

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ

УДК: 616.832-004.2-097

## ИННОВАЦИОННЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

© 2016 М. А. Луцкий, А. М. Земсков, В. П. Савиных, М. А. Смелянец

ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко

*В статье анализируется функциональный дисбаланс иммунной системы в сложном каскаде патогенеза рассеянного склероза, различных клинических форм течения: ремиттирующее, первично-прогрессирующее и вторично-прогрессирующее, а также стадии течения заболевания: обострение и ремиссия. В основе рассеянного склероза лежит сложный и многообразный патологический процесс, складывающийся из комплекса иммунопатологических и патометаболических нарушений, развивающихся в иммунокомпетентных клетках и клетках нервной системы. Несмотря на проводимые в последнее десятилетие интенсивные исследования, вопрос о патогенезе рассеянного склероза нельзя считать полностью решенным, и их необходимо продолжать. Именно поэтому исследования, посвященные изучению сложного каскада иммунопатогенеза, являются актуальными и своевременными.*

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, иммунопатогенез, иммунная система.

### Введение

Рассеянный склероз (РС) – мультифакториальное хроническое аутоиммунное заболевание нервной системы у лиц молодого возраста с генетической предрасположенностью и участием неблагоприятных факторов внешней среды. Болезнь регистрируется преимущественно в детском, подростковом, молодом и, реже, в зрелом возрасте. РС характеризуется непрерывным течением во времени и проявляется клинически в виде обострений с последующей ремиссией или в форме непрерывно прогрессирующего процесса с быстрым развитием инвалидизации больного, выключая его из активной трудовой деятельности [1, 2]. За последние 20 лет в мировом сообществе, большинстве стран Европы и Российской Федерации заболеваемость РС значительно выросла. Это подчеркивает не только медицинскую, но и большую социальную и экономическую значимость проблемы [4]. В настоящее время под-

тверждено значение аутоиммунных и иммунопатологических механизмов в патогенезе РС. Доказательством этому служат:

1. Наличие в мозге, ликворе и крови больных РС активированных иммунокомпетентных клеток, повышение уровней экспрессии молекул адгезии и антиген представляющих клеток в очагах демиелинизации.

2. Выделение из тканей мозга, ликвора и крови больных РС клонов клеток сенсibilизированных к антигенам миелина.

Основной гипотезой иммунопатогенеза РС является положение об активном проникновении через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) в ткань мозга Т-клеток, сенсibilизированных к антигенам миелина, которые начинают локально пролиферировать и привлекать другие клетки крови, запуская эффекторные реакции повреждающие миелин, аксоны и олигодендроциты. При этом вырабатываются цитокины, которые с одной стороны оказывают местное повреждающее действие, способствуя выбросу антигенов, а с другой – лавинообразно привлекают всё большее количество клеток крови в ткань мозга путём усиления активности адгезии и антиген-представления [3].

Иммунная система обеспечивает своевременное выявление, распознавание, обезвреживание, а также удаление антигенов из организма или выработки толерантности к ним. Основной чертой функционирования

---

Луцкий Михаил Александрович – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, д. м. н., проф., зав. каф. неврологии, e-mail: mikhail\_lutskiy@mail.ru.

Земсков Андрей Михайлович – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, д-р мед. н., проф., зав. каф. микробиологии.

Савиных Валентина Петровна – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, к. м. н., ассистент каф. неврологии.

Смелянец Максим Анатольевич – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, очный аспирант кафедры неврологии.

иммунной системы является её специфичность – направленность на определенный антиген. Иммунный ответ на антиген является многоступенчатым процессом с вовлечением различных клеток и растворимых медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокинов [5].

Целью нашего исследования является определение динамики показателей иммунной системы при различных клинических формах и стадиях течения рассеянного склероза.

#### Материалы и методы

В исследовании участвовало 100 пациентов с достоверным рассеянным склерозом. Из них в первую клиническую группу вошли 25 пациентов с первично- прогрессирующей формой РС. Во вторую клиническую группу – 50 пациентов с ремиттирующей клинической формой РС, которые были разделены на 2 подгруппы: 25 больных в стадии обострения заболевания, когда имело место отчетливое нарастание клинических симптомов с появлением новых и 25 больных в стадии ремиссии, когда на фоне отчетливого улучшения состояния больного отмечено отчетливое уменьшение выраженности клинических симптомов.

Третью клиническую группу составили 25 больных с вторично- прогрессирующим клиническим течением заболевания.

