

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ SARS-CoV-2 ИНФИЦИРОВАНИЯ

Радаева О.А.¹, Симбирцев А.С.², Селезнева Н.М.¹, Искандярова М.С.¹

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

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

Резюме. Понимание изменения цитокин-опосредованных звеньев иммунопатогенеза ЭАГ после перенесенного COVID-19 является актуальным научным вопросом. SARS-CoV-2 обладает прямыми эффектами действия на макрофаги, что с высокой вероятностью вносит изменения в регуляторную систему M-CSF-VEGF-A-IL-34 у данной категории больных, а значит, определяет изменение цитокин-опосредованных схем прогрессирования гипертензии. Современное состояние исследования в области иммунопатогенеза осложнений SARS-CoV-2 инфицирования и собственные данные о роли M-CSF в патогенезе ЭАГ обосновывают цель исследования – сопоставить уровни M-CSF и VEGF-A, IL-34 в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии до и через 1 месяц после перенесенного COVID-19 для оценки характера изменения M-CSF-опосредованных механизмов прогрессирования гипертензии. Для достижения поставленной цели было сформировано 4 группы пациентов в зависимости от наличия ЭАГ и формы COVID-19 (без пневмонии и с пневмонией). Забор крови проводился через 1 месяц после перенесенного COVID-19. Содержание M-CSF и VEGF-A, IL-34 определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Stat Soft Statistica 13.5.

Сравнительный анализ содержания M-CSF в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии до и после перенесенного COVID-19 определил, что, вне зависимости от формы заболевания (ОРВИ (без пневмонии) или с пневмонией), регистрируются более высокие уровни M-CSF через 1 месяц после выздоровления ($p < 0,001$). При этом у больных ЭАГ II стадии через 1 месяц после SARS-CoV-2 инфицирования отсутствует компенсаторное увеличение VEGF-A в сыворотке крови на фоне значительного роста M-CSF (выше 458 пг/мл), что было зарегистрировано в период до инфекционного заболевания у данной категории пациентов и определяло формирование более выраженной коронарной коллатеральной сети при сравнении лиц с гемодинамически значимым изменением коронарных сосудов. Выявленная в нашем исследовании ассоциация повышенного содержания M-CSF (более 392 пг/мл)

Адрес для переписки:

Радаева Ольга Александровна
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарева»
430000, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Ульянова, 26а.
Тел.: 8 (905) 378-41-98.
E-mail: radaevamed@mail.ru

Address for correspondence:

Radaeva Olga A.
N.Ogarev National Research Mordovia State University
430000, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,
Ulyanov str., 26a.
Phone: 7 (905) 378-41-98.
E-mail: radaevamed@mail.ru

Образец цитирования:

О.А. Радаева, А.С. Симбирцев, Н.М. Селезнева, М.С. Искандярова «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.
doi: 10.46235/1028-7221-430-SMC

© Радаева О.А. и соавт., 2020

For citation:

O.A. Radaeva, A.S. Simbirtsev, N.M. Selezneva, M.S. Iskandiyarova "Serum macrophage colony-stimulating factor levels in patients with essential hypertension after SARS-CoV-2 infection", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 429-436.
doi: 10.46235/1028-7221-430-SMC

DOI: 10.46235/1028-7221-430-SMC

в прединфекционном периоде у больных ЭАГ II стадии и увеличением процента развития COVID-19 с пневмоний, возможно, связана с гипотезой о роли дисрегулируемой активации компартамента мононуклеарных фагоцитов при развитии поражения ткани легкого. Приведенные результаты доказывают научную и клиническую ценность изучения роли M-CSF в аспекте изменения цитокинопосредованных схем прогрессирования ЭАГ после перенесенного COVID-19.

