

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

EDITORIAL ARTICLE BASED ON THE RESULTS OF THE STUDY

УДК 616.981.21/.958.7:612.017.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ МОЖЕТ СПОСОБСТВОВАТЬ РАЗВИТИЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЗА СЧЕТ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА

В. В. Рассохин, Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, А. А. Книжникова,
А. О. Норка, Н. Б. Халезова, Н. А. Беляков*

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить роль провоспалительных цитокинов и некоторых клеток иммунной системы в развитии неврологических и когнитивных нарушений у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты (n=81) с диагнозом «постковидный синдром», наличие которого определялось присутствием комплекса клинических симптомов более 12 недель, которые развились после перенесенного COVID-19. В рамках изучения состояния и функциональной активности иммунной системы было проанализировано содержание основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови (Т-лимфоциты хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, NKT-клетки) методом проточной цитометрии, а также определена концентрация в пг/мл цитокинов и хемокинов (GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1 β , TNF- α) в плазме крови методом мультиплексного анализа по технологии xMAP. Дана характеристика содержания провоспалительных цитокинов и некоторых клеток иммунной системы у респондентов в постковидном периоде. Проведен сравнительный анализ данных с лицами без анамнеза COVID-19, а также между пациентами с разным количеством случаев SARS-CoV-2.

Для статистической обработки визуализации данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism 8 (Dotmatics, США). Для описания полученных результатов использовались стандартные методы непараметрической статистики. Для сравнения парных количественных значений использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. В рамках работы отмечены характерные особенности постковидного синдрома, которые затрагивают как нервную, так и иммунную систему. При анализе клеточного состава крови была выявлена абсолютная и относительная лимфопения за счет снижения NK-клеток. Отмечено повышенное содержание абсолютного количества NKT-клеток у пациентов с неврологическими и когнитивными нарушениями в постковидном периоде, которые перенесли COVID-19 два и более раза, по сравнению с пациентами, перенесшими заболевание единожды. При анализе цитокинового профиля были отмечены повышенные концентрации провоспалительных интерлейкинов: IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 и хемокина моноцитарного хемотаксического фактора 1 (CCL2/MCP-1) в плазме крови, характерные для постковидного синдрома.

Заключение. Полученные в рамках нашей работы данные дополнительно подтверждают, что иммунная дисрегуляция может способствовать развитию неврологической симптоматики в постковидном синдроме.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, цитокины, нейровоспаление, иммунная дисрегуляция

*Контакт: *Арсентьева Наталья Александровна, arsentieva_n.a@bk.ru*

IMMUNE DYSREGULATION IN LONG COVID MAY CONTRIBUTE TO THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS THROUGH THE EFFECTS OF CYTOKINES

V. V. Rassokhin, N. A. Arsentieva*, Z. R. Korobova, N. E. Lyubimova, O. K. Batsunov, E. V. Boeva, A. A. Knizhnikova, A. O. Norka, N. B. Khalezova, N. A. Belyakov

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Aim of the study: to investigate the role of proinflammatory markers and some immune cells in neural and cognitive disorders in long COVID patients.

Materials and methods. The study included 81 patients diagnosed with long COVID, the presence of which was determined by the persistence of a complex of multidirectional symptoms for more than 12 weeks that developed during or after COVID-19. Flow cytometry was used to assess lymphocyte subsets. The main lymphocyte subpopulations were analyzed: T cells, cytotoxic T cells, B cells, NK and NKT cells in blood plasma via multiplex xMAP analysis. Also concentrations of GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1b, TNF α were measured. The content of proinflammatory cytokines and some immune system cells was characterized in respondents with long COVID. A comparative analysis of data was conducted with individuals without a history of COVID-19, as well as between patients with different numbers of SARS-CoV-2 cases.

Results and discussion. The study identified characteristic features of long COVID that affect both the nervous and immune systems.

Analysis of the blood cells revealed absolute and relative lymphopenia due to a decrease in NK cells. We also noticed an increased number of NKT cells in patients who suffered multiple COVID-19, when compared to those who only were infected with SARS-CoV-2 once. Cytokine analysis revealed increase in concentrations of IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 and CCL2/MCP-1 in blood plasma of long COVID patients.

Conclusion. The data provides additional support to the theory of immune dysregulation in neurological symptoms of long COVID.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, cytokines, neuroinflammation, immune dysregulation

*Contact: Arsentieva Natalia, arsentieva_n.a@bk.ru

© Рассохин В.В. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Боева Е.В., Книжникова А.А., Норка А.О., Халезова Н.Б., Беляков Н.А. Иммунная дисрегуляция в постковидном периоде может способствовать развитию неврологических нарушений за счет действия цитокинового звена // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Rassokhin V.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Boeva E.V., Knizhnikova A.A., Norka A.O., Khalezova N.B., Belyakov N.A. Immune dysregulation in long covid may contribute to the development of neurological disorders through the effects of cytokines // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>.

