

Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
ГУ Научно-исследовательский институт клинической иммунологии

**ИММУНОЛОГИЯ,
ИММУНОГЕНЕТИКА,
ИММУНОПАТОЛОГИЯ**

*Материалы 6-й отчетной конференции
ГУ НИИКИ СО РАМН*

Под редакцией:

Замдиректора ГУ НИИКИ СО РАМН по научной работе
члена-корреспондента РАМН, профессора В. И. Коненкова

*Scientific report 2003
Institute of Clinical Immunology
Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*

Новосибирск
2003

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Колесникова О. П., Кудаева О. Т., Сухенко Т. Г., Сафронова И. В.

Безуспешные попытки при рассеянном склерозе (РС) установить иммунологические критерии заболевания, прогноза, «маркеры активности» по субпопуляционной структуре Т-клеток, уровню цитокинов и их экспрессии, уровню аутоантител в совокупности с данными по морфологическому строению очагов, гетерогенностью Т-клеточной реактивности в ответе на один или несколько миелиновых антигенов, а также быстрый рост числа различных моделей на животных, выявляют широкий разброс вариантов вклада аутоантигенов и эффекторных механизмов, определяющих течение заболевания у индивидуальных пациентов (Grewal I. S. et al., 1996; Hohlfeld R. et al., 1999; Franciotta D. et al., 2000). Общие положения иммунотерапии РС предусматривают воздействие на различные эффекторные механизмы (Т-клетки, В-клетки, антитела), девиацию патогенного Т-клеточного иммунного ответа с Th1-типа на Th2-тип, который обеспечивает оптимальную помощь для гуморального иммунного ответа. Показано, что индукция гена ИЛ-4 ретиноевой кислотой в ОБМ-специфичных Т-клеточных линиях, приводит не только изменению Th1 фенотипа на Th2-подобный *in vitro*, но и к стабилизации заболевания ЭАЭ у мышей (Lovett-Racke et al., 2002). В культуре *in vitro* показана принципиальная возможность изменения фенотипа ОБМ-реактивных Т-клеток даже при длительном хроническом прогрессирующем течении РС и при этом не отмечается существенных различий в цитокиновых паттернах, секретируемых ОБМ-реактивными Т-клетками больных РС и здоровых людей (Windhagen A. et al.,

1998). Но стратегия индуцированной цитокинами иммунодевиации имеет свои ограничения, поскольку ОБМ-специфичные Т-клетки вызывают воспаление, в то время как для демиелинизации необходимы аутоантитела к миелину или олигодендроцитам. Таким образом, и Th1- и Th2-клетки, возможно, играют патогенетическую роль при РС. По-видимому, использование стратегии цитокин-индуцированной иммунодевиации ограничено в связи с большой клинической, иммунологической, патоморфологической гетерогенностью больных РС и требует определения показаний для этого вида иммунотерапии РС. Учитывая изложенное, целью исследования являлось изучение возможности дифференциации больных РС по наличию анемии, продукции цитокинов, эффекторной функции В-клеток. Исследовано 49 больных РС, с ремиттирующим типом течения, I-II степенью тяжести, со сравнительно небольшими сроками заболевания. Установлено, что у 59% больных развивается анемия, которая связана с повышенной продукцией ИЛ-1 и ФНО α . Использование кластерного анализа позволило разделить больных РС по уровню продукции цитокинов на несколько групп: 1. Больные с высоким уровнем ИЛ-1 и ФНО α ; 2. Больные с высоким уровнем одного из провоспалительных цитокинов; 3. Больные, у которых уровень цитокинов практически не отличался от контрольных значений. Больные второй группы разделились на 2 подгруппы: 2а – с преобладанием ИЛ-1 и 2б – с преобладанием ФНО α . Самые низкие показатели гематокрита наблюдались у больных 2б подгруппы с высоким уровнем ФНО α , у этих же больных выявлено высокое СОЕ (34,5 мм/час). Исследование антигеннеспецифической продукции IgG в культуре *in vitro* позволило установить, что больные по индексу стимуляции (ИС) – отношению митогенстимулированной продукции IgG к спонтанной разделяются на две группы. 35% больных имеют нулевой или отрицательный прирост величины IgG (ИС⁻), что, по-видимому, имеет значение для определения возможности использования иммунотерапии, направленной на переключение Th1->Th2 ответа. Между двумя группами больных, имеющих ИС⁻ и ИС⁺ нет отличий в спонтанной, PWM, ConA, PHA-индуцированной пролиферации МНК. У больных с ИС⁻ по сравнению с ИС⁺ в два раза снижена спонтанная продукция ИЛ-1 и повышены уровни спонтанного и стимулированного ФНО α в сыворотке и супернатанте. Предварительные данные по экспрессии генов цитокинов ИЛ-1, 4, 6, 10 и ФНО α у больных с ИС⁻ свидетельствуют об отсутствии экспрессии хотя бы одного из генов. Иммунологические данные сопоставляются с данными об экспрессии генов вирусов кори, ЦМВ и уровнем