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

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

Radaeva O.A.^a, Simbirtsev A.S.^b, Selezneva N.M.^a, Iskandiyarova M.S.^a

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

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

Abstract. Understanding changes in the cytokine-mediated mechanisms in immunopathogenesis of essential hypertension (EH) after COVID-19 poses a pressing scientific issue. SARS-CoV-2 exerts direct effects on macrophages with high probability altering regulatory M-CSF-VEGF-A-IL-34 axis, thereby accounting for change in cytokine-mediated patterns of hypertension progression. Immunopathogenesis of complications after SARS-CoV-2 infection and a role of M-CSF in EH pathogenesis justify study objective – to compare the serum M-CSF and VEGF-A, IL-34 levels in stage II EH patients prior to COVID-19 and one month after recovery to assess modality of altered M-CSF-mediated mechanisms behind hypertension progression. Four groups of patients were stratified depending on EH and clinical characteristics of COVID-19 (without/with pneumonia). Blood sampling was performed one month after COVID-19. The serum M-CSF and VEGF-A, IL-34 level was measured by using enzyme-linked immunosorbent assay. The data were statistically processed by using Stat Soft Statistica 13.5. Comparative analysis of serum M-CSF level in patients with stage II EH prior and after COVID-19 revealed that regardless of clinical course (with/without pneumonia) they were featured with higher levels of M-CSF one month after recovery ($p < 0.001$) vs baseline level. The serum VEGF-A level in patients with stage II EH did not change in parallel with increased M-CSF (458 pg/ml or more) one month after SARS CoV 2 infection. However, M-CSF stimulated rise in serum VEGF-A level and accounted for formation of marked coronary collateral network prior to infection. A relationship between the increased serum M-CSF level (higher than 392 pg/ml) and elevated percentage of COVID-19 with pneumonia in patients with stage II EH prior to the infection might be related to the hypothesis about “a role of dysregulated activation of mononuclear phagocytes in development of lung tissue damage”. The data presented prove scientific and clinical value of assessing a role for M-CSF with respect to altered cytokine-mediated patterns of EH progression after COVID-19 recovery.

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

Цитокины выступают регуляторными веществами, которые значимы при развитии как физиологических, так и патологических процессов в организме человека, что определяет актуальность изучения их роли в патогенезе заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии. Вспышка коронавирусной болезни (COVID-19), вызванная SARS-CoV2, представляет собой серьезную научную проблему. Внимание докторов

при COVID-19, в первую очередь, привлекает поражение легких (интерстициальный пневмонит) и развитие тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, но вирус влияет и на сердечно-сосудистую, нервную, иммунную системы [10]. Данные о вовлечении сердечно-сосудистой системы, к сожалению, недостаточно широко представлены в проведенных на данный момент исследованиях, тем более отсутствует информация

об отдаленных осложнениях [3] у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), ишемическая болезнь сердца после SARS-CoV2 инфицирования.

Механизмы возможной взаимосвязи SARS-CoV2 инфицирования и прогрессирования ЭАГ были рассмотрены в недавнем заявлении Европейского Общества по артериальной гипертензии [6]. Значимым фактором, связывающим ЭАГ и COVID-19, является иммунная система. Взаимодействие между S-белком SARS-CoV2 и ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) привлекло внимание исследователей, учитывая, что ACE2 играет решающую роль как в сердечно-сосудистой, так и в иммунной системах. ACE2 входит в состав ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и участвует в развитии артериальной гипертензии, сахарного диабета и сердечной недостаточности. На тканевом уровне ACE2 высоко экспрессируется в легких, почках, сердце и кровеносных сосудах. COVID-19 ассоциирован с быстро прогрессирующим системным воспалением, цитокиновым штормом разной степени выраженности, с неизвестными на данный момент изменениями цитокинового регулирования в последующем, что актуализирует анализ динамики содержания цитокинов в крови пациентов с ЭАГ после перенесенной инфекции [4]. Ряд авторов указывают, что у пациентов с COVID-19 средние- и долгосрочные последствия могут быть вызваны повышением уровня IL-6. Экспериментальные данные подтверждают атерогенную роль IL-6 и родственных цитокинов, а также его влияние на сердечный фиброз и недостаточность. Описана вероятность появления ряда патогенетически значимых цитокиновых комплексов, которые внесут специфический вклад в развитие осложнений COVID-19 при ЭАГ. К ним относятся пути, управляемые GM-CSF, TNF α , IL-17, IL-18, IFN γ и рядом других. Является ли наблюдаемый цитокиновый дисбаланс у больных COVID-19 преходящим или устойчивым, остается неизвестным. Соответственно, мониторинг цитокиновых биомаркеров у этих пациентов в среднесрочной перспективе имеет большое значение.

