

# ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ II

## DEVELOPMENTAL FACTORS AND BIOMARKERS OF NEUROINFLAMMATION IN POSTCOVID SYNDROME (LITERATURE REVIEW). PART II

**Nikiforov I.**  
**Chernobrovkina T.**  
**Kostyuk G.**  
**Kondratyuk M.**  
**Burygina L.**  
**Belova M.**  
**Kardashian R.**  
**Igumnov S.**  
**Istomina V.**  
**Kochina A.**

*Summary.* Neuroinflammation is a complex pathophysiological process underlying a wide range of neurological and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, the effects of ischemic stroke, and kidney syndrome. This article examines the current understanding of the molecular and cellular mechanisms that initiate and support neuroinflammation. Special attention is paid to the role of glionic resident cells (microglia and astrocytes) as central regulators of the immune response and the central nervous system. Key signaling pathways, proinflammatory cytokines, and chemokines mediating communication between immune and neuronal cells are described. The dual role of neuroinflammation is analyzed: protection at the early stages of damage and destructive during chronic activation. Understanding these mechanisms is clinically important for developing new therapeutic strategies.

*Keywords:* neuroinflammation, microglia, astroglia, microbiota, blood-brain barrier, mast cells, cytokines, chemokines.

**Никифоров Игорь Анатольевич**

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

**Чернобровкина Тамара Васильевна**

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

**Костюк Георгий Петрович**

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

**Кондратюк Марина Геннадьевна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
ФГБУ Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий Федерального медико-  
биологического агентства России, г. Москва  
narkolog.ipk@mail.ru

**Бурьгина Лариса Андреевна**

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

**Белова Майя Юрьевна**

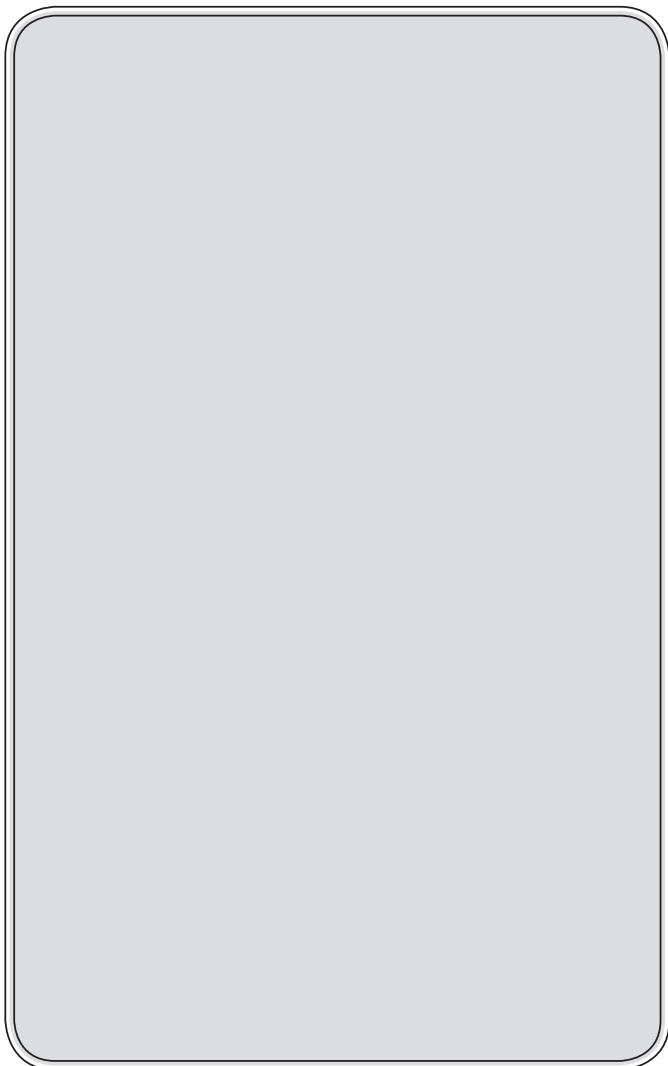
врач-психиатр, заведующий филиалом,  
Психиатрический стационар  
им. В.А. Гиляровского ГБУЗ г. Москва;  
Психиатрическая клиническая больница № 4  
им. П.Б. Ганнушкина, г. Москва  
pkb4-pb3@zdrav.mos.ru

**Кардашян Руслан Антраникович**

доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы, г. Москва  
rakar\_26@mail.ru

**Игумнов Сергей Александрович**

доктор медицинских наук, профессор Российского  
национального исследовательского медицинского  
университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва  
igumnov\_sa@rsmu.ru



### Молекулярные и клеточные механизмы нейровоспаления

По мнению многих авторов основные механизмы нейровоспаления выглядят следующим образом:

1. прямое цитопатическое действие вируса [1].
2. повышение уровня тканевого ангиотензина 2 (вызывает нейрональную и эндокринную дисфункцию) [2,3].