Введение. На сегодняшний день существует большое количество определений и систематизаций, которые относятся к разнообразным сохраняющимся проблемам и нарушениям в состоянии здоровья у людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Мы в своих исследованиях и публикациях придерживаемся термина «постковидный синдром», поскольку, по нашему мнению, он более-менее точно отражает момент

возникновения, длительность протекания и полиморфизм клинических проявлений последствий и нарушений после перенесенного инфекционного заболевания [1]. Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала постковидный синдром как совокупность возникающих и длительно продолжающихся более 200 неспецифических клинических симптомов, наблюдающихся у 10–20% лиц после перенесенного или в ассоциации

с перенесенным COVID-19¹. К основным проявлениям постковидного синдрома большинство пациентов, а также лечащих врачей относят чувство усталости, одышку, когнитивные нарушения.

Важно отметить, что нервная система, по всей видимости, наиболее уязвима к поражению после заражения COVID-19, поскольку SARS-CoV-2 способен по своим биологическим свойствам проникать в центральную нервную систему (ЦНС) [1, 2]. Одним из ключевых механизмов патогенеза поражения ЦНС многие авторы называют аутоиммунный, в процессе реализации которого в организме человека в ответ на инфекцию против SARS-CoV-2 происходит формирование антител, обладающих аутоиммунными свойствами и способных к поражению органов и тканей, в том числе приводящих к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [3].

Нарушение проницаемости ГЭБ приводит к инфильтрации головного мозга белками острой фазы воспаления сыворотки, активации эндотелиальных клеток и классического пути комплемента с образованием тромбов. Также наблюдается миграция макрофагов, Т- и В-клеток в головной мозг, скопление CD8-клеток в периваскулярных областях [4]. В последнее время много внимания уделяется изучению Т-лимфоцитов в контексте проникновения через ГЭБ и развития нейровоспаления [5]. При этом цитокины являются значимым фактором в развитии нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций [6]. Отдельные исследования отмечают значимую роль активации системы цитокинов в развитии тревожных и депрессивных расстройств, нарушений функций памяти и внимания. Системное иммунное воспаление также обнаруживается при различных тяжелых психических заболеваниях: шизофрении, эндогенной депрессии, биполярно-аффективном расстройстве, а косвенное влияние цитокинов на систему нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина и серотонина) указывает на комплексность данного иммуноопосредованного воздействия в отношении структур центральной нервной системы, приводящее к полиморфизму психических и неврологических нарушений.

В связи с этим изучение изменений показателей иммунной системы (основных провоспалительных цитокинов, Т- и В-лимфоцитов) является важной задачей, которая позволит полноценно охарактери-

зовать неврологические изменения, развивающиеся в постинфекционном периоде в рамках постковидного синдрома.

Цель: оценить роль провоспалительных цитокинов и некоторых клеток иммунной системы в развитии неврологических и когнитивных нарушений у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. Исследование проводилось на клинических базах ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора и ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России за счет гранта Российского научного фонда № 23–45–10017 в рамках российско-белорусского сотрудничества на территории г. Санкт-Петербурга, одобрено к проведению Этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера № 84 от 16 февраля 2023 г. Включение респондентов в проект проводилось по результатам предварительного отбора на основании результатов масштабного анкетирования (n=1200) по вопросам наличия, в том числе неврологических и когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19, а также при условии их согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

В исследование был включен 81 пациент с диагнозом «постковидный синдром», наличие которого определялось персистенцией комплекса психоневрологических и соматических симптомов более 12 недель, которые развились во время или после COVID-19, на основании критериев включения: возраст от 18 до 60 лет, наличие установленного факта перенесенного COVID-19, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие временной связи между перенесенным заболеванием и развитием основных жалоб на состояние соматического и ментального здоровья [7, 8].

Медиана возраста составила 38 [29–48] лет, в группе исследования преобладали женщины — 79% (n=64). При анализе у пациентов анамнеза перенесенного COVID-19 (количество случаев заболевания, их тяжесть, наличие или отсутствие специфической вакцинопрофилактики), было отмечено, что 72% пациентов переносили COVID-19 более одного раза, только 44% (n=36) были вакцинированы против COVID-19 одним из доступных на территории Российской Федерации препаратом, 82% (n=67) перенесли

1 <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>. Дата обращения: 1 ноября 2024 г.

инфекцию легко, а у 17% ($n=14$) течение COVID-19 было средней или тяжелой степени тяжести.

В качестве контрольных образцов использовался биологический материал, полученный от пациентов Медицинского центра Института Пастера, которые не предъявляли жалоб на симптомы, связанные с перенесенным COVID-19, не имели впервые выявленных соматических или неврологических нарушений. В группу контроля исследования вошло 30 человек, при этом медиана возраста составила 39 [35–45] лет, также преобладали женщины — 74% ($n=23$).

Для оценки содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови применяли метод проточной цитометрии. Анализировали основные субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты хелперы ($CD45+CD3++CD4+$), Т цитотоксические лимфоциты ($CD45+CD3+CD8+$), В-лимфоциты ($CD45+CD3-CD19+$), NK-клетки ($CD3-CD16+CD56+$), NKT клетки ($CD3+CD16+CD56+$) с использованием панели моноклональных антител: $CD3-FITC/CD16-PE+CD56-PE/CD45-PerCP-Cy5.5/CD4-PE-Cy7/CD19-APC/CD8-APC-Cy7$ в формате BD 6-color TBNK Multitest (BD Biosciences, США) на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Для каждого из образцов анализировали не менее 10 000 лимфоцитов. Абсолютные значения субпопуляций лимфоцитов были получены с использованием результатов гематологического анализа, проведенного на гематологическом анализаторе Pentra 60 (HORIBA ABX, Франция). Анализ данных проводили с использованием программ FACS Diva (Becton Dickinson, США).

