

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ЧАСТЬ II

NEUROINFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF POST-COVID SYNDROME (LITERATURE REVIEW) PART II

I. Nikiforov
T. Chernobrovkina
G. Kostyuk
L. Burigina
M. Belova
V. Istomina
R. Kardashyan
S. Igumnov

Summary. Neuroinflammation is a universal adaptive response of the nervous tissue to damage of any origin (infectious, mechanical, toxic, hypoxic, etc.). Its function is adaptation to damage, disruption of homeostasis and stimulation of regenerative processes. In conditions when the inflammatory reaction acquires a large scale (cytokine storm) becomes (in response to a stimulus) uncontrollable, it can itself lead to damage of the brain. In the clinical setting, it becomes relevant to control this process using biomarkers of neuroinflammation and to use their multifunctionality and multilevel interaction to enhance anti-inflammatory mechanisms.

Keywords: neuroinflammation, microglia, DAM-phenotype, cytokines, chemokines, astrogliosis, biomarkers of inflammation, proteases, glutamate, adhesion molecules.

Никифоров Игорь Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор,
Академия постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий» Федерального
медико-биологического агентства России»
narkolog.ipk@mail.ru

Чернобровкина Тамара Васильевна

доктор медицинских наук, профессор,
Академия постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий» Федерального
медико-биологического агентства России»
narkolog.ipk@mail.ru

Костюк Георгий Петрович

доктор медицинских наук, профессор, главный врач
ГБУЗ г. Москвы, «Психиатрическая клиническая
больница № 1 им. Н.А. Алексеева»
pkb1@zdrav.mos.ru

Бурыгина Лариса Андреевна

кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ г. Москва
«Психиатрическая клиническая больница № 4
им. П.Б. Ганнушкина»
pkb4@zdrav.mos.ru

Белова Майя Юрьевна

врач-психиатр, заведующий филиалом
«Психиатрический стационар им. В.А. Гиляровского»
ГБУЗ г. Москвы, «Психиатрическая клиническая больница
№ 4 им. П.Б. Ганнушкина»
pkb4-pb3@zdrav.mos.ru

Истомина Виктория Витальевна

врач-психиатр, заведующий общепсихиатрическим
отделением № 19 «Психиатрического стационара
им. В.А. Гиляровского» — филиала Государственного
бюджетного учреждения здравоохранения, г. Москва
«Психиатрическая клиническая больница
№ 4 им. П.Б. Ганнушкина»
pkb4-pb3@zdrav.mos.ru

Кардашян Руслан Антраникович

доктор медицинских наук, профессор, ФНМО
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
rakar_26@mail.ru

Игумнов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
igumnov_sa@rsmu.ru



В первой части настоящего литературного обзора описаны: история дефиниции постковидного синдрома, структура его «неврологического» профиля, пути проникновения SARS-Cov-2 в головной мозг.

Во второй части обзора представлена информация о сложных механизмах нейровоспаления, его участниках, способах их взаимодействия и плазменных маркерах этого процесса.

Нейровоспаление

Нейровоспаление — неотъемлемый компонент самых разных патологических состояний центральной нервной системы, включая острые и нейродегенеративные психические заболевания.

Причинно-следственные взаимосвязи между нейровоспалением и повреждением мозга при заболеваниях ЦНС исследованы пока недостаточно, вместе с тем, нейровоспаление принято считать нейродеструктивным фактором.

Многие предикторы воспаления могут оказывать как прямое токсическое действие, вызывая гибель нейронов, так и способны приводить к повреждению мозга, опосредованному развитием отека, ишемии и ангиоспазма [1].

Функции нейровоспаления:

- удаление фрагментов поврежденных клеток и различных компонентов внеклеточного матрикса;
- саногенетическая (опосредована отеком, отмывание частей клеток и внеклеточного матрикса);
- адаптация к повреждению;
- регенерация ткани;
- изоляция участка повреждения и формирование глиального рубца.

Аннотация. Нейровоспаление — универсальная адаптивная реакция нервной ткани на повреждение любого генеза (инфекционного, механического, токсического, гипоксического и др.). Его функция — адаптация к повреждению, нарушению гомеостаза и стимуляция регенеративных процессов. В условиях, когда воспалительная реакция приобретает большой размах (цитокиновый шторм) становится (в ответ на стимул) неконтролируемой, она может сама приводить к повреждению мозга. В условиях клиники становится актуальной задача контролировать этот процесс с помощью биомаркеров — участников нейровоспаления и использовать их полифункциональность и многоуровневое взаимодействие в целях усиления противовоспалительных механизмов.

Ключевые слова: нейровоспаление, микроглия, DAM-фенотип, цитокины, хемокины, астроглия, биомаркеры воспаления, протеазы, глутамат, молекулы адгезии.

Исдержки нейровоспаления:

- вторичное повреждение мозга (вследствие гиперпродукции медиаторов воспаления) [2];
- торможение ремиелинизации аксонов;
- гибель нейронов в зоне повреждения [3].

Механизмы инициации нейровоспаления:

Ключевая роль в инициации нейровоспаления принадлежит микроглии, другие резиденты и инфильтрируемые клеточные элементы вовлекаются в воспалительный процесс позже. Микроглия — класс клеток ЦНС, образующихся в онтогенезе из моноцитов крови. Клетки микроглии гомологичны макрофагам, что подтверждается антигенным составом их поверхности. Активирующими микроглию стимулами могут быть:

- фрагменты клеток и внеклеточного матрикса;
- медиаторы воспаления из активированного эндотелия;
- оксигемоглобин из поврежденных сосудов;
- пептиды (SP и CCGRP), высвобождаемые из сенсорных клеток. (SP — нейромедиатор и нейромодулятор, связан с воспалительным процессом и болью; CCGRP — пептид — вазодилатор, участвует в передаче болевых ощущений) [2].

