

ДИНАМИКА УРОВНЯ МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К SARS-CoV-2

**Радаева О.А.¹, Симбирцев А.С.², Костина Ю.А.¹, Искандярова М.С.¹,
Машнина С.В.¹, Негоднова Е.В.¹, Бешейнов Д.Д.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

² ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального
медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Формирование иммунитета у населения к различным вариантам возбудителя COVID-19 является одной из наиболее важных проблем для мирового сообщества. Цель исследования – сопоставить динамику изменения содержания М-CSF и VEGF-A, IL-34 в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии, в зависимости от вида сформированного иммунитета (постинфекционный, поствакцинальный, «гибридный») для анализа изменения М-CSF-опосредованных механизмов развития гипертензии. В ходе работы сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа – больные с ЭАГ II стадии и инфицирование SARS CoV-2 без пневмонии в анамнезе, вакцинация через 6 месяцев после лабораторного выздоровления, 2-я группа – пациенты с ЭАГ II стадии без COVID-19 в анамнезе, вакцинация в период наблюдения. Определение М-CSF, IL-34, VEGF-A, уровня IgG к SARS-CoV-2 проводили методом ИФА. Формирование постинфекционного иммунитета у пациентов с ЭАГ II стадии, несмотря на легкое течение COVID-19, сопровождается длительным (до 6 месяцев) патофизиологически значимым повышением в сыворотке крови уровня М-CSF ($p < 0,001$) со снижением IL-34 ($p < 0,001$). Анализ динамики изменения содержания М-CSF, IL-34, VEGF-A в поствакцинальном периоде в сыворотки крови больных ЭАГ II стадии с COVID-19 в анамнезе («гибридный» иммунитет) определил отсутствие ($p < 0,05$) изменения содержания М-CSF, VEGF-A после введения первого компонента «Гам-Ковид-Вак» на фоне повышения уровня IgG к SARS-CoV-2, что позволяет говорить об иммуногенности первого компонента без запуска М-CSF-зависимого пути потенциального прогрессирования ЭАГ. Через 21 день после введения второго компонента вакцины выявлен рост М-CSF при сравнении как с предвакцинальными показателями, так и данными 21-го дня после введения первого компонента

Адрес для переписки:

Радаева Ольга Александровна
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарева»
430000, Россия, г. Саранск, ул. Ульянова, 26а.
Тел.: 8 (8342) 3-21-98.
E-mail: radaevamed@mail.ru

Address for correspondence:

Radaeva Olga A.
N. Ogarev National Research Mordovia State University
430000, Russian Federation, Saransk, Ulyanov str., 26a.
Phone: 7 (8342) 3-21-98.
E-mail: radaevamed@mail.ru

Образец цитирования:

О.А. Радаева, А.С. Симбирцев, Ю.А. Костина,
М.С. Искандярова, С.В. Машнина, Е.В. Негоднова,
Д.Д. Бешейнов «Динамика уровня макрофагального
колониестимулирующего фактора в сыворотке
крови пациентов с эссенциальной гипертензией при
формировании поствакцинального иммунитета к
SARS-CoV-2» // Российский иммунологический журнал,
2021. Т. 24, № 4. С. 531-538.
doi: 10.46235/1028-7221-1060-SMC

© Радаева О.А. и соавт., 2021

For citation:

O.A. Radaeva, A.S. Simbirtsev, Yu.A. Kostina,
M.S. Iskandiyarova, S.V. Mashnina, E.V. Negodnova,
D.D. Besheynov "Serum macrophage colony-stimulating factor
levels in patients with essential hypertension after vaccination
against SARS-CoV-2", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 4,
pp. 531-538.
doi: 10.46235/1028-7221-1060-SMC
DOI: 10.46235/1028-7221-1060-SMC

вакцины ($p < 0,001$). При сопоставлении динамики содержания М-CSF, IL-34 и VEGF-A у больных ЭАГ II стадии без COVID-19 в анамнезе в поствакцинальном периоде, с данными при формировании «гибридного» иммунитета, регистрируется повышение М-CSF через 21 день после введения первого и второго компонента на фоне снижения IL-34, но с восстановлением довакцинальных концентраций у 100% пациентов к 180-му дню с сопоставимой иммуногенностью через 180 дней. У пациентов с ЭАГ II имеет значение патогенетическая «суммация» доинфекционного дисбаланса цитокинового регулирования и постковидных изменений, что у ряда пациентов может быть причиной пролонгации стабилизации баланса системы М-CSF-IL-34-VEGF-A в поствакцинальном периоде при формировании «гибридного» иммунитета.