Анализ цитокинового профиля в плазме крови проводился методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Bio-Plex Pro Human Chemokine Assay (Bio-Rad, США) согласно инструкции фирмы-производителя. В рамках анализа определяли концентрации (в пг/мл) следующих цитокинов и хемокинов: GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1b, TNF α . Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США).

Для статистической обработки визуализации данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism 8 (Dotmatics, США). Для описания полученных результатов использовались стандартные методы непараметрической статистики. Полученные количественные данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего

квартиля Ме [Q1; Q3]. Для сравнения парных количественных значений использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для схем и рисунков в статье использовалось бесплатное программное обеспечение BioIcons (<https://bioicons.com/>, дата обращения 14.10.2024).

Исследование проведено с использованием оборудования ЦКП ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера «Цитокины и биомаркеры».

Результаты исследования. При анализе клеточного состава крови нами была выявлена абсолютная и относительная лимфопения, характерная для пациентов с постковидным синдромом (рис. 1).

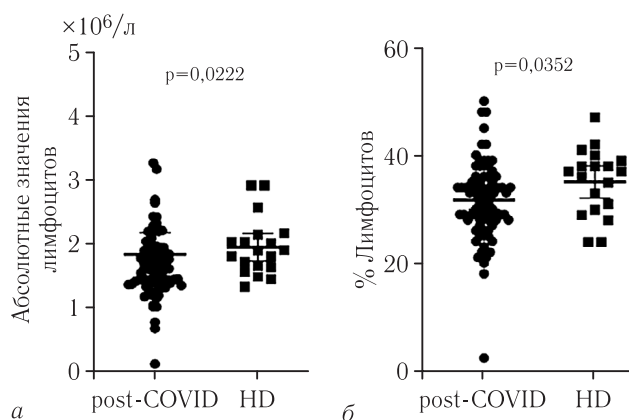


Рис. 1. Определение абсолютного (а, 10^6 кл/л) и относительного (б, %) числа лимфоцитов ($CD45+$) у больных с постковидными нарушениями (post-COVID) и здоровых доноров (HD). Сравнение групп производилось U-тестом Манна–Уитни

Fig. 1. Assessment of total number (а, 10^6 cells/L) and percentage (б, %) of $CD45+$ lymphocytes in patients with long COVID (post-COVID) and healthy donors (HD). Group comparisons were performed with the Mann–Whitney U-test

При анализе данных мы также учитывали анамнестические особенности пациентов с постковидными нарушениями. Так, в зависимости от количества случаев перенесенного COVID-19 нами обнаружены различия в содержании NKT-клеток. Выявлено повышенное содержание абсолютного количества NKT-клеток у пациентов с постковидным синдромом, которые перенесли COVID-19 два и более раза, по сравнению с пациентами, перенесшими COVID-19 один раз (рис. 3).

При анализе цитокинового профиля нами были отмечены повышенные концентрации провоспалительных интерлейкинов: IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 и хемокина моноцитарного хемотаксического фактора 1 (CCL2/MCP-1) в плазме крови, характерные для постковидного синдрома (рис. 4).

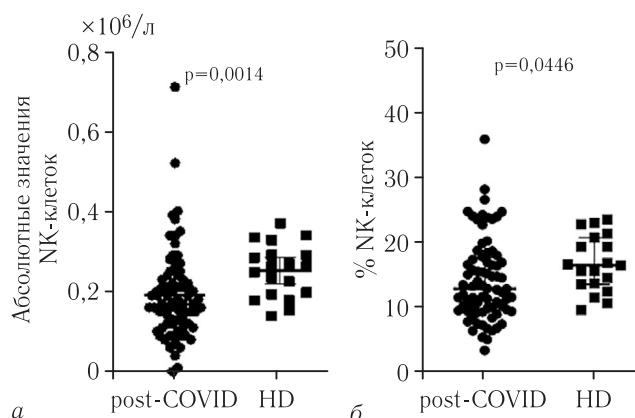


Рис. 2. Определение абсолютного (*a*, 10^6 кл/л) и относительного (*б*, %) количества НК-клеток (CD3–CD16+CD56+) у больных с постковидными нарушениями (post-COVID) и здоровых доноров (HD). Сравнение групп производилось U-тестом Манна–Уитни

Fig. 2. Assessment of total number (*a*, 10^6 cells/L) and percentage (*б*, %) of CD3–CD16+CD56+ lymphocytes in patients with long COVID (post-COVID) and healthy donors (HD). Group comparisons were performed with the Mann–Whitney U-test

Обсуждение результатов исследования. SARS-CoV-2 способен к проникновению в нервную систему и размножению в ней [2, 8]. Однако иммунный ответ, в особенности измененный вирусом, может способствовать усилению имеющихся симптомов или даже возникновению новых.

