

В.О. Мельник, М.І. Лісяний, Л.М. Бельська, С.А. Шнякін

Ефективність застосування імуноглобулінів у щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом

На моделі експериментального алергического энцефаломиелита (ЭАЭ) у взрослых лабораторных крыс изучали иммунокорригирующее действие внутривенных иммуноглобулинов. ЭАЭ индуцировали введением гомогената спинного мозга взрослых крыс с адьювантом Фрейнда. Иммунокоррекцию осуществляли с 12-х по 16-е сутки индукции ЭАЭ путем введения лабораторным крысам внутрибрюшинно иммуноглобулина человека для внутривенного введения (I группа) и очищенного крысиного иммуноглобулина (II группа). Мы отмечали улучшение состояния крыс обеих групп по сравнению с контролем. Полученные результаты свидетельствуют о наличии иммунокорригирующего и нейротрофического действия внутривенных иммуноглобулинов.

ВСТУП

Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) є загальновизнаною моделлю демієлінуючих захворювань, насамперед розсіяного склерозу [3, 5], де активну участь бере імунна система організму. Одним з основних напрямків у лікуванні демієлінуючих захворювань є застосування імуномодуляторів [5].

Внутрішньовенні імуноглобуліни – це група препаратів, що має протизапальну, протиінфекційну, імунорегуляторну та замісну дію [6–8]. Дослідження, що проводяться впродовж 10 років, переконливо свідчать про клінічну ефективність внутрішньовенних імуноглобулінів [7–9].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу внутрішньовенного імуноглобуліну людини і щура при їх внутрішньоочеревинному введенні на стан лабораторних щурів з індукованим ЕАЕ.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 60 безпородних щурах масою 200 г. ЕАЕ моделювали

одноразовим введенням у подушечки лап гомогенату спинного мозку щурів (50 мг/100 г) з додаванням повного ад'юванту Фрейнда [1, 4]. Тяжкість хвороби оцінювали за шкалою: відсутність клінічних проявів – 0 балів, зниження тонусу хвоста – 1 бал, слабкість або легкий параліч задніх кінцівок – 2 бали, важкий параліч задніх або всіх чотирьох кінцівок – 3 бали, передсмертний стан – 4 бали, смерть – 5 балів [2, 4]. Усіх тварин було розподілено на три групи. До I групи (24 щури) ввійшли тварини, які протягом 5 діб з 12-ї по 16-ту добу після індукції ЕАЕ отримували внутрішньоочеревинно імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення (ЗАТ “ТККПБП Біофарма”) в дозі 0,5 г/кг. Щурам II групи (16 тварин) також з 12-ї по 16-ту добу внутрішньоочеревинно вводили очищений імуноглобулін щура у дозі 0,5 г/кг. Контролем була III група (20 тварин). Імуноглобулін щура отримували за допомогою висолювання сірчанокислим амонієм. За тваринами спостерігали щодоби протягом 2 міс.

© В.О. Мельник, М.І. Лісяний, Л.М. Бельська, С.А. Шнякін

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перші неврологічні ознаки захворювання ми відмічали на 7-му добу від моменту індукції ЕАЕ. Пік клінічних проявів спостерігався на 11–13-ту добу. Надалі тварини поступово видужували, і до 30-ї доби клінічні ознаки ЕАЕ у них були майже відсутні. На 11–13-ту добу найбільш поширеними були прояви ЕАЕ, характерні для 3-х балів (56 % тварин), у 32 % тварин відмічались ознаки ЕАЕ, що були оцінені у 2 бали, і у 12 % тварин були легкі прояви ЕАЕ, що були оцінені у 1 бал (рисунок).

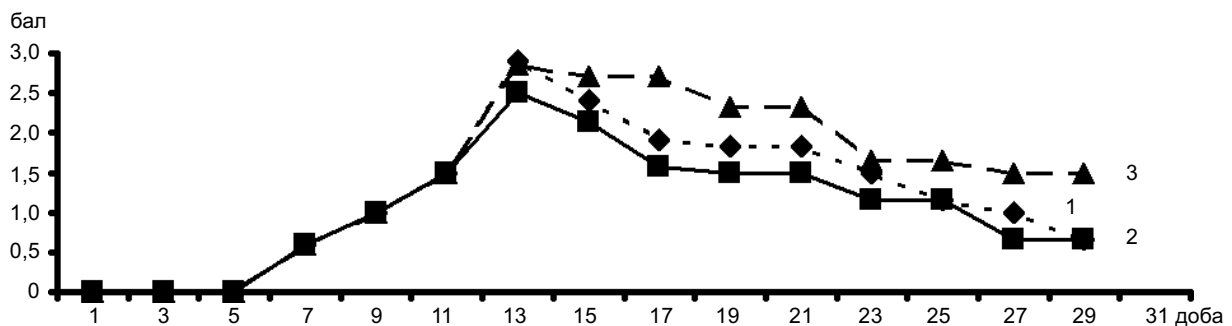
Подальше спостереження вказувало на зменшення клінічних симптомів захворювання у всіх групах тварин, але в контрольній групі спостерігався стабільно важкий неврологічний стан ще протягом 4–5 діб, у той час як у тварин, що отримували інтраперитонеально внутрішньовенний імуноглобулін людини і щура поліпшення клінічної картини ми відмічали відразу (див. рисунок). Відсоток тварин, що мали легкий перебіг захворювання на 17-ту добу в I і II групах становив в 83 і 87 % відповідно. У контрольній групі відсоток тварин з легким перебігом у цей період був 50 %. Поступове одужання дослідних щурів (I, II групи) ми спостерігали відразу після призначення внутрішньовенних імуноглобулінів на 13-ту добу індукції ЕАЕ, а у щурів контрольної групи початок відновлювальних процесів відбувався лише з 23-ї доби індукції ЕАЕ. На 30-ту добу у