Ключевые слова: макрофагальный колониестимулирующий фактор, М-CSF, VEGF-A, IL-34, эссенциальная гипертензия, SARS-CoV-2, COVID-19, вакцинация

SERUM MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR LEVELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AFTER VACCINATION AGAINST SARS-CoV-2

Radaeva O.A.^a, Simbirtsev A.S.^b, Kostina Yu.A.^a, Iskandyarova M.S.^a, Mashnina S.V.^a, Negodnova E.V.^a, Besheynov D.D.^a

^a N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

^b State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The formation of immunity in the population to various variants of the COVID-19 pathogen is one of the most important problems for the world community. The aim of the study was to compare the dynamics of M-CSF and VEGF-A, IL-34 in the blood serum of patients with essential hypertension (EH) stage II, depending on the type of immunity formed (post-infectious, post-vaccination, “hybrid”) to analyze changes of M-CSF-mediated mechanisms of hypertension development. During the work, 2 groups of patients were formed: group 1-patients with stage II EH and SARS CoV-2 infection without pneumonia in the anamnesis, vaccination 6 months after laboratory recovery, group 2 – patients with stage II EH without COVID-19 in the anamnesis, vaccination during the follow-up period. Determination of M-CSF, IL-34, VEGF-A, IgG level to SARS-CoV-2 was determined using an enzyme-linked immunosorbent assay. The formation of post-infectious immunity in patients with stage II EH, despite the mild course of COVID-19, is accompanied by a long-term (up to 6 months) pathophysiologically significant increase in the serum level of M-CSF ($p < 0.001$) with a decrease in IL-34 ($p < 0.001$). Analysis of the dynamics of changes in M-CSF, IL-34, VEGF-A in the post-vaccination period in the blood serum of patients with stage II EH with COVID-19 in the anamnesis (“hybrid” immunity), determined the absence ($p < 0.05$) of changes in the levels of M-CSF, VEGF-A after the first component of “SPUTNIK V” against the background of an increase of the level of IgG to SARS-CoV-2. 21 days after the second component of the vaccine, an increase of M-CSF was detected when compared with both pre-vaccination indicators and data 21 days after the introduction of the first component of the vaccine ($p < 0.001$). Comparing the dynamics of the of M-CSF, IL-34 and VEGF-A in patients with stage II EH without COVID-19 in the post-vaccination period with the data on the formation of “hybrid” immunity, an increase in M-CSF was recorded 21 days after the introduction of the first and second components against the background of a decrease in IL-34, but with the restoration of pre-vaccination concentrations in 100% of patients by day 180 with comparable immunogenicity after 180 days. In patients with EH II, the pathogenetic “summation” of the pre-infectious imbalance of cytokine regulation and postcovid changes is important, which in a number of patients may be the reason for the prolongation of the stabilization of the balance of the M-CSF-IL-34-VEGF-A system in the post-vaccination period during the formation of “hybrid” immunity.

Keywords: macrophage colony-stimulating factor, M-CSF, VEGF-A, IL-34, essential hypertension, SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination

Введение

Формирование иммунитета у населения к различным вариантам возбудителя COVID-19 является одной из наиболее важных проблем для мирового сообщества. Научный интерес представляет не только анализ эффективности/длительности специфической иммунной защиты после перенесенного SARS-CoV-2 инфицирования или в поствакцинальном периоде, но и изучение комплекса иммуноопосредованных реакций с потенциальным вовлечением органов и систем (изменением иммунопатогенеза сопутствующих хронических заболеваний) после контакта с вирусом [4, 7] или на фоне вакцинации. Отдельное место занимает вопрос об особенностях системного иммунного реагирования при формировании «гибридного» иммунитета (поствакцинального на фоне постинфекционного иммунитета). По данным ряда публикаций [5, 6] сочетание естественного иммунитета к SARS-CoV-2 с поствакцинальным ответом определяет более выраженный защитный потенциал, в том числе и в отношении различных вариантов SARS-CoV-2 (В.1.1.7, В.1.351, P.1 и В.1.617). Данная информация во многом обосновывает корректность вакцинации лиц с COVID-19 в анамнезе, регламентированной в России временными методическими рекомендациями «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» (Москва, 2021). При этом остается вопрос о кратности вакцинации переболевших пациентов, обоснованности использования двухкомпонентных вакцин и отличии иммунного реагирования у больных с сопутствующей патологией, а также выраженности системного провоспалительного ответа у данной категории прививаемых.