Истощение АПФ2, вызванное SARS-Cov-2 нарушает работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) мозга, трансформируя баланс рецептора ангиотензина (1–7) MAS в сторону нейровоспаления.

Дисрегуляция данного пути уменьшает уровень антиоксидантных и противовоспалительных медиаторов в мозге [4], приводит к гипоперфузии, вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции, а также к повреждению

**Истомина Виктория Витальевна**  
кандидат медицинских наук, врач-психиатр,  
заведующий общепсихиатрическим отделением № 19,  
Психиатрического стационара им. В.А. Гиляровского  
филиал, Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения, г. Москва;  
Психиатрическая клиническая больница № 4  
им. П.Б. Ганнушкина г. Москва  
pkb4-pb3@zdrav.mos.ru

**Кочина Анастасия Олеговна**  
Ординатор, ФГБУ Федеральный научно-клинический  
центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий Федерального  
медико-биологического агентства России, г. Москва  
narkolog.ipk@mail.ru

*Аннотация.* Нейровоспаление представляет собой сложный патофизиологический процесс, лежащий в основе широкого спектра неврологических и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз, последствия ишемического инсульта, постковидный синдром. В данной статье рассматриваются современные представления о молекулярных и клеточных механизмах, инициирующих и поддерживающих нейровоспаление. Особое внимание уделяется роли резидентных глиальных клеток (микроглии и астроцитов) в качестве центральных регуляторов иммунного ответа и ЦНС. Описаны ключевые сигнальные пути, провоспалительные цитокины и хемокины, опосредующие коммуникацию между иммунными и нейрональными клетками. Анализируются дуальная роль нейровоспаления — защита на ранних этапах повреждения и деструктивная при хронической активации. Понимание этих механизмов клинически важно для разработки новых терапевтических стратегий.

*Ключевые слова:* нейровоспаление, микроглия, астроглия, микробиота, гематоэнцефалический барьер, тучные клетки, цитокины хемокины.

сосудов из-за воспаления и чрезмерной продукции окислительных радикалов [5].

3. Накопление ангиотензина 2 в инфицированном мозге способствует увеличению VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и высвобождению воспалительных цитокинов [6, 7].
4. Повышение уровня активированных белков компонента в повреждённых тканях мозга способствует усилению воспалительной реакции и ухудшению неврологических последствий [8].
5. Ответ врождённого иммунитета играет решающую роль как в повреждении нервной ткани, так и в последующей активации адаптивного иммунитета [9].
6. Интенсивное производство медиаторов воспаления и изменение перфузии мозга приводит к увеличению проницаемости ГЭБ, активации микроглии и астроцитов, вызывая дисбаланс нейротрансмиттеров [10].

7. Цитокиновый шторм — основная причина полиорганной недостаточности, ОРДС, внутрисосудистой коагуляции и смертности [11,12].

### Участники процесса нейровоспаления

#### Микроглия

Клетки микроглии являются резидентными макрофагами ЦНС. Это гетерогенная популяция клеток, которая выполняет множество физиологических функций в ЦНС:

- обеспечение метаболического и энергетического баланса нейронов;
- иммунный контроль нервной ткани;
- фагоцитоз апоптотических клеток и продуктов нейрональной дегенерации;
- регуляция нейрональной пластичности;
- взаимодействие с периферической иммунной системой [4, 13];
- модификация синаптических структур, устранение излишних синапсов;
- ремоделирование нейронных сетей [14];
- участие в реакциях врождённого иммунитета [12, 15, 16] (высвобождение провоспалительных молекул, активных форм кислорода, мобилизация клеток периферической иммунной системы, активация астроцитов);
- экспрессия цитокинов (IL-6, интерфероны, IL-10);
- формирование провоспалительного и противовоспалительного фенотипов [14, 15];
- повреждение нейронов в условиях провоспалительного фенотипа;
- индукция симптомов нейропсихиатрических и нейродегенеративных заболеваний, опосредованных провоспалительным фенотипом [4, 17];
- способность к сверхактивации и гибели нейронов, опосредованной активацией астроцитов и Т-лимфоцитов [18];
- способность к истощению (что приводит к усилению неврологических проявлений — демиелинизации) [16].

В поврежденном мозге микроглия находится в состоянии M2 клеток (разветвлённые клетки), осуществляющих функцию нейтропротекции. Любая альтерация вызывает трансформацию в макрофагальную M1 форму (амебоидные клетки), реализующие процесс нейровоспаления. Изменение фенотипа M1/M2 является взаимобратимым процессом, но может смещаться в пользу преобладания одной из форм.

