

А. О. Ткаченко, Н. Ю. Волчек

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. И. В. Сысоева

Кафедра нормальной физиологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье описаны современные взгляды на патогенез рассеянного склероза, а также представлены теоретическое обоснование и результаты опытов совершенно новой концепции развития данного заболевания.

Ключевые слова: Рассеянный склероз, демиелинизирующий, фибриноген.

***Resume.** The article describes modern views on the pathogenesis of multiple sclerosis, as well as the theoretical basis and results of experiments of a completely new concept of the development of this disease.*

***Keywords:** Multiple sclerosis, demyelinating, fibrinogen.*

Актуальность. Как известно, Рассеянный склероз (РС) - распространённое хроническое, прогрессирующее, аутоиммунное, демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), неизбежно ведущее к инвалидизации. В мире насчитывается, по разным оценкам, от 2,5 до 3 млн. больных рассеянным склерозом. Данное заболевание, в отличие от других неврологических болезней, которые чаще возникают в пожилом возрасте, возникает у людей от 15 до 40 лет. Таким образом, происходит инвалидизация трудоспособного населения, что указывает на то, что РС, кроме всего, является ещё и большой экономической проблемой. Также в последнее время данное заболевание отмечается и у людей более юного возраста. Так, известны случаи, когда его обнаруживали у детей от двух лет [1]. Республика Беларусь относится к зоне повышенного риска РС с распространённостью заболевания свыше 30 случаев на 100 000 населения.

Причина возникновения рассеянного склероза точно не выяснена. Сегодня наиболее общепринятым является мнение, что рассеянный склероз может возникнуть в результате взаимодействия ряда неблагоприятных внешних и внутренних факторов. К неблагоприятным внешним факторам относят различные вирусные и бактериальные инфекции, стрессы и т. д. Важнейший эндогенный фактор - генетическая предрасположенность. Однако, несмотря на полиэтиологичность данного заболевания и неоднозначность механизмов его развития, наличие клеточных инфильтратов иммунной системы (Т-лимфоцитов) в ЦНС и положительный эффект иммуносупрессивной терапии свидетельствуют о ведущей роли аутоиммунных процессов в патогенезе РС.

Таким образом, сегодня принято считать, что ключевым моментом в появлении воспаления и развитии демиелинизации является нарушение регуляторной функции иммунной системы и активация аутореактивных (миелин-специфических) клонов CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. При этом ведущая роль в развитии РС отводится цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам, повреждающим компоненты миелиновой оболочки, а также миелин-специфическим CD4⁺ Тх-лимфоцитам 1-го типа, которые способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя CD8⁺ Т-лимфоциты посредством выделяемого ими интерферона-гамма и ИЛ2,12. Однако, пути активации аутореактивных Т-клеток окончательно неизвестны [2].

Цель: С помощью литературных данных изучить все аспекты новой концепции развития рассеянного склероза.

Задачи:

1. На основании литературных данных определить современные взгляды на патогенез рассеянного склероза.
2. Ознакомиться с новым видением механизма развития данного заболевания.

Материал и методы. При разработке и подготовке данной работы были использованы следующие методы: обзор литературных источников, анализ и структурирование полученной информации.

Результаты и их обсуждение. В декабре 2015 года сотрудницей отделения неврологии Калифорнийского Университета Катериной Акассаглоу была установлена роль фибриногена в активации аутореактивных миелин-специфических Т-клеток и запуске аутоиммунных процессов в ЦНС. Первоначально в ткани мозга попадает фибриноген. Однако в нормальных условиях структуры мозга отграничены от крови высокоселективным гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ). Прохождению сквозь него фибриногена способствует воздействие вирусных или бактериальных агентов на эндотелиоциты, которое приводит к повышению проницаемости ГЭБ ввиду эндотелиальной дисфункции (раскрытию плотных межэндотелиальных контактов). Попав в ткани мозга, фибриноген путём протеолиза превращается в фибрин. Вместе с этим происходит протеолитическое удаление небольшого количества С-концевых сегментов Y-домена фибриногена, в результате чего размаскировывается ранее скрытый эпитоп фибриногена, так называемый P2-пептид. Данный пептид является сайтом связывания фибрина с Мас-1 рецептором на поверхности клеток микроглии (макрофагов ЦНС), который состоит из альфа (CD11b) и бета цепей $\beta 2$ (CD18), внеклеточной, трансмембранной и внутриклеточной частей [3]. После связывания фибрина с Мас-1 рецептором внутриклеточные домены последнего претерпевают конформационные изменения в сторону открытого, активного состояния. Далее происходит мультимеризация всего рецептора и дальнейшая передача внутриклеточного сигнала, что приводит к активации NF- κ B (нуклеофильного каппа-би) сигнального пути. Его активация начинается с фосфолирования киназы ингибитора данного сигнального пути, воздействие которой приводит к деградации ингибитора и высвобождению активного NF- κ B. Он поступает в ядро микроглиоцитов. В ядре NF- κ B активирует транскрипцию генов иммунного ответа, в результате чего клетки микроглии начинают продуцировать целый ряд различных молекул (MHC II, CD86, CD80, ИЛ-12, 2, CXCL10 и CCL2), что приводит к активации аутореактивных Т-клеток антиген-презентирующими клетками на периферии и привлечению активированных Т-клеток и периферических макрофагов в ткани мозга [1].