Универсальность молекулярных механизмов воспалительного ответа определяется:

- отсутствием зависимости от исходного повреждающего фактора;
- активацией основных клеток нейровоспаления — микроглии в ответ на повреждающий мозг стимул;
- однотипными изменениями в экспрессии генов и активности белков;
- резко возрастающей продукцией провоспалительных цитокинов;
- экспрессией молекул адгезии;
- активацией протеаз;

- усилением продукции ферментов, генерирующих медиаторы воспаления (NO-синтазы, циклооксигеназы и др.);
- активацией TLR (толл подобных рецепторов).

В запуске нейровоспаления участвуют многие подтипы пуриновых и пиримидиновых рецепторов.

Глутамат, выделяемый нейронами при недостатке кислорода, взаимодействует с метаболитными рецепторами II типа и вызывает активацию в микроглии транскрипционного фактора NFκB, который ответственен за экспрессию «противовоспалительных генов».

Снижение оксигенации или уровня глюкозы может непосредственно активировать микроглию.

Таким образом, нейровоспаление оказывается универсальной реакцией ткани мозга не только на механическое повреждение или кровоизлияние, но также на интоксикацию, гипоксию и метаболический стресс. Определение в крови и ликворе биомолекул, участвующих в нейровоспалении, позволяет выявить их диагностическую и прогностическую ценность, а также приблизиться к пониманию физиологии и патофизиологии нейровоспаления [2].

Повреждение нейронов влечет ряд последовательных закономерных изменений:

- нарушение состояния ионов как внутри клеток головного мозга, так и во внеклеточном матриксе;
- трансфузия ионов Na^+ и Ca^{2+} из внеклеточного матрикса в нейроны;
- выход глутамата во внеклеточную среду;
- возбуждение глутаматных NMDA рецепторов;
- усиление притока Ca^{2+} в клетки мозга;
- деполяризация нейронов;
- активация мембранного насоса Ca^{2+} — АТФазы;
- истощение запаса глюкозы и переход обменных процессов на анаэробный путь гликолиза;
- накопление лактата;
- ацидоз;
- отек клеток;
- высвобождение арахидоновой кислоты из мембран нейронов;
- образование свободных радикалов, а также тромбоксанов, лейкотриенов и простагландин;
- ишемия клеток головного мозга [4, 5, 6].

Микроглия

Это совокупность удлинённых звездчатых клеток с плотной цитоплазмой, имеющих мезодермальное происхождение. По строению она напоминает клетки эпидимы. В состоянии активации они увеличиваются в размерах и приобретают подвижность и свойства фа-

гоцитов. Их популяция взаимодействует со всеми клетками головного мозга и поддерживают гомеостаз [7, 8].

Функции микроглии:

- надзор за нейрогенезом путем фагоцитоза погибших клеток;
- воздействие на процессы апоптоза;
- участие в синаптическом прунинге (ликвидация нефункционирующих, лишних синапсов);
- модуляция силы синапсов, ответственных за взаимодействие нейронов;
- секреция нейротрофических факторов (BDNF-регулятор синаптического ремоделирования);
- влияние на формирование когнитивных функций [9, 10, 11].
- способность трансформироваться в активированный DAM-фенотип;
- синтез нейропротективных и нейротоксических факторов [12, 13].

Активации микроглии способствует:

- продукты распада нейронов в виде апоптотических телец;
- липидные комплексы;
- появление в матриксе белковых агрегантов из распавшихся клеток;
- остатки миелина [11, 14].

Основные черты DAM-фенотипа микроглии:

- фагоцитарная активность;
- актуализация сигнального пути, контролируемого TREM2-рецептором [15];
- экспрессия генов, регулирующих фагоцитоз и ответственных за ликвидацию цитоскелета [11];
- запуск и поддержание процесса нейровоспаления;
- утрата контроля над регуляцией провоспалительных цитокинов и хемокинов [16];
- продукция про- и противовоспалительных цитокинов [11];
- экспрессия белка MD-1 (элемент иммунитета);
- повышенная пролиферация и экспрессия хемокинов (CXCL 10 и CCL 2) [17, 18].

Астроглия

Астроциты — совокупность клеток нейроглии звездчатой формы с радиально отходящими тонкими отростками. Их густая сеть заполняет все пространство между телами и отростками нейронов.

Выделяют два типа астроцитов:

- протоплазматические с короткими разветвленными широкими отростками, с локализацией в сером веществе мозга;

- волокнистые (фибриллярные) с длинными тонкими слабо ветвящимися отростками, с преимущественным расположением в белом веществе мозга.

Основные функции астроглии в норме:

- опорная и разграничительная;
- трофическая (поддержание ионного баланса);
- обеспечение роста нервной ткани;
- репаративная;
- помощь в нейрональной миграции;
- защита нервной ткани;
- регуляция диаметра кровеносных сосудов и модуляция кровотока;
- энергетическая;
- осуществление синаптогенеза;
- формирование структуры ГЭБ.

При повреждении мозга астроциты активируют нейропротективную и нейрорегенеративную функции:

- синтез цитокинов и белков теплового шока;
- продукцию апополипротеина Е (для регенерации аксонов и синапсов);
- активацию гена АРОЕ (доставка холестерина к нейронам, поддержание целостности клеточных мембран и синапсов, восстановление клеток после повреждения) [9].
- экспрессию нейротрофического и цилиарного нейротрофического факторов;
- активацию глиоза и формирование глиальных рубцов.

Клетки астроглии способны синтезировать провоспалительные цитокины (ФНО-α), которые запускают каскад гибели нейронов [19, 20, 21].

Таким образом, микроглия и астроглия могут играть как протективную так и деструктивную роли при повреждении ЦНС.

