

РОЛЬ БЕЛКА S100b И BDNF В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ У ЛИЦ С ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОКОМПРОМЕТАЦИЕЙ

Кныш С.В.¹, Маркелова Е.В.¹, Зенина А.А.^{1,2}, Костюшко А.В.¹,
Федянина Л.Н.²

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

² ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Резюме. Постоперационные когнитивные дисфункции, относящиеся к легким проявлениям неврологической патологии, возникающей после оперативного вмешательства, в настоящее время являются важным вопросом, как для фундаментальной, так и прикладной медицины. Лежащие в основе данного процесса явления нейровоспаления до сих пор остаются малоизученными и дискуссионными. Изучение иммунопатогенеза нейровоспаления способно помочь в понимании развития патологии и подсказать пути решения названной проблемы. Особая роль в реализации данного процесса принадлежит нейропептидам. Цель исследования – охарактеризовать иммунопатогенез нейровоспаления у лиц с индуцированной иммунокомпрометацией на фоне аортокоронарного шунтирования.

Было обследовано 110 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена реваскуляризация миокарда в условиях экстракорпорального кровообращения. Патологическое нейровоспаление оценивалось по развитию постоперационной когнитивной дисфункции, на основании изменений в результатах когнитивного обследования (Монреальская шкала, MoCa тест). Пациенты подвергались тестированию до операции и на 7-е сутки после проведения операции. Согласно результатам тестирования, все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я без признаков постоперационной когнитивной дисфункции и 2-я с данными признаками. Забор венозной крови осуществлялся четырехкратно, в день операции до вмешательства, сразу после вмешательства, через 24 часа и на 7-е сутки после операции. В сыворотке венозной крови определялось содержание S100b, BDNF.

Базовый уровень белка S100b в исследуемых группах не отличался от референсных значений. После операции повышение S