Трансформация M2>M1 запускается и управляет нейронами, она вызывается IFN $\alpha$  и TFN- $\alpha$ , а фенотип M2 — интерлейкинами IL-4, IL-13, IL-25. При этом M1 форма получает способность активно перемещаться в межнейрональных пространствах [14].

#### Астроциты

Астроциты — это нейроглиальные клетки звездчатой формы с многочисленными отростками, сложные гетерогенные клетки, которые выполняют целый ряд функций:

- поддержание гомеостаза ЦНС;
- структурная и метаболическая поддержка нейронов;
- модуляция синаптогенеза и синаптической передачи;
- ремоделирование синапсов;
- участие в иммунном ответе;
- регулирование кровотока;
- контакт с сосудистой сетью, помощь в формировании и функционировании ГЭБ [19];
- поддержка ГЭБ [12, 15, 20];
- контроль высвобождения и поглощения нейротрансмиттеров;
- производство трофических факторов;
- поддержка функционирования глимфатической системы [21];
- источник ангиотензиногенеза (экспрессия рецептора ангиотензина 1 и MAS-рецептора) [15, 22];
- синтез биомаркеров повреждения ЦНС (GFAP, NiL) [12];
- участие в программе экспрессии провоспалительных генов с трансформацией астроцитов в провоспалительные, воспалительные и пронеуродегенеративные клетки (фенотип A1) [15].

Реактивный астроглиоз — реакция на повреждение, направленная на выживаемость нейронов, восстановление целостности ГЭБ и изоляцию поврежденной области [4].

Активация астроцитов зависит от активации микроглии, которая выделяет IL-1, TFN- $\alpha$  и компонент комплемента 1g (C1g), последние помимо активации астроцитов способствуют выделению нейротоксина, который помогает апоптозу олигодендроцитов и зрелых нейронов, опосредованному каспазой 2/3.

Активация астроцитов происходит при участии инфламмонов NLR3, присутствующей в микроглии.

Другой механизм активации астроцитов микроглией: фактор стромальных клеток (SDF-1 $\alpha$ ) взаимодействует с рецептором хемокина CXCR4 и активирует его. Это способствует увеличению выброса глутамата астроцитами, вызывая глутаматергическую эксайтотоксичность. Это приводит к набуханию нейронов за счет притока Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup>. Активируются ферменты (фосфолипаза A2, циклооксигеназа 2, липооксигеназы) участвующие в синтезе арахидоновой кислоты и ее превращении в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны. При этом образуются АФК. [23].

*Олигодендроциты*

Олигодендроциты — клетки с множеством отростков, которые создают миелиновые оболочки для аксонов нейронов. Один олигодендроцит обслуживает до 50 аксонов.

Функции:

- трофическая поддержка аксонов;
- высвобождение лактата через транспорт монокарбоксилата 1, что используется аксонами для генерации АТФ;
- реакция на факторы, регулирующие пролиферацию, миграцию, дифференцировку, выживаемость;
- экспрессия и реакция на спектр рецептор-лигандных пар, включая глутаминовую кислоту,  $\gamma$ -аминомаслянную кислоту, АТФ, серотонин, ацетилхолин оксид азота, опиоиды, простагландины, пролактин, эндогенные каннабиноиды и ядерные рецепторы;
- участие в нейропротекции [24, 25].

*Периферическая иммунная система*

Иммунная система состоит из врожденной и адаптивной систем.

Врожденная иммунная система: миелоидные клетки, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, лимфоидные клетки, естественные киллеры (NK-клетки).

Она действует как первая линия защиты, быстро действуя на патогены.

Адаптивная иммунная система: Т- и В-лимфоциты. Они действуют медленнее т.к. для выполнения функций им требуется предварительная активация и дифференцировка.

В-клетки размножаются и дифференцируются в плазматические клетки, которые вырабатывают специфические антитела.

Т-клетки дифференцируются в: цитотоксические, хелперные и регуляторные клетки.

Цитотоксические Т-клетки (CD8<sup>+</sup>) уничтожают инфицированные клетки.

Т-хелперы (Th) регулируют активность других иммунных клеток.

Т-регуляторные клетки (Treg) подавляют активность других лимфоцитов, предотвращая аутоиммунные реакции.

Эти клетки проникают в ЦНС через фенестры в ГЭБ или через перивентрикулярные сенсорные органы, расположенные в стенках третьего и четвертого желудочков.

Длительная активация периферической иммунной системы может вызвать нейровоспалительный процесс, дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к патофизиологическим изменениям [23].

*Микробиота кишечника*

Она состоит из множества микроорганизмов, включая бактерии, археи, простейшие, грибы, водоросли, которые играют важную роль в физиологии кишечника и гомеостазе. Связь между кишечником и мозгом осуществляется через вегетативную нервную систему, кишечную нервную, нейроэндокринную и иммунную системы и включают в себя метаболиты, химические молекулы и нейронные пути.

