

Известно, что золотым стандартом для доказательства того, что обнаруженные в веществе головного мозга изменения связаны именно с проникновением определенного патогена, например SARS-CoV-2, в вещество головного мозга должно быть выявление именно этого патогена в веществе головного мозга. Вместе с тем обнаружение характерных для инфекционных заболеваний изменений в веществе головного мозга у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, при исключении иных причин можно считать приемлемым доказательством.

Хроматолиз — морфологическое проявление реакции клетки на нарушения обмена функциональных белков нейрона, что, как правило, является предшественником апоптоза. Можно предположить, что SARS-CoV-2 способен выступать в роли провокатора, запускающего метаболические процессы внутри клетки, которые приводят к изменению структуры нейрона.

Эозинофильные включения белковой природы, выявленные нами в нейронах, могут предположительно являться отложениями β -амилоида, тем не менее эта гипотеза требует дальнейшего изучения. По некоторым предположениям, нейроинвазия SARS-CoV-2 может способствовать продукции β -амилоида как своеобразной формы иммунного ответа и одновременно — элемента патологического каскада, приводящего к депонированию β -амилоида [4].

Периваскулярные кровоизлияния могли быть вызваны избыточной продукцией белков nsp2, nsp5, s145a и nsp7, которые увеличивали экспрессию фактора Виллебранда и интерлейкина-6, изменяющих проницаемость сосудистой стенки при COVID-19 [5].

Действие вирусных агентов способно вызвать вакуольную дистрофию двигательных нейронов, что и было выявлено в 20% наблюдений. В конечном итоге при тяжелых нарушениях функции клетки вакуольная дистрофия приводит к некробиозу.

Заключение. Обнаруженные нами изменения в продолговатом мозге пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, подтверждают данные литературы о том, что SARS-CoV способен

к нейроинвазии, оказывая влияние на состояние структур центральной нервной системы.

Обнаруженные изменения морфологии нейронов позволяют предположить развитие явлений локального энцефалита, для которого характерно разрушение ядер нейронов и появление вирусных включений внутри клетки.

Полученные данные свидетельствуют о возможном участии SARS-CoV-2 в нейродегенерации, что требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Belopasov VV, Yachou Ya, SamoiloVA EM, Baklaushchev VP. The nervous system damage in COVID-19. Journal of Clinical Practice 2020; 11 (2): 60–80. Russian (Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика 2020; 11 (2): 60–80).
2. Ekusheva EV, Kovalchuk VV, Shhukin IA. Neurological complications of COVID-19 and post-covid syndrome. Moscow: AST 345 LLC, 2022; 104 p. Russian (Екушева Е.В., Ковальчук В.В., Щукин И.А. Неврологические осложнения COVID-19 и постковидный синдром. М.: ООО «АСТ 345», 2022; 104 с.).
3. Synowiec A, Szczepanski A, Barreto-Duran E, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systemic infection. Clin Microbiol Rev 2021; (34): e00133–20.
4. Voitenkov VB, Ekusheva EV. Concerning the neurotropism and neuroinvasiveness of coronaviruses. Journal of Clinical Practice 2020; 11 (2): 81–6. Russian (Войтенков В.В., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов. Клиническая практика 2020; 11 (2): 81–6).
5. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. Alzheimers Research & Therapy 2020; 12 (1): 69.
6. Arbour N, Côté G, Lachance C, et al. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. J Virol 1999; (73): 3338–50.
7. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; (77): 683.
8. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; (382): 2268–70.

УДК 616.832-004.2+571.27

Краткое сообщение

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

М. М. Меламуд — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, аспирант лаборатории ферментов репарации; **Е. А. Ермаков** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, научный сотрудник лаборатории ферментов репарации, кандидат биологических наук; **А. С. Бойко** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, кандидат медицинских наук; **Д. А. Камаева** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, кандидат медицинских наук; **С. А. Иванова** — НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор, доктор медицинских наук; **Г. А. Невинский** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, заведующий лабораторией ферментов репарации, профессор, доктор химических наук; **В. Н. Бунева** — Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, главный научный сотрудник лаборатории ферментов репарации, профессор, доктор биологических наук.