Цитокины являются иммунорегуляторными пептидами, которые значимы при развитии как постинфекционного, так и поствакцинального иммунитета, при этом являясь важным компонентом в патогенезе пролонгированного COVID-19 и прогрессировании неинфекционных хронических заболеваний (эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), сахарный диабет и др.) у пациентов с SARS-CoV-2 инфицированием в анамнезе [2]. По собственным данным, опубликованным ранее [11], значимое увеличение М-CSF в крови больных ЭАГ II стадии через 1 месяц после клинического и лабораторного выздоровления выступает фактором, определяющим прогрессирование гипертензии в последующем. Ряд исследований продемонстрировали, что данный цитокин в комплексе с IL-34 может способствовать повреждению гладкомышечных клеток сосудистой стенки с нарушением продукции матриксных металлопротеиназ 3-го типа и вторичному ремоделированию сосуда [3], изменяя баланс выживаемости морфологических

компонентов артерий разного калибра, и, по результатам собственного 10-летнего наблюдения, дисрегуляция в системе М-CSF-VEGF-A-IL-34, выступает независимым критерием, отражающим риск повреждения органов-мишеней (сердце, головной мозг и др.) [11]. Важно отметить, что период «восстановления» баланса системы М-CSF-VEGF-A-IL-34 до преинфекционных количественных характеристик у пациентов с ЭАГ в постковидном периоде варьирует и может определять индивидуальные особенности при проведении вакцинации.

Цель исследования – сопоставить динамику изменения содержания М-CSF и VEGF-A, IL-34 в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии, в зависимости от вида сформированного иммунитета (постинфекционный, поствакцинальный, «гибридный»), для анализа изменения М-CSF-опосредованных механизмов развития гипертензии.

Материалы и методы

В ходе работы сформированы 2 группы пациентов из базы данных больных с ЭАГ II стадии (402 человека), которые находятся под наблюдением с 2008 года (комплексное обследование с анализом содержания 32 цитокинов проводилось в 2008, 2013, январе-феврале 2020 года): 1-я группа – пациенты с ЭАГ II стадии и инфицирование SARS CoV-2 без пневмонии, вакцинация через 6 месяцев после лабораторного выздоровления, 2-я группа – пациенты с ЭАГ II стадии без COVID-19 в анамнезе, вакцинация в период наблюдения. Критерии включения пациентов в исследование: 1955-1956 годы рождения, ЭАГ II стадии, длительность заболевания – 12-14 лет, гипотензивная терапия – иАПФ и диуретики, с достижением «целевого АД», сопоставимые метаболические показатели, подписание пациентом информированного согласия, данные об уровне IgG к SARS-CoV-2 перед началом вакцинации. Критерии исключения: ассоциированные клинические состояния (ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, ОНМК, ТНМК и др.), сахарный диабет 1/2 типов, аллергические/аутоиммунные заболевания, симптоматическая АГ, психические заболевания. Важным компонентом дизайна являются данные об уровнях М-CSF, IL-34, VEGF-A у пациентов в период до инфицирования SARS-CoV-2 (январь-февраль 2020 года) и до вакцинации.

