

Оцінювання впливу терапії інтерфероном β -1b на рівень і патологічну природу імуноглобулінів IgG у хворих на розсіяний склероз

К. М. Гичка, М. О. Бойчук, Т. І. Думич, С. Я. Парижак, Р. О. Білий, Т. І. Негрич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ключові слова:
розсіяний склероз,
інтерферон β -1b,
імуноглобулін,
антитіла.

**Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 762–767**

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146558

E-mail:
tnehrych@gmail.com

Мета роботи – вивчити та оцінити ефективність впливу терапії інтерфероном β -1b (ІФН) на рівень і патологічну природу імуноглобулінів IgG у хворих на розсіяний склероз (РС).

Матеріали та методи. Робота присвячена проблемі розсіяного склерозу та інших демієлінізуювальних захворювань. Критерії залучення пацієнтів: вік від 18 до 65 років, а також вірогідний РС згідно з критеріями МакДональда (2010). У дослідженні взяли участь 32 особи, які хворі на розсіяний склероз, і 23 практично здорові особи. Після отримання письмової згоди пацієнта здійснювали забір периферичної крові з вени з використанням вакуумної системи Vacuette та виділяли сироватку для визначення антитіл до основного білка мієліну (ОБМ) і виявлення глікозилювання імуноглобулінів за допомогою лектин-імуноферментного аналізу.

Результати. Встановили підвищений вміст анти-ОБМ антитіл класу IgG та IgM антитіл у нелікованих хворих на РС порівняно зі здоровими. У групі хворих, які отримували терапію ІФН, спостерігали вищий рівень експонування антизапальних сіалових залишків на молекулах IgG й асоційованих нативних імунних комплексах, а також посилене експонування фукозилюваних корових триманозидних залишків на молекулах IgG та асоційованих нативних імунних комплексах порівняно з нелікованими пацієнтами.

Висновки. Сироватки крові хворих на РС, які отримували лікування ІФН, характеризувалися пониженим рівнем антитіл до основного білка мієліну класів IgG та IgM і посиленим експонуванням термінальних залишків сіалових кислот на молекулах IgG та IgM порівняно з нелікованими хворими. Логічно припустити, що терапія ІФН може призводити до появи нативних імунних комплексів молекул IgG, що мають антизапальні властивості, та/чи до зменшення рівня патологічних аутоантитіл класів IgG та IgM до компонентів нервової системи, як це показано для анти-ОБМ аутоантитіл.

Ключевые слова:
рассеянный
склероз,
интерферон β -1b,
иммуноглобулин,
антитела.

**Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 762–767**

Оценка влияния терапии интерфероном β -1b на уровень и патологическую природу иммуноглобулинов IgG у больных рассеянным склерозом

Е. Н. Гычка, М. О. Бойчук, Т. И. Думич, С. Я. Парижак, Р. А. Билый, Т. И. Негрич

Цель работы – изучить и оценить эффективность терапии интерфероном β -1b (ИФН) на уровень и патологическую природу иммуноглобулинов IgG у больных рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. Работа посвящена проблеме рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний. Критерии включения пациентов: возраст от 18 до 65 лет, а также достоверный РС согласно критериям МакДональда (2010). В исследовании приняли участие 32 больных рассеянным склерозом и 23 практически здоровых человека. После получения письменного согласия пациента осуществляли забор периферической крови из вены с использованием вакуумной системы Vacuette и выделяли сыворотку для определения антител к основному белку миеллина (ОБМ) и определения гликозилирования иммуноглобулинов с помощью лектин-иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено повышенное содержание анти-ОБМ антител класса IgG и IgM антител у нелеченных больных РС по сравнению со здоровыми. В группе больных, получивших терапию ИФН, отмечен более высокий уровень экспонирования антивоспалительных сиаловых остатков на молекулах IgG и ассоциированных нативных иммунных комплексах, а также усиленное экспонирование фукозилированных коревых триманозидных остатков на молекулах IgG и ассоциированных нативных иммунных комплексах в сравнении с пациентами без терапии.

Выводы. Сыворотки крови больных РС, которые получили терапию ИФН, характеризовались сниженным уровнем антител к основному белку миеллина классов IgG и IgM и усиленным экспонированием терминальных остатков сиаловых кислот на молекулах IgG и IgM в сравнении с нелеченными больными. Логично предположить, что терапия ИФН может вызывать появление нативных иммунных комплексов молекул IgG, обладающих противовоспалительными свойствами и/или к уменьшению уровня патологических аутоантител классов IgG и IgM к компонентам нервной системы, как показано для анти-ОБМ аутоантител.

Key words:
multiple sclerosis,
interferon β -1b,
immunoglobulin,
antibodies.

**Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (6), 762–767**

Evaluation of interferon β -1b therapy effects on the level and abnormal nature of immunoglobulin G in patients with multiple sclerosis

К. М. Нычка, М. О. Боичук, Т. І. Думич, С. Я. Парыжак, Р. О. Білий, Т. І. Негрич

Aim: to study and evaluate the interferon β -1b (INF) therapy efficiency on the level and abnormal nature of immunoglobulin G in patients with multiple sclerosis (MS).

Materials and methods. This scientific work was performed at the Neurology Department and the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky and in the Lviv Regional Research

Center for the Study of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases on the basis of the Lviv Regional Clinical Hospital. The inclusion criteria for patients were age between 18 and 65 years as well as definite diagnosis of MS according to McDonald Diagnostic Criteria for MS (2010).

32 patients with MS and 23 practically healthy persons were enrolled in the study. After a written informed consent obtaining from the patient there was a peripheral venous blood sampling using a blood-collection tube system Vacuette. Serum samples were prepared for antibodies to myelin basic protein (MBP) determination and identification of immunoglobulin glycosylation by means of lectin-immunoenzymatic assay.

Results. Elevated levels of anti-MBP IgG and IgM in the treatment-naïve MS patients were determined in comparison with the healthy persons. At the same time, higher exposure of anti-inflammatory sialic acid residues on IgG molecules and associated native immune complexes were observed in the group of patients who received INF therapy as well as higher exposure of fucosylated tri-mannose residues on measles IgG molecules and associated native immune complexes in comparison with the untreated patients.

Conclusions. The blood serum of MS patients who received INF therapy were characterized by lower levels of IgG and IgM antibodies to MBP and higher exposure of sialic acid terminal residues on IgG and IgM molecules in comparison with the untreated patients. It is reasonable to assume that INF therapy could lead to anti-inflammatory native IgG complexes formation and / or decrease in IgG and IgM autoantibodies against the nervous system components, as it has been shown for autoantibodies to MBP.

Розсіяний склероз (РС) – одне із найбільш поширених аутоімунних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) осіб молодого працездатного віку [1], що викликає демієлінізацію нервової оболонки, пошкодження аксонів і виражений неврологічний дефіцит [2]. Є багато чинників, що визначають розвиток РС – від вірусів до генетичних факторів, проте незалежно від етіології усі вони викликають комплекс імунопатологічних і патохімічних реакцій, що призводять до утворення антитіл до компонентів ЦНС, які зумовлюють основні руйнівні ефекти. Як і при будь-якому мультифакторному захворюванні, відсутні надійні маркери РС, а також його предиктори.

Одним із механізмів, що викликає запальні аутоімунні захворювання, опосередковані імуноглобулінами IgG, є порушення усунення клітинних решток. Це призводить до їх розпаду й утворення модифікованих клітинних компонентів, які провокують утворення антитіл до власних компонентів – автоантитіл. Останні спричиняють ініціацію аутоімунної реакції [3]. Згідно з новими даними, В-клітини виявляють прозапальну дію шляхом утворення патогенних автоантитіл класу IgG (аАТ). При системному червоному вовчаку аАТ взаємодіють із двоспиральною ДНК та ДНК-РНК-асоційованими білками [4], при ревматоїдному артриті патогенні аАТ розпізнають цитрулінові епітопи [5], при розсіяному склерозі аАТ атакують компоненти нервової системи, зокрема мієлінові оболонки [6].

Молекула імуноглобуліну типу IgG у кожному з двох ланцюгів Fc ділянки містить молекулу глікану в положенні Asn-297 (рис. 2Г). Глікани направлені один до одного, а оскільки на кінцях вони містять залишки негативно зарядженої сіалової кислоти, то можуть взаємно відштовхуватися, впливаючи на просторову конформацію Fc-ділянки, що негативно впливає на зміну відносної афінності молекули одного й того самого антитіла, але по-різному глікозильованого до про- та антизапальних рецепторів імуноглобулінів FcγR на ефекторних клітинах. Раніше показано [7], що експонування N-гліканів залежить від їх глікоформи й зазнає змін при низці аутоімунних захворювань: системному червоному вовчаку (СЧВ) [8], ревматоїдному артриті [9] чи антифосфоліпідному синдромі [10], – а також залежить від важкості захворювань та обраної терапії.