щурів I і II груп клінічні ознаки ЕАЕ були майже відсутні (усі щури мали не більше ніж 1 бал за шкалою важкості захворювання), водночас у контрольній групі ми спостерігали лише 57 % щурів, що мали ознаки захворювання, оцінені менше ніж 1 бал, відзначалися значні клінічні прояви ЕАЕ (3 бали за шкалою) у 14 % щурів. Тривалість клінічних проявів ЕАЕ у щурів I і II груп була $19,4 \pm 1,8$, $18,1 \text{ діб} \pm 2,2 \text{ діб}$ відповідно, а у контролі $25,2 \text{ діб} \pm 2,2 \text{ діб}$ ($P < 0,05$).

Таким чином, наші спостереження свідчать про ефективність застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у вигляді інтраперитонеальних ін'єкцій у щурів з індукованим ЕАЕ, що полягає у полегшенні клінічного перебігу захворювання відразу після застосування препаратів, а також у більш швидкому одужанні тварин. Цей ефект може бути викликаний протизапальною, протиінфекційною, імунорегуляторною дією внутрішньовенних імуноглобулінів [6–8].

Більш виразний клінічний ефект застосування імуноглобулінів щура порівняно з імуноглобулінами людини, ймовірно, свідчить про певну видову тропність імуноглобулінів. Хоча загальна картина клінічного перебігу захворювання у тварин дослідних груп практично однакова.

Отримані нами результати є дуже важливі для оцінки впливу внутрішньовенних імуноглобулінів людини і щура на



Динаміка тяжкості й тривалості перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту: 1 – щури, що отримували імуноглобулін людини, 2 – щури, що отримували імуноглобулін щура, 3 – контроль

клінічний перебіг ЕАЕ, що є поштовхом для подальшого дослідження впливу цієї групи препаратів на стан хворих з демієлінізуючими аутоімунними захворюваннями.

ВИСНОВКИ

1. ЕАЕ у щурів, індукований введенням мозкового антигена у ад'юванті Фрейнда, має різну ступінь тяжкості у кожної окремої тварини. Загалом найбільш виразні клінічні прояви спостерігаються на 13–17-ту добу індукції. Спонтанна регресія захворювання починається з 21-ї доби і триває до 30-ї доби, закінчуючись клінічним одужанням тварин.

2. Інтраперитонеальне введення внутрішньовенних імуноглобулінів людини і щура щурам з ЕАЕ у дозі 0,5 г/кг призводить до зменшення клінічних проявів захворювання у щурів уже в перші доби з початку лікування.

3. Інтраперитонеальне введення внутрішньовенних імуноглобулінів людини і щура щурам з ЕАЕ у дозі 0,5 г/кг маси тіла з 12-ї по 15-у добу від дня індукції ЕАЕ призводить до зменшення тривалості захворювання і до швидшого одужання тварин.

4. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну щура у щурів з індукованим ЕАЕ призводить до більш значного та швидкого поліпшення клінічної картини захворювання порівняно з застосуванням внутрішньовенного імуноглобуліну людини.

М.І. Lysiany, V.O. Melnik, L.M. Belska

EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN TREATMENT IN RATS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

The aim of our study was to investigate effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment at experimental allergic

encephalomyelitis (EAE). EAE was induced by the administration of adult rat spinal cord homogenates with Freund's adjuvant. All rats were divided into three groups: the first group received intraperitoneal injections of human intravenous immunoglobulin in dose 0,5 g/kg from 12th to 16th day after induction of EAE; the second group received intraperitoneal injections of rat intravenous immunoglobulin in dose 0,5 g/kg from 12th to 15th day after induction of EAE; and the third group was a control group. We observed more rapid and full recovery from EAE in rats treated with intravenous immunoglobulin.

O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv;

A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery AMS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Давыдова Г.С. Применение адьюванта с различным количеством БЦЖ для воспроизведения ЭАЭ у крыс. – В кн.: Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике. – Минск. Наука и техника, 1969. – С. 32–37.
2. Заргарова Т.А., Фаворови О.О. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит – модель рассеянного склероза // Иммунология. – 1999. – №2. – С. 5–8.
3. Завалишин И.А., Головки В.И. Рассеянный склероз. – М., 2000.
4. Лісяний М.І., Маркова О.В., Л.М. Бельська. Моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту у щурів і його корекція клітинами галогенного головного мозку // Фізіол. журн. – 2001. – 47, №5. – С. 37–40.
5. Лісяний Н.И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза. – К., 2003.
6. Achiron A., Gabbay U., Gilar R. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses // Neurology. – 1998. – 50. – P. 398–402.
7. Fasekas F., Strasser-Fuchs S., Srensen P. Intravenous immunoglobulin trials in multiple sclerosis // Int. MSJ. – 1999. – 5, № 1. – P. 14–21.
8. Mouthon L., Kaveris S., Spalter S. et al. Mechanisms of action of intravenous Immunoglobulin in immune-mediated diseases // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – 104. – P. 3–9.
9. Sorensen P. Treatment of multiple sclerosis with IV Ig: potential effects and methodology of clinical trials // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1994. – 57 (Suppl). – P. 62–64.

*Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця, Київ;
Ін-т нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України,
Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 09.08.2005*