По собственным данным, опубликованным ранее, у пациентов с ЭАГ II стадии значим анализ содержания в сыворотке периферической крови в динамике макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), который в комплексе с уровнями VEGF-A, IL-34 и генетическими характеристиками рецептора M-CSF являются независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. SARS-CoV-2 обладает прямыми эффектами действия на макрофаги, что с высокой вероятностью вносит изменения в

регуляторную систему M-CSF-VEGF-A-IL-34 у данной категории больных, а значит, определяет изменение цитокин-опосредованных схем прогрессирования гипертензии. Современное состояние исследования в области иммунопатогенеза осложнений SARS-CoV-2 инфицирования и собственные данные о роли M-CSF в патогенезе ЭАГ обосновывают цель исследования – сопоставить уровни M-CSF и VEGF-A, IL-34 в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии до и через 1 месяц после перенесенного COVID-19 для оценки характера изменения M-CSF-опосредованных механизмов прогрессирования гипертензии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели сформированы 4 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 + инфицирование SARS CoV-2 без пневмонии, 2-я группа – пациенты с ЭАГ II стадии + инфицирование SARS CoV-2 с пневмонией, 3-я группа – лица без ЭАГ, инфицированные SARS-CoV-2 без пневмонии, 4-я группа – лица без ЭАГ, инфицированные SARS-CoV-2 с пневмонией (3-я и 4-я группы из контингента условно здоровых лиц (без гипертензии), которые также находятся под наблюдением в течение 12 лет (154 человека) и сопоставимы по возрасту). 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. 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 аспектом дизайна представленной работы является наличие данных о цитокиновом статусе включенных в исследование пациентов в период до инфицирования SARS-CoV-2 (январь-февраль 2020 года).

Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с текущими клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) с учетом результатов ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 и выявлении иммуноглобулинов класса М и класса G к SARS-CoV-2 в динамике. У пациентов зарегистрировано два клинических варианта: ОРВИ или пневмония

без дыхательной недостаточности (легкое или среднетяжелое течение). Пациенты получали сопоставимую терапию (Плаквинил, Азитромицин, антикоагулянт и дополнительно Леволет в группе с пневмонией). Через 1 месяц после клинического выздоровления пациентов и двух отрицательных результатов ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 был проведен забор крови в 8.00 натошак с использованием систем BD Vacutainer. Кровь центрифугировали при 1500-2000 об/мин в течение 15 минут, сыворотку отделяли и хранили в маркированных пробирках при температуре -30 °С не более 30 суток. Определение М-CSF, IL-34, VEGF-A было проведено методом ИФА на базе лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии (микробиологическая и иммунологическая лаборатория – лицензия № 13.01.04.0001.Л.000005.06.11, бессрочная), сертифицированными специалистами в соответствии с поставленными исследователем задачами и совместно с исследователем на иммуноферментном анализаторе “Personal Lab™” (Adaltis, Италия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Stat Soft Statistica 13.5. Данные представлены в виде медианы (Me) и перцентилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Распределение данных отличалось от распределения Гаусса–Лапласа, поэтому при сравнении зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, несвязанных выборок – критерий Манна–Уитни. Рассчитывался абсолютный и относительный

риски развития COVID-19 с определением 95% доверительного интервала (ДИ), чувствительности и специфичности. Проводился анализ таблиц с использованием критерия Фишера (двустороннего) – ϕ , нормированного значения коэффициента Пирсона (C').

Результаты

Сравнительный анализ содержания М-CSF в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии до и после перенесенного COVID-19 определил, что вне зависимости от формы заболевания (ОРВИ (без пневмонии) или с пневмонией) регистрируются более высокие уровни цитокина через 1 месяц после выздоровления ($p < 0,001$) (табл. 1). При этом в группе с ЭАГ II стадии с COVID-19 ассоциированной пневмонией увеличение М-CSF более выраженное, чем у лиц с гипертензией и COVID-19 без пневмонии (на 69,7 (64,5-72,3) % и на 52,1 (47,3-54,2) % соответственно, $p < 0,001$). Учитывая, что распределение данных пациентов отличалось от нормального, проводился анализ индивидуальной динамики показателя: только у двух больных (3,39%) с ЭАГ II стадии и COVID-19 определено снижение содержания М-CSF в сыворотке крови на 12% через 1 месяц после перенесенного SARSCoV2 инфицирования. В период до SARSCoV2 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 выра-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ М-CSF, VEGF-A И IL-34 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭАГ II СТАДИИ ДО И ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО 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 (BEFORE AND 1 MONTH AFTER COVID-19), Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