Диагноз «COVID-19» был выставлен в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, с учетом данных ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 и определении IgM/IgA и IgG к SARS-CoV-2 в динамике. Через 10, 30, 180 дней после лабораторного выздоровления пациентов (два отрицательных результата ПЦР на нали-

чие РНК SARS-CoV-2), а также через 21 день после введения 1-го компонента «Гам-Ковид-Вак», через 21 день после введения 2-го компонента и через 180 дней после начала вакцинации проводился забор крови до 9:00 натошак. Кровь центрифугировали при 1500-2000 об/мин (15 минут), сыворотку хранили в пробирках при температуре -30 °С. Определение М-CSF, IL-34, VEGF-A проводили методом ИФА на базе кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии (лаборатория иммуноферментного анализа – лицензия № 13.01.04. 0001. Л.000005.06.11, бессрочная), с использованием иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis, Италия). Определение уровня IgG к SARS-CoV-2: для оценки постинфекционного иммунитета – качественная тест-система «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (Новосибирск); для изучения поствакцинальных антител – тест-система Abbott ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG II Quant.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью StatSoft Statistica 13.5. Данные представлены в виде медианы (Me) и перцентилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Распределение данных отличалось от распределения Гаусса–Лапласа, что обосновало при сравнении зависимых выборок использовать критерий Вилкоксона, несвязанных выборок – критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Анализ уровней М-CSF в сыворотке периферической крови пациентов с ЭАГ II стадии в постинфекционном периоде (на фоне формирования естественного постинфекционного иммунитета к SARS-CoV-2) определил его увеличение ($p < 0,001$) при сравнении с доинфекционным периодом и с сохранением тенденции в течение 6 месяцев после лабораторного выздоровления (два отрицательных теста ПЦР для детекции РНК SARS-CoV-2) (табл. 1). Рост М-CSF в крови пациентов с ЭАГ II стадии и COVID-19 в анамнезе в первый месяц был без увеличения концентрации VEGF-A крови. В период до SARS-CoV-2 инфицирования у больных ЭАГ II стадии регистрировалась прямая связь между М-CSF и VEGF-A при уровне М-CSF выше 458 пг/мл ($r = 0,78$, $p < 0,001$) с повышением выраженности коллатералей коронарной сети; отрицательная корреляция между М-CSF и IL-34, при содержании М-CSF выше 392 пг/мл ($r = 0,83$, $p < 0,001$). Эффекты носили дозозависимый характер. После перенесенного COVID-19 у больных ЭАГ II стадии: количественные характеристики VEGF-A до и через 1 месяц после COVID-19 без динамики ($p > 0,05$) (табл. 1), а прямая зависимость между М-CSF при уровне более 458 пг/мл и VEGF-A, которая была выявлено ранее, отменяется ($r = 0,44$, $p > 0,05$); при этом отрицательные корреляционные линии между М-CSF и IL-34 незначительно усилились

($r = 0,89$, $p < 0,001$). К 6-му месяцу наблюдение зарегистрировано восстановление компенсаторного роста VEGF-A на фоне увеличения М-CSF только у 8 пациентов из 32, уровень IL-34 – увеличился и соответствует «доинфекционному» периоду. Характеристики IgG к SARS-CoV-2 в данной группе пациентов составили: КП 10 дней после лабораторного выздоровления – 13,2, 75% ДИ (9,8-14,2), IgG к SARS-CoV-2 обнаружены у 100% пациентов, 30 дней – 15,1, 75% ДИ (12,3-16), IgG к SARS-CoV-2 обнаружены у 100% пациентов, 180 дней – 13,2, 75% ДИ (9,8-14,2), IgG к SARS-CoV-2 обнаружены у 17 пациентов (53,1%). Корреляционных связей между содержанием М-CSF в сыворотке периферической крови пациентов с ЭАГ и коэффициентом позитивности для IgG выявлено не было ($r = 0,27$, $p > 0,05$). В ходе исследования был проведен анализ динамики цитокинов системы М-CSF-VEGF-A-IL-34 у данной группы пациентов в поствакцинальном периоде. Вакцинацию проводили через 8-9 месяцев после лабораторного выздоровления (два отрицательных теста ПЦР для детекции РНК SARS-CoV-2) при подписании пациентом информированного согласия. Определено, что 28 пациентов (87,5%) к 7-8 месяцу после COVID-19 (соответствовало забору крови перед вакцинацией) характеризовались содержанием в сыворотке периферической крови М-CSF, VEGF-A сопоставимым с «доинфекционным» периодом ($p > 0,05$), уровень IL-34 был достоверно ниже ($p < 0,001$). 19 пациентов (59,4%) имели отрицательные результаты при определении IgG к SARS-CoV-2. Через 21 день после введения первого компонента «Гам-Ковид-Вак» у больных ЭАГ II и COVID-19 (без пневмонии) в анамнезе антитела к SARS-CoV-2 обнаружены в 100% случаев (IgG составил 4540 AU/mL (75% ДИ (3500-5790) AU/mL), выявлен рост IL-34 при сопоставлении с предвакцинальным уровнем ($p < 0,001$), без динамики содержания в сыворотке крови М-CSF и VEGF-A ($p > 0,05$) (табл. 2). Через 21 день после введения второго компонента «Гам-Ковид-Вак» у больных ЭАГ II и COVID-19 (без пневмонии) в анамнезе антитела к SARS-CoV-2 обнаружены у 100% обследуемых (уровень IgG составил 8540 AU/mL (75% ДИ (4100-12300) AU/mL), но выявлен рост М-CSF при сравнении как с предвакцинальными показателями, так и данными 21 дня после введения первого компонента вакцины ($p < 0,001$). Уровни М-CSF были сопоставимы с 30-м днем после лабораторного выздоровления пациентов после COVID-19. Через 180 дней после начала вакцинации содержание М-CSF в сыворотке крови пациентов с ЭАГ II стадии и COVID-19 в анамнезе снижалось до показателей предвакцинального периода у 18 пациентов (56,3%), что отличалось от динамики постинфекционного периода, но сохранялось повышенным у 14 больных (у 10 больных из этой группы тест на IgG к SARS-