Патогенні автоантитіла, як правило, утворюють імунні комплекси. Вони активують комплемент і запальні

ефекторні клітини, що експресують Fcγ рецептори, і надалі пошкоджують тканини [11]. Рівень сіалування імуноглобулінів має вирішальний вплив на їхню прозапальну чи протизапальну активність [12]. Окрім того, сіалові кислоти внаслідок негативного заряду здатні маскувати інші вуглеводні залишки, серед них особливим є залишок фукози в корі N-глікану. Рівень експресії фукозильних залишків істотно вищий у пацієнтів із СЧВ порівняно зі здоровими донорами. Крім того, активність захворювання позитивно корелює з наявністю фукозильних залишків на іммобілізованих IgG комплексах [8]. Агалактозильовані форми IgG (IgG-G0) значно підвищені в пацієнтів із ревматоїдним артритом і позитивно корелюють з активністю патологічного процесу [13]. Високі рівні цих глікоформ IgG у сироватці крові асоціюються з різними аутоімунними захворюваннями: хворобою Крона, ювенільним ревматоїдним артритом, СЧВ, туберкульозом [14, 15].

Отже, детальне вивчення специфіки структури глікозильованого антитілу у хворих на РС дасть змогу не тільки поліпшити діагностику цього захворювання, але й оцінити ефективність терапії.

Мета роботи

Вивчити та оцінити вплив терапії інтерфероном β-1b на рівень і патологічну природу імуноглобулінів IgG у хворих на розсіяний склероз.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети порівняли групи хворих на РС, які були ліковані інтерфероном β-1b (ІФН), із групою нелікованих пацієнтів (вперше діагностований РС) щодо вмісту специфічних антитіл до компонентів нервової системи – антитіл до основного білка мієліну та щодо рівня глікозильованого антитілу класу IgG.

Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 23 лютого 2017 р.) підтверджено, що це наукове дослідження відповідає етичним і морально-правовим вимогам згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 281 від 01.11.2000 р. Від учасників дослідження отримали письмову інформовану згоду на участь.

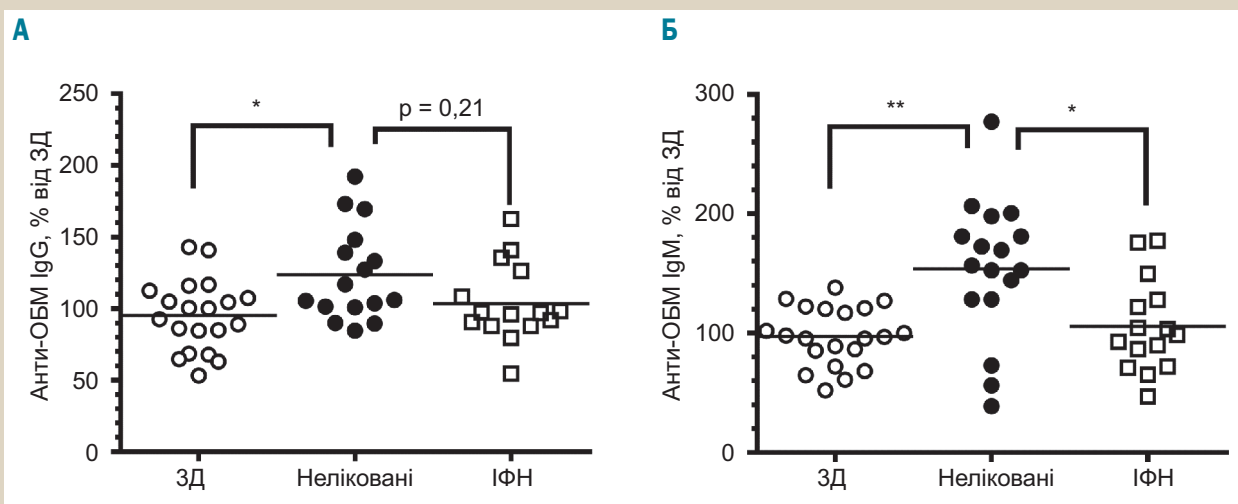


Рис. 1. Рівень анти-ОБМ антитіл класу IgG (А) та IgM (Б) у здорових донорів, нелікованих пацієнтів із РС і пацієнтів, які отримували терапію ІФН.

Критерії залучення пацієнтів: вік від 18 до 65 років, а також вірогідний РС згідно з критеріями МакДональда (2010) [16].

У дослідженні взяли участь 32 особи, які хворі на розсіяний склероз, й отримували інтерферон β -1b у дозі 0,3 мг (9,6 млн МО) підшкірно через день протягом 12 місяців, і 23 практично здорові особи. Середній вік групи здорових донорів – $35,70 \pm 5,26$ (середнє відхилення) року, 10 жінок і 13 чоловіків; середній вік нелікованих пацієнтів (17 осіб, 12 жінок і 5 чоловіків) становив $38,60 \pm 10,30$ року, середня тривалість хвороби $5,7 \pm 1,7$ року. Середній бал інвалідації за шкалою EDSS дорівнював $3,1 \pm 1,4$ бала. Середній вік пацієнтів групи з інтерферонотерапією (15 осіб, 5 жінок і 10 чоловіків) – $44,7 \pm 14,5$ року, середня тривалість хвороби – $11,1 \pm 1,4$ року. Середній бал інвалідації за шкалою EDSS – $4,6 \pm 1,6$ бала.