С целью проверки данной гипотезы, исследователями был проведен ряд опытов. Первоначально, фибриноген вводился в его физиологической концентрации в мозолистое тело мышей. Одна инъекция фибриногена индуцировала местную демиелинизацию в течение 7 дней (рисунок 1). В качестве контроля использовалась искусственная спинномозговая жидкость (ACSF).

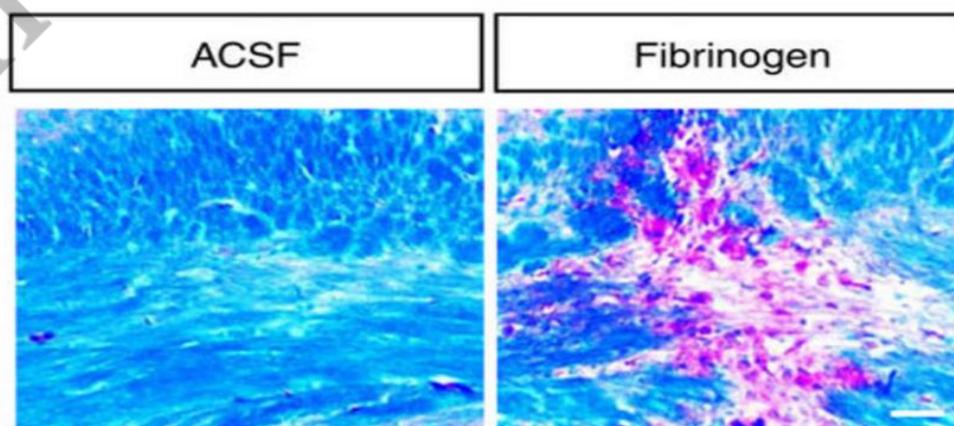


Рисунок 1 - Демиелинизация в мозолистом теле через 7 дней после введения фибриногена

В то время как обычная плазма крови (WT plasma) индуцировала демиелинизацию как и фибриноген (рисунок 2), инъекции плазмы из фибриноген-дефицитных (FIB -/-) мышцей, которая содержит все белки плазмы кроме фибриногена, привела к уменьшению демиелинизации на 82% по сравнению с обычной плазмой (рисунок 3).

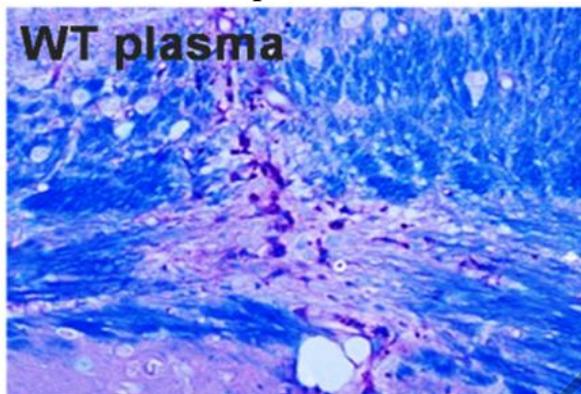


Рисунок 2 - Демиелинизация в мозолистом теле после введения плазмы

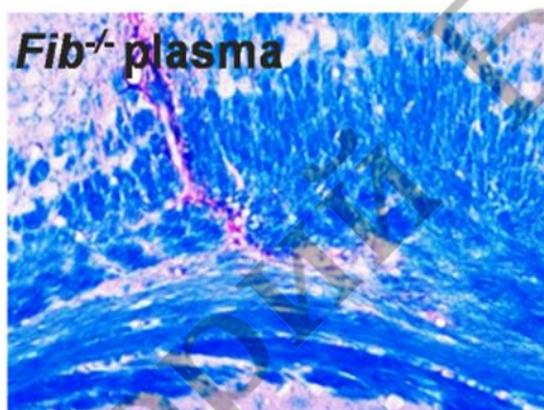


Рисунок 3 - Незначительная демиелинизация в мозолистом теле после введения плазмы из фибриноген-дефицитных мышцей

Также были получены мутантные особи мышцей, у которых фибрин не взаимодействовал с Мас-1 мембранным рецептором микроглиоцитов (Fib γ 390–396A мышцей), но при этом сохранял свою гемостатическую функцию. Инъекция плазмы, полученной из этих мышцей, приводила к снижению демиелинизации на 80% по сравнению с обычной плазмой, что свидетельствует о том, что взаимодействие фибрина с Мас-1 рецептором необходимо для индукции демиелинизации (рисунок 4).