Контрольную группу – группу сравнения составили 25 волонтеров – доноров, практически здоровых лиц без клинических проявлений неврологического заболевания.

Для постановки диагноза: «достоверный» рассеянный склероз, всем больным было проведено исследование с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), для верификации диссеминации очагов в структурах головного мозга, согласно разработанных критериев Позера.

Выполнена МР-томография головного мозга в режиме TSE (Турбо-Спин-Эхо) с получением T2-ВИ (TE/TR = 210/3200) в аксиальной и сагиттальной плоскостях (толщина среза – 8 мм, шаг томографа – 0 мм; FOV = 357; MTR = 256).

Пациентам трех клинических групп – 100 пациентов и волонтерам-донорам – 25 человек – контрольная группа проводилось традиционное иммунологическое лабораторное исследование тестами 1-2 уровней по Р. В. Петрову. Конкретно определялись традиционными методами уровень эритроцитов, гемоглобина, эозинофилов, палочко- и сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, с помощью моноклональных антител оцени-

вали количество общих Т-лимфоцитов (CD3+), их регуляторных субпопуляций с хелперными (CD4+) и супрессорными (CD8+) свойствами, содержание В-лимфоцитов (CD19+). Их функцию измеряли концентрацией в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов G, A, M и ЦИК. Определяли также количество моноцитов, поглотительную функцию фагоцитов (фагоцитарный показатель, фагоцитарное число) и метаболическую активность нейтрофилов, спонтанный и активированный НСТ-тесты. Все иммунологические показатели с единицами измерения представлены в таблице.

Таблица

Наименование показателя	Единицы измерения
Лейкоциты	4-9,00
Лимфоциты, %	18-38,00
Лимфоциты, абс.	1-3,20
Т-лимфоциты (CD3+), %	45-75,00
Т-лимфоциты (CD3+), абс.	0,90-2,20
В-лимфоциты (CD19+), %	12-25,00
В-лимфоциты (CD19), абс.	0,30-0,70
Т-хелперы (CD4+), %	25-50,00
Т-хелперы (CD4+), абс.	0,70-1,40
Т-супрессоры (CD8+), %	15-25,00
Т- супрессоры (CD8+%), абс.	0,30-0,80
0-лимфоциты, %	1-40,00
0-лимфоциты, абс.	0,05-1,10
НК-клетки (CD16+), %	7-9
НК-клетки (CD16+), абс.	0,070-0,077
Клетки-носители HLA-DR антигена, %	11-14
Клетки-носители HLA-DR антигена, абс.	0,134-0,139
Т-супрессоры (CD11в+), %	4-20,00
Т-супрессоры (CD11в+), абс	0,063-0,080
Фагоцитарный показатель, % (фагоцитоз)	55-90,00
Фагоцитарное число	5-9,00
НСТ спонтанный, %	5-12,00
ЦХЧ спонтанного НСТ (цитохимическое число)	1-1,12
НСТ активированный, %	10-35,00
ЦХЧ активированного НСТ (цитохимическое число)	1-1,24
ЦИК	0-150,00
Хелперно-супрессорный индекс	1,70-2,40
Индекс активации	2-5,00
IgG г/л	6,50-15,00
IgA г/л	0,80-3,20
IgM г/л	0,50-2,70

Полученные в процессе исследования данные подвергались математической обработке корректными методами: корреляционный и регрессионный анализ, с помощью

коэффициента диагностической ценности отбиралась ключевые параметры расстройств лабораторного статуса, использовался способ построения рейтингового алгоритма показателей. Репрезентативность выборок была обоснована математически.

### **Результаты и обсуждение**

При сопоставлении средних показателях иммунного статуса у больных РС с ремиттирующим типом течения в стадии обострения получено достоверное увеличение абсолютного и относительного содержания общих Т-клеток (носителей маркера CD3+), рост числа натуральных киллеров CD16+ и клеток носителей HLA DR-антигена, на фоне снижения концентрации Т-клеток с функцией супрессоров (CD8+ и CD11B). В гуморальном звене иммунитета увеличено абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов, концентрации IgM, рост величины индексных показателей IgM/В-клетки и содержание циркулирующих иммунных комплексов. В целом это можно классифицировать как стимуляцию гуморальной защиты. У больных рассеянным склерозом с ремиттирующей формой заболевания в стадии ремиссии документировано увеличение абсолютного и относительного количества общих Т-клеток CD3+, процента натуральных киллеров CD16+ и клеток носителей HLA DR-антигена. Отмечен также рост абсолютного числа В-лимфоцитов (CD19+), концентрации IgA с увеличением индексного показателя, а IgA/В-клетки и увеличение циркулирующих иммунных комплексов, что указывает на стимуляцию гуморального иммунитета. Таким образом, показатели В- и Т-звеньев иммунитета подтверждают непрерывность течения во времени патологического процесса при ремиттирующей форме рассеянного склероза в стадии обострения процесса и ремиссии.