Після отримання письмової згоди пацієнта здійснювали забір периферичної крові з вени з використанням вакуумної системи Vacuette та виділяли сироватку.

Визначення антитіл до основного білка мієліну (ОБМ) здійснювали відповідно до методу [17]. Для визначення вмісту антитіл проти основного білка мієліну (анти-ОБМ), у 96-лунковий імунологічний планшет (Nunc, Maxisorp) вносили по 50 мкл розчину основного білка мієліну з концентрацією 5 мкг/мл у 0,1 М карбонатному/бікарбонатному буфері, рН 9,6. Планшети інкубували 12 год при 4 °С. Відмивали тричі 10 мкл забуференим фізіологічним розчином (ЗФР)-Tween (0,05 %) (ЗФР-Т). Вільні сайти зв'язування блокували 4 % бичачим сироватковим альбуміном (БСА) у ЗФР-Т по 100 мкл/лунку протягом 2 год при 37 °С. Відмивали тричі ЗФР-Т і вносили сироватку в розведенні 1:200. Інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ЗФР-Т та вносили мічені пероксидазою антитіла (1:15 000) проти IgG та IgM. Інкубували 1 год при кімнатній температурі, відмивали тричі ЗФР-Т і вносили по 50 мкл субстрату ТМБ. Інкубували 10–15 хв у темноті. Реакцію зупиняли додаванням 50 мкл 10 % сульфатної кислоти, вимірювали поглинання при 450 нм, використовуючи мікропланшетний аналізатор PerkinElmer HTS 7000.

Визначення глікозилювання імуноглобулінів – лектин-імуноферментним аналізом [8]. Для визначення змін глікозилювання імуноглобулінів IgG використовували зразки сироватки, що не піддавались заморожуванню після забору для уникнення руйнування можливих утворених імунних комплексів з імуноглобулінами. Для цього в 96-лунковий імунологічний планшет (Nunc, Maxisorp) вносили по 50 мкл AffiniPure F(ab')₂ Fragment Goat Anti-humanIgG (H+L) із концентрацією 2 мкг/мл в 0,1 М карбонатному/бікарбонатному буфері, рН 9,6. Планшети інкубували 12 год при 4 °С. Відмивали тричі трис-сольовим буфером (ТСБ)-Tween (0,05 %) (ТСБ-Т), який містив 0,1 М CaCl₂, MgCl₂. Вільні сайти зв'язування блокували 3 % деглікозильованим желатином у ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, по 100 мкл/лунку протягом 2 год при 37 °С. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, вносили сироватку в розведенні 1:1 000. Інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, додавали біотинільовані лектини (лектин сочевиці звичайної (*Lens culinaris*, LCA), лектин алеврії оранжевої (*Aleuria aurantia*, AAL) та лектин бузини чорної (*Sambucus nigra*, SNA, зокрема його вуглевод-розпізнавальний домен, що отриманий рекомбінантно – SNAf)) у концентрації 5–10 нг/мл. Інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, вносили мічений пероксидазою стрептавідин (1:10 000) та інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂ та вносили по 50 мкл субстрату ТМБ. Інкубували 10–15 хв у темноті. Реакцію зупиняли додаванням 50 мкл 10 % сульфатної кислоти та вимірювали поглинання при 450 нм, використовуючи мікропланшетний аналізатор PerkinElmer HTS 7000.

Для дослідження глікозилювання імуноглобулінів класу IgG та утворених ними нативних імунних комплексів використали лектини: лектин сочевиці звичайної *Lens culinaris*, LCA, специфічний до фукозилюваного триманозного кору N-гліканів, лектин алеврії оранжевої *Aleuria aurantia*, AAL, специфічний до корових α 1,6-фукозильних залишків N-гліканів і лектин бузини чорної *Sambucus nigra*, SNA, зокрема його вуглевод-розпізнавальний домен, отриманий рекомбінантно – SNAf, специфічний