CoV-2 перед вакцинацией был положительным), что и определило отклонения среднего уровня М-СФС в анализируемой группе от данных предвакцинального периода (табл. 2). Важно отметить, что через 6 месяцев повышенный уровень М-СФС ассоциирован с компенсаторным увеличением VEGF-А только у 4 человек из 14. Количество IgG к SARS-CoV-2 на 180-й день после вакцинации составило – 4800 AU/mL (75% ДИ (1600-18900) AU/mL) (тест на IgG к SARS-CoV-2 положительный у 100% пациентов). Клинически, 12 из 14 пациентов с сохранением повышенного уровня М-СФС до 180-го дня после вакцинации отмечали более высокие цифры систолического АД в период с 30-го по 180-й дни поствакцинального периода, 8 пациентам была изменена схема антигипертензивной терапии, у двух пациентов были зарегистрированы серии гипертонических кризов (4 и 3 подъема АД).

У больных ЭАГ II стадии без COVID-19 в анамнезе регистрируется иная динамика изменения М-СФС, VEGF-А и IL-34: 21 день после введения первого компонента «Гам-Ковид-Вак» – рост М-СФС ($p < 0,001$) без протективного увеличения VEGF-А ($p > 0,05$), но на фоне снижения IL-34 ($p < 0,001$), 21 день после введения второго компонента – сохраняются сопоставимые уровни цитокинов с данными 21-го дня после введения 1-го компонента и достоверны выше, чем в предвакцинальном периоде, но с нормализацией к 180-му дню у 100% больных (табл. 3). Уровни IgG к SARS-CoV-2 в данной группе были ниже, чем при формировании гибридного иммунитета (поствакцинальный на фоне постинфекционного) через 21 день после введения первого компонента – 1200 AU/mL (75% ДИ (640-1500) AU/mL)

и через 21 день после введения второго компонента вакцины – 7120 AU/mL (75% ДИ (3700-9200) AU/mL), но были сопоставимы на 180 день после начала вакцинации – 4540 AU/mL (75% ДИ (1800-17500) AU/mL), хотя тест на определение IgG к SARS-CoV-2 в этой группе положительным был у 25 человек (75%). У одного пациента (3,16%) с ЭАГ II стадии и без COVID-19 в анамнезе антител после вакцинации зарегистрировано не было, но вектор изменения содержания М-СФС-VEGF-А-IL-34 совпадал с группой с сформированным гуморальным адаптивным иммунитетом к SARS-CoV-2. Изменения уровня АД, изменения антигипертензивной терапии в группе пациентов с ЭАГ II стадии в поствакцинальном периоде зарегистрировано не было.

Учитывая ранее опубликованные данные о значимости дисбаланса компонентов системы М-СФС-IL-34-VEGF-А при прогрессировании ЭАГ [11], представленные в данном исследовании результаты об увеличении М-СФС со снижением уровней IL-34, без компенсаторного роста VEGF-А у больных с гипертензией после COVID-19, т.е. при формировании естественного адаптивного иммунитета, а также в поствакцинальном периоде при формировании «гибридного» иммунитета, доказывают актуальность изучения данного вопроса.