Качественный анализ вариации слагаемых лабораторного статуса дал результаты, аналогичные при первично-прогрессирующей и вторично-прогрессирующей клинических формах рассеянного склероза. У больных сформировалась активация Т-зависимых иммунных реакций по общим Т-клеткам и их субпопуляциям с хелперными и супрессорными свойствами. Дисбаланс гуморального и фагоцитарного звеньев в виде увеличения уровня В-клеток с понижением их способности синтезировать иммуноглобулины классов А и G, на фоне значительного избытка ЦИК. Это следует квалифицировать как состояние с

высоким риском формирования аутоиммунных реакций, что и является характерным для рассеянного склероза.

Полученный полиморфизм и разброс данных по Т- и В-звеньям иммунитета у больных с различными формами и стадиями течения РС отражают гетерогенность патологического процесса при этом заболевании.

У больных с первично- и вторично-прогрессирующим течением РС отмечен рост величин фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа с падением выраженности спонтанного и активированного НСТ-тестов. Отмечено небольшое увеличение количества моноцитов в периферической крови. Фагоцитарное звено иммунитета у больных рассеянным склерозом с ремиттирующим типом течения в стадии обострения характеризуется снижением уровня моноцитов-предшественников макрофагальных элементов и достоверной стимуляцией поглотительной способности этих клеток, что тестируется по увеличению данных фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа. Одновременно отмечено увеличение метаболической активности нейтрофилов (спонтанный НСТ), тестирующий, как известно, сиюминутные окислительно-восстановительные процессы в соответствующих клетках. При ремиттирующей форме в стадии обострения и ремиссии, а также незначительного повышения этих форменных элементов при первично- и вторично-прогрессирующих формах течения заболевания прослеживается общая закономерность фагоцитарного звена иммунитета – повышение параметров фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя, которые тестируют фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов. Это является характерной особенностью всех клинических форм и стадий течения рассеянного склероза.

### **Заключение**

Таким образом, динамика иммунологических показателей, представленных в нашем исследовании, четко подтверждает непрерывность во времени патологического процесса при всех клинических формах и стадиях течения рассеянного склероза.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / под ред. Е. И. Гусев, А. Н. Бойко. – М., 2001. – 128 с.
2. Луцкий М. А. Системный анализ и моделирование составляющих лабораторно-

го статуса при рассеянном склерозе / М. А. Луцкий.– Воронеж: Новый Взгляд, 2002. – 231 с.

3. Земсков А. М., Земсков В. М., Козлов А. В., Сухих Г. Т., Диашев А. Н., Луцкий М. А. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии: монография / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Козлов, Г. Т. Сухих, А. Н. Диашев, М. А. Луцкий.– Москва: ТРИАДА-Х, 2007. – 455 с.

4. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. – М.: Реал тайм, 2011. – 528 с.

5. Гусев Е. И. Рассеянный склероз / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, И. Д. Столяров. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 448 с.

## **DYNAMICS OF THE IMMUNE STATUS INDICES IN MULTIPLE SCLEROSIS**

© 2016 *M. A. Lutsky, A. M. Zemskov, V. P. Savinykh, M. A. Smelyanets*

*Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko*

*The article analyzes the immune system functional imbalance in the complex pathogenesis of Multiple Sclerosis in its different clinical forms: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS), Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) as well as the stages of the disease progression: relapse and remission. Multiple Sclerosis is based on a complex and multiform pathological process composed of a number of meta- and immunopathological conditions progressing in immunocompetent cells and cells of the nervous system. Despite the intensive research conducted in the last decade, the problem of the Multiple Sclerosis pathogenesis still cannot be considered completely solved and the research should be continued. That is the reason why the initiatives dedicated to the study of the complex immunopathogenesis are relevant and appropriate.*

*Keywords: multiple sclerosis, immunopathogenesis, immune system.*