Бактерии могут: ферментировать неперевариваемые пищевые волокна, вырабатывать короткоцепочные жирные кислоты (SCFA) (ацетат, пропионат, бутират), которые помогают поддерживать целостность кишечного барьера, выработку слизи и контролировать воспаление.

Короткоцепочные жирные кислоты (SCFA) могут попадать в кровоток, проникать через ГЭБ, и достигать мозга, где оказывают противовоспалительное и пронефрогенное действие, модулировать системы нейромедиаторов в т.ч. глутаматергическую, ГАМК-ергическую, серотонинергическую, дофаминергическую, адренергическую, норадренергическую системы и поддерживать целостность ГЭБ.

Микробиота кишечника также способна вырабатывать разные нейромедиаторы (ГАМК, серотонин, дофамин, норадреналин), и полиамины, которые могут действовать как на периферии, так и в ГМ.

Функции микробиоты: регуляция врожденных и адаптивных иммунных реакций на уровне слизистых оболочек, запуск и активация иммунных медиаторов, регуляция системного воспаления, препятствие проникновению комменсальных бактерий и провоспалительных молекул через кишечный барьер в кровоток и мозг.

Нарушение гомеостаза микробиоты кишечника могут привести к:

- дисбактериозу кишечника;
- периферическому воспалению;
- нейровоспалению;
- снижению целостности ГЭБ;

- гибели нейронов;
- дисфункции микроглии;
- симптомам депрессии [23].

Причинами нарушения кишечного барьера могут быть: стресс, иммунные факторы (цитокины), дисбактериоз, хроническое воспаление кишечника (провоспалительные цитокины, метаболические бактериальные компоненты, иммуноглобулины попадают из кишечника в кровь, нарушают целостность ГЭБ, проникают в мозг, вызывают нейровоспаление). [23].

Микробиота кишечника играет фундаментальную роль в поддержании гомеостаза и контроле как периферических, так и центральных иммунных реакций и может служить терапевтической мишенью для лечения психических расстройств.

#### *Гематоэнцефалический барьер*

Это полупроницаемый барьер между кровью и нервной тканью, который регулирует транспорт веществ между системой кровообращения и ЦНС.

Эндотелий ГЭБ секретирует биологически активные вещества, способствуя нормальной физиологической циркуляции крови. Существуют постоянная и стимулированная секреция. К стимулирующим факторам относятся изменение скорости крови, гипоксия, нейрорегуляторы и медиаторы (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы. Повышенные уровни цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$  и др.), холестерина, гомоцистеина и антитела к фосфолипидам в крови оцениваются как факторы риска повреждения эндотелия. В нормальных физиологических условиях эндотелий поддерживает баланс между факторами, влияющими на тонус сосудов, гомеостаз, воспаление, рост и пролиферацию клеток. Патологические состояния, такие как гипоксия, интенсивное ПОЛ, нарушение кровотока, гипергомоцистеинемия нарушают баланс между этими факторами. [26].

Нарушение целостности ГЭБ влечет за собой: повышение проницаемости ГЭБ, усиление транскрипции молекул адгезии в эндотелиальных клетках микрососудов GM (VCAM-1).

Нарушают целостность ГЭБ также другие участники нейровоспаления: IL-6, CXCL 10, CCL-2 (хемокиновый лиганд), CCR7 и CCR8 (хемокиновые рецепторы), привлекающие дендритные и периферические иммунные клетки, маркеры эндотелиальной дисфункции (молекула межклеточной адгезии-1, E-селектин, фактор фон Виллебранда) [23].

Открыты два возможных механизма распространения SARS-Cov-2 через ГЭБ.

Первый — прямое инфицирование эндотелиальных клеток церебральных сосудов при взаимодействии их с АПФ2 рецепторами. Предполагается разрыв ГЭБ с последующим распространением SARS-Cov-2 по эндотелию капилляров и проникновением в мозг. [27,28].

Аутопсийное исследование установило наличие вирусных частиц SARS-Cov-2 в эндотелии капилляров и нейронах лобной доли. Нейроны содержат вирусные частицы, упакованные в расширенные везикулы [29].

Второй — через инфицирование лейкоцитов, проходящих через ГЭБ между эндотелиальными клетками (механизм «тroyанского коня», когда инфицированные иммунные клетки проходят из крови через ГЭБ и заражают ЦНС [30].

SARS-Cov-2 инфицирует лимфоциты, гранулоциты и моноциты, экспрессируя АПФ2 [31].