В начальной стадии нейровоспаления эти иммунные резиденты ГМ:

- ограничивают поврежденную ткань от здоровой;
- повышают выживаемость нейронов;
- участвуют в процессах нейрогенеза и синаптогенеза;

В дальнейшем, по мере развития альтерации их активность может приобрести избыточный характер и приводить к:

- формированию глиальных рубцов;
- высокой экспрессии цитокинов и хемокинов;
- запуску процесса апоптоза [9].

Цитокины

Цитокины являются одними из основных регуляторов нейровоспаления. Это секретируемые различными

типами клеток белковые молекулы, состоящие из четырех α-спиральных цепей. Рецепторы цитокинов (сопряжены с тирозин-киназами) экспрессированы на всех типах клеток организма. Они активируют транскрипционные факторы STAT и каскад митоген-активированных протеинкиназ (MARK) и транскрипционного фактора NF-κB. STAT и NF-κB, транслоцируются в ядро, где регулируют активность генов.

Существуют также растворимые формы рецепторов цитокинов (отщепленный внеклеточный домен одной из субъединиц рецептора), которые участвуют в доставке цитокина к клетке-мишени.

Гены цитокинов являются индуцибельными, МРНК — нестабильной, а время полувыведения из крови для большинства цитокинов составляет несколько минут.

Цитокины опосредуют развитие системного воспаления и могут провоцировать развитие полиорганной недостаточности.

Нейровоспаление — изначально адаптивная реакция может становиться повреждающей для мозга в случае срыва ее внутренней регуляции [2].

Роль цитокинов и хемокинов в нейровоспалении

Цитокины — продуцируемые активированными клетками белково-пептидные факторы, обуславливающие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении и иммунном ответе. Они определяют:

- выживаемость клеток;
- стимуляцию или ингибирование их роста;
- дифференцировку;
- функциональную активизацию;
- апоптоз.

Они представляют собой наиболее универсальную регуляторную группу благодаря своей способности проявлять биологическую активность как дистанционно, так и при межклеточном контакте.

Осуществляя связь между иммунной, нервной, эндокринной и кроветворной системами, цитокины обеспечивают согласованность действия, формируют и регулируют комплекс патофизиологических сдвигов как нормальных условиях, так и в ответ на патологические воздействия [22].

Главными цитокинами с провоспалительным действием являются следующие.

ИЛ-1 секретируется преимущественно макрофагами/микроглией астроцитами и оказывает следующее влияние на ЦНС:

- выраженное провоспалительное;
- пирогенное;
- инициация начала воспалительных реакций;
- нейротоксическое;
- высвобождение NOS;
- увеличение выработки активных форм кислорода;
- активация синтеза возбуждающих аминокислот;
- взаимодействие с инфламасомами (миобелковый комплекс, активирующий воспалительный ответ) [23, 24, 25, 26].

ИЛ-6 синтезируется активированными макрофагами/микроглией, фибробластами, астроцитами, глиальными клетками сосудистого эндотелия, кератоцитами и Т-клетками, обладает провоспалительным действием. Его экспрессия запускает ряд механизмов воспаления:

- стимулирует мобилизацию энергии в мышцах и жировой ткани;
- пирогенное действие;
- индуцирует синтез печенью белков острой фазы;
- стимулирует пролиферацию и дифференцировку В и Т-клеток;
- активирует лейкоцитопоз;
- увеличивает доставку субстрата к мышечным клеткам;
- включает в процесс нейровоспаления фактор транскрипции NF- κ B, сигнальные пути Ca²⁺/NFAT и гликоген /p38MAPK;
- активизирует фактор транскрипции STAT 3;
- индуцирует поглощение цитрата гепатоцитами человека (активация синтеза липидов);
- организует миграцию Т-лимфоцитов и моноцитов в зону повреждения.

Интерлейкин-6 ответственен за:

- нейротоксический эффект;
- риск неблагоприятного исхода заболевания.

ИЛ-12 синтезируется микроглией и макрофагами. Его функции:

- провоспалительное действие;
- активация других провоспалительных цитокинов;
- содействие пролиферации цитотоксических лимфоцитов;
- запуск дифференцировки Т-клеток от Th0 к множеству Th1 (которые секретируют провоспалительные цитокины ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12, усиливает выработку ИФН- γ Th1-клетками);
- способствует развитию избыточного воспаления, («цитокинового шторма»).

Фактор некроза опухоли — альфа (ФНО, TNF- α) — многофункциональный провоспалительный цитокин, который синтезируется моноцитами и макрофагами. В процессе нейровоспаления он влияет на:

- метаболизм липидов;
- инсулинорезистентность;
- коагуляцию;
- функционирование эндотелия; продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма;
- активацию лейкоцитов и NF- κ B;
- гиперактивацию NMDA рецепторов;
- формирование хронического воспалительного процесса в ГМ;
- запуск процесса апоптоза нейронов;
- неблагоприятный нейропсихиатрический исход у пациентов [23].

ИЛ-10 — образуется в моноцитах и макрофагах и, в меньшей степени, лимфоцитах. Может оказывать как про-, так и противовоспалительный эффект. Среди его провоспалительных функций — повышение выработки ИФН- γ Т— или NK-клетками в очаге воспаления.

Противовоспалительные функции:

- снижает экспрессию цитокинов Th1;
- увеличивает выживаемость В-клеток, их пролиферацию и продукцию антител;
- блокирует активность NF- κ B;
- регулирует сигнальный путь JAK-SNAT;
- ингибирует секрецию ФНО-альфа, ИЛ-1 β , ИЛ-12, интерферона-гамма [9].

Хемокины

Хемокины представляют собой группу белков, стимулирующих передвижение лейкоцитов. Их синтезируют лейкоциты, тромбоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Они подразделяются на четыре класса в зависимости от положения ключевых остатков цистеина: C, CC, CXC и CX3C. Хемокины включают CCL2/MCP-1, CXCL12/SDF-1 α , CX3CL1/фракталин, CXCL10/IP10, CCL3/MIP-1 α и CCL5/RANTES.

