

Антитела к липидам миелина при рассеянном склерозе

М.В. Иванова, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Одним из ключевых событий в патогенезе рассеянного склероза (РС) является развитие иммунопатологических реакций в центральной нервной системе (ЦНС). Важную роль играют реакции гуморального иммунитета с образованием антител к компонентам миелиновой оболочки, однако не до конца ясными остаются мишени антител, их вклад в развитие патологического процесса и этапы заболевания, на которых они имеют наибольшее значение. В настоящей работе проведено изучение частоты выявления антител к гликолипидам миелина при РС и их взаимосвязи с клиническими особенностями болезни. Результаты исследования показали, что у пациентов с РС имеется тенденция к более частому выявлению антител к гликолипидам и антител к сульфатиду в сыворотке крови, особенно выраженная в группе пациентов с вторично-прогредиентным течением. У пациентов с вторично-прогредиентным РС значительно чаще выявлялись антитела к ганглиозиду GM1 по сравнению с пациентами с ремиттирующим течением и здоровыми добровольцами. Полученные результаты указывают на то, что антитела к липидам могут участвовать в развитии демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при РС и быть маркерами прогрессирования заболевания. Дальнейшее развитие представлений о механизмах развития гуморального ответа к липидам миелина при РС и идентификация наиболее значимых мишеней антител будет способствовать разработке новых подходов к прогнозированию течения заболевания и выявлению новых мишеней для иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, липиды миелина, гуморальный иммунитет, аутоантитела, демиелинизирующие заболевания ЦНС.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), для которого характерны процессы воспаления, демиелинизации, аксональной дегенерации и астроглиоза в головном и спинном мозге. Молекулярные механизмы воспаления и нейродегенерации, лежащие в основе РС, во многом не изучены, однако считается, что важное значение имеют иммунопатологические реакции с участием аутоантигенов.

Мишени антител, зарегистрированных в биологических жидкостях у пациентов с РС, до конца не известны. При электрофорезе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов определяются так называемые олигоклональные полосы, отражающие интенсивный интраклеточный синтез антител несколькими клонами В-лимфоцитов. Выявление интраклеточного синтеза иммуноглобулинов является характерным для РС маркером и встречается в 70–97% случаев [14]. Наличие олигоклональных полос свидетельствует в пользу наличия полиспецифического гуморального иммунного ответа у пациентов с РС. Следует отметить, что набор олигоклональных полос у разных пациентов отличается, в то же время у одного и того же больного он остается неизменным [21].

В течение многих лет ученые пытаются определить мишени антител, секретируемых при РС, и установить корреляции иммунопатологических изменений с особенностями заболевания. Долгое время основными кандидатами на роль мишеней были белки миелина, такие как основной белок миелина (ОБМ), миелин-олигодендроцитарный белок (МОГ), миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ), протеолипидный белок (ПЛП). Рядом исследователей была показана связь заболевания с выявлением антител к различным инфекционным возбудителям, в первую очередь вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) [8]. Изучались также антитела к небелковым компонентам нервной ткани, таким как липиды и гликаны.

Антитела к различным липидам являются хорошо известными диагностическими и/или прогностическими маркерами таких форм патологии, как антифосфолипидный синдром [1], синдром Гийена–Барре [2] и др. При РС к настоящему времени наблюдается увеличение доли пациентов, у которых выявляются антитела к липидам в ЦСЖ [6] и сыворотке/плазме крови [13, 16]. Было показано, что выявление липид-специфичных олигоклональных IgM в ЦСЖ пациентов с РС связано с более тяжелым течением заболевания и более быстрым прогрессированием аксональной дегенерации [18]. В то же время конкретные мишени антител к липидам и взаимосвязь выявления определенных антител с клиническими особенностями заболевания требуют уточнения.

