исследования экспонирования гликозильных детерминант на молекулах IgG в сыворотке крови больных рассеянным склерозом в зависимости от проводимой медикаментозной терапии

Резюме. ***Актуальность.*** Большое значение в аутоиммунных процессах при рассеянном склерозе имеет определение антител к собственным антигенам организма. Функции иммуноглобулинов (Ig) определяются составом биомолекул гликановых остатков, присоединенных к N-гликозирующему домену в кристаллизирующем фрагменте (Fc-области) тяжелых цепей Ig. Считают, что изменения в структуре гликанов способны влиять на функционирование Ig. Так, наличие или отсутствие определенных остатков углеводов в составе антител связано с их про- или противовоспалительными свойствами. В свою очередь, это модифицирует протекание воспалительных реакций при аутоиммунных заболеваниях и может определять активность рассеянного склероза. Поэтому исследования структурных изменений Ig сыворотки крови больных рассеянным склерозом имеет важное клиническое значение. ***Материалы и методы.*** Было проведено исследование сывороток 6 когорт больных рассеянным склерозом в зависимости от группы препарата болезнемодифицирующей терапии, которую пациенты принимают, а именно: 17 пациентов до момента забора крови для указанных исследований никогда не получали никакой терапии; 15 больных рассеянным склерозом, получавших болезнемодифицирующую терапию препаратами из группы интерферонов β-1b; 12 человек после пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 5–7 дней; 12 больных рассеянным склерозом разного пола и возраста, получавших терапию препаратами из группы моноклональных антител, а именно окрелизумаб в дозе 600 мг, частотой 1 раз в 6 месяцев; 9 человек — на препарате глатирамера ацетат дозой 40 мг трижды в неделю; 10 больных рассеянным склерозом, получавших лечение препаратом терифлуномид в дозе 14 мг при приеме один раз в сутки; а также 23 практически здоровых лиц. ***Результаты.*** В результате проведенных исследований выявлено, что различные виды терапии влияют на изменение гликозильных детерминант иммуноглобулинов. ***Выводы.*** Гликановые маркеры можно использовать как высокочувствительные и специфичные биомаркеры для диагностики рассеянного склероза и прогнозирования его течения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; IgG; гликозилирование

M.O. Boichuk, T.I. Nehrych, R.O. Bilyy
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

A prognostic value of the study of the exposure of glycosyl determinants to IgG molecules in the blood serum of patients with multiple sclerosis depending on the performed drug therapy

Abstract. ***Background.*** The definition of antibodies to the body's own antigens is of great importance in autoimmune processes in multiple sclerosis. The functions of immunoglobulins (Ig) are determined by the composition of the biomolecules of glycan residues attached to the N-glycosylated domain in the crystallizing fragment (Fc region) of the immunoglobulin heavy chains. The changes in the structure of glycans are believed to be able to affect the functioning of Ig. So, the presence or absence of certain carbohydrate residues in the composition of antibodies is associated with their pro- or anti-inflammatory properties. In turn, this modifies the course of inflammatory reactions in autoimmune diseases and can determine the activity of multiple sclerosis. Therefore, studies of structural changes in the blood serum Ig of patients with multiple sclerosis is of great clinical importance. ***Materials and methods.*** The serum samples of 6 cohorts of patients with multiple sclerosis was sdudied depending on the group of the drug of the disease-modifying therapy that the patients were taking. Namely, 17 patients, prior to the time of blood sampling for these studies, had never received any therapy; 15 patients with multiple sclerosis received disease-modifying therapy with drugs from the interferon group β-1b; 12 people received pulse therapy with methylprednisolone at a dose of 1000 mg for 5–7 days; 12 patients with multiple sclerosis of different sexes and ages received therapy with drugs from the group of monoclonal antibodies, namely ocrelizumab at a dose of 600 mg once per 6 months; 9 people received glatiramer acetate at a dose of 40 mg three times a week; 10 patients with multiple sclerosis were treated with teriflunomide at a dose of 14 mg once a day; there were 23 healthy individuals. ***Results.*** The results of the studies demonstrated that various types of therapy impact the change in the immunoglobulins glycosyl determinants. ***Conclusions.*** Glycan markers can be used as high-sensitive and specific biomarkers for diagnosing multiple sclerosis and predicting its course.

Keywords: multiple sclerosis; IgG; glycosylation