| | Пациенты с ЭАГ II стадии и COVID-19 Patients with EH and COVID-19 | | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | без пневмонии without pneumonia (n = 32) | | пневмония pneumonia (n = 27) | |
| | до before | через месяц month after | до before | через месяц month after |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| М-CSF, пг/мл M-CSF, pg/ml | 320 (197-351) | 478 (321-680)* ¹ | 421 (364-589)* ¹ | 712 (593-805)* ^{2,3} |
| VEGF-A, пг/мл VEGF-A, pg/ml | 230 (171-319) | 227 (165-298) | 290 (201-417)* ^{1,2} | 311 (212-393) |
| IL-34, пг/мл IL-34, pg/ml | 147 (121-169) | 106 (101-134)* ¹ | 102 (93-117)* ¹ | 74,5 (56-82,3)* ^{2,3} |

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

Note: *, 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 M-CSF, VEGF-A И IL-34 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛИЦ БЕЗ ЭАГ II СТАДИИ ДО И ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS SERUM M-CSF, VEGF-A AND IL-34 LEVELS OF PATIENTS WITHOUT EH (BEFORE AND 1 MONTH AFTER COVID-19), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

| | Пациенты с COVID-19 без ЭАГ Patients with COVID-19 (without EH) | | | |
|---------------------------------------|--|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| | без пневмонии without pneumonia (n = 41) | | пневмония pneumonia (n = 34) | |
| | до before | через месяц month after | до before | через месяц month after |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| M-CSF, пг/мл M-CSF, pg/ml | 187 (127-236) | 183 (132-245) | 191 (139-130) | 205 (127-141) |
| VEGF-A, пг/мл VEGF-A, pg/ml | 156 (107-198) | 167 (121-201) | 162 (115-203) | 214 (156-237)*2,3 |
| IL-34, пг/мл IL-34, pg/ml | 95,3 (75,1-112) | 92,1 (73,6-104,0) | 101 (66,3-104,0) | 97,3 (66,3-104,0) |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ M-CSF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭАГ II СТАДИИ И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ COVID-19

TABLE 3. SERUM M-CSF LEVELS IN PATIENTS WITH EH AND THE PERCENT OF COVID-19

| M-CSF, пг/мл M-CSF, pg/ml | I квартиль I quartile | II квартиль II quartile | III квартиль III quartile | IV квартиль IV quartile |
|--|--|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | | (142-312) n = 75 | (323-391) n = 75 | (392-457) n = 75 |
| Пациенты с COVID-19 Patients with COVID-19 | 13 | 14 | 17 | 15 |
| COVID-19 без пневмонии, человек COVID-19 without pneumonia, patients | 11 | 13 | 6 | 2 |
| COVID-19 с пневмонией, человек COVID-19 with pneumonia, patients | 2 | 1 | 11 | 13 |
| Риск COVID-19 с пневмонией, % Absolute risk, % | 2,67 | 1,33 | 14,7 | 17,4 |
| | 2 (0,00-4,24) | | 16 (10,1-21,9) | |
| Отношение рисков Relative risk | (I+II)/(III+IV) квартили – 8 (2,46-26,00)* | | | |

Примечание. * – p < 0,001.

Note. *, p < 0.001.

женности коллатералей коронарной сети; отрицательная корреляция между М-CSF и IL-34, при содержании М-CSF выше 392 пг/мл ($r = 0,83$, $p < 0,001$). Важно отметить, что эффекты носили дозозависимый характер. После перенесенного COVID-19 у больных ЭАГ II стадии вне зависимости от клинической формы COVID-19: количественные характеристики VEGF-A до и после COVID-19 без динамики ($p > 0,05$) – таблица 1, а прямая зависимость между М-CSF при уровне более 458 пг/мл и VEGF-A увеличением, которая была выявлена ранее, отменяется ($r = 0,44$; $p > 0,05$); при этом отрицательные корреляционные линии между М-CSF и IL-34 незначительно усилились ($r = 0,89$, $p < 0,001$).

У лиц с COVID-19 без ЭАГ изменения концентрации М-CSF и IL-34 в сыворотке периферической крови через 1 месяц после выздоровления при сравнении с данными до SARS-CoV2 инфицирования не выявлено (табл. 2). Зарегистрировано увеличение содержания VEGF-A при сопоставлении данных до и через 1 месяц после перенесенного COVID-19 в группе больных без ЭАГ с COVID-19 ассоциированной пневмонией, данное увеличение не коррелирует с уровнем М-CSF ($r = 0,12$; $p < 0,05$).

Был проведен интерквартильный анализ уровня М-CSF в сыворотке периферической крови больных ЭАГ II стадии в период до SARS-CoV2 инфицирования и частоты COVID-19 (табл. 3). Связи между содержанием М-CSF в сыворотке крови и общим числом случаев COVID-19 среди больных ЭАГ II стадии не выявлено. При анализе, в зависимости от клинической формы COVID-19 (без пневмонии и пневмония), определено, что при концентрации М-CSF более 392 пг/мл (III–IV квартили изменения М-CSF) абсолютный риск развития COVID-19 с пневмонией составил 16% (табл. 3), относительный риск – 8, стандартная ошибка относительного риска – 0,601, $\chi^2 = 17,9$ ($p < 0,001$), коэффициент Пирсона 0,38 (связь средняя), чувствительность – 0,89, специфичность 0,54.

Обсуждение

Понимание изменения цитокин-опосредованных звеньев иммунопатогенеза ЭАГ после перенесенного COVID-19 является актуальным научным вопросом, так как все чаще публикуются статьи, подчеркивающие высокий потенциальный риск развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений после SARS-CoV2 инфицирования, механизм которых на данный момент неизвестен. Выявленное в исследовании значимое увеличение М-CSF в крови больных ЭАГ II стадии через 1 месяц после клинического и лабораторного выздоровления выступает

фактором, определяющим прогрессирование гипертензии. Данные опубликованных ранее исследований продемонстрировали, что данный цитокин может способствовать апоптозу гладкомышечных клеток сосудистого комплекса с дисбалансом синтеза матриксных металлопротеиназ третьего типа [2], изменяет баланс выживаемости морфологических компонентов артерий разного калибра, регулируя процессы ремоделирования и, по результатам собственного 10-летнего исследования, выступает независимым критерием, отражающим риск повреждения таких органов-мишеней, как миокард и головной мозг [11]. Важно отметить зарегистрированное в рамках представленного исследования изменение М-CSF-зависимых звеньев патогенеза ЭАГ после перенесенного COVID-19. У больных ЭАГ II стадии через 1 месяц после SARS-CoV2 инфицирования отсутствует компенсаторное увеличение VEGF-A в сыворотке крови на фоне значительного роста М-CSF (выше 458 пг/мл), что было зарегистрировано в период до инфекционного заболевания у данной категории пациентов. Есть ряд публикаций, описывающих несколько М-CSF-потенцируемых сигнальных путей клетки, которые приводят к производству VEGF-A [12]. М-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 [13]. Тем самым у больных ЭАГ II стадии через 1 месяц после перенесенного формируются предпосылки для кратковременной или, возможно, длительной отмены протективного дозозависимого эффекта, который по собственным данным, опубликованным ранее [1], сопровождался формированием более выраженной коронарной коллатеральной сети при сравнении лиц с гемодинамически значимым изменением коронарных сосудов.

У больных ЭАГ II стадии через 1 месяц после SARS-CoV2 инфицирования снижены по сравнению с периодом до инфекционного заболевания уровни IL-34 в сыворотке периферической крови. По ряду экспериментальных работ [9] в ткани головного мозга регистрируется максимальная концентрация mRNA IL-34 и, возможно, именно его активность частично определяет морфофункциональную устойчивость клеток органа в условиях гемодинамического стресса, что доказывает негативный характер выявленных в период после COVID-19 изменений. Данный цитокин – дополнительный лиганд рецептора М-CSF, также есть информация, что М-CSF может подавлять синтез IL-34 по принципу обратной связи.