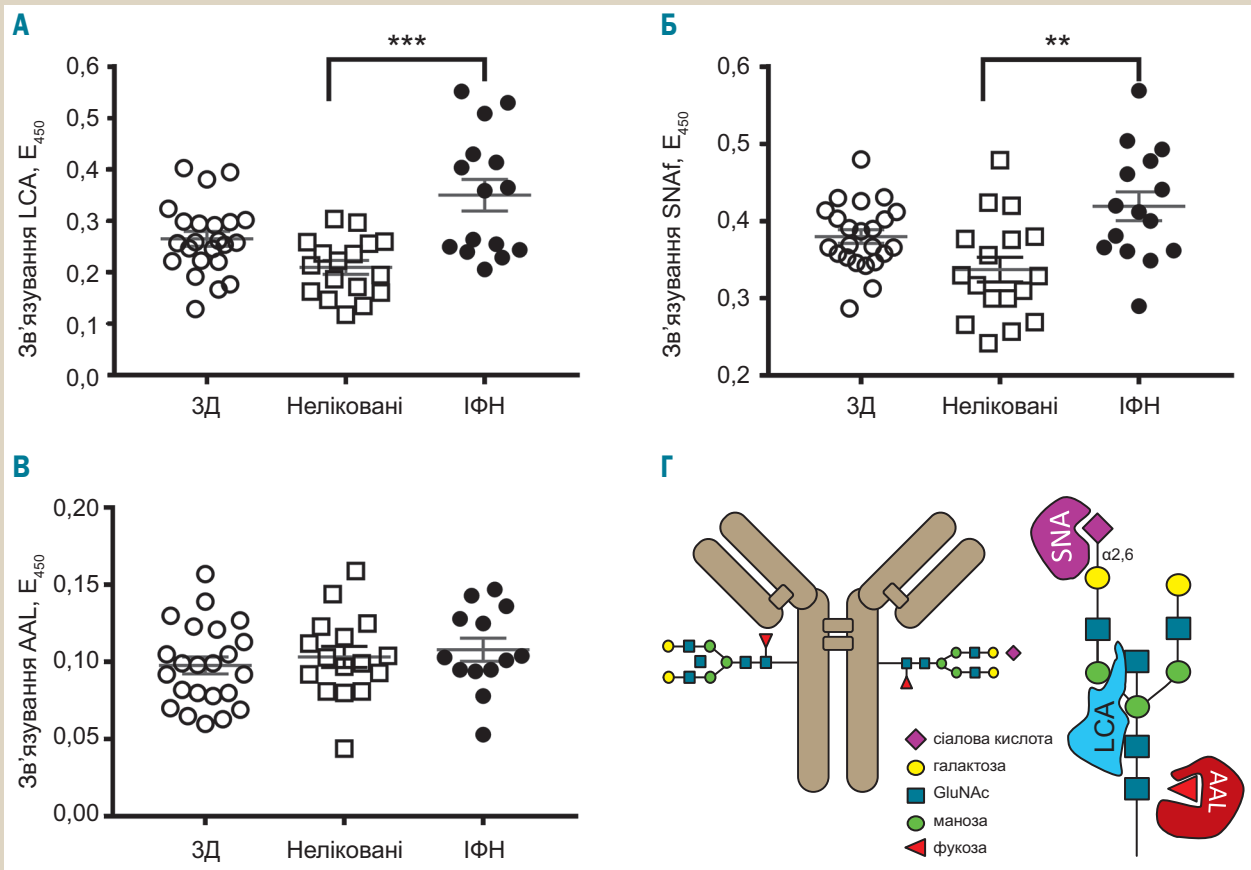


Рис. 2. Експонування глікозильних залишків на імуноглобулінах класу IgG та асоційованих із ними імунних комплексах у сироватці здорових донорів, нелікованих пацієнтів із РС і пацієнтів, які отримували терапію ІФН. Детекція за допомогою лектинів LCA (А), SNA, вуглевод-розпізнавального фрагмента (Б) та AAL (В). Схематично показано розміщення двох гліканів у молекулі імуноглобуліну IgG і ділянки гліканів, що розрізняються названими лектинами (Г).

до сіалової кислоти, зв'язаної $\alpha 2, 6$ -глікозидним зв'язком з галактозою (рис. 2Г). Для збереження нативних імунних комплексів, асоційованих з молекулами імуноглобуліну, уникали заморожування аналізованих зразків сироваток після забору крові. Використовуючи для вловлювання імуноглобулінів та асоційованих імунних комплексів F(ab)₂ фрагментів антитіл до людського IgG, вдалося іммобілізувати молекули IgG та асоційовані з ними комплекси на поверхні імунологічної планшети та оцінити ступінь їх глікозильовання відповідно до раніше запатентованої методики (патент України № 95297).

Статистичний аналіз даних виконали, використовуючи програмне забезпечення OriginPro (OriginLab), Prism7 (GraphPad) та Excel (Microsoft). Для оцінювання відмінності масивів даних використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для кожного з параметрів визначали рівень вірогідності, використовували 3 градації рівнів вірогідності: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, дані вважали вірогідними за умови $p < 0,05$. Для отриманих даних визначали середні значення та стандартну похибку середнього ($M \pm m$).