Хемокины оказывают своё действие как через специфические, так и через общие рецепторы, связанные с G-белком, экспрессируемые на клетках микроглии, астроцитах и нейронах.

Функции хемокинов:

- стимуляция миграции иммунных клеток;
- контроль за клетками иммунной системы;
- стимуляция ангиогенеза;
- регуляция процесса регенерации тканей.

CXCL8/CCL2/ИЛ-8 (моноцитарный хемоаттрактантный белок) секретируется нейтрофилами, нейробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами, альвеолярными макрофагами, эндотелиальными клетками. Он осуществляет следующие функции:

- поддержка хемотаксиса (привлечение нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов в зону воспаления);
- активация нейтрофилов;
- активация протромботического фенотипа нейтрофилов (дегрануляция, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек);
- усиление болевого синдрома;
- активация ангиогенеза.

Этот хемокин является участником иммунопатогенеза болезни Альцгеймера, биполярного расстройства, шизофрении, расстройств аутистического спектра, тревожных расстройств и расстройств сна [23].

CCL5/ (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted — RANTES), цитокинрегулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами. Это С-С β-хемокин, выполняющий функции селективного хемоаттрактанта, вызывающего миграцию лейкоцитов в зону воспаления (лимфоцитов, эозинофилов, Т-клеток, NK-клеток, базофилов), а также тучных клеток. При повреждении ЦНС CCL5 стимулирует Т-клетки, приводя к высвобождению ими провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИФН-γ и апоптозу [9, 27, 28].

Диагностика нейровоспаления с помощью биомаркеров

Диагностика нейровоспаления возможна при помощи:

1. Методов нейровизуализации:
 - компьютерная томография ГМ;
 - магнитно-резонансная томография ГМ;
 - позитронно-эмиссионная томография (оценка гликолиза, обнаружение бета-амилоида, тау-белка).
2. Метода исследования биомаркеров (позволяет отслеживать динамику состояния пациента и прогнозировать исход). В сыворотке крови пациентов регистрируются следующие показатели:
 - белок S-100;
 - GFAP (белок цитоскелета клеток астроглии);
 - NSE (нейрон-специфическая енолаза);
 - белок C-tau;
 - альфа-II-спектрин;
 - уровень каспазы -3
 - эндотелин -1;
 - VEGF (фактор роста эндотелия);
 - MBP (основной белок миелина);
 - PNF-H (структурный белок аксонов);
 - MMP-матриксные металлопротеазы;
 - глутамат;
 - SICAM-1 (молекулы адгезии);
 - глюкокортикоиды;
 - уровень активности NOS (синтазы оксида азота) [2, 9, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Маркеры нейронального происхождения

NSE — одна из структурных разновидностей формата енолазы, который необходим для гликолиза. Она присутствует во всех клетках организма. Изоформы этого фермента тканеспецифичны. NSE кроме цитоплазмы нейронов встречается в клетках нейроэндокринного происхождения. NSE существует в виде димеров, в состав которых могут входить субъединицы α, β и γ. Для головного мозга специфичной изоформой являются α—γ, γ—γ. Определение уровня NSE в сыворотке крови пациентов позволяет оценить степень выраженности повреждений нейронов и нарушения проницаемости ГЭБ при повреждении мозга [36, 37, 38].

Белок C-tau (C — cleaved: расщеплённый) представляет собой фрагмент расщепленного с помощью ферментов белка MAP-tau (microtubule-associated protein tau). MAP-tau является структурным компонентом цитоскелета аксонов и принимает участие в формировании пучков микротрубочек. У пациентов с повреждением мозга и диффузным аксональным повреждением уровень белка C-tau в сыворотке крови и ЦСЖ возрастает в 40 000 раз, что свидетельствует о повреждении нейронов. Агреганты гиперфосфорилированного tau-белка являются признаками нейродегенеративных процессов [37].

Альфа II-спектрин — белок цитоскелета, расположенный в аксонах и пресинаптических терминалях. Продукты распада спектрина накапливаются в тканях, сыворотке крови, ликворе у пациентов с поражениями ЦНС [36, 37].

Ещё одним маркером повреждения нейронов может служить повышение уровней проапоптотических медиаторов каспазы-3 и каспазы-9 в сыворотке крови или в ликворе пациентов с повреждением мозга [9].

Маркеры глиального происхождения

Белок S-100, особенно изоформа S100β, в ЦНС содержится в астроцитах и шванновских клетках. В составе белков есть большое количество аспарагиновой и глутаминовой кислот из семейства Ca²⁺-связывающих белков.

S-100β участвующий в ряде регуляторных процессов в головном мозге:

- возникновение и передача нервных импульсов;
- фосфорилирование белков;
- рост клеток;
- процесс апоптоза.

При повреждении ЦНС из глиальных клеток S-100β попадает в сыворотку крови, что служит надёжным маркером повреждения нервной ткани. В ходе клинических

исследований с применением компьютерной томографии выявлена положительная связь между объёмом патологических изменений на снимке и уровнем S 100 β в сыворотке крови у пациентов [37].

GFAP — это мономерный белок, главная составляющая цитоскелета клеток астроглии. GFAP высвобождается во внеклеточное пространство при нарушении целостности глиальных клеток и высокоспецифичен для ЦНС. GFAP и убиквитин-С-концевая гидролаза часто исследуются совместно при определении повреждения головного мозга и позволяют с высокой точностью отличить пациентов с внутричерепными поражениями на КТ от пациентов без таковых [9, 37].