Формирование постинфекционного иммунитета у пациентов с ЭАГ II стадии, несмотря на легкое течение COVID-19, сопровождается длительным (до 6 месяцев) патофизиологически значимым повышением в сыворотке крови уровня М-СФС со снижением IL-34. Взаимодействие между М-СФС и IL-34 (известны как «двойные» цитокины) является частью системы сдержива-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ М-СФС, VEGF-А И IL-34 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭАГ II СТАДИИ ПОСЛЕ COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS SERUM M-CSF, VEGF-A AND IL-34 LEVELS OF PATIENTS WITH STAGE II EH AFTER COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	Пациенты с ЭАГ II стадии и COVID-19 (без пневмонии) Patients with EH and COVID-19 (without pneumonia) (n = 32)			
	до before	через 10 дней 10 days after	через 30 дней 30 days after	через 180 дней 180 days after
	1	2	3	4
М-СФС, пг/мл M-CSF, pg/ml	320 (297-351)	399 (296-468)* ¹	478 (321-650)* ^{1,2}	463 (303-634)* ^{1,2}
VEGF-А, пг/мл VEGF-A, pg/ml	230 (171-319)	222 (168-269)	227 (165-298)	251 (145-307)
IL-34, пг/мл IL-34, pg/ml	147 (121-169)	93 (88,6-102,0)* ¹	66 (57-94)* ^{1,2}	156 (109-178)* ^{2,3}

Примечание. * – уровень достоверности $p < 0,001$ (применяли критерий Вилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей).

Note. *, the significance level $p < 0.001$ (used the Wilcoxon signed-rank test for related samples and the Mann–Whitney test for independent samples).

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ М-CSF, VEGF-A И IL-34 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭАГ II СТАДИИ И COVID-19 В АНАМНЕЗЕ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS SERUM M-CSF, VEGF-A AND IL-34 LEVELS OF PATIENTS WITH STAGE II EH AND COVID-19 IN THE ANAMNESIS AFTER THE VACCINATION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	Пациенты с ЭАГ II стадии и COVID-19 в анамнезе Patients with EH and COVID-19 in the anamnesis (n = 32)			
	до вакцинации before vaccination	через 21 день после 1-го компонента 21 days after 1 st component	через 21 день после 2-го компонента 21 days after 2 nd component	через 180 дней после 1-го компонента 180 days after 1 st component
	1	2	3	4
M-CSF, пг/мл M-CSF, pg/ml	347 (176-379)	358 (201-375)	520 (397-673)*1, 2	439 (268-460)*1, 2, 3
VEGF-A, пг/мл VEGF-A, pg/ml	270 (210-357)	298 (201-348)	281 (197-322)*2	304 (209-342)
IL-34, пг/мл IL-34, pg/ml	87,3 (51-117)	124 (93,6-147,0)*1	92,8 (58,8-121,0)	97 (86,5-125,0)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ М-CSF, VEGF-A И IL-34 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭАГ II СТАДИИ И БЕЗ COVID-19 В АНАМНЕЗЕ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. COMPARATIVE CHARACTERISTICS SERUM M-CSF, VEGF-A AND IL-34 LEVELS OF PATIENTS WITH STAGE II EH WITHOUT COVID-19 IN THE ANAMNESIS AFTER THE VACCINATION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	Пациенты с ЭАГ II стадии и без COVID-19 в анамнезе Patients with EH and without COVID-19 in the anamnesis (n = 27)			
	до вакцинации before vaccination	через 21 день после 1-го компонента 21 days after 1 st component	через 21 день после 2-го компонента 21 days after 2 nd component	через 180 дней после 1-го компонента 180 days after 1 st component
	1	2	3	4
M-CSF, пг/мл M-CSF, pg/ml	271 (165-384)	408 (215-471)*1	402 (373-507)*1, 2	255 (120-374)*2, 3
VEGF-A, пг/мл VEGF-A, pg/ml	328 (262-428)	306 (227-401)	348 (250-423)	315 (285-470)
IL-34, пг/мл IL-34, pg/ml	124 (97-152)	96 (54,2-113,0)*1	64,3 (44,0-71,4)*1, 2	103 (91,5-132,0)*3