Целью нашей работы было проанализировать частоту выявления антител различных классов (IgM, IgG) к липидам в сыворотке крови и ЦСЖ у пациентов с РС, а также выявить взаимосвязь наличия антител с клиническими характеристиками заболевания.

Пациенты и методы

В исследование были включены 111 пациентов с РС, проходивших стационарное лечение в Научном центре неврологии, и 49 здоровых добровольцев. Диагноз РС был выставлен в соответствии с критериями МакДональда (2010). Возраст пациентов с РС составил 35 [27; 43] лет, в группе было 42 мужчины (37,8%) и 67 женщин (62,2%). Среди пациентов с РС были выделены 2 группы: пациенты с ремиттирующим РС (РРС, n=76) и вторично-прогредиентным РС (ВПРС, n=35). Возраст пациентов с РРС составил 30,5 [26; 38] лет, пациентов с ВПРС – 41 [36; 45] лет. Среди пациентов с РРС было 32 мужчины (42,1%) и 44 женщины (57,9%), среди пациентов с ВПРС – 10 мужчин (28,6%) и 25 женщин (71,4%). Группа здоровых статистически соответствовала по полу и возрасту общей группе пациентов с РС: возраст участников-добровольцев составил 34 [28; 46] года, в группе было 14 мужчин (28,6%) и 35 женщин (71,4%).

Критериями включения в группу пациентов с РС были: возраст от 18 до 60 лет, диагноз «достоверный РС» согласно критериям МакДональда (2010). Критерии исключения: наличие других неврологических, онкологических, аутоиммунных заболеваний, тяжелых соматических заболеваний, инфекционное заболевание в течение месяца до забора материала, беременность, прием препаратов для иммунотерапии в течение по крайней мере 6 мес до исследования. Из исследования исключались больные, у которых в течение года после забора материала выявлялись клинические или лабораторные признаки аутоиммунного, неврологического либо онкологического заболевания.

Пациентам проводились неврологический осмотр, сбор анамнеза, при необходимости — люмбальная пункция и МРТ головного и спинного мозга. Оценивались такие клинические характеристики, как наличие активности заболевания, частота обострений, число обострений, длительность заболевания, длительность первой ремиссии, выраженность неврологического дефицита по расширенной шкале инвалидности (EDSS) и выраженность дефицита по отдельным функциональным шкалам, симптоматика, с которой заболевание дебютировало, длительность заболевания до наступления прогрессивного течения и принимавшиеся ранее препараты (в группе ВПРС).

У всех пациентов и здоровых добровольцев производился забор крови из кубитальной вены. У 35 пациентов с РС дополнительно анализировалась ЦСЖ, полученная в рамках планового обследования. В сыворотке крови и ЦСЖ проводилось определение антител классов IgM и IgG к следующим липидам миелина: сульфатидам, GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b. Определение антител проводилось методом дот-блот с использованием коммерческой тест-системы для качественного определения антител к гликолипидам в сыворотке крови и ЦСЖ Anti-Ganglioside Dot (Generic Assays, Германия) [7]. В качестве антигенов в рамках данного исследования были выбраны гликолипиды: наличие в их структуре сложного, часто разветвленного, гидрофильного углеводного остатка может лежать в основе их антигенного потенциала, но при этом частота выявления антител к гликолипидам при РС остается неясной. Интерпретация результатов проводилась по наличию и степени выраженности изменения окраски тест-полоски в сравнении с положительным и отрицательным контролем (сыворотка крови с наличием антител к определенным липидам или отсутствием антител к липидам).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]), минимальных и максимальных значений (для клинических характеристик пациентов), абсолютных величин и долей от общего числа участников группы (для данных по наличию антител к липидам в биологических жидкостях участников исследования). Определение различий между группами по серопозитивности к тому или иному липиду проводилось с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Вычисление корреляций между серопозитивностью пациентов и количественными клиническими характеристиками проводилось с помощью коэффициента Спирмена.