Дефектный ГЭБ может способствовать:

- проникновению SARS-Cov-2 в мозг;
- инфильтрации ЦНС иммунными клетками;
- патологической активации нейронов, эндотелиоцитов, глиальных клеток;
- острым и хроническим нейровоспалительным реакциям [32].
- патологическому перекрестному взаимодействию между врожденным и периферическим адаптивным иммунитетом мозга, что оказывает негативное влияние на нейротрансмиссию и вызывает глутамат-опосредованную нейрональную эксайтотоксичность;
- нарушению eNOS-зависимой вазодилатации, потери эндотелиальной динамической ауторегуляции, что приводит к снижению центральной перфузии [15, 33].

#### *Тучные клетки*

Они происходят от гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и находятся во всех органах. В их цитоплазме находится большое число секреторных гранул. Последние содержат более 200 различных биологически активных веществ включая:

- биогенные амины (гистамин, катехоламины, полиамины);
- протеазы (триптаза, химаза, и др.);
- ферменты (катепсины,  $\beta$ -3-гексозаминидаза,  $\beta$ -глюкуронидаза, гепариназа, пероксидаза и др.);
- цитокины (интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, фактор некроза опухолей —  $\alpha$  и др.);
- факторы роста (фактор роста нервов, фактор стволовых клеток, васкулярный эндотелиальный фактор роста);

- протеогликаны (серглицин);
- мукополисахариды (гепарин, хондроитин-сульфат);
- пептиды и гормоны (вазоактивный интерстициальный пептид, вещество P, эндорфин, антимикробный пептид кателицидин LL-37, сосудосуживающий пептид эндотелин-1).

Медиаторы клеток разделяют по содержанию на: постоянно хранящиеся, вновь синтезируемые при активации мастоцитов.

По функциональной направленности их делят на: провоспалительные цитокины (IL-1, IL-2, IL-6, FNO $\alpha$ ), противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13), что позволяет тучным клеткам инициировать и контролировать нейровоспаление [34].

Тучные клетки как части врожденного иммунитета принимают участие в адаптивных иммунных реакциях.

Они участвуют в: вирусных инфекциях, системных воспалительных заболеваниях, бронхиальной астме, нейровоспалительных заболеваниях, черепно-мозговой травме, инсульте, стрессовых расстройствах, первой линии защиты от проникающих в организм инфекционных агентов [15, 32].

Тучные клетки в ответ на активацию вирусной инфекции выделяют: протеазы (триптаза), гистамин, провоспалительные цитокины и хемокины (IL-1 $\beta$ , CCL2, IL-6, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ), (обостряют аллергические, астматические и воспалительные реакции) [15, 32, 35].

#### Цитокины

Цитокины — небольшие сигнальные белки, которые играют ключевую роль в межклеточной коммуникации, особенно в иммунной системе. Они секретируются различными клетками, включая иммунные (макрофаги, лимфоциты), эндотелиальные клетки. Цитокины регулируют воспалительные и иммунные реакции, влияют на рост, дифференцировку и активацию клеток.

В зависимости от клеток, которые их производят, цитокины можно разделить на несколько типов:

- лимфокины — вырабатываются лимфоцитами (интерлейкины, интерфероны);
- монокины — продуцируются моноцитами и макрофагами (FNO- $\alpha$ , ИЛ-1);
- колониестимулирующий фактор (CSF) — регулирующий гемопоэз (G-CSF, GM-CSF).

По своим функциям цитокины можно разделить на группы:

- воспалительные — усиливают воспаление (IL-1, IL-6, FNO- $\alpha$ );

- противовоспалительные — подавляют воспаление (IL-10, NGF- $\beta$ );
- регуляторы иммунного ответа — модулируют активность иммунных клеток (IL-2, IL-4);
- факторы роста — стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток (EGF, VEGF).

Чрезмерная, неконтролируемая активация иммунных клеток, приводящая к массовому выбросу провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), вызывает системное воспаление, повреждение тканей и приводит к полиорганной недостаточности.

Динамическое наблюдение за уровнем цитокинов позволяет:

- оценить тяжесть воспалительного процесса (например, при Covid-19 или сепсисе);
- прогнозировать течение болезни — высокие уровни IL-6 и FNO- $\alpha$ , часто коррелируют с неблагоприятным исходом;
- контролировать эффективность терапии (например, при лечении аутоиммунных заболеваний или иммунотерапии рака);
- диагностировать иммунопатологию и аутоиммунные заболевания [moleculab.ru, ru.wikipedia.org].

В качестве биомаркеров используются провоспалительные цитокины: амфотерин (High-Mobility Group Protein B1, HMGB1), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-33, CCL-2, TNF- $\alpha$ , фактор торможения миграции макрофагов (Macrophage migration inhibitory factor, MIF), и противовоспалительный IL-10. При нейровоспалении также может повышаться уровень трансформирующего фактора роста- $\beta$  (Transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ), увеличение концентрации которого связано с поступлением фибриногена в нервную ткань из-за нарушения целостности ГЭБ.