DYSREGULATION OF THE CYTOKINE NETWORK IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

M. M. Melamud — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Laboratory of Repair Enzymes, Post-graduate Student; **E. A. Ermakov** — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Research Scientist of the Laboratory of Repair Enzymes, PhD; **A. S. Boiko** — Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Scientist of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, PhD; **D. A. Kamaeva** — Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Scientist of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, PhD; **S. A. Ivanova** — Mental

Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Deputy Head for Research, Professor, DSc; **G. A. Nevinsky** — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Head of the Laboratory of Repair Enzymes, Professor, DSc; **V. N. Buneva** — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS, Lead Research Scientist of the Laboratory of Repair Enzymes, Professor, DSc.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

Меламуд М. М., Ермаков Е. А., Бойко А. С., Камаева Д. А., Иванова С. А., Невинский Г. А., Бунева В. Н. Дисрегуляция цитокиновой сети у пациентов с рассеянным склерозом. Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (1): 125–127.

Цель: оценить изменения концентрации 41 цитокина у больных рассеянным склерозом (РС) в сравнении со здоровыми донорами (ЗД). **Материал и методы.** Для исследования использовано 55 образцов сыворотки крови больных РС и 36 от здоровых доноров. Концентрация 41 цитокина определялась с помощью мультиплексного анализатора Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYT MAG-60K-PX41) производства Merck Millipore (Darmstadt, Germany). Статистический анализ полученных результатов (*U*-критерий Манна — Уитни, поправка Бонферрони на множественную проверку гипотез) проводился в программах Origin 2021. **Результаты.** Из 41 исследованного цитокина концентрация 12 оказалась достоверно ниже, чем у здоровых доноров: GRO ($p=0,003$); MDC, Eotaxin ($p=0,002$); EGF, PDGF-AA, TGF- α , PDGF-AB/BB, VEGF, IL-8, MIP-1b, MCP-1, sCD40L ($p<0,001$), остальные цитокины остались без статистически значимых изменений. **Заключение.** У больных РС обнаружено снижение концентрации двенадцати цитокинов по сравнению с ЗД. Измененные цитокины можно отнести к двум функциональным группам: ростовые факторы и «моноцитарно-макрофагальные» цитокины.

Ключевые слова: рассеянный склероз, цитокины, ростовые факторы.

Melamud MM, Ermakov EA, Boiko AS, Kamaeva DA, Ivanova SA, Nevinsky GA, Buneva VN. Dysregulation of the cytokine network in patients with multiple sclerosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (1): 125–127.

Objective: to evaluate changes in the concentration of 41 cytokines in patients with multiple sclerosis (MS) in comparison with healthy donors (HD). **Material and methods.** For the study, 55 blood serum samples from MS patients and 36 from healthy donors were used. The concentration of 41 cytokines was determined using a Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYT MAG-60K-PX41) manufactured by Merck Millipore (Darmstadt, Germany). Statistical analysis of the obtained results (Mann — Whitney *U*-test, Bonferroni correction for multiple hypothesis testing) was carried out in Origin 2021. **Results.** Of the 41 cytokines studied, the concentration of 12 was significantly lower than in healthy donors: GRO ($p=0.003$); MDC, Eotaxin ($p=0.002$); EGF, PDGF-AA, TGF- α , PDGF-AB/BB, VEGF, IL-8, MIP-1b, MCP-1, sCD40L ($p<0.001$), other cytokines did not change significantly. **Conclusion.** In patients with MS, a decrease in the concentration of twelve cytokines was found compared with HD. Altered cytokines can be classified into two functional groups: growth factors and “monocyte-macrophage” cytokines.

Key words: multiple sclerosis, cytokines, growth factors.