Результати

Дослідивши антитіла до основного білка мієліну, виявили підвищений вміст цих антитіл у сироватці крові нелікованих хворих на РС порівняно зі здоровими

донорами як для антитіл класу IgG (рис. 1А, $p < 0,05$), так і для антитіл класу IgM (рис. 1Б, $p < 0,01$). Група хворих, які отримували терапію ІФН, характеризувалася суттєво зменшеним рівнем антитіл до IgG ($p = 0,21$) та вірогідно нижчим рівнем автоантитіл класу IgM ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими пацієнтами.

Аналіз зв'язування лектинів показав вірогідно сильніше зв'язування з лектином LCA у групі хворих на РС, які отримували терапію ІФН ($p < 0,001$). У пацієнтів після терапії ІФН також виявляли достовірно сильніше зв'язування з лектином SNAf. Вірогідну різницю за зв'язуванням лектину AAL в обстежених хворих не виявили (рис. 2).

Обговорення

Раніше показано асоціацію експонування фукозильованих триманозних корових N-гліканів, які визначаються зв'язуванням лектином LCA, з рівнем імунних комплексів, зокрема таких, що були підвищені при СЧВ, згідно з даними Sjöwall C. et al. (2015) [8], та ревматоїдному артриті в дослідженні Stümer J. et al. (2017) [9]. У роботі Kaneko Y. et al (2018) [12] йдеться про посилене зв'язування лектину SNA в пацієнтів, які отримали терапію ІФН; це вказує на наявність збільшеного рівня сіалових кислот на досліджуваних імуноглобулінах, котрі, як уже відзначено, мають

протизапальну активність, яка реалізується через активацію відповідних Fcγ рецепторів. За даними Biermann M.H.C. et al. (2016) [7] та Chen S., Lu C., Gu H., Mehta A. et al. (2012) [18], посилене експонування фукозильних залишків, що виявляється зв'язуванням лектину AAL, є маркером прозапальних станів. Поряд з тим, відсутність зростання реактивності до лектину AAL у хворих на РС (як нелікованих, так і тих, які отримали таку терапію), може свідчити про наявність однакової кількості притаманних запальним процесам імуноглобулінів і нативних імунних комплексів або про маскування відповідних фукозильних залишків у нативних імуноглобулінах чи утворених ними імунних комплексах. Отже, встановлені закономірності щодо ефективності терапії інтерфероном β-1b (ІФН) узгоджуються з результатами досліджень інших науковців.

Висновки

1. Хворі на РС, які отримали терапію ІФН, характеризувалися зменшеним рівнем антитіл до основного білка мієліну класів IgG та IgM порівняно з нелікованими хворими, рівні антитіл наближались до таких у клінічно здорових донорів.

2. Після інтерферонотерапії спостерігали посилений рівень експонування антизапальних сіалових залишків на молекулах IgG та асоційованих нативних імунних комплексах.

3. Виявили посилене експонування фукозильованих корових триманозидних залишків на молекулах IgG та асоційованих нативних імунних комплексах.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні рівня антитіл до основного білка мієліну та визначення глікозилювання імуноглобулінів у спинномозковій рідині.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Гичка К. М., аспірант каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Бойчук М. О., аспірант каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Думич Т. І., канд. біол. наук, асистент каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Парижак С. Я., канд. біол. наук, доцент каф. медичної біології, паразитології та генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Білий Р. О., д-р біол. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Негрич Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сведения об авторах:

Гычка Е. Н., аспирант каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Бойчук М. О., аспирант каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Думич Т. И., канд. биол. наук, ассистент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Парижак С. Я., канд. биол. наук, доцент каф. медицинской биологии, паразитологии и генетики, Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина.

Билий Р. А., д-р биол. наук, профессор каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Негрич Т. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Information about authors:

Hychka K. M., MD, Postgraduate Student, Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Boichuk M. O., MD, Postgraduate Student, Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Dumych T. I., PhD, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Paryzhak S. Ya, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Biology, Parasitology and Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Bilyi R. O., PhD, Dr.hab., Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nehrych T. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 20.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 16.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.04.2018