Маркеры мезенхимального происхождения

Эндотелин-1, биологически активный полипептид, является наиболее мощным вазоконстриктором и главным медиатором альтерации мозга. Синтезируется цереброваскулярным эндотелием. При повреждении ЦНС происходят изменения в функционировании эндотелия сосудов и уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов повышается [38].

Маркеры смешанного происхождения

VEGF является важным регулятором ангиогенеза, образование которого запускается гипоксией, цитокинами и активацией рецептора аденозина 2B. VEGF экспрессируется астроцитами, нейронами и эндотелием.

Диагностическое значение:

- показатель разрушения ГЭБ;
- индикатор астроглиоза;
- показатель развития ангиогенеза;
- стимулятор роста аксонов, увеличения плотности нейронов и астроцитов в ткани мозга [39].

Все вышеперечисленные биомаркеры относят к аларминам — молекулярным структурам, связанным с повреждением. Алармины являются клеточными компонентами, которые высвобождаются клетками во внеклеточную среду в ответ на стресс или повреждения [40].

Таким образом, представленный спектр биомаркеров дает возможность:

- оценить степень повреждения ткани мозга;
- определить интенсивность нейровоспаления [9];
- сформировать программу лечения;
- оценить эффективность проводимого лечения;
- дать прогноз исхода заболевания.

Основной белок миелина (MBP) участвует в адгезии цитоплазматических поверхностей миелиновых оболочек аксонов, регулирует проведение внеклеточных

сигналов к активному цитоскелету олигодендроцитов. Продукты его деградации в крови и ликворе и антитела к ним могут быть маркерами нейровоспаления [2].

Продукты протеолиза белков, специфических для нервной ткани

Нейроспецифические белки Тау и альфа-II-спектрин — субстраты протеаз каспазы-3 и калпаина.

Продукты протеолиза, C-tau и продукты деградации спектрина (SBDPS) могут определяться в ликворе и служить биомаркерами нейровоспаления.

Калпаин является Ca²⁺-зависимым протеолитическим ферментом, локализованным в телах нейронов и глии, в скелетных мышцах.

Участвует в синаптической пластичности и регуляции клеточного цикла.

Повышение концентрации продуктов протеолитической активности калпаина в ликворе связано с онкотическим некрозом, повышение активности каспазы-3 — с апоптозом.

Нейрофиламенты — структурные белки аксонов и являются биомаркерами повреждения нервной ткани. Фосфорилированная аксональная форма тяжелой цепи нейрофиламентов (pNF-H) определяется в сыворотке крови. Содержание этого белка особенно велико в тех областях мозга, где есть аксоны большого диаметра: в стволе и спинном мозге. Т.о. концентрация pNF-H в крови может отражать реальный характер повреждения мозга.

Фрагменты NMDA-рецептора

Фрагмент протеолитического расщепления NMDA рецептора (подтип NR2A/AB) высвобождается в кровь при ишемических поражениях ЦНС. Антитела к NR2A подтипу NMDA-рецептора в крови могут быть маркерами нейровоспаления.

Протеазы — большой класс ферментов, участвующих в реализации и регуляции всех биологических процессов. Их роль велика при нейровоспалении.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство секретируемых нейтральных протеаз. Они регулируют структуру внеклеточного матрикса, доступность ростовых факторов и функционирование сигнальных систем на поверхности клеток. При воспалении ММП играют важную роль в ремоделировании и восстановлении ткани. Показано участие в нейровоспалении желатиназ А и В (ММП-2 и — 9), стромелизина-1 (ММП-3)

и MMP мембранного типа (MT1-MMP или MMP-14). Вклад этих ферментов в повреждение мозга при остром нейровоспалении значителен. Нейротоксические эффекты MMP связывают с их способностью повышать проницаемость ГЭБ.

В нейровоспалении участвуют эндогенные тканевые ингибиторы матриксных металлопротеаз (ТИМП) [2].

Ca^{2+} — зависимая кальпаиновая система внутриклеточных протеаз принимает активное участие в реакциях нейровоспаления.

Она осуществляет:

- перезапуск процесса деградации цитоскелетных и мембранных белков;
- аксональный транспорт белков типа β -амилоида, фосфорилированного Tau, способствуя их накоплению в тканях головного мозга;
- снижение энергетических запасов нейронов;
- вторичное повреждение и нарушение целостности клеток, что приводит их к гибели путем апоптоза [9].

Другие биомаркеры

Нейромедиатор глутамат играет роль в развитии эксайтотоксичности и последующей гибели нейронов посредством гиперактивации собственных рецепторов.

Его высокая концентрация в сыворотке и ликворе способствует развитию некроза и апоптоза клеток головного мозга и ассоциирована с неблагоприятным исходом заболевания.

Молекулы адгезии — участвуют в изменении проницаемости ГЭБ и инвазии клеток воспаления. Содержание ICAM-1 в ликворе пациентов с нейровоспалением коррелирует со степенью проницаемости ГЭБ, обширностью повреждения нервной ткани.

Эндокринные показатели

Глюкокортикоиды обеспечивают полноценное развитие воспалительного процесса в базовых концентрациях, а в больших — его завершение. Мощными активаторами гипоталамо-гипофизарно-глюкокортикоидной оси являются цитокины IL-1 β и IL-6 [2].

Еще одним механизмом повреждения нейронов является повышение активности синтаз оксида азота (NOS). Выделяют несколько видов NOS: нейрональный (nNOS), индуцируемый (iNOS) и эндотелиальный (eNOS). Из-за повышенной активности NOS происходит избыточное накопление NO. Окись азота в свою очередь вступает в реакцию с O_2 и образует пероксинитрит ONOO-,

который является высокотоксичным для нейрональных белков, липидов и нуклеиновых кислот.