HMGB1 — секретируется активированными макрофагами и моноцитами как цитокиновый медиатор, высвобождается при некрозе клеток и тканей. Связывается с рецепторами врожденного иммунитета TLR4, что приводит к секреции цитокинов макрофагами и последующей воспалительной реакции.

Высокие показатели HMGB1 в спинномозговой жидкости связаны с неблагоприятным исходом после повреждения мозга, а его пиковые уровни обратно коррелируют с показателями по шкале исходов Глазго через 6 месяцев после повреждения мозга. HMGB1 также активируется экзогенными молекулами, в частности липополисахаридом, который является компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и мощным индуктором воспалительных каскадов.

HMGB1-зависимый путь ответственен за активацию каспазы-1 и сборку неканонического инфламмосом вследствие чего развивается пироптоз.

IL-33 относится к семейству IL-1 и активно стимулирует выработку Т-хелперов 2 типа (Th 2) — ассоциированных цитокинов (IL-4). IL-33 является лигандом для ST2, рецептора семейства IL-1, который активно экспрессируется на Th2-клетках, тучных клетках и врожденных лимфоцитах 2-й группы.

IL-33 вырабатывается различными типами клеток, включая фибробласты, тучные, дендритные, макрофаги, остеобласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки.

IL-33, выделяемый поврежденными тканями во время вирусной инфекции, напрямую стимулирует цитотоксические CD8+ Т-клетки для эффективного формирования реакции «запоминания» и противовирусного иммунитета.

IL-33, секретируемый нейроглией, представляет собой потенциальный маркер нейровоспаления и служит эндогенным сигналом о повреждении ткани. Его роль заключается в активации микроглии и макрофагов и стимуляции высвобождения хемокинов. При повреждении мозга в ближайшие 3 часа происходит повышение уровня IL-33 наряду с другими цитокинами: IL-1 $\beta$ , IL-38, TNF- $\alpha$ , интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ) и IL-19.

Доказана зависимость между повышением уровня IL-1 $\beta$ , IL-6 в сыворотке крови и ликворе и выраженностью отека мозга, ухудшением состояния пациентов в остром периоде повреждения мозга и неблагоприятным неврологическим исходом через 6 месяцев после травмы.

Концентрация провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-8, интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) в сыворотке крови значительно увеличивается при тяжелом повреждении мозга, как и уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10), однако соотношение этих веществ может меняться в зависимости от прошедшего после повреждения времени.

Использование цитокинов в качестве биомаркеров целесообразно, поскольку они являются динамичным показателем: период полувыведения цитокинов из системного кровотока составляет несколько минут. Цитокины обладают плеiotропностью, существует большое количество их дублирующих и антагонизирующих цепей. Концентрация цитокинов может повышаться при периферическом воспалении, не затрагивающем нервную ткань, поскольку источником этих веществ являются не только клетки глии, но и клетки иммунной системы. При диагностике следует анализировать уровень в биологических жидкостях не одного конкретного цитокина, а сразу нескольких — провоспалительных и противовоспалительных.

По результатам анализа данных литературы можно резюмировать следующее: увеличение концентраций

IL-6, снижение концентрации IL-2, увеличение концентрации IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  как в головном мозге, так и в плазме крови ассоциируется с формированием хронического вялотекущего нейровоспаления.

Изменение концентрации обозначенных цитокинов может быть индуцировано несколькими путями:

- полиморфизмом промоторных областей генов IL-6, TWFa, что увеличивает трансляцию этих цитокинов и их концентрацию в ГМ выше уровня физиологического регулирования;
- изменение активности индоламин-2, 3 диоксигеназы с истощением количества триптофана и, соответственно, серотонина, увеличения наработки кинуренина и хинолиновой кислоты, что ведет к гиперактивации NMDA-рецепторов, запуску процесса эксайтотоксичности и острого и хронического нейровоспаления;
- нарушение экспрессии белка-коннексина Cx43 в сочетании со сниженной экспрессией нейротрофического фактора мозга, что нарушает деятельность глутаматных нейронов с увеличением высвобождения АТФ и глутамата, непосредственно вызывающего гибель нейронов;
- снижением плазменных концентраций холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, что индуцирует увеличение концентрации IL-6 и запускает нейровоспаление;
- низкие уровни экспрессии ряда хемокинов CCL1, CCL8, CCL13, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CXCL11 и IL-6;
- гиперэкспрессией ряда генов, вовлеченных в процессы активации транскрипции белков иммунной системы и метаболической активности сателлитных клеток предшественников нейронов — JUN, FOS, ATF3, MYC, EGR1, FOSB, DUSP1, NF KBIA, TLR2, NR4A1;
- поврежденным гематоэнцефалическим барьером, через который в ГМ начинают проникать периферические цитокины воспаления и другие патогены, инициирующие переход микроглии в макрофагальную форму [14].