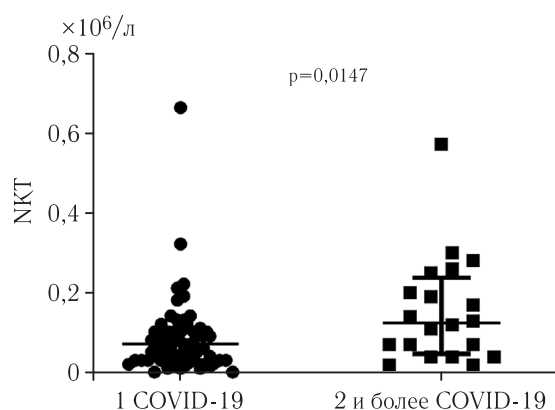


Рис. 3. Абсолютные значения (10^6 кл/л) NKT в периферической крови пациентов с постковидным синдромом в зависимости от количества случаев перенесенного COVID-19

Fig. 3. Total number (10^6 cells/L) of NKT cells in the peripheral blood of patients with long COVID, based on the number of cases of COVID-19

фопения сохранялась у пациентов в течение продолжительного времени после перенесенного COVID-19 (>365 дней), что говорит о масштабности изменений в иммунной системе, вызванных SARS-CoV-2.

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов мы выявили значительно сниженные уровни НК-клеток у лиц с постковидным синдромом. Таким образом, лимфопения у этих пациентов была обусловлена сниженным содержанием НК-клеток.

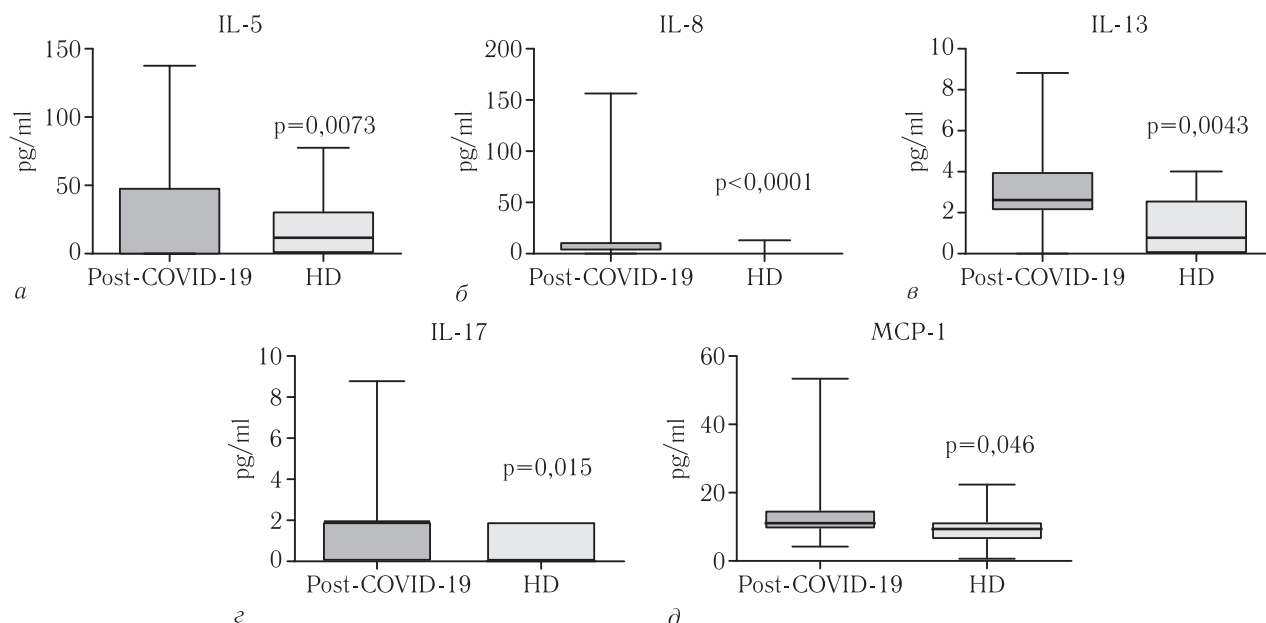


Рис. 4. Концентрации (пг/мл) цитокинов/хемокинов в плазме крови больных постковидным синдромом (post-COVID-19) в сравнении со здоровыми донорами (HD): *a* — концентрации IL-5; *б* — CXCL8/IL-8; *в* — IL-13; *г* — IL-17; *д* — CCL2/MCP-1

COVID-19 и ассоциированные с ним постковидные осложнения часто сопровождаются лимфопенией [9, 10]. В нашем исследовании постковидная лим-

Подобные находки отмечались в литературе и раньше — так, в исследовании М. А. Добрыниной и соавт. уровни НК-клеток после перенесенного

COVID-19 снижались в три раза [11]. При COVID-19 и в период после инфекции отмечаются фенотипические изменения в НК-клетках, которые, по мере прогрессии воспаления, продуцируют маркеры истощения: PD-1, TIM3 [12]. Хотя в рамках нашего исследования экспрессия маркеров истощения не определялась, эти данные только подчеркивают количественные и качественные изменения НК-клеточного при постковидном синдроме.