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ния избыточной иммунной реакции при вирусных заболеваниях [8], в том числе через поддержание дифференцировки макрофагов в сторону M2-фенотипа, патогенетически определяя профилактику постинфекционного ускорения прогрессирования атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, что значимо при гипертонии и нарушено в постковидном периоде в обследованной группе больных. Есть ряд публикаций, описывающих несколько M-CSF-потенцируемых

сигнальных путей клетки, которые приводят к производству VEGF-A [12]: M-CSF активирует MAP-киназы, которые играют ключевую роль в синтезе VEGF-A через активацию ERK, повышая промоторную активность p38, стабилизируя мРНК VEGF-A, именно этот механизм описывается как дозозависимый [9], что могло позволить выявленный длительно сохраняющейся высокий уровень M-CSF оценить как защитный фактор, но у больных ЭАГ II стадии через 6 месяцев после

перенесенного COVID-19 в 75% случаев сохраняется отмена данного протективного дозозависимого эффекта, который мог бы определять формирование более выраженной коронарной коллатеральной сети, защищая миокард. В результате можно говорить о «побочных эффектах» в виде пролонгированного дисбаланса в системе М-CSF, IL-34, VEGF-A (ассоциировано с повышением риска отдаленных сердечно-сосудистых осложнений) при формировании постинфекционного иммунного ответа у пациентов с ЭАГ II стадии, даже при легком течении COVID-19.

Учитывая данные о риске вторичного инфицирования при контакте с другими вариантами коронавируса стал актуальным вопрос о вакцинации переболевших и формировании «гибридного» иммунитета [5, 6]. Анализ динамики изменения содержания М-CSF, IL-34, VEGF-A в поствакцинальном периоде в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии с COVID-19 в анамнезе, определил отсутствие изменения содержания М-CSF, VEGF-A после введения первого компонента «Гам-Ковид-Вак» на фоне повышения уровня IgG к SARS-CoV-2, что позволяет говорить об иммуногенности первого компонента без запуска М-CSF-зависимого пути потенциального прогрессирования ЭАГ, при этом важно отметить кратковременное (в течение 21 дня) повышение IL-34, что носит протективный характер и позитивно отличает данный процесс от формирования постинфекционного иммунитета. Введения второго компонента «Гам-Ковид-Вак» характеризуется повышением М-CSF, сопоставимое с постинфекционной динамикой и у 14 пациентов сохраняется через 180 дней от начала вакцинации, но с компенсаторным ростом VEGF-A. Эти пациенты имели специфические IgG к SARS-CoV-2 перед вакцинацией. Данная тенденция, учитывая клиническую нестабильность АД в этот период в указанной группе больных, носит спорный характер и позволяет предположить, учитывая достаточную иммуногенность первого компонента «Гам-Ковид-Вак», актуальность вакцинации больных ЭАГ II стадии с COVID-19 в анамнезе (при формировании «ги-

бридного» иммунитета) однократно, что и предполагается при доступности однокомпонентных вакцин (возможно, имеет значение сохранность постинфекционного иммунитета в предвакцинальном периоде). Полученные в ходе исследования данные об значимости особенностей цитокинового компонента иммунного ответа у ранее инфицированных SARS-CoV-2 больных на введение вакцины находят подтверждение по данным Petrone L. и соавт. [10].

При сопоставлении динамики содержания М-CSF, IL-34 и VEGF-A у больных ЭАГ II стадии без COVID-19 в анамнезе в поствакцинальном периоде с данными при формировании «гибридного» иммунитета регистрируется повышение М-CSF через 21 день после введения первого и второго компонента на фоне снижения IL-34, но с восстановлением довакцинальных концентраций у 100% пациентов к 180-му дню (без клинических признаков нестабильности АД), при этом регистрируется сопоставимая иммуногенность при анализе уровней IgG к SARS-CoV-2 через 180 дней.