#### Хемокины

Это группа белков, привлекающих иммунные клетки в зону воспаления. Их делят на 4 класса (по положению остатков цистеина): C, CC, CXC, CX3C.

Хемокины включают:

- CCL2/MCP-1;
- CXCL12/SDF-1 $\alpha$ ;
- CX3CL1/фракталин;
- CXCL10/IP10;
- CCL 3/MIP-1 $\alpha$
- CCL 5/RANTES.

Они оказывают свое действие через рецепторы на клетках микроглии, астроцитах и нейронах, связанных с G-белками [36, 37].

CCL 5 (RANTES) экспрессируется и секретируется нормальными Т-лимфоцитами, является селективным хемоаттрактором, вызывающим миграцию лейкоцитов в зону воспаления (эозинофилов, лимфоцитов, Т-клеток, НК-клеток, базофилов), а также тучных клеток [38].

Он стимулирует Т-клетки, приводя к высвобождению ими провоспалительных цитокинов IL-2 и IFN- $\gamma$  и апоптозу [39].

В части III настоящего обзора литературы мы проанализируем роль в нейровоспалительных процессах нейроспецифических белков: S100 $\beta$ , нейроспецифической енолазы (NSE), глиального фибриллярного белка (GFAP), основного миелинового белка (MBP), убиквитин карбокси-концевой енолазы (UCHL 1).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar A., Pareek V., Prasoon P., Faiq M.A., Kumar P., Kumari C., Narayan R.K. Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients. *J Neurosci Res.* 2020 Dec; 98(12):2376–2383. doi: 10.1002/jnr.24717. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32869376.
2. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology.* 2020;35(3):266–271. doi:10.1007/s12250-020-00207-4.
3. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(7):648–654. doi:10.1038/s41440-020-0455-8.
4. Murta V., Villarreal A., Ramos A.J. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? *ASN Neuro.* 2020; 12:1759091420954960. doi:10.1177/1759091420954960.
5. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi:10.1038/nm1267.
6. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–1474. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
7. Yin X.X., Zheng X.R., Peng W., Wu M.L., Mao X.Y. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Vital Target for Brain Inflammation during the COVID-19 Outbreak. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(12):1704–1705. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00294.
8. Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151.
9. Cataldi M., Pignataro G., Tagliatalata M. Neurobiology of coronaviruses: Potential relevance for COVID-19. *Neurobiology of Disease.* 2020; 143:105007. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105007.
10. Tsuruta R., Oda Y.A clinical perspective of sepsis-associated delirium. *J Intensive Care.* 2016; 4:18. Published 2016 Mar 23. doi:10.1186/s40560-016-0145-4.
11. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564–1581. doi:10.1111/all.14364.
12. Vargas G., Medeiros Geraldo L.H., Gedeão Salomão N., Viana Paes M., Regina Souza Lima F., Carvalho Alcantara Gomes F. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and glial cells: Insights and perspectives. *Brain, behavior, & immunity — health.* 2020; 7:100127. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100127.
13. Ewald A.C., Kiernan E.A., Roopra A.S., et al. Sex- and Region-Specific Differences in the Transcriptomes of Rat Microglia from the Brainstem and Cervical Spinal Cord. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2020;375(1):210–222. doi:10.1124/jpet.120.266171.
14. Козлов В.А., Голенков А.В., Зотов П.Б. Дискуссионные аспекты суицидологии: связь нейровоспаления с суицидальным поведением у лиц с психическими расстройствами. Сообщение II. *Суицидология.* 2024; 15 (2): 29–56. doi: 10.32878/suiciderus.24-15-02(55)-29-56
15. Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В., Кварацелия А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2020;9(3):72–85. doi: 10.18499/2225–7357-2020-9-3-72–85.
16. Chatterjee D., Biswas K., Nag S., Ramachandra S.G., Das Sarma J. Microglia play a major role in direct viral-induced demyelination. *Clinical and developmental immunology.* 2013;2013:510396. doi: 10.1155/2013/510396.
17. Lavi E., Cong L. Type I astrocytes and microglia induce a cytokine response in an encephalitic murine coronavirus infection. *Exp Mol Pathol.* 2020 Aug; 115:104474. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104474.
18. Zimmermann J., Hafezi W., Dockhorn A., Lorentzen E.U., Krauthausen M., Getts D.R., Müller M., Kühn J.E., King N.J.C. Enhanced viral clearance and reduced leukocyte infiltration in experimental herpes encephalitis after intranasal infection of CXCR3-deficient mice. *Journal of NeuroVirology.* 2017 Jun;23(3):394–403. doi: 10.1007/s13365-016-0508-6. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28116674.
19. da Silva S.M., Campos G.D., Gomes F.C.A., Stipursky J. Radial Glia-endothelial Cells' Bidirectional Interactions Control Vascular Maturation and Astrocyte Differentiation: Impact for Blood-brain Barrier Formation. *Curr Neurovasc Res.* 2019;16(4):291–300. doi:10.2174/1567202616666191014120156.
20. Diniz L.P., Matias I., Siqueira M., Stipursky J., Gomes F.C.A. Astrocytes and the TGF- $\beta$ 1 Pathway in the Healthy and Diseased Brain: a Double-Edged Sword. *Mol Neurobiol.* 2019;56(7):4653–4679. doi:10.1007/s12035-018-1396-y.
21. Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol.* 2018; 13:379–394. doi:10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
22. Steardo L., Steardo L.Jr., Zorec R., Verkhratsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;229(3): e13473. doi:10.1111/apha.13473.