НКТ клетки — это уникальная субпопуляция лимфоцитов, соединяющая в себе свойства и поверхностные маркеры как обычных Т-лимфоцитов, так и НК-клеток [13]. Обнаруженное в нашем исследовании возрастание числа НКТ клеток по мере увеличения числа перенесенных случаев COVID-19 может говорить о гиперактивации цитотоксического звена иммунитета в ответ на частую стимуляцию вирусными агентами.

Стоит отметить, что содержание цитокинов, характерных для классической воспалительной реакции: IL-1 β , IL-6, TNF α , в плазме крови лиц с постковидным синдромом не отличалось от условно здоровых доноров. При этом уровень СРБ у всех обследованных пациентов не отличался от референсных значений. Таким образом, выраженная реакция воспаления у обследованных лиц с постковидным синдромом отсутствовала.

Однако нами обнаружены повышенные уровни провоспалительных цитокинов. Известно, что IL-5 и IL-13 являются участниками иммунного ответа, опосредованного Th2 (Т-хелперами 2-го типа). В аллергических заболеваниях (например, при атопическом дерматите и бронхиальной астме), эти цитокины активно секретируются в ответ на продукцию гистамина, и стимулируют эозинофилы к созреванию и выходу из костного мозга [14, 15]. Роль этих цитокинов при постковидных осложнениях не изучена, но при COVID-19 их уровни статистически достоверно повышались при более тяжелом течении заболевания, однако лишь на более поздних этапах заболевания, следующих за «цитокиновым штормом» [16]. В целом же иммунный ответ, опосредованный Th2, реже превалирует у пациентов с тяжелым течением заболевания, а пациенты с астмой, несмотря на персистирующее воспаление в бронхиальном дереве, не являются уязвимой группой для COVID-19 [17].

Поскольку постковидные изменения часто сопровождаются неврологической симптоматикой, важно рассмотреть роль специфических маркеров, отмеченных нами при постковидном синдроме,

с позиции их воздействия на нервную систему. В исследовании Lins и Borojević показано, что гены, кодирующие IL-5 и его рецепторы, экспрессируются в астроцитах нервной системы [18]. В недавних исследованиях было показано, что IL-5 является участником патогенеза такого нейровоспалительного заболевания, как боковой амиотрофический склероз [18], при котором возникает дисбаланс между Th1/Th2. Также повышенные уровни этого цитокина в сыворотке крови были отмечены у пациентов с депрессивными расстройствами [19].

Несмотря на синергичность действия с IL-5, IL-13 в этом же исследовании не был отмечен как маркер усиления симптомов депрессивного расстройства. Однако в недавних исследованиях было показано, что IL-13 является синаптическим медиатором и обладает нейропротективными свойствами при черепно-мозговой травме [20]. На мышиных моделях ишемического инсульта было показано, что IL-13 индуцирует противовоспалительный ответ, уменьшая объем очага поражения и клеточную гибель [20]. При этом IL-13 предположительно реализует и нейротоксические эффекты, хотя до сих пор преимущественно говорилось о его участии в переключении фенотипов макрофагов в микроглии с M1 на M2 [21]. Также было показано, что у пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами и попытками суицида в анамнезе уровни IL-13 значительно выше, чем у пациентов без суицидальных наклонностей. В исследовании Leff Gelman и соавт. было показано, что концентрации цитокинов Th2 пула были значительно выше у беременных женщин с тяжелой депрессией, чем у здоровых женщин без жалоб на психическое здоровье [21].

IL-17 в литературе называют «незаметным усилителем» COVID-19 [22] ввиду того, что субпопуляция хелперных лимфоцитов Th17 часто активируется при COVID-19 и способствует усилению «цитокинового шторма». В исследовании Quiroz и соавт. показано, что концентрации IL-17 значительно повышены как в острой фазе заболевания, так и в постковидном синдроме [23]. При этом Th17, основные продуценты и мишени для IL-17, выделяют в качестве участников органоспецифических аутоиммунных реакций, в том числе в центральной нервной системе [24]. В отличие от IL-5 и IL-13, для которых более характерно нейропротективное действие, IL-17 способствует нарушению проницаемости ГЭБ, что может стимулировать развитие нейровоспаления. Присутствие IL-17 в головном мозге и сыворотке крови было

отмечено при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви [25, 26]. Было показано, что уровни сывороточного IL-17A выше у людей с генерализованным тревожным расстройством, чем у здоровых доноров [26].

Хемокины CCL2/MCP-1 и IL-8, также известный как CXCL8, выделяются как так называемые «константные» маркеры иммунного ответа при COVID-19 — их уровни повышены у пациентов в острой фазе вне зависимости от геноварианта вируса [27].