Результаты

У пациентов группы PPC частота обострений составляла от 0 до 3 в год (1 [0; 2]), число обострений — от 1 до 12 (2 [1,8; 3]), длительность первой ремиссии — от 1 до 240 мес (17,5 [5; 46]), длительность заболевания — от 0,5 до 414 мес (26 [5,8; 73,5]), балл по шкале EDSS — от 1,5 до 4,5 (2,3 [2; 3]). Шестьдесят один пациент был обследован в фазе обострения, 17 — в фазе ремиссии. У 16 пациентов заболевание дебютировало с ретроульбарного неврита, у 13 — с нарушения функции черепных нервов, у 11 — с пирамидных нарушений, у 10 — с мозжечковой атаксии, у 12 — с расстройств чувствительности, у 2 — с нарушения психических функций и у 12 больных отмечался полисимптомный дебют.

В группе ВПРС у 10 пациентов было течение без обострений, у 23 заболевание протекало с обострениями. Частота обострений в этой подгруппе составляла от 0 до 3 в год. Число обострений в группе ВПРС составило от 1 до 30 (6 [4,3; 15]), длительность первой ремиссии — от 1 до 130 мес (24 [12; 48]), длительность заболевания — от 27 до 400 мес (175,5 [99; 223,5]), длительность заболевания до наступления прогрессивного течения — от 19 до 372 мес (84 [61,5; 132]), балл по шкале EDSS — от 4,5 до 8,5 (6,5 [5,5; 7]), 16 пациентов были обследованы в фазе обострения. У 5 пациентов заболевание дебютировало с ретроульбарного неврита, у 3 — с нарушения функции черепных нервов, у 10 — с пирамидных нарушений, у 4 — с мозжечковой атаксии, у 6 — с расстройств чувствительности, у 2 — с нарушения психических функций, у 5 больных отмечался полисимптомный дебют.

При анализе сыворотки крови и ЦСЖ антитела к липидам были выявлены у 47/111 (42,3%) пациентов с РС, в т.ч. у 29/76 (38,1%) пациентов с PPC и у 18/35 (51,4%) пациентов с ВПРС, а также у 21/49 (42,8%) здоровых добровольцев. При этом антитела класса IgM были выявлены у 34/111 (30,6%) пациентов с РС (PPC — 21/76, 27,6% и ВПРС — 13/35, 37,1%) и у 15/49 (30,6%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG — у 29/111 (26,1%) пациентов с РС (PPC — 18/76, 23,7% и ВПРС — 11/35, 31,4%) и у 11/49 (22,4%) здоровых добровольцев. Статистически значимых различий между группами не выявлено. В ЦСЖ антитела к липидам были выявлены лишь в редких случаях (табл. 1). Зависимости между обнаружением антител к липидам в сыворотке и ЦСЖ выявлено не было.

Среди антител к липидам наиболее часто при ВПРС встречались антитела к сульфатидам и GM1, а при PPC — антитела к GM4. Нами была проанализирована связь выявляемых антител с наличием и формой заболевания, а также с клиническими и демографическими характеристиками.

Антитела к сульфатиду были выявлены в сыворотке у 37/111 (33,3%) пациентов с РС (PPC — 23/76, 30,3% и ВПРС — 14/35, 40%) и у 13/49 (26,5%) здоровых добровольцев. Антитела класса IgM были выявлены у 25/111 (22,5%) пациентов с РС (PPC — 16/76, 21% и ВПРС — 9/35, 25,7%) и у 7/49 (14,3%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG — у 26/111 (23,4%) пациентов с РС (PPC — 16/76, 21% и ВПРС — 10/35, 28,6%) и у 9/49 (18,4%) здоровых добровольцев. Статистически значимых различий между частотой выявления антител к сульфатиду классов IgM, IgG и общей частотой выявления антител к сульфатиду выявлено не было.

таблица 1: Антитела к липидам в крови и ЦСЖ пациентов с РС и здоровых добровольцев (число случаев выявления).