IgM- и IgG-ответа к этим вирусам. Параметры анемии, экспрессии и продукции цитокинов, функционирования В-клеточного иммунитета у больных РС, возможно, являются критериями прогноза и выбора иммунотерапии, связанной с цитокин-индуцированной иммунодевиацией.

MULTIPLE SCLEROSIS AS IMMUNOLOGICAL SYNDROME

Kolesnikova O. P., Kudaeva O. T., Sukhenko T. G., Safronova I. V.

Unsuccessful attempts to determine the laboratory immunological parameters of disease, prognosis, «activity marks» from multiple sclerosis (MS) patients by subpopulation structure T-cells, mRNA expression and production level cytokine, autoantibodies level join with data morphological structure lesions, heterogeneity T-cell response to one or several myelin antigens and rapid increased different animal models of MS reveal variance contribution autoantigens and effectors mechanism determine course disease in individual patients (Grewal I. S. et al., 1996; Hohlfeld R. et al., 1999; Franciotta D. et al., 2000). Common positions of immunotherapy foresee influence on different effector mechanism (T-, B-cells, antibodies), deviation pathological T-cell immune response from Th1-type to Th2-type cytokines, which provide optimal help for humoral immune response. Induction of mRNA expression level of IL-4 by retinoic acid in myelin basic protein (MBP)-specific T-cell line which had previously expressed Th1-like phenotype results in change from Th1-type to Th2-type (can induce Th2-directed immune deviation) in vitro and stabilization EAE in vivo (Lovett-Racke et al., 2002). In culture in vitro demonstrated of principle opportunity modification phenotype autoreactive T cells even chronic progress of MS and in spite of did not mention essential difference in cytokine patterns production of MBP-reactive T-cells patients with MS and healthy subject (Windhagen A. et al., 1998). But strategy of cytokine induced immune deviation has restriction as MBP-specific T-cell induce inflammation as far as antimyelin or antioligodendrocytes antibodies are necessary for demyelination. So Th1 and Th2 play pathological role in MS. Apparently using strategy of cytokine-inducing immunodeviation is restricted because of great clinical, immunological, pathomorphological heterogeneity MS patients and demands evidence for this kind of immunotherapy. Take into consideration above-mentioned the aim of this study was the investigation of possible division into MS patients by cytokine production, anemia parameters, functional state of B cells. 49 patients with clinically or laboratory supported MS were included in this study. All patients were clinically

subdivided into relapsing-remitting MS. We found that high level of IL-1 and TNF α could induce anemia in 59% MS patients. Using cluster analysis permitted to MS patients subdivided into several group by cytokine production level: 1. patients with high level of IL-1 and TNF α ; 2. patients with high level one of cytokines; 3. patients with cytokine level compared with control. Patients from group 2 may be subdivided into 2 subgroups: 2a. with predominate over IL-1; 2b. with predominate over TNF α . The very low index of hematocrite was observed in patients from group 2 with high level of TNF α , in the same patients revealed high ESR (34,6 mm/h). Studing of antigen nonspecific production IgG in culture in vitro allowed to determine that patients were subdivided into 2 groups by index stimulation (IS) – attitude mitogen induced production IgG to spontaneous. 35% of MS patients have or negative increase level IgG (IS-) that is important to define opportunity using immunotherapy directed to deviation from Th1 \rightarrow Th2. Between group IS $^+$ and IS- there is no difference by spontaneous, PWM, ConA, PHA-induced proliferation of mononuclear cells. The patients with IS- have decreased two fold spontaneous production of IL-1 and increased spontaneous and induced serum and supernatant levels of TNF α as compared with IS $^+$. Preliminary data by cytokine mRNA expression levels of IL-1, 4, 6, 10 and TNF α in patients with IS- give evidence about absence mRNA expression even though one of gene. Our immunological data are compared with data about mRNA expression virus measles, CMV and level anti-IgM, anti-IgG antibody in this virus. The change parameters of anemia, cytokine mRNA expression and production levels, B cells link immunity may be a prognostic criterion and evidence for immunotherapy cytokine-inducing immunodeviation.