Введение. Рассеянный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого лежат процессы демиелинизации и воспаления. До сих пор ведутся споры, первичен ли иммунный ответ при РС или вторичен, однако участие иммунной системы в развитии и прогрессировании заболевания неоспоримо. В формировании иммунного ответа как против внешних агентов, так и собственных антигенов участвуют не только клетки иммунной системы, но и небольшие белки, цитокины, являющиеся клеточными мессенджерами.

Изменения в концентрациях цитокинов и их роль в патогенезе РС в настоящее время активно изучаются. Но часто исследуются либо цитокины, ассоциируемые с конкретными клетками, участвующими в патогенезе РС [1], либо рассматривается широкий спектр цитокинов, но при этом абсолютное их количество в исследовании достаточно скудно [2]. В представленной работе нами проанализирована широкая панель, состоящая из 41 цитокина. Большая выборка позволяет охватить и изучить все классические семейства цитокинов: интерфероны, хемокины, интерлейкины, суперсемейство TNF- α и ростовые факторы [3]. Данный подход при изучении цитокинов позволит более широко взглянуть на картину иммунологических нарушений при РС.

Цель — оценить изменения концентрации 41 цитокина у больных рассеянным склерозом в сравнении со здоровыми донорами.

Материал и методы. Исследование одобрено этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского от-

деления РАН (протокол №8 от 07.02.2020). Информированное согласие на участие в исследовании получено от каждого участника.

В исследовании использовалась сыворотка крови больных РС ($n=55$) и ЗД ($n=36$). Из 55 пациентов с РС у 36 была рецидивирующе-ремиттирующая форма заболевания, у 19 — первично прогрессирующая. Материал предоставлен кафедрой неврологии НГМУ, Новосибирск. Официальный диагноз РС поставлен пациентам в различных лечебных учреждениях Новосибирска на основании современных клинических рекомендаций. Все пациенты принимали иммуносупрессивную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Критериями исключения для группы ЗД были следующие: острые или хронические аутоиммунные, инфекционные заболевания, а также онкология. Медианный возраст пациентов с РС — 52 года, ЗД — 51 год. Концентрация цитокинов оценивалась мультиплексным анализатором Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYT MAG-60K-PX41) производства Merck Millipore (Darmstadt, Germany) на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра. Оценивались цитокины: EGF, FGF-2, Eotaxin, TGF- α , G-CSF, Flt-3L, GM-CSF, Fractalkine, IFN α 2, IFN γ , GRO, IL-10, MCP-3, IL-12P40, MDC, IL-12P70, PDGF-AA, IL-13, PDGF-AB/BB, IL-15, sCD40L, IL-17A, IL-1RA, IL-1a, IL-9, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, RANTES, TNF- α , TNF- β , VEGF.

Статистическая обработка результатов (*U*-критерий Манна — Уитни, поправка Бонферрони на множе-

Ответственный автор — Меламуд Марк Маркович
Тел.: +7 (953) 8611143
E-mail: marken94@mail.ru

Концентрации достоверно различающихся цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых доноров, Me [Q1; Q3]

Название цитокина	Концентрация, пг/мл		P-значение различий между двумя группами	
	у больных РС	у здоровых доноров		
EGF	7,7 [4,95; 11,64]	132,6 [93,6; 253,9]	<0,001	
PDGF-AA	523,8 [225,1; 930,5]	2413 [1727; 2732]		
TGF-α	0,5 [0,31; 0,83]	2,2 [1,19; 3,16]		
PDGF-AA/BB	4074 [2202; 7573]	10138 [7862; 12663]		
VEGF	68,2 [30; 127,8]	17,9 [8,28; 53,96]		
IL-8	3,7 [2,48; 5,58]	7,4 [5,74; 14,78]		
MIP-1b	15,1 [10,58; 22,63]	28,4 [19,11; 38,07]		
MCP-1	225,4 [156,7; 330,3]	348,4 [264,1; 502,0]		
MDC	391,9 [273,8; 481,9]	510,2 [399,0; 645,6]		0,002
GRO	551,4 [262,9; 1307]	933,1 [717,5; 1470]		0,003
sCD40L	45,1 [25,5; 108,1]	2201 [1378; 3139]	<0,001	
Eotaxin	107,6 [80,3; 162,3]	148,7 [119,5; 198,2]	0,002	