Таким образом, повреждение тканей головного мозга вызывает:

- повреждение клеток;
- нарушение ионного баланса;
- трансмиссию ионов из межклеточного матрикса в клетки;
- неконтролируемый выброс нейротрансмиттеров;
- рост эксайтотоксичности;
- процесс апоптоза нейронов [33, 34, 35].

Маркером митохондриальной и эндотелиальной дисфункции рассматривается также повышение уровня асимметричного диметиларгинина [41].

Таким образом, представленный спектр биомаркеров позволяет косвенно отразить степень повреждения ткани головного мозга. Наиболее информативными являются S-100 β , NSE, GFAP, которые помогают оценить степень повреждения нервной ткани, дать прогноз и определить эффективность проводимого лечения [9].

Нейровоспаление — адаптивно-репаративный механизм, но его нейротоксические эффекты могут быть результатом нарушения регуляции составляющих его процессов. Нормальный физиологический механизм защиты или восстановления нервной ткани, будучи неконтролируемым, приводит к абсолютной или относительной гиперпродукции медиаторов нейровоспаления, и в конечном счете к повреждению и гибели клеток мозга.

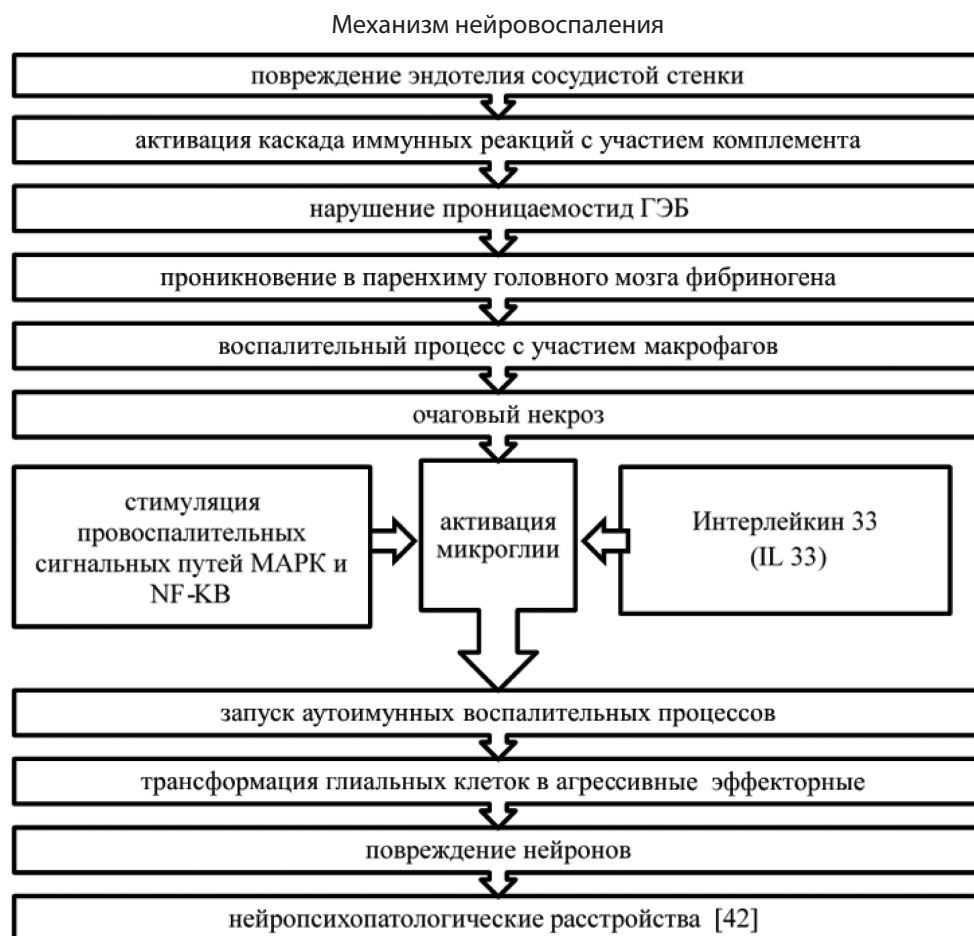
Современный уровень знаний пока не позволяет безопасно вмешиваться в механизмы нейровоспаления. По мнению ряда авторов целесообразно перенести акцент на изучение его адаптивных функций и внутренних регуляторных механизмов [2].

Активизация иммунных механизмов тканей головного мозга разрушительна для него и проявляется в краткосрочный период менингитом, энцефалитом, менингоэнцефалитом, а в период ПКС — аутоиммунными процессами, протекающими с периодами обострений и ремиссий.

Приобретенный иммунный ответ является адаптивным, медленным, системным, патоген-специфическим и индуцирует иммунологическую память.

Клеточно-опосредованный ответ «Th1» включает действие CD4+ T-хелперных клеток, необходимых для уничтожения инфицированных клеток, для продуцирования интерферона II типа (ИФН- γ) и факторов некроза опухоли (ФНО- α).

Схема 1.



Гуморальный ответ «Th2» включает действие CD4+ T-хелперов и B-клеток, продуцирующих антитела [42].

В одном из исследований с помощью иммуногистохимических методов показана последовательность развития патологических процессов в тканях головного мозга при Covid-19 (схема 1).

Заключение

Каждый патологический процесс в нервной системе начинается с ее повреждения различными факторами физической или химической природы. Эти повреждения выражаются в:

- разрушении морфологических и функциональных связей;
- нарушении химических процессов;
- деструктивных и дезинтегративных явлениях, которые становятся условиями и причиной патологического процесса [43].

Нейровоспаление — комплексный процесс, отражающий взаимодействие иммунной и нервной системы, который запускается как вторичный каскад реакций в ответ на повреждение ЦНС. Вторичное повреждение выражается в:

- острой воспалительной реакции;
- нарушении ионного баланса;
- развитии отёка;
- трансмиссии клеточных элементов крови в ткани головного мозга;
- активации микро- и астроглии;
- гиперпродукции цитокинов и хемокинов;
- синтезе сигнальных молекул, регулирующих клеточные реакции;
- апоптозе нейронов.