Липид	Антитела в сыворотке						Антитела в ЦСЖ		
	Пациенты (n=111)			Здоровые добровольцы (n=49)			Пациенты (n=35)		
	IgM	IgG	Всего	IgM	IgG	Всего	IgM	IgG	Всего
GM1	8	5	11	2	0	2	0	0	0
GM2	6	1	7	4	0	4	0	0	0
GM3	3	2	5	1	0	1	1	0	1
GM4	6	1	7	1	1	2	0	0	0
GD1a	1	2	3	0	1	1	1	0	1
GD1b	1	2	3	1	0	1	0	0	0
GD2	1	2	3	1	0	1	0	0	0
GD3	0	0	0	2	0	2	1	2	3
GT1a	0	2	2	2	1	3	0	0	0
GT1b	0	1	1	2	0	2	0	0	0
GQ1b	1	1	2	2	0	2	0	0	0
Сульфатид	25	26	37	7	9	13	0	0	0

Антитела к GM1 нами выявлены у 7/35 (20%) пациентов с ВПРС, у 4/76 (5,3%) пациентов с РРС и 2/49 (4,1%) здоровых добровольцев. Антитела класса IgM были выявлены у 6/35 (17,1%) пациентов с ВПРС, у 2/76 (2,6%) пациентов с РРС и у 2/49 (4,1%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG – у 3/35 (8,6%) пациентов с ВПРС, у 2/76 (2,6%) пациентов с РРС и ни у кого из здоровых добровольцев. Результаты определения антител к GM1 в сыворотке крови у пациентов с РС и здоровых добровольцев представлены на рис. 1. Различия между частотой серопозитивности по GM1 были статистически значимыми при сравнении групп ВПРС и РРС ($p=0,004$), ВПРС и здоровых добровольцев ($p=0,03$). Также значимое различие было отмечено при сравнении частоты серопозитивности по IgM к GM1 в группах ВПРС и РРС ($p=0,01$), ВПРС и здоровых добровольцев ($p=0,04$).

Антитела к GM4 были выявлены у 7/111 (6,3%) пациентов с РС (РРС – 6/76, 7,9% и ВПРС – 1/35, 2,8%) и у 2/49 (4,1%) здоровых добровольцев. Антитела класса IgM были выявлены у 5/76 (6,6%) пациентов с РРС, у 1/35 (2,8%) пациентов с ВПРС и 1/49 (2%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG – у 1/76 (1,3%) пациентов с РРС, ни в одном

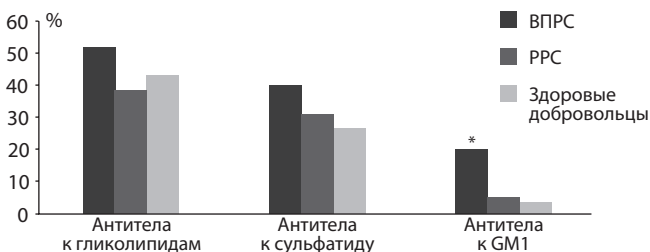


рис. 1: Частота выявления антител к гликолипидам в целом, сульфатиду и GM1 (IgM+IgG) у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых добровольцев: ВПРС – пациенты с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза; РРС – пациенты с ремиттирующим течением рассеянного склероза; ЗД – здоровые добровольцы; * $p<0,05$.

случаев ВПРС и у 1/49 (2%) здоровых добровольцев. Имелась тенденция к более высокой частоте выявления антител GM4 класса IgM у пациентов с РРС, однако статистически значимых различий между группами не выявлено.

При анализе корреляций между наличием в сыворотке крови антител к гликолипидам в целом, сульфатиду и GM4, полом и возрастом, частотой и числом обострений, длительностью заболевания, длительностью первой ремиссии, симптоматикой в дебюте заболевания, фазой заболевания (обострение/ремиссия) взаимосвязей ни в одной из изученных групп выявлено не было. Была обнаружена корреляция наличия антител к GM1 с числом обострений в группе пациентов с ВПРС ($p=0,03$). Убедительных взаимосвязей этого показателя с другими клиническими характеристиками выявлено не было.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов с РС имеется тенденция к более частому выявлению антител к гликолипидам и сульфатиду в сыворотке крови, более выраженная в группе пациентов с ВПРС. Об увеличении частоты серопозитивности к гликолипидам (сульфатиды, ганглиозиды) известно при системных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, криоглобулинемия. Антитела к сульфатидам чаще выявляются также у пациентов с сахарным диабетом I типа, антитела к ганглиозидам – при различных видах периферических нейропатий [5, 7]. Была отмечена небольшая связь выявления антител к гликолипидам с активностью заболевания в случае СКВ, а также наличием у пациента проявлений со стороны периферической нервной системы или изменений по данным электронейромиографии (ЭНМГ), тогда как связь с наличием проявлений со стороны ЦНС не оценивалась. Считается, что наличие антител к липидам миелина может быть обусловлено перекрестными реакциями с антигенными эпитопами бактерий, как при синдроме Гийена–Барре, или быть результатом поликлональной активации В-лимфоцитов, отмечающейся при аутоиммунных заболеваниях. В то же время авторы связывают наличие у пациентов неврологических проявлений с выявлением антител к гликолипидам [3].

Частота выявления антител к сульфатиду в сыворотке у пациентов с РС в нашем исследовании в целом хорошо соотносится с данными других исследователей (23–47%) [11–13], однако в некоторых работах описана несколько меньшая доля серопозитивных здоровых добровольцев. При использовании количественного метода оценки S. Naghghi и соавт. показали, что пациенты с РС имеют более высокие титры антител к сульфатиду; интересно отметить, что титры антител были также повышены у их братьев-сестер [12]. Частота выявления антител в сыворотке крови обычно выше, чем в ЦСЖ. В ряде исследований антитела к сульфатиду выявлялись в ЦСЖ чаще, чем у нас, что может быть связано с определенными методологическими различиями [6, 13]. Титры антител в сыворотке крови и ЦСЖ не коррелируют друг с другом [11]. Более частое выявление антител к сульфатиду в сыворотке крови может говорить о том, что первичная презентация этого антигена происходит в периферических лимфатических узлах. Значимых корреляций между выявлением антител к сульфатидам и выраженностью неврологической симптоматики, активностью заболевания и темпами его прогрессирования нами выявлено не было. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами [6, 13].

При РРС нами отмечено некоторое увеличение доли пациентов, у которых выявляются антитела к ганглиозиду GM4, причем в большинстве случаев (5/6) это были антитела класса IgM. Интересно отметить, что у 3 из 6 этих пациентов в дебюте заболевания отмечались не совсем типичные симптомы, такие как судорожные припадки, эпизоды дезориентации, стойкий цефалгический синдром, в то время как в остальной группе они были отмечены лишь в 4 из 97 случаев. Данных о повышенной частоте выявления антител к GM4 при РС в литературе нет. В то же время известно, что содержание GM4 в миелиновой оболочке у пациентов с РС снижается [19], что говорит о возможном участии этого ганглиозида в развитии патологического процесса.

У пациентов с ВПРС значительно чаще, чем в других группах, выявлялись антитела к ганглиозиду GM1 — одному из наиболее широко представленных ганглиозидов в миелиновой оболочке. В другом исследовании было показано увеличение доли серопозитивных к GM1 участников среди пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами, однако в этой работе был меньший размер исследуемой группы, не изучались отдельно пациенты с ВПРС и использовался другой метод детекции антител [22]. По данным еще одной работы, также включавшей небольшое число пациентов с РС (8 с РРС, 8 с ВПРС), антитела к GM1 и асиало-GM1 чаще встречались в ЦСЖ у пациентов с ВПРС, но при этом антитела в сыворотке крови не анализировались [16].