Заключение

В отношении пациентов с ЭАГ II имеет значение патогенетическая «суммация» доинфекционного дисбаланса цитокинового регулирования и постковидных изменений, что у ряда пациентов может быть причиной пролонгации стабилизации баланса системы М-CSF-IL-34-VEGF-A в поствакцинальном периоде при формировании «гибридного» иммунитета. Вакцинация больных ЭАГ до инфицирования имеет патогенетически обоснованные преимущества при сопоставлении с механизмами постинфекционного и гибридного иммунитета, что актуализирует значимость повышения процента вакцинации среди пациентов с гипертензией, ранее не инфицированных SARS-CoV-2. Необходимо продолжение исследования с расширением числа наблюдений для определения предикторов поствакцинальных М-CSF-опосредованных особенностей у пациентов с ЭАГ II при формировании «гибридного иммунитета».

Список литературы / References

1. Радаева О.А., Симбирцев А.С., Селезнева Н.М., Искандярова М.С. Изменение уровня макрофагального колониестимулирующего фактора в сыворотке крови пациентов с эссенциальной гипертензией после SARS-COV-2 инфицирования // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 429-436. [Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Serum macrophage colony-stimulating factor levels in patients with essential hypertension after SARS-CoV-2 infection. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 429-436. (In Russ.)]
2. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J., Rasekhi R.T., Bozorgnia B., Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.*, 2020, Vol. 15, no. 253, 117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
3. Berg K.E., Ljungcrantz I., Andersson L., Bryngelsson C., Hedblad B., Fredrikson G.N., Nilsson J., Björkbacka H. Elevated CD14⁺CD16⁻ monocytes predict cardiovascular events. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2012, Vol. 5, pp. 122-131.
4. Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev. Neurol.*, 2020, Vol. 70, no. 9, pp. 311-322.

5. Crotty S. Hybrid immunity. *Science*, 2021, Vol. 372, no. 6549, pp. 1392-1393.
6. Frieman M., Harris A.D., Herati R.S., Krammer F., Mantovani A., Rescigno M., Sajadi M.M., Simon V. SARS-CoV-2 vaccines for all but a single dose for COVID-19 survivors. *EBioMedicine*, 2021, Vol. 68, 103401. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103401.
7. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.*, 2020, Vol. 116, no. 10, pp. 1666-1687.
8. Muñoz-García J., Cochoneau D., Télétchéa S., Moranton E., Lanoe D., Brion R., Lézot F., Heymann M.F., Heymann D. The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: masterful conductors of macrophage homeostasis. *Theranostics*, 2021, Vol. 11, no. 4, pp. 1568-1593.
9. Okazaki T., Ebihara S., Asada M., Yamanda S., Saijo Y., Shiraishi Y., Ebihara T., Niu K., Mei H., Arai H., Yambe T. Macrophage colony-stimulating factor improves cardiac function after ischemic injury by inducing vascular endothelial growth factor production and survival of cardiomyocytes. *Am. J. Pathol.*, 2007, Vol. 171, pp. 1093-1103.
10. Petrone L., Petruccioli E., Vanini V., Cuzzi G., Najafi Fard S., Alonzi T., Castilletti C., Palmieri F., Gualano G., Vittozzi P., Nicastrì E., Lepore L., Antinori A., Vergori A., Caccamo N., Cantini F., Girardi E., Ippolito G., Grifoni A., Goletti D. A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2021, Vol. 27, no. 2, pp. 286.e7-286.e13.
11. Radaeva O.A., Simbirtsev A.S., Kostina J.A. The change in the circadian rhythm of macrophage colony-stimulating factor content in the blood of patients with essential hypertension. *Cytokine X*, 2019, Vol. 1, no. 3, 100010. doi: 10.1016/j.cytex.2019.100010.
12. Schiopu A., Bengtsson E., Gonçalves I., Nilsson J., Fredrikson G.N., Björkbacka H. Associations between macrophage colony-stimulating factor and monocyte chemoattractant protein 1 in plasma and first-time coronary events: a nested case-control study. *J. Am. Heart Assoc.*, 2016, Vol. 5, no. 9, e002851. doi: 10.1161/JAHA.115.002851.

Авторы:

Радаева О.А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

Костина Ю.А. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Искандярова М.С. — ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Машнина С.В. — аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Негоднова Е.В. — ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Бесшейпов Д.Д. — аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Authors:

Radaeva O.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Kostina Yu.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Iskandiyarova M.S., Assistant Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Mashnina S.V., Postgraduate Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Negodnova E.V., Assistant Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Besheyonov D.D., Postgraduate Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation