

## РОЛЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Зенина А.А.<sup>1,2</sup>, Левман Р.А.<sup>1</sup>, Силаев А.А.<sup>2</sup>, Шуматов В.Б.<sup>1</sup>,  
Маркелова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Резюме.** Целью исследования явилось выявление количественных изменений NSE, NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 у больных с послеоперационной когнитивной дисфункцией после аортокоронарного шунтирования в динамике. В исследовании участвовали 44 пациента от 62 до 75 лет после аортокоронарного шунтирования. На основании результатов MoCA-теста выделили две группы: I группа – 22 пациента с изменением результатов MoCA-теста до операции и на 7-е сутки после операции менее 36 – это пациенты без послеоперационной когнитивной дисфункции; II группа – 22 пациента с ухудшением показателя MoCA-теста более 36 – это группа с послеоперационной когнитивной дисфункцией. Показатели NSE, NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа (R&D Systems, США) в динамике 4 раза: до операции, после операции, через 24 часа после операции и на 7-е сутки после операции. Для сравнения средних значений использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считалось  $p < 0,05$ . У пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией выявлено более высокое содержание NSE до операции, после операции и через 24 часа после операции, что свидетельствует о роли нейрон-специфической енолазы в патогенезе развития ранних послеоперационных когнитивных осложнений. Выявлено выраженное повышение уровня фактора роста нервов у пациентов II группы через 24 часа после операции и его более высокая концентрация у этой группы на 7-е сутки после операции, что может быть связано с компенсаторными процессами в ответ на действие повреждающих факторов. У пациентов II группы отмечался более выраженный и длительный провоспалительный ответ, что подтверждается динамикой изменений IL-6 в наших исследованиях, при одновременном повышении IL-10. Возможно, это связано с проявлением у IL-10 некоторых провоспалительных свойств или же более интенсивной реакцией на выраженный провоспалительный ответ. Выявлена сопряженность повышения уровня NSE и IL-10. Интерес вызывают результаты исследования IL-1 $\beta$ , плавное снижение которого наблюдается на всех этапах у пациентов II группы, что, возможно, отражает дефицит противовоспалительной реакции, несмотря на то, что IL-1 $\beta$  является провоспалительным цитоки-

### Адрес для переписки:

Зенина Александра Александровна  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.  
Тел.: 8 (914) 707-26-52.  
E-mail: zenina.aa@dvfu.ru

### Address for correspondence:

Zenina Alexandra A.  
Pacific State Medical University  
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakov ave., 2.  
Phone: 7 (914) 707-26-52.  
E-mail: zenina.aa@dvfu.ru

### Образец цитирования:

А.А. Зенина, Р.А. Левман, А.А. Силаев, В.Б. Шуматов, Е.В. Маркелова «Роль нейровоспаления в патогенезе когнитивных расстройств после аортокоронарного шунтирования» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 341-346.  
doi: 10.46235/1028-7221-313-RON

© Зенина А.А. и соавт., 2020

### For citation:

A.A. Zenina, R.A. Levman, A.A. Silaev, V.B. Shumatov, E.V. Markelova "Role of neuroinflammation in pathogenesis of cognitive disorders after aortocoronary bypass grafting", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 341-346.  
doi: 10.46235/1028-7221-313-RON

DOI: 10.46235/1028-7221-313-RON

ном, или же его недостаток способствует развитию послеоперационных когнитивных расстройств, вследствие нарушения нейронной пластичности и функционирования гиппокампа.

*Ключевые слова:* нейропептиды, интерлейкины, послеоперационные когнитивные расстройства, аортокоронарное шунтирование

## ROLE OF NEUROINFLAMMATION IN PATHOGENESIS OF COGNITIVE DISORDERS AFTER AORTOCORONARY BYPASS GRAFTING

Zenina A.A.<sup>a,b</sup>, Levman R.A.<sup>a</sup>, Silaev A.A.<sup>b</sup>, Shumatov V.B.<sup>a</sup>,  
Markelova E.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>b</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract.** Here we present the study aimed to identify dynamic quantitative changes in NSE, NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 in patients with postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. There were enrolled 44 patients aged 62 to 75 years after coronary artery bypass grafting. MoCA test data allowed to subdivide patients into two groups: group I – 22 patients with MoCA test data changed by less than 3b score before surgery and on day 7 after surgery, no postoperative cognitive dysfunction; Group II – 22 patients with deteriorated MoCA test score by more than 3b, with postoperative cognitive dysfunction. Level of NSE, NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 was measured by using enzyme-linked immunosorbent assay (R&D Systems, USA) at four time points: before surgery, after surgery, 24 hours and 7t day after surgery. Mean values were compared by using non-parametric Mann–Whitney test. Significance level was set at  $p < 0.05$ . It was found that patients with postoperative cognitive disorders contained higher level of serum NSE before surgery, immediately post-surgery and 24 hours after surgery, evidences about a role for neuron-specific enolase in the pathogenesis of early postoperative cognitive complications. A pronouncedly increased level of serum nerve growth factor in patients from group II was revealed 24 hours after surgery and elevated concentration on day 7 after surgery, which may be related to compensatory processes in response to damaging factors. Patients from group II were noted to have more marked and prolonged pro-inflammatory response confirmed by dynamic changes in IL-6 level paralleled with elevated amount of serum IL-10. It might be linked to some IL-10-mediated pro-inflammatory properties or more extensive reaction to pronounced pro-inflammatory response. The association between increased NSE and IL-10 levels was revealed. Of interest, the level of IL-1 $\beta$  smoothly declined at all stages in group II patients potentially reflecting impaired anti-inflammatory response, despite the fact that IL-1 $\beta$  is a pro-inflammatory interleukin, or its lack contributes to developing postoperative cognitive disorders, due to disturbed neural plasticity and hippocampus functioning.

*Keywords:* neuropeptides, interleukins, postoperative cognitive impairment, coronary artery bypass grafting

### Введение

В данной статье освещены актуальные вопросы поиска универсальных маркеров, которые могли бы свидетельствовать об органических изменениях при когнитивных расстройствах, в частности возникающих после аортокоронарного шунтирования. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – одно из часто встречающихся осложнений после кардиохирур-

гических операций, в том числе аортокоронарного шунтирования – 5-86% случаев [1, 7]. Поражения головного мозга разного генеза вызывают значительное снижение уровня жизни и имеют высокую степень инвалидизации. Существует три основных фактора повреждения головного мозга у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: системная воспалительная реакция, эмболия и гипоперфузия. Действие этих факторов способствует развитию нейровоспале-

ния и нейрогуморальных изменений [4, 6], которые проходят две фазы — провоспалительную и противовоспалительную. В первой фазе происходит выделение провоспалительных цитокинов, а во второй — противовоспалительных [5].

Множество неврологических нарушений, возникающих вследствие данных процессов, обуславливают необходимость своевременной диагностики и прогнозирования их возникновения. В нашем исследовании в качестве биологического маркера ПОКД мы рассматриваем NSE (Нейрон-специфическая енолаза) и NGF (Фактор роста нервов). Нейрон-специфическая енолаза в качестве индикатора поражения нейронов используется при ведении пациентов с болезнью Паркинсона и эпилепсией, а также известна ее роль при оценке степени поражения нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения [3], при которых установлен факт повышения концентрации NSE в сыворотке крови и выявлена корреляционная зависимость от степени тяжести патологического процесса. Нейротрофические факторы, в частности фактор роста нервов, напротив, играют роль в синаптогенезе и выживаемости нейронов головного мозга, а также в процессах адаптации к внешним воздействиям [2].

**Целью настоящего исследования** является выявление количественных изменений NSE, NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 у больных ПОКД после АКШ в динамике.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 44 пациента обоего пола в возрасте от 62 до 75 лет после аортокоронарного шунтирования. Методом оценки когнитивных нарушений являлась Монреальская когнитивная шкала — “MoCA”. Оценивалась динамика до операции и на 7-е сутки после операции. На основании результата тестирования MoCA выделили две группы. В первую группу вошли 22 пациента с изменением результатов MoCA-теста до операции и на 7-е сутки после операции менее 36 — это пациенты без ПОКД. Во вторую включены 22 пациента с ухудшением показателя MoCA-теста более 36 от дооперационного уровня — это группа с ПОКД. Значения NSE, NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 определялись в динамике 4 раза: до операции, после операции, через 24 часа после операции и на 7-е сутки после операции. Показатели нейропептидов и интерлейкинов определены методом твердофазного иммуноферментного анализа (R&D Systems,

США). Результаты представлялись в виде: нижний квартиль, средний квартиль (медиана) и верхний квартиль для NSE в нг/мл; для NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 в пг/мл. Для сравнения средних значений использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считалось  $p < 0,05$ .

## Результаты

Концентрация нейрон-специфической енолазы в I группе до операции составляла 3,48 (3,14-4,95) нг/мл, что ниже в сравнении со II группой — 4,93 (4,3-5,86) нг/мл,  $p < 0,05$ . После операции показатель увеличился в обеих группах ( $p < 0,05$ ), однако концентрация NSE во II группе — 6,37 (5,84-6,96) нг/мл была выше, чем в I — 5,30 (4,1-5,96) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Спустя 24 ч после операции содержание этого белка не отличалось от дооперационного уровня в обеих группах ( $p > 0,05$ ) и составило в I группе 3,64 (3,44-4,59) нг/мл, что ниже чем во II группе — 5,24 (4,22-5,74) нг/мл ( $p < 0,05$ ). На 7-е сутки после операции концентрация этого нейропептида в I группе 4,56 (3,64-5,28) нг/мл статистически значимо не отличалась от II группы 4,3 (2,83-5,98) нг/мл ( $p > 0,05$ ). Однако показатели I группы на 7-е сутки после операции превышали дооперационные значения ( $p < 0,05$ ), но были ниже, полученных сразу после операции ( $p < 0,05$ ). Показатели II группы в этот же период исследования продолжали снижаться и стали ниже полученных до операции значений ( $p < 0,05$ ).

Показатели NGF до операции значимо не отличались в обеих группах: 4,34 (3,75-5,59) пг/мл для I и 4,8 (3,73-8,60) пг/мл для II группы,  $p > 0,05$ . В период после операции концентрация фактора роста нервов как I, так и II групп возросла ( $p < 0,05$ ), достигнув значений 6,15 (4,77-7,87) пг/мл для I и 6,1 (4,09-7,50) пг/мл для II группы соответственно, но значимо не отличалась между группами ( $p > 0,05$ ). Через 24 ч после операции концентрация этого нейропептида продолжала увеличиваться и составила в I группе 7,09 (5,22-7,80) пг/мл, что ниже, чем во II 8,87 (6,83-11,11) пг/мл ( $p < 0,05$ ). На 7-е сутки после операции содержание NGF снижалось в обеих группах, но в I группе 5,67 (4,5-6,66) пг/мл значения оказались ниже, чем во II группе 7,09 (5,58-11,49) пг/мл ( $p < 0,05$ ). При этом содержание этого белка в обеих группах в этот период исследования оставалось выше, чем до операции, но ниже показателей после операции в этой же группе ( $p < 0,05$ ).

Содержание IL-1 $\beta$  в период до операции значительно не отличалось между группами (в I группе – 1,07 (0,6-1,24) пг/мл и во II группе – 1,03 (0,42-1,72) пг/мл). Концентрация этого цитокина у пациентов без послеоперационной когнитивной дисфункции незначительно повышалась после операции – 1,24 (0,98-1,45) пг/мл ( $p > 0,05$ ) и в дальнейшем снижалась ниже дооперационного периода через 24 часа после операции – 0,98 (0,88-1,42) пг/мл и 7-е сутки после операции – 0,56 (0,47-0,78) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). У пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией происходило статистически незначимое ( $p > 0,05$ ) постоянное снижение содержания IL-1 $\beta$  на протяжении всего послеоперационного периода и составило после операции 0,84 (0,76-1,44) пг/мл, через 24 часа после операции 0,81 (0,51-0,9) пг/мл, 7-е сутки после операции 0,8 (0,6-1,13) пг/мл. Следует отметить, что на 7-е сутки после операции концентрация этого цитокина во II группе оказалась выше, чем в этот период в I группе, но ниже чем в I группе через 24 часа после операции ( $p < 0,05$ ).

Концентрация IL-6 до операции была примерно равнозначной в обеих группах: в I группе 1,0 (0,1-3,0) пг/мл, II группе 1,1 (0,2-5,6) пг/мл, ( $p > 0,05$ ). После операции отмечено существенное повышение этого показателя, но его значение статистически значимо не отличается между I группой – 178,6 (154,8-266,8) пг/мл и II группой – 169,9 (145,5-247,8) пг/мл, ( $p > 0,05$ ). В дальнейшем, через 24 часа после операции, зафиксировано снижение этого показателя, но его концентрация оставалась выше у пациентов с ПОКД 51,4 (46,61-54,7) пг/мл, чем у пациентов без послеоперационных когнитивных расстройств – 32,4 (14,8-47,8) пг/мл ( $p < 0,05$ ). На 7-е сутки после операции в I группе его концентрация значительно снизилась – 14,9 (12,82-30,24) пг/мл ( $p < 0,01$ ), а во II группе она, напротив, повышалась – 69,92 (45,52-89,81) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Содержание IL-10 до операции сравнительно не отличалось между группами и составило в I группе 8,39 (5,03-11,38) пг/мл, а во II группе 9,04 (6,64-10,02) пг/мл ( $p > 0,05$ ). В период после операции получено выраженное повышение этого цитокина в двух группах ( $p < 0,01$ ), но у пациентов с ПОКД его содержание оказалось выше (426,63 (270,17-679,87) пг/мл), чем в группе без ПОКД (305,11 (207,17-428,21)) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Через 24 часа после операции значение IL-10 снижалось в двух группах и было в I группе 20,24 (15,26-26,38) пг/мл, а во II группе – 20,44 (16,40-22,3) пг/мл,

( $p > 0,05$ ). На 7-е сутки после операции концентрация этого цитокина продолжала снижаться в обеих группах, однако у пациентов без послеоперационных когнитивных нарушений (10,44 (6,18-13,02)) пг/мл она оказалась ниже, чем у исследуемых с послеоперационными когнитивными расстройствами 15,16 (12,9-20,4) пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

У пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией выявлено более высокое содержание NSE до операции, после операции и через 24 часа после операции, что свидетельствует о роли нейрон-специфической енолазы в патогенезе развития ранних послеоперационных когнитивных осложнений. Повышение нейрон-специфической енолазы может свидетельствовать о более выраженной гибели нейронов и выходе фермента в экстрацеллюлярное пространство [2]. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, вне зависимости от ПОКД наблюдалось повышение в сыворотке крови уровня фактора роста нервов (NGF) по отношению к дооперационному значению. Такая динамика может характеризовать возникающие процессы миелинизации, дифференцировки симпатических и сенсорных нейронов, синаптогенез посредством связи с LNGFR и TrkA – рецепторами [2]. Более значительное увеличение этого показателя у пациентов с ПОКД через 24 часа после операции и его более высокая концентрация у этой группы на 7-е сутки после операции могут быть связаны с компенсаторными процессами в ответ на действие повреждающих факторов.

У пациентов с ПОКД отмечался более выраженный и длительный поздний провоспалительный ответ, что подтверждается динамикой изменений IL-6 в наших исследованиях, при одновременном нарастании уровня IL-10. Возможно, это связано с проявлением у IL-10 некоторых провоспалительных свойств или же более интенсивной реакцией на выраженный провоспалительный ответ. Выявлена сопряженность повышения уровня NSE и IL-10. Интерес вызывают результаты исследования IL-1 $\beta$ , плавное снижение которого наблюдалось на всех этапах обследования у пациентов II группы. Возможно, в развитии ПОКД этот интерлейкин отражает дефицит противовоспалительной реакции, несмотря на то, что является провоспалительным цитокином, или же его дефицит способствует развитию когнитивных нарушений, вследствие

нарушения нейронной пластичности и функционирования гиппокампа.

## Заключение

У пациентов с ПОКД отмечено значительное повреждение нейронов, что показано динами-

кой NSE в раннем послеоперационном периоде, с последующим выраженным включением компенсаторных процессов синаптогенеза в более позднем послеоперационном периоде. Зарегистрирован более длительный и значительный провоспалительный ответ с недостаточностью противовоспалительной реакции.

## Список литературы / References

1. Алексеевич Г.Ю., Родиков М.В., Петрова М.М., Еремина О.В., Алексеевич Г.В. Сравнительная оценка тяжести когнитивной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования в зависимости от способа оперативного вмешательства // Сибирский медицинский журнал, 2015. Т. 136, № 5. С. 77-81. [Alekseevich G.Yu., Rodikov M.V., Petrova M.M., Eremina O.V., Alekseevich G.V. Comparative assessment of the severity of cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting depending on the possibilities of surgical intervention. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2015, Vol. 136, no. 5, pp. 77-81. (In Russ.)]
2. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса // Бюллетень сибирской медицины, 2011. Т. 10, № 2. С. 15-19. [Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G. Neuron-specific enolase as a non-specific marker of the neurodegenerative process. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2011, Vol. 10, no. 2, pp. 15-19. (In Russ.)]
3. Кадырова И.А. Нейронспецифические сывороточные маркеры GFAP, MMP-9, NSE у пациентов с метаболическим синдромом // Современные проблемы науки и образования, 2017. № 5. С. 2-7. [Kadyrova I.A. Neuron-specific serum markers GFAP, MMP-9, NSE in patients with metabolic syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2017, no. 5, pp. 2-7. (In Russ.)]
4. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // Неврология и психиатрия, психосоматика, 2016. № 8 (3). С. 101-105. [Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Nevrologiya i psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology and Psychiatry, Psychosomatics*, 2016, no. 8 (3), pp. 101-105. (In Russ.)]
5. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Журнал неврологии и психиатрии, 2017. № 4. С. 5-10. [Ovchinnikov D.A., Amosov D.D., Vorobyev E.A. Cognitive dysfunction and blood circulation of the markers of inflammatory response in patient after CABG. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii = Neurology and Psychiatry Journal*, 2017, no. 4, pp. 5-10. (In Russ.)]
6. Хатинский А.С., Фурсов А.А. Применение севофлурана в перфузионном периоде при операциях на открытом сердце // Тихоокеанский медицинский журнал, 2012. № 4. С. 29-31. [Khatinsky A.S., Fursov A.A. The Administration of sevofluran in perfused period at open heart surgery. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2012, no. 4, pp. 29-31. (In Russ.)]
7. Pappa M., Theodosiadis N.V., Tsounis A., Sarafis P. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction. *Electron. Physician*, 2017, Vol. 9, no. 2, pp. 3768-3775.

### Авторы:

**Зенина А.А.** — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Левман Р.А.** — студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

### Authors:

**Zenina A.A.**, Postgraduate Student, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Levman R.A.**, Student of the Medical Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Силаев А.А.** — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

**Шуматов В.Б.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Маркелова Е.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Silaev A.A.**, PhD (Medicine), Head, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

**Shumatov V.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Anesthesiology, Resuscitation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Markelova E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

---

Поступила 08.06.2020  
Отправлена на доработку 12.07.2020  
Принята к печати 01.08.2020

---

Received 08.06.2020  
Revision received 12.07.2020  
Accepted 01.08.2020