Список літератури

- [1] Волошина Н.П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н.П. Волошина, В.В. Васильевский, М.Е. Черненко // Український вісник психоневрології. – 2013. – №21. – Вип. 1. – С. 5–7.
- [2] Роль симптоматичної терапії антиоксидантного спрямування в лікуванні хворих на розсіяний склероз / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк, С.К. Стушенко, І.В. Хубетова // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №5. – С. 81–87.
- [3] Dysregulation of Cell Death and Its Epigenetic Mechanisms in Systemic Lupus Erythematosus / H. Wu, S. Fu, M. Zhao, et al. // Molecules. – 2016. – №22. – Issue 1. – С. 30.
- [4] Endosomal Toll-like receptors in clinically overt and silent autoimmunity / R.M. Clancy, A.J. Markham, J.P. Buyon // Immunological reviews. – 2016. – №269. – Issue 1. – С. 76–84.
- [5] Acute phase inflammation is characterized by rapid changes in plasma/peritoneal fluid N-glycosylation in mice / Y. Rombouts, H.S. Jónasdóttir, A.L. Ederveen, et al. // Glycoconjugate journal. – 2016. – №33. – Issue 3. – С. 457–470.
- [6] Blauth K. The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis / K. Blauth, G.P. Owens, J.L. Bennett // Front Immunol. – 2015. – №6. – С. 565.
- [7] Sweet but dangerous – the role of immunoglobulin G glycosylation in autoimmunity and inflammation / M.H.C. Biermann, G. Griffante, M.J. Podolska, et al. // Lupus. – 2016. – №25. – Issue 8. – С. 934–942.
- [8] Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus / C. Sjöwall, J. Zapf, S. von Löhneysen, et al. // Lupus. – 2015. – №24. – Issue 6. – P. 569–581.
- [9] Altered glycan accessibility on native immunoglobulin G complexes in early rheumatoid arthritis and its changes during therapy / J. Stümer, M.H.C. Biermann, J. Knopf, et al. // Clin Exp Immunol. – 2017. – №189. – Issue 3. – С. 372–382.
- [10] The Pathogenicity of Anti-β 2GP1-IgG Autoantibodies Depends on Fc Glycosylation / C. Fickentscher, I. Magorivska, C. Janko, et al. // J Immunol Res. – 2015. – С. 1–12.
- [11] Bournazos S. The role of Fc-FcγR interactions in IgG-mediated microbial neutralization / S. Bournazos, D.J. DiLillo, J.V. Ravetch // Journal of Experimental Medicine. – 2015. – №212. – Issue 9. – С. 1361–9.

- [12] Attenuated Macrophage Infiltration in Glomeruli of Aged Mice Resulting in Ameliorated Kidney Injury in Nephrotoxic Serum Nephritis / Y. Kaneko, T. Cho, Y. Sato, et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2018. – Vol. 73(9). – P. 1178–1186.
- [13] Förger F. Is IgG galactosylation the relevant factor for pregnancy-induced remission of rheumatoid arthritis? / F. Förger, M. Østensen // *Arthritis Research & Therapy.* – 2010. – Vol. 12. – P. 108.
- [14] Quast I. Regulation of antibody effector functions through IgG Fc N-glycosylation / I. Quast, B. Peschke, J.D. Lünemann // *Cellular and molecular life Sciences.* – 2017. – №74. – Issue 5. – C. 837–847.
- [15] Hypogalactosylation of immunoglobulin G in rheumatoid arthritis: relationship to HLA-DRB1 shared epitope, anticitrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, and correlation with inflammatory activity / C. Schwedler, T. Häupl, U. Kalus, et al. // *Arthritis Research & Therapy.* – 2018. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 44.
- [16] Performance of 2010 McDonald criteria and 2016 MAGNIMS guidelines in the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis / A. Gajofatto, B. Nourbakhsh, M.D. Benedetti, E. Waubant // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2018. – Vol. 89. – Issue 5. – P. 550–552.
- [17] Body fluid biomarkers in multiple sclerosis: how far we have come and how they could affect the clinic now and in the future / I. Raphael, J. Webb, O. Stuve, et al. // *Expert review of clinical immunology.* – 2015. – №11. – Issue 1. – C. 69–91.
- [18] Aleuria Aurantia Lectin (AAL)-reactive immunoglobulin G rapidly appears in sera of animals following antigen exposure [Електронний ресурс] / S. Chen, C. Lu, H. Gu, et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – Issue 9. – e44422.
- [14] Quast I., Peschke B., & Lünemann J. D. (2017). Regulation of antibody effector functions through IgG Fc N-glycosylation. *Cellular and molecular life Sciences*, 74(5), 837–847. doi: 10.1007/s00018-016-2366-z.
- [15] Schwedler C., Häupl T., Kalus U., Blanchard V., Burmester G. R., Poddubnyy D., & Hoppe B. (2018). Hypogalactosylation of immunoglobulin G in rheumatoid arthritis: relationship to HLA-DRB1 shared epitope, anticitrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, and correlation with inflammatory activity. *Arthritis Res Ther.*, 20(1), 44. doi: 10.1186/s13075-018-1540-0.
- [16] Gajofatto A., Nourbakhsh B., Benedetti M. D., & Waubant E. (2018). Performance of 2010 McDonald criteria and 2016 MAGNIMS guidelines in the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89(5), 550–552. doi: 10.1136/jnnp-2017-316911.
- [17] Raphael I., Webb J., Stuve O., Haskins W., & Forsthuber T. (2015). Body fluid biomarkers in multiple sclerosis: how far we have come and how they could affect the clinic now and in the future. *Expert review of clinical immunology*, 11(1), 69–91. doi: 10.1586/1744666X.2015.991315.
- [18] Chen S., Lu C., Gu H., Mehta A., Li J., Romano P. B., et al. (2012). Aleuria Aurantia Lectin (AAL)-reactive immunoglobulin G rapidly appears in sera of animals following antigen exposure. *PLoS One*, 7(9), e44422. doi: 10.1371/journal.pone.0044422.