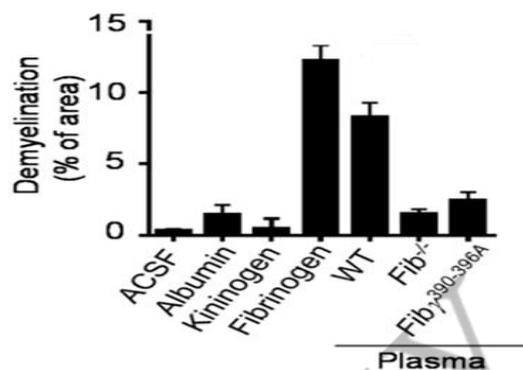
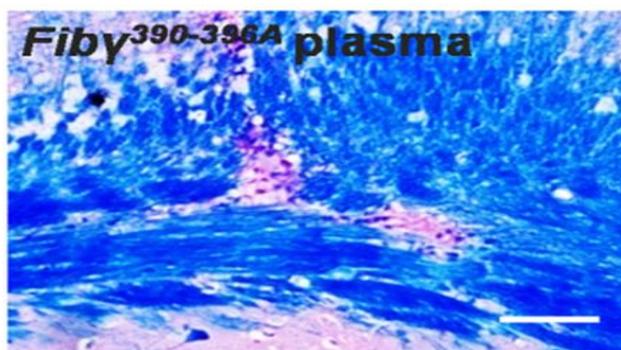


Рисунок 4 - Незначительная демиелинизация в мозолистом теле после введения плазмы мутантным особям мышей с модифицированным фибрином (слева). Сравнительная характеристика уровня демиелинизации в ходе всех опытов (справа)

Фибриноген также был введён в мозолистое тело CD11b-дефицитных (*Itgam*^{-/-}) и обычных мышей. Активация микроглии, Т-клеточная инфильтрация, демиелинизация были значительно меньше у *Itgam*^{-/-} мышей, по сравнению с обычными особями. Это подтверждает уровень экспрессии OX-40, белка, который имеется только на активированных Т – лимфоцитах, которая значительно увеличилась в результате инфильтрации Т – клеток в ЦНС после инъекции фибриногена в мозолистое тело обычных мышей, говоря о том, что фибриноген индуцирует локальную ЦНС активацию Т-клеток посредством CD11b мембранного рецептора (рисунок 5).

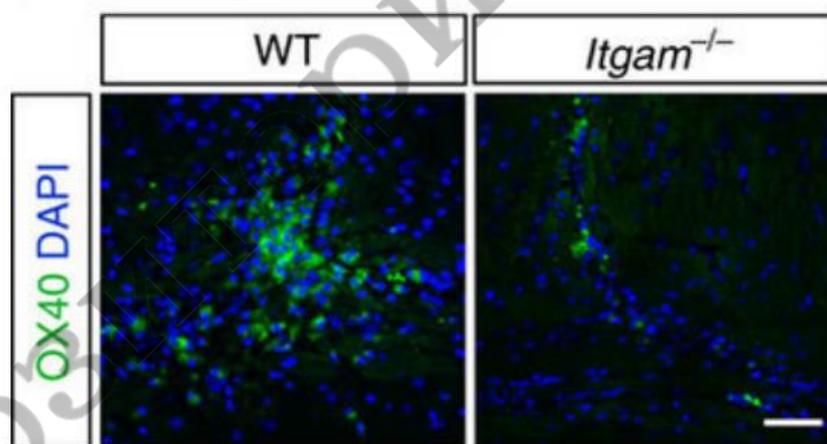


Рисунок 5 - Сравнительная характеристика уровня Т-клеточной инфильтрации после введения фибриногена в мозолистое тело обычных особей и *Itgam*^{-/-} мышей

В соответствии с этими результатами, у мышей, зараженных путем инъекции фибриногена в мозолистое тело, фармакологическое ингибирование CD11b путем интрацеребровентрикулярной доставки M1/70 (моноклональное антитело, реагирующее с CD11b рецептором) значительно снижает инфильтрацию Т-клеток и периферических макрофагов. Эти данные свидетельствуют, что взаимодействие фибрина с CD11b необходимо для индукции демиелинизации.

Выводы:

1 Результаты проведённых экспериментальных исследований ставят под сомнение давнюю парадигму о том, что аутоиммунную реакцию в мозге изначально вызывают проникшие в него Т-клетки, и позволяют сформировать современное представление о механизмах развития рассеянного склероза.

2 Для клинической медицины открываются перспективы новых видов терапии, направленных на факторы свертывания крови и на Мас-1 рецептор клеток микроглии в борьбе с демиелинизирующими заболеваниями.

A. O. Tkachenko, N. Y. Volchek

MODERN ASPECTS OF DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Tutor: associate professor I. V. Sysoeva

*Department of Normal physiology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Алексеев С. В. Аутоиммунные заболевания / С. В. Алексеев. – М.: Медицина 2011. - с.119-125.
2. Высоцкий А. Г. Этиология рассеянного склероза. / А. Г. Высоцкий – М.: МЕДпресс-информ 2009. - 464 с.
3. Enternational research journal Nature Communications 6. [Электронный ресурс] – Article number: 8164 (2015). – Режим доступа: <http://www.nature.com>.