Доля серопозитивных пациентов оказалась также несколько выше среди пациентов с ВПРС при анализе антител к сульфатиду и гликолипидам, хотя этот результат не был статистически значимым. В работе L.M. Villar и соавт. было показано, что наличие в ЦСЖ олигоклональных полос, состоящих из реактивных к липидам IgM, коррелирует с более быстрым прогрессированием заболевания и более высокой скоростью увеличения объема очагов, гиперинтенсивных в T2, а также выраженностью атрофии головного мозга, по данным МРТ [4]. В работе В.Т. Sadatpour и соавт. при анализе ганглиозидов в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) было показано, что наличие антител к GM3 связано с прогрессирующим течением РС [20].

Список литературы

1. Калашикова Л.А. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2011; 1: 39–43.
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и проностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2013; 1: 4–11.
3. Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. et al. Anti-GM1 and anti-sulfatide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, mixed cryoglobulinemia and idiopathic systemic vasculitis. Clin. Experiment. Rheumatol. 2007; 25: 556–62.
4. Alvarez-Cermeño J.C., Muñoz-Negrete F.J., Costa-Frossard L. et al. Intrathecal lipid-specific oligoclonal IgM synthesis associates with retinal axonal loss in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 2016; 360: 41–44.
5. Andersson K., Buschard K., Fredman P. et al. Patients with insulin-dependent diabetes but not those with non-insulin-dependent diabetes have anti-sulfatide antibodies as determined with a new ELISA assay. Autoimmunity. 2002; 35: 463–468.

В то же время некоторым авторам не удалось подтвердить эти результаты [9]. В совокупности все эти данные указывают на то, что антитела к липидам могут участвовать в развитии демиелинизирующего и нейродегенеративного процесса при РС, являясь маркерами прогрессирования заболевания или более неблагоприятного течения. Дальнейшего анализа требует роль комбинации антител к липидам.

Уточнение мишеней антител к липидам миелина при РС может стать основой для понимания механизмов их образования и их значения в развитии патологического процесса. Среди возможных механизмов образования антител при РС описаны молекулярная мимикрия, распространение эпитопов (образование антител к эндогенным эпитопам в результате высвобождения аутоантигенов в ходе воспалительного процесса), поддержание выживаемости аутореактивных клеток вирусами (например, ВЭБ) [15]. Не исключено, что антитела к липидам при РС являются сопутствующим явлением по отношению к демиелинизирующему и нейродегенеративному процессам и не оказывают самостоятельного патологического действия. Так, известно, что у здоровых людей могут встречаться аутоантитела, способствующие элиминации остатков разрушенных клеток и поддержанию гомеостаза [10]. С другой стороны, упомянутые антитела могут активно участвовать в иммунопатологических реакциях и вносить вклад в развитие демиелинизирующего и нейродегенеративного процесса. В пользу этого говорят исследования, проведенные на животных моделях РС: введение мышам с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом (ЭАЭ) антител к сульфатиду и GM4 приводило к более тяжелому течению заболевания [16, 17].

Таким образом, развитие представлений о механизмах развития гуморального ответа к липидам миелина при РС и идентификация наиболее значимых мишеней антител будут способствовать разработке новых подходов к прогнозированию течения заболевания и выявлению новых мишеней для иммуномодулирующей терапии.

Благодарность: работа поддержана грантом РФФИ мол_а № 14-04-32025.