ственную проверку гипотез) проводилась в программе Origin 2021. Статистически значимыми считались различия, имеющие *P*-значение $\leq 0,05$ и прошедшие проверку поправкой Бонферрони на множественную проверку гипотез. Результаты измерений концентрации цитокинов представлены как медиана (*Me*), нижний и верхний квартили [Q1; Q3].

Результаты. Из 41 исследованного цитокина статистически значимо у больных РС изменились 12: EGF, PDGF-AA, TGF-α, PDGF-AB/BB, VEGF, IL-8, MIP-1b, MCP-1, MDC, GRO, sCD40L, Eotaxin. Все они оказались достоверно ниже, чем у ЗД. Концентрации изменившихся цитокинов и *P*-значения различий между группами представлены в таблице.

Обсуждение. Полученные результаты указывают на дисрегуляцию сети цитокинов у пациентов с РС. Отклонения в концентрациях цитокинов при РС описываются во множестве исследований [1, 2, 4], полученные нами данные в целом согласуются с литературными. Однако в отличие от опубликованных ранее исследований в настоящей работе показано исключительно снижение концентрации цитокинов. В изданных ранее исследованиях отмечается как повышение, так и снижение концентрации некоторых цитокинов у больных РС [2, 4]. Например, у пациентов наблюдается снижение IL-6 и TNF-α после лечения [2]. Поэтому полученные нами данные можно объяснить влиянием проводимой иммуносупрессивной терапии. Выявленное нами снижение концентрации ряда цитокинов может быть также связано с низкой выраженностью воспалительного процесса при РС по сравнению с классическими аутоиммунными заболеваниями. Обнаруженные закономерности необходимо подтвердить на больших выборках пациентов.

Интересно, что все цитокины, концентрация которых снизилась у больных РС, можно условно разделить на две функциональные группы: ростовые факторы (EGF, PDGF-AA, TGF-α, PDGF-AA/BB; VEGF) и хемокины «моноцитарно-макрофагального» ряда

(IL-8, MIP-1b, MCP-1, MDC, GRO). Помимо этого, обнаружено снижение уровня двух цитокинов, которые нельзя отнести ни к одной из вышеописанных групп (sCD40L и Eotaxin). Известно, что их главными клетками-продуцентами являются тромбоциты (в случае sCD40L) или клетки эндотелия и активированные моноциты (в случае Eotaxin). Поэтому можно предположить, что снижение sCD40L и Eotaxin вторично и связано с влиянием снижения уровня цитокинов из первых двух групп. Полученные данные могут указывать на нарушение регуляции моноцитарно-макрофагальных клеток и могут быть использованы для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий при РС.

Заключение. Результаты данной работы указывают на дисрегуляцию цитокиновой сети при РС. Изменения цитокинового профиля у больных РС обнаружены в основном в двух функциональных группах цитокинов: ростовые факторы и «моноцитарно-макрофагальные» цитокины. В перспективе результаты данной работы могут лечь в основу тест-системы для диагностики РС на основе цитокинового профиля.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 20-15-00162.

References (Литература)

1. Wagner C, Roqué P, Goverman J. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis. *J Exp Med* 2020; 217 (1): e20190460.
2. Bai Z, Chen D, Wang L, et al. Cerebrospinal fluid and blood cytokines as biomarkers for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of 226 studies with 13,526 multiple sclerosis patients. *Front Neurosci* 2019; (13): 1026.
3. Bixler S, Goff A. The Role of Cytokines and Chemokines in Filovirus Infection. *Viruses* 2015; 7 (10): 5489–5507.
4. Kallaur A, Oliveira S, Colado A, et al. Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Mol Med Rep* 2013; 7 (3): 1010–20.