Современные исследования демонстрируют важность изучения нейровоспаления при повреждении ГМ и его роли в процессах, как повреждения мозговых структур, так и в восстановлении пациента.

В динамическом плане остаются нерешенными вопросы оптимального набора биомаркеров для оценки тяжести воспаления. Не до конца выявлены все участники воспалительного процесса. В последние годы их число увеличивается, но остаются не вполне ясными их роли в реализации каскада реакций. Нет информации о том, как регулируется взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных факторов, в силу каких причин и механизмов одни и те же участники нейро-

воспаления могут выполнять роли разнонаправленного характера. В силу каких причин воспалительные реакции приобретают избыточность, неконтролируемый фенотип, который приводит к смерти не только клетки, но и всего организма.

Насущным вопросом является процесс модуляции нейровоспаления. Апробированные на модели черепно-мозговой травмы лекарственные препараты (про-

гестерон, некростатин-1, циклоспорин, нилвадипин, этанерцепт, анакинра, миноциклин и др.) не показали надежных результатов.

Нужны новые научные исследования на мультидисциплинарной основе (инфекционные болезни, неврология, нейрохирургия, психиатрия, нейропсихология, иммунология, патофизиология и др.) [9, 44].

ЛИТЕРАТУРА

1. Harry G.J., Kraft A.D. Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment. //Expert opinion on drug metabolism & toxicology. — 2008. — Т.4. — №10. — С. 1265–1277. DOI: 10.1517/17425255.4.10.1265.
2. Пискунов А.К. Биомаркеры нейровоспаления //Нейрохимия. — 2010. — Т. 27. — №. 1. — С. 63–73.
3. Laird M.D., Vender J.R., & Dhandapani K.M. Opposing roles for reactive astrocytes following traumatic brain injury. Neuro-Signals. — 2008. —Т. 16. — №. 2–3. — С. 154–164. DOI: 10.1159/000111560
4. Farooqui A.A., Farooqui A.A. Neurochemical aspects of traumatic brain injury //Neurochemical Aspects of Neurotraumatic and Neurodegenerative Diseases. — 2010. — С. 183–218.
5. Kim J.Y. et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells //Experimental neurobiology. — 2016. — Т. 25. — №. 5. — С. 241.
6. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: the good, the bad, and the dysregulated //Experimental neurology. — 2016. — Т. 275. — С. 316–327.
7. Яковлев А.А. и др. Выработка долговременной устойчивости нейронов к экзайтотоксическому повреждению с помощью депривации трофических факторов //Биомедицинская химия. — 2016. — Т. 62. — №. 6. — С. 656–663.
8. Chitturi J. et al. Consolidated biochemical profile of subacute stage traumatic brain injury in early development //Frontiers in neuroscience. — 2019. — Т. 13. — С. 431. DOI: 10.3389/fnins.2019.00431
9. Карчевская А.Е., Паюшина О.В., Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Титов О.Ю. Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2023. — Т. 17. — №1. — С. 55–68. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.7
10. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: the good, the bad, and the dysregulated //Experimental neurology. — 2016. — Т. 275. — С. 316–327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018
11. Гоголева В.С., Друцкая М.С., Атретхань К.С.Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении // Молекулярная биология. — 2019. — Т. 53, № 5. — С. 790–798. — DOI 10.1134/S0026898419050057.
12. Chiu I. M. et al. A neurodegeneration-specific gene-expression signature of acutely isolated microglia from an amyotrophic lateral sclerosis mouse model //Cell report. — 2013. — Т. 4. — №. 2. — С. 385–401.
13. Deczkowska A. et al. Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration //Cell. — 2018. — Т. 173. — №. 5. — С. 1073–1081.
14. Huang Y. et al. Repopulated microglia are solely derived from the proliferation of residual microglia after acute depletion //Nature neuroscience. — 2018. — Т. 21. — №. 4. — С. 530–540.
15. Keren-Shaul H. et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease //Cell. — 2017. — Т. 169. — №. 7. — С. 1276–1290. e17.
16. Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease //Nature Reviews Neuroscience. — 2015. — Т. 16. — № 6. — С. 358–372.
17. Jordão M.J. C. et al. Single-cell profiling identifies myeloid cell subsets with distinct fates during neuroinflammation //Science. — 2019. — Т. 363. — №. 6425. — С. eaat7554.
18. Kierdorf K., Prinz M. Microglia in steady state. //The Journal of clinical investigation, 2017;127(9):3201–3209. DOI: 10.1172/JCI90602
19. Simon D.W. et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury //Nature Reviews Neurology. — 2017. — Т. 13. — №. 3. — С. 171–191. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.13
20. Smith C. et al. The neuroinflammatory response in humans after traumatic brain injury //Neuropathology and applied neurobiology. — 2013. — Т. 39. — №. 6. — С. 654–666. DOI: 10.1111/nan.12008/
21. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Аверьянова Н.С., и др. Полиморфизм гена APOE и маркеры повреждения мозга в исходах тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т 120. — №4. — С. 7280. DOI: 10.17116/jnevro202012004172
22. Zeiler F.A. et al. Cerebrospinal fluid and microdialysis cytokines in severe traumatic brain injury: a scoping systematic review //Frontiers in neurology. — 2017. — Т. 8. — С. 331. DOI: 10.3389/fneur.2017.00331.
23. Woodcock T., Morganti-Kossmann M.C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury //Frontiers in neurology. — 2013. — Т. 4. — С. 18. DOI: 10.3389/fneur.2013.00018.
24. Chiaretti A. et al. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children //European Journal of Paediatric Neurology. — 2008. — Т. 12. — №. 3. — С. 195–204. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.07.016.
25. Kuwar R., Rolfe A., Di L., Xu H., He L., Jiang Y., Zhang S., Sun, D. A novel small molecular NLRP3 inflammasome inhibitor alleviates neuroinflammatory response following traumatic brain injury. // Journal of neuroinflammation, — 2019. — Т. 16. — С. 81. DOI: 10.1186/s12974-019-1471-y/