23. Kouba B.R., de Araujo Borba L., Borges de Souza. P et al. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. *Cells*. 2024; 13(5):423. doi: 10.3390/cells13050423.
24. Skaper S.D., Facci L., Zusso M., Giusti P. An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12:72. Published 2018 Mar 21. doi:10.3389/fncel.2018.00072.
25. Нижегородова Д.Б., Левковская А.Н., Зафранская М.М. Иммунологические механизмы нейровоспаления и нейродегенерации //Иммунопатология, аллергия, инфектология. — 2018. — №. 4. — С. 27–42. doi: 10.14427/jipai.2018.4.27.
26. Takata F., Nakagawa S., Matsumoto J., Dohgu S. Blood-Brain Barrier Dysfunction Amplifies the Development of Neuroinflammation: Understanding of Cellular Events in Brain Microvascular Endothelial Cells for Prevention and Treatment of BBB Dysfunction. *Front Cell Neurosci*. 2021; 15:661838. Published 2021 Sep 13. doi:10.3389/fncel.2021.661838
27. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
28. Sankowski R., Mader S., Valdés-Ferrer S.I. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration //Frontiers in cellular neuroscience2015;9:28. Published 2015 Feb 2. doi:10.3389/fncel.2015.00028.
29. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018–1027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
30. Berth S.H., Leopold P.L., Morfini G.N. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14(14):5239–5259. Published 2009 Jun 1. doi:10.2741/3595.
31. Gu J., Gong E., Zhang B., et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. doi:10.1084/jem.20050828.
32. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E., et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist*. 2020;26(5-6):402–414. doi:10.1177/1073858420941476.
33. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. Published 2020 Aug 6. doi:10.1186/s12974-020-01896-0.
34. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тучные клетки и нейровоспаление в патогенезе нервных и психических заболеваний // Медицинский академический журнал. — 2021. — Т. 21. — №2. — С. 7–24. doi: 10.17816/MAJ63228.
35. Theoharides T.C., Alysandratos K.D., Angelidou A., et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(1):21–33. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.12.014.
36. Rhodes J.K., Sharkey J., Andrews P.J. The temporal expression, cellular localization, and inhibition of the chemokines MIP-2 and MCP-1 after traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma*. 2009;26(4):507–525. doi:10.1089/neu.2008.0686.
37. 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; 17(1): 55–68. DOI: doi: 10.54101/ACEN.2023.1.7.
38. Akamatsu Y., Hanafy K.A. Cell Death, and Recovery in Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*. 2020;17(2):446–456. doi:10.1007/s13311-020-00840-7.
39. Albert V., Subramanian A., Agrawal D., Bhoi S.K., Pallavi P., Mukhopadhyay AK. RANTES levels in peripheral blood, CSF, and contused brain tissue as a marker for outcome in traumatic brain injury (TBI) patients. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):139. Published 2017 Mar 24. doi:10.1186/s13104-017-2459-2

---

© Никифоров Игорь Анатольевич (narkolog.ipk@mail.ru); Чернобровкина Тамара Васильевна (narkolog.ipk@mail.ru);  
Костюк Георгий Петрович (pkb1@zdrav.mos.ru); Кондратюк Марина Геннадьевна (narkolog.ipk@mail.ru);  
Бурьгина Лариса Андреевна (pkb4@zdrav.mos.ru); Белова Майя Юрьевна (pkb4-pb3@zdrav.mos.ru);  
Кардашян Руслан Антраникович (rakar\_26@mail.ru); Игумнов Сергей Александрович (igumnov\_sa@rsmu.ru);  
Истомина Виктория Витальевна (pkb4-pb3@zdrav.mos.ru); Кочина Анастасия Олеговна (narkolog.ipk@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»