В результате полученных данных встает вопрос о причинах повышения уровня М-CSF в

сыворотке крови больных ЭАГ II через 1 месяц после SARSCoV2 инфицирования (у лиц без гипертензии данная тенденция не выявлена). Можно говорить о нескольких гипотезах. На фоне ЭАГ и метаболического дисбаланса происходит увеличение синтеза М-CSF в основном эндотелиальными клетками и потенциально перицитами мелких сосудов [14]. У больных гипертензией на фоне нарушения эндотелия сосудистой стенки происходит «обнажение» перицитов, которые на своей мембране экспрессируют ACE2 в значимой концентрации, что делает их мишенью для SARSCoV2 и может определять продукцию М-CSF. Кроме этого, дополнительно активированные у больных ЭАГ при SARSCoV2 инфицировании макрофаги являются значимым источником данного цитокина.

Выявленная в нашем исследовании ассоциация повышенного содержания М-CSF (более 392 пг/мл) в преинфекционном периоде у больных ЭАГ II стадии и увеличением процента развития COVID-19 с пневмоний, возможно, связана с гипотезой о роли дисрегулируемой активации компартмента мононуклеарных фагоцитов при развитии поражения ткани легкого [8]. Структура ткани легкого при SARSCoV2 поражении характеризуется истощением количества альвеолярных макрофагов и обилием воспалительных

макрофагов, что влияет на тяжесть течения заболевания [7]. В связи с этим больные ЭАГ, характеризующиеся более выраженным повышением М-CSF (III-IV квартили изменения цитокина) в крови в период перед SARSCoV2 инфицированием имеют больший риск дисрегулируемой активации мононуклеарных фагоцитов с последующей миграцией и поражением легкого. Высокая чувствительность, но низкая специфичность потенциального метода определения лиц с ЭАГ и повышенным риском развития SARSCoV2 инфицирования с поражением легкого, может объясняться значимостью определения полиморфного варианта гена рецептора М-CSF (определение планируется во второй фазе исследования).

Приведенные результаты доказывают научную и клиническую ценность изучения роли М-CSF в аспекте изменения цитокиноопосредованных схем прогрессирования ЭАГ после перенесенного COVID-19. Наблюдение в динамике позволит определить длительность выявленных закономерностей и даст основу для разработки в дальнейшем индивидуальных способов прогнозирования отдаленных рисков развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ЭАГ после SARSCoV2 инфицирования.

Список литературы / References

1. Радаева О.А., Симбирцев А.С. М-CSF, IL-34, VEGF-A как факторы риска развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения у больных эссенциальной артериальной гипертензией // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), № 1. С. 93-101. [Radaeva, O.A., Simbirtsev A.S. M-CSF, IL-34, VEGF-A as risk factors of myocardial infarction and stroke in patients with essential hypertension. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 1, pp. 93-101. (In Russ.)]
2. 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.
3. Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev. Neurol.*, 2020, Vol. 70, no. 9, pp. 311-322.
4. 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.
5. Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10223, pp. 497-506.
6. Kreutz R., Algharably E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., Persu A., Prejbisz A., Riemer T., Wang J., Burnier M.. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. European society of hypertension COVID-19 task force review of evidence. *Cardiovasc. Res.*, 2020, Vol. 116, no. 10, pp. 1688-1699.
7. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F., Liu L., Amit I., Zhang S., Zhang Z. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, pp. 842-844.
8. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 6, pp. 355-362.

9. Nandi S., Cioc M., Yeung Y., Nieves E., Tesfa L., Lin H., Hsu A.W., Halenbeck R., Cheng H.Y., Gokhan S., Mehler M.F., Stanley E.R. Receptor-type Protein-tyrosine phosphatase ζ is a functional receptor for interleukin-34. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 30, pp. 21972-21986.
10. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020, pp. 1-16.
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.cyttox.2019.100010.
12. Schioppa 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.
13. Okazaki T., Ebihara S., Asada M., Yamanda S., Saijo Y., Shiraiishi 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.
14. Zerneck A., Weber C. Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, Vol. 34, no. 4, pp. 742-750.

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, Республика Мордовия, 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

Селезнева Н.М. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

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

Authors:

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

Selezneva N.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Hospital Therapy Department, N.Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

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

Поступила 30.07.2020
Принята к печати 02.09.2020

Received 30.07.2020
Accepted 02.09.2020