Повышенные концентрации IL-8 часто рассматривают в качестве прогностического маркера более неблагоприятного исхода «цитокинового шторма» при COVID-19 [30]. Исследования показывают, что IL-8 вырабатывается различными типами клеток, такими как нейтрофилы, фибробласты, эпителиальные клетки, гепатоциты, альвеолярные макрофаги и эндотелиальные клетки. IL-8 действует путем связывания со специфическими рецепторами, связанными с G-белком, CXCR1 и CXCR2, что запускает каскад фосфорилирования и способствует хемотаксису, активируя нейтрофилы во время воспаления. Однако неправильная передача сигналов в пути IL-8-CXCR1/2 связана с иммунопатологией, что приводит к активации протромботического фенотипа нейтрофилов, характеризующегося дегрануляцией и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 преобладают незрелые и низкодифференцированные нейтрофилы с повышенной

формируется адекватный каскад молекулярных взаимодействий через факторы транскрипции TCFs/LEF/ATF2, а не NF- κ B, в результате чего происходит интенсивная выработка IL-8 астроцитами. На крысах было показано, что IL-8 усиливает болевой синдром и определяется в спинномозговой жидкости [29]. В обзорной статье Tsai подчеркивается, что IL-8 является участником иммунопатогенеза таких психоневрологических заболеваний, как болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, шизофрения, расстройства аутистического спектра [30]. Помимо этого, IL-8 повышен в сыворотке крови при расстройствах сна. Повышенные концентрации этого хемокина в сыворотке демонстрировали положительную корреляцию с риском развития тревожности [31].

CCL2/MCP-1 — это цитокин, который относится к группе хемокинов и является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов, Т-клеток памяти и дендритных клеток в очаги воспаления. Он вырабатывается моноцитами, макрофагами и дендритными клетками при повреждении тканей или инфекциях. Этот хемокин участвует в патогенезе аутоиммунных процессов [32], также выделяется как один из «константных» при COVID-19 [27]. При этом его уровни в острой фазе значительно повышены у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания. Одно из исследований, посвященных постковидному синдрому, подчеркнуло взаимосвязь концентраций этого хемокина в сыворотке и выраженности ощущения утомляемости [34].

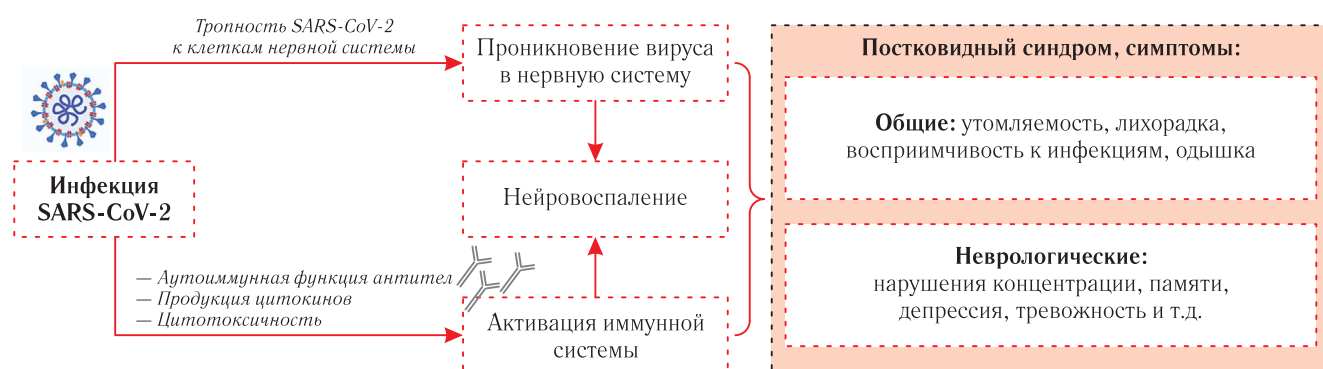


Рис. 5. Модель механизма формирования нейровоспалительных процессов под воздействием SARS-CoV-2 при постковидном синдроме

Fig. 5. The influence of SARS-CoV-2 and immune system factors on the development of the long COVID

склонностью к выбросу цитокинов, что связано с тяжестью заболевания COVID-19. Это может объяснить повышенную восприимчивость к развитию респираторного дистресс-синдрома [28]. При воспалении и высоких уровнях β -катенина в ЦНС

При моделировании нейровоспаления, мышцы, дефицитные по CCL2/MCP-1 или его рецептору, были гораздо больше подвержены развитию дегенеративных нарушений в нервной ткани [36]. Помимо этого, на мышинной модели было

продемонстрировано, что травматизация периферических нервов способствует накоплению в периневральных областях CCL2/MCP-1. Астроциты и активированная микроглия экспрессируют CCL2/MCP-1, который способствует привлечению моноцитов и Т-лимфоцитов.

Экспрессия CCL2/MCP-1 нейронами и его рецептора в микроглии указывает на участие хемокина во взаимодействии между нейронами и микроглией. Данный хемокин неоднократно упоминается в исследованиях, посвященных развитию депрессивных расстройств, в том числе депрессии хронических заболеваний [35].

Заключение. Первопричиной развития неврологических расстройств в постковидном синдроме является нейротропность SARS-CoV-2, и его взаимодействие с клетками нервной системы. В рамках нашей работы отмечены характерные особенности постковидного синдрома, которые затрагивают не только нервную систему, но и иммунную: так, мы

выделили персистирующую лимфопению за счет цитотоксических НК-клеток, определили изменения со стороны цитокинового профиля.