References

- [1] Voloshyna, N. P., Vasylovskiy, V. V., & Chernenko, M. E. (2013) Vliyanie infekcionnogo faktora na sostoyanie gematoencefalicheskogo bar'era y bol'nukh rasseyannym sklerozom [Influence of infectious factor on the condition of bloodbrain barrier in patients with multiple sclerosis]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 21(1), 5–7. [in Russian].
- [2] Negrych, T. I., Kyryliuk, S. Ya., Yevtushenko, S. K., & Khubetova, I. V. (2013) Rol symptomatichnoi terapii antyoksydantnoho spriamuvannia v likuvanni khvorykh na rozsiiani skleroz [The role of antioxidant symptomatic therapy in the treatment of patients with multiple sclerosis]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, 5, 81–87. [in Ukrainian].
- [3] Wu, H., Fu, S., Zhao, M., Lu, L., & Lu, Q. (2016). Dysregulation of Cell Death and Its Epigenetic Mechanisms in Systemic Lupus Erythematosus. *Molecules*, 22(1), 30. doi: 10.3390/molecules22010030.
- [4] Clancy, R. M., Markham, A. J., & Buyon, J. P. (2016). Endosomal Toll-like receptors in clinically overt and silent autoimmunity. *Immunological reviews*, 269(1), 76–84. doi: 10.1111/imr.12383.
- [5] Rombouts, Y., Jónasdóttir, H. S., Ederveen, A. L. H., Reiding, K. R., Jansen, B. C., Freysdóttir, J., & Wuhler, M. (2016). Acute phase inflammation is characterized by rapid changes in plasma/peritoneal fluid N-glycosylation in mice. *Glycoconjugate journal*, 33(3), 457–70. doi: 10.1007/s10719-015-9648-9.
- [6] Blauth, K., Owens, G. P., & Bennett, J. L. (2015). The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*, 6, 565. doi: 10.3389/fimmu.2015.00565.
- [7] Biermann, M. H. C., Griffante, G., Podolska, M. J., Boeltz, S., Stürmer, J., Muñoz, L. E., et al. (2016). Sweet but dangerous – the role of immunoglobulin G glycosylation in autoimmunity and inflammation. *Lupus*, 25(8), 934–42. doi: 10.1177/0961203316640368.
- [8] Sjöwall, C., Zapf, J., von Löhneysen, S., Magorivska, I., Biermann, M., Janko, C., et al. (2015). Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(6), 569–81. doi: 10.1177/0961203314558861.
- [9] Stürmer, J., Biermann, M. H. C., Knopf, J., Magorivska, I., Kastbom, A., Svård, A., et al. (2017). Altered glycan accessibility on native immunoglobulin G complexes in early rheumatoid arthritis and its changes during therapy. *Clin Exp Immunol*, 189(3), 372–382. doi: 10.1111/cei.12987.
- [10] Fickentscher, C., Magorivska, I., Janko, C., Biermann, M., Bilyy, R., Nalli, C., et al. (2015). The Pathogenicity of Anti-β 2GP1-IgG Autoantibodies Depends on Fc Glycosylation. *J Immunol Res*, 1–12. doi:10.1155/2015/638129.
- [11] Bournazos, S., DiLillo, D. J., & Ravetch, J. V. (2015). The role of FcγR interactions in IgG-mediated microbial neutralization. *Journal of Experimental Medicine*, 212(9), 1361–9. doi: 10.1084/jem.20151267.
- [12] Kaneko, Y., Cho, T., Sato, Y., Goto, K., Yamamoto, S., Goto, S., et al. (2018). Attenuated Macrophage Infiltration in Glomeruli of Aged Mice Resulting in Ameliorated Kidney Injury in Nephrotoxic Serum Nephritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 73(9), 1178–1186. doi: 10.1093/gerona/gy019.
- [13] Förger, F., & Østensen, M. (2010) Is IgG galactosylation the relevant factor for pregnancy-induced remission of rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy*, 12, 108. doi: 10.1186/ar2919.