26. Yue Y. et al. Interleukin-1 in cerebrospinal fluid for evaluating the neurological outcome in traumatic brain injury //Bioscience Reports. — 2019. — Т. 39. — №. 4. — С. BSR20181966. DOI: 10.1042/BSR20181966/
27. Akamatsu Y., Hanafy K.A. Cell death and recovery in traumatic brain injury //Neurotherapeutics. — 2020. — Т. 17. — №. 2. — С. 446–456. DOI: 10.1007/S13311-020-00840-7/
28. Albert V. et al. RANTES levels in peripheral blood, CSF, and contused brain tissue as a marker for outcome in traumatic brain injury (TBI) patients //BMC research notes. — 2017. — Т. 10. — С. 139. DOI: 10.1186/s13104-017-2459-2/
29. Shahim P., Zetterberg H. Neurochemical markers of traumatic brain injury: relevance to acute diagnostics, disease monitoring, and neuropsychiatric outcome prediction //Biological psychiatry. — 2022. — Т. 91. — №. 5. — С. 405–412. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.10.010.
30. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Лукьянов В.И., Карасева О.В., Афанасьева С.А., Реутов В.П., Пинелис В. Г. Биохимические предикторы ранних и отдаленных исходов черепно-мозговой травмы у детей. // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: Материалы Международной конференции NT + M&Eс 2020. Весенняя сессия, Гурзуф, 31 мая — 10 2021 года. — Москва: ООО Институт новых информационных технологий, 2021. — С. 154–160. — DOI 10.47501/978-5-6044060-1-4.24.
31. Kwon B.K. et al. Neurochemical biomarkers in spinal cord injury //Spinal Cord. — 2019. — Т. 57. — №. 10. — С. 819–831.
32. Сорокина Е.Г. и др. Маркеры повреждения мозга в дебюте легкой черепно-мозговой травмы у детей //Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. — 2017. — С. 204–212.
33. Реутов В.П. и др. Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме //Евразийское научное объединение. — 2016. — Т. 1. — №. 5. — С. 39–46.
34. Елифанцева Н.Н. Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А. и др. Прогностическое значение белка S100, нейронспецифической енолазы, эндотелина1 в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы //Медицина неотложных состояний. — 2013. — №. 3 (50). — С. 85–90.
35. Jarrahi A. et al. Revisiting traumatic brain injury: from molecular mechanisms to therapeutic interventions //Biomedicines. — 2020. — Т. 8. — №. 10. — С. 389. DOI: 10.3390/biomedicines8100389/
36. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга //Современные проблемы науки и образования. — 2018. — №. 5. — С. 206.
37. Сосновский Е.А., Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы //Нейрохирургия. — 2014. — №. 2. — С. 83–91. DOI: 10.17650/1683–3295-2014-0-2-83-91.
38. Edalatfar M., Piri S.M., Mehrabinejad M.M. et al. Biofluid Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Systematic Scoping Review. Neurocrit Care 35, 559–572 (2021). DOI: 10.1007/s12028-020-01173-1
39. Shore P.M., Jackson E.K., Wisniewski S.R., Clark R.S., Adelson P.D., Kochanek P.M. Vascular endothelial growth factor is increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in infants and children. Neurosurgery. — 2004. — Т. 54. — №. 2. — С. 605–612. DOI: 10.1227/01.neu.0000108642.88724.db
40. Anfinogenova N.D., Quinn, M. T., Schepetkin, I.A., Atochin D.N. Alarmins and c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Signaling in Neuroinflammation. //Cells. — 2020. — Т. 9. — №. 11. — С. 2350. DOI: 10.3390/cells9112350
41. Ойроткина О.Ш. и др. Влияние SARS-CoV-2 на мультиорганное поражение и реабилитационная тактика в постковидном периоде //Kardiologia i Serdechno-Sosudistaya Khirurgia. — 2022. — Т. 15. — №. 2. — С. 202–214. DOI: 10.17116/kardio202215021202.
42. Сапроненко О.А., Широков Е.А. Постковидные нейрокогнитивные расстройства //Клиническая медицина. — 2023. — Т. 101. — №. 6. — С. 265–274: DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-6-265-274
43. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы и высшей нервной деятельности. Патофизиология. Курс лекций; учебное пособие/ П.Ф. Литвицкий, Н.И. Лосев, В.А. Войнов и др., под ред. П.Ф. Литвицкого. — М., 1995. — 752 с.
44. Никифоров И.А., Костюк Г.П., Игумнов С.А., Бурыгина Л.А., Белова М.Ю., Истомина В.В., Аронов П.В. «Психические расстройства, вызванные эпидемией Covid-19» Учебное пособие. — М.: Постер-М, 2024. — 49 с.

© Никифоров Игорь Анатольевич (narkolog.ipk@mail.ru); Чернобровкина Тамара Васильевна (narkolog.ipk@mail.ru);

Костюк Георгий Петрович (pkb1@zdrav.mos.ru); Бурыгина Лариса Андреевна (pkb4@zdrav.mos.ru);

Белова Майя Юрьевна (pkb4-pb3@zdrav.mos.ru); Истомина Виктория Витальевна (pkb4-pb3@zdrav.mos.ru);

Кардашян Руслан Антраникович (rakar_26@mail.ru); Игумнов Сергей Александрович (igumnov_sa@rsmu.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»