В связи с полученными результатами и данными литературы о полиморфизме поражений тканей при COVID-19 [1], нами предложен гипотетический механизм иммунопатогенеза изменений, связанных с развитием постковидного синдрома, который представлен на рис. 5.

Полученные в рамках нашей работы данные дополнительно подтверждают, что иммунная дисрегуляция может способствовать развитию неврологической симптоматики в постковидном синдроме, особенно за счет действия цитокинового звена иммунитета.

* * *

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда No 23-45-10017, в рамках российско-белорусского сотрудничества. <https://rscf.ru/project/23-45-10017>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2023. 464 с.: ил. [Consequences of the COVID-19 pandemic / edited by N. A. Belyakov and S. F. Bagnenko. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2023. 464 p.: ill. (In Russ.)]
2. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? // *Viruses*. 2019. Vol. 12, No. 1. P. 14. Published 2019 Dec 20. doi: 10.3390/v12010014.
3. Matyushkina D., Shokina V., Tikhonova P. et al. Autoimmune Effect of Antibodies against the SARS-CoV-2 Nucleoprotein // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 6. P. 1141. Published 2022 May 25. doi: 10.3390/v14061141.
4. Lee M.H., Perl D.P., Steiner J. et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 // *Brain*. 2022. Vol. 145, No. 7. P. 2555–2568. doi: 10.1093/brain/awac151.
5. DeMaio A., Mehrotra S., Sambamurti K., Husain S. The role of the adaptive immune system and T cell dysfunction in neurodegenerative diseases // *J. Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 251. Published 2022 Oct 8. doi: 10.1186/s12974-022-02605-9.
6. Chen J., Liu X., Zhong Y. Interleukin-17A: The key cytokine in neurodegenerative diseases // *Front Aging. Neurosci.* 2020. Vol. 12. P. 566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922.
7. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Тотолян Н.А. и др. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 53–62. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Totolyan N.A. et al. Delayed mental, neurological and somatic disorders associated with COVID-19. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, No. 4, pp. 53–62 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-53-62>.
8. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Эволюция пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. Evolution of the COVID-19 pandemic / ed. by N. A. Belyakov and S. F. Bagnenko. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021. 410 p. (In Russ.)].
9. Varghese J., Sandmann S., Ochs K. et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19 // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. P. 12775. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91270-8>,
10. Shouman S., El-Kholy N., Hussien A.E. et al. SARS-CoV-2-associated lymphopenia: possible mechanisms and the role of CD147 // *Cell Commun Signal*. 2024. Vol. 22. P. 349. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01718-3>.
11. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших COVID-19 // *Российский иммунологический журнал*. 2022. Т. 25, № 2. С. 161–166. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V.,

- Luo S. Impairment of natural killer populations in the patients recovered from COVID-19. *Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, No. 2, pp. 161–166 (In Russ.)). doi: 10.46235/1028-7221-1132-ION.
12. Lee M.J., Blish C.A. Defining the role of natural killer cells in COVID-19 // *Nat. Immunol.* 2023. Vol. 24, No. 10. P. 1628–1638. doi: 10.1038/s41590-023-01560-8.
13. Wu L., Van Kaer L. Natural killer T cells in health and disease // *Front. Biosci (Schol Ed)*. 2011. Vol. 3, No. 1. P. 236–251. Published 2011 Jan 1. doi: 10.2741/s148.
14. Nikolouli E., Mommert S., Dawodu D.M. et al. The stimulation of TH2 cells results in increased IL-5 and IL-13 production via the H₄ receptor // *Allergy*. 2024. Vol. 79, No. 8. P. 2186–2196. doi: 10.1111/all.16182.
15. Greenfeder S., Umland S.P., Cuss F.M. et al. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease // *Respir Res*. 2001. Vol. 2, No. 2. P. 71–79. doi: 10.1186/rr41.
16. Ju X., Son K., Jamil R. et al. Eosinophil-independent IL-5 levels are increased in critically ill COVID-19 patients who survive // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2023. Vol. 19, No. 1. P. 58. Published 2023. Jul 4. doi: 10.1186/s13223-023-00810-6.
17. Pala D., Pistis M. Anti-IL5 Drugs in COVID-19 Patients: Role of Eosinophils in SARS-CoV-2-Induced Immunopathology // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 622554. Published 2021 Mar 9. doi: 10.3389/fphar.2021.622554.
18. Lins C., Borojevic R. Interleukin-5 receptor alpha chain expression and splicing during brain development in mice // *Growth Factors*. 2001. Vol. 19, No. P. 145–152. doi: 10.3109/08977190109001082.
19. Elomaa A.P., Niskanen L., Herzig K.H. et al. Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder // *BMC Psychiatry*. 2012. Vol. 12. P. 2. Published 2012 Jan 9. doi: 10.1186/1471-244X-12-2.
20. Li S., Olde Heuvel F., Rehman R. et al. Interleukin-13 and its receptor are synaptic proteins involved in plasticity and neuroprotection // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14, No. 1. P. 200. Published 2023 Jan 13. doi: 10.1038/s41467-023-35806-8.
21. Mori S., Maher P., Conti B. Neuroimmunology of the Interleukins 13 and 4 // *Brain Sci.* 2016. Vol. 6, No. 2. P. 18. Published 2016. Jun 13. doi: 10.3390/brainsci6020018.
22. Maione F., Casillo G.M., Raucci F. et al. Interleukin-17A (IL-17A): A silent amplifier of COVID-19 // *Biomed Pharmacother.* 2021. Vol. 142. P. 111980. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111980.
23. Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S. et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 922422. Published 2022 Jun 30. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.
24. Sie C., Korn T., Mitsdoerffer M. Th17 cells in central nervous system autoimmunity // *Exp. Neurol.* 2014. Vol. 262, Pt A. P. 18–27. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.03.009.
25. Yang L., Guo C., Zhu J. et al. Increased Levels of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cellular Responses in Parkinson's Disease Patients: Search for a Disease Indicator // *Med. Sci. Monit.* 2017. Vol. 23. P. 2972–2978. Published 2017. Jun 18. doi: 10.12659/msm.904240.
26. Mamun-or-Rashid, Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14. P. 15097. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66131-9>.
27. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E. et al. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No. 16. P. 9058. Published 2022 Aug 13. doi: 10.3390/ijms23169058.
28. Cesta M.C., Zippoli M., Marsiglia C. et al. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome // *Front Pharmacol.* 2022. Vol. 12. P. 808797. Published 2022 Jan 12. doi: 10.3389/fphar.2021.808797.
29. Giron S.E., Bjurstrom M.F., Griffiths Ch.A. et al. Increased Central Nervous System Interleukin-8 in a Majority Postlaminectomy Syndrome Chronic Pain Population // *Pain Medicine*. 2018. Vol. 19, Issue 5. P. 1033–1043.
30. Tsai S.-J. Role of interleukin 8 in depression and other psychiatric disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020. P. 110173.
31. Shan L.L., Wang Y.L., Qiao T.C et al. Association of Serum Interleukin-8 and Serum Amyloid A With Anxiety Symptoms in Patients With Cerebral Small Vessel Disease // *Front Neurol.* 2022. Jul 8. Vol. 13. P. 938655. doi: 10.3389/fneur.2022.938655. PMID: 35923828; PMCID: PMC9341200.
32. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // *Пермский медицинский журнал (сетевое издание «Perm medical journal»)*. 2018. Т. 35, № 3. С. 99–105. [Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine (review of literature). *Perm Medical Journal*, 2018, Vol. 35, No. 3, pp. 99–105 (In Russ.)]. doi: 10.17816/pmj35399-105.
33. Berentschot J.C., Drexhage H.A., Aynekulu Mersha D.G. et al. Immunological profiling in long COVID: overall low grade inflammation and T-lymphocyte senescence and increased monocyte activation correlating with increasing fatigue severity // *Front Immunol.* 2023. Oct 10. Vol. 14. P. 1254899. doi: 10.3389/fimmu.2023.1254899. PMID: 37881427; PMCID: PMC10597688.
34. Zhang K., Wang H., Xu M. et al. Role of MCP-1 and CCR2 in ethanol-induced neuroinflammation and neurodegeneration in the developing brain // *J. Neuroinflammation*. 2018. Vol. 15, No. 197. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1241-2>.

35. Cao F., Yang M., Cheng Y. et al. Correlation analysis of monocyte chemoattractant protein-1 and clinical characteristics and cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus comorbid major depressive disorder // *Front Aging Neurosci.* 2023. Vol. 15. P. 1081393. Published 2023 May 4. doi: 10.3389/fnagi.2023.1081393.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 15.10.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — В. В. Рассохин, Н. А. Беляков. Вклад в сбор данных — Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, А. А. Книжникова, А. О. Норка, Н. Б. Халезова. Вклад в анализ данных и выводы — Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, А. А. Книжникова. Вклад в подготовку рукописи — В. В. Рассохин, Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, Н. А. Беляков.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: gas-doc@mail.ru; SPIN-код: 419–014; ORCID 0000–0002–1159–0101;

Арсентьева Наталья Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: arsentieva_n.a@bk.ru; ORCID 0000–0003–2490–308X;

Коробова Зоя Романовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: zoia-korobova@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0535–5014;

Любимова Наталья Евгеньевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; email: natelu@mail.ru;

Бацунов Олег Константинович — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: batsunov@gmail.com;

Боева Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; ассистент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kathrine.boeva@gmail.com; ORCID 0000–0003–0452–747;

Книжникова Анастасия Александровна — медицинский психолог отделения хронической вирусной инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; аспирант кафедры общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: nasya.sur@yandex.ru; SPIN-код: 5816–0529; ORCID: 0009–0005–0049–8448;

Норка Анна Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-невролог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: norka-anna@mail.ru; SPIN-код: 5450–4331; ORCID 0000–0001–6483–7043, SPIN-код: 5450–4331;

Халезова Надежда Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-психиатр-нарколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: khalezova@gmail.com;

Беляков Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru; SPIN-код: 5974–2630.