6. Brennan K.M., Galban-Horcajo F., Rinaldi S. et al. Lipid arrays identify myelin-derived lipids and lipid complexes as prominent targets for oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis. J. Neuroimmunol. 2011; 238: 87–95.
7. Caudie C., Pinon A.Q., Bouhour F. et al. Comparison of commercial tests for detecting multiple anti-ganglioside autoantibodies in patients with well-characterized immune-mediated peripheral neuropathies. Clin. Labor. 2014; 59: 1277–1287.
8. Fernández-Menéndez S., Fernández-Morán M., Fernández-Vega I. et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. J. Neurol. Sci. 2016; 361: 213–219.
9. Giovannoni G., Morris P.R., Keir G. Circulating antiganglioside antibodies are not associated with the development of progressive disease or cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2000; 47: 684–685.
10. Gold M., Pul R., Bach J.P. et al. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. Immunol. Rev. 2012; 248: 68–86.

11. Haghghi S., Lekman A., Nilsson S. et al. Myelin glycosphingolipid immunoreactivity and CSF levels in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2012; 125: 64–70.
12. Haghghi S., Lekman A., Nilsson S. et al. Increased CSF sulfatide levels and serum glycosphingolipid antibody levels in healthy siblings of multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 326: 35–39.
13. Ilyas A.A., Chen Z.W., Cook S.D. Antibodies to sulfatide in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2003; 139: 76–80.
14. Joseph F.G., Hirst C.L., Pickersgill T.P. et al. CSF oligoclonal band status informs prognosis in multiple sclerosis: A case control study of 100 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 292–296.
15. Kakalacheva K., Münz C., Lünemann J.D. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1812: 132–140.
16. Kanter J.L., Narayana S., Ho P.P. et al. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. *Nat. Med.* 2006; 12: 138–143.
17. Kusunoki S.R., Yu K., Kim J.H. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in guinea pigs using myelin basic protein and myelin glycolipids. *J. Neuroimmunol.* 1988; 18: 303–314.
18. Magraner M.J., Bosca I., Simó-Castelló M. et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology.* 2012; 54: 5–12.
19. Mullin B.R., Decandis F.X., Montanaro A.J., Reid J.D. Myelin basic protein interacts with the myelin-specific ganglioside GM4. *Brain Res.* 1981; 222: 218–221.
20. Sadatipour B.T., Greer J.M., Pender M.P. Increased circulating antiganglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 980–983.
21. Walsh M.J., Tourtellotte W.W. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA, and IgM in multiple sclerosis. *J. Experiment. Med.* 1986; 163: 41–53.
22. Zaprianova E., Majtényi K., Deleva D. et al. Serum IgG and IgM Ganglioside GM1 antibodies in patients with multiple sclerosis. *Ideggyógyászati Szemle.* 2004; 57: 94–99.

Antibodies to myelin lipids in multiple sclerosis

M.V. Ivanova, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Multiple sclerosis, myelin lipids, humoral immunity, autoantibodies, demyelinating diseases of the CNS.

Development of immunopathological reactions in the central nervous system (CNS) is one of the key events in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). Humoral immune responses with formation of antibodies to the components of the myelin sheath play an important role. However, the targets for antibodies, their contribution to the development of pathologic process, and stages of the disease, where they play the most important role, are still not quite clear. In this study, we investigated the frequency of detection of antibodies to myelin glycolipids in MS and their relationship with clinical features of the disease. The results of the study showed that patients with MS demonstrate a trend towards more frequent detection of antibodies to glycolipids and sulfatide in blood serum, which is especially pronounced in patients

with secondary progressive course. Antibodies to GM1 ganglioside were significantly more frequently detected in patients with secondary progressive MS as compared to patients with remitting course and healthy volunteers. These results are indicative of the fact that antibodies to lipids may participate in the development of demyelinating and neurodegenerative processes in MS and be the markers of disease progression. Further development of the concept of the mechanisms of humoral response to myelin lipids in MS and identification of the most significant antibody targets will facilitate the development of new approaches to prediction of disease course and discovery of new targets for immunomodulating therapy.

Контактный адрес: Иванова Мария Васильевна – асп. 6 неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 80. Тел: +7 (495) 490-24-13, e-mail: fspubl@gmail.com;

Захарова М.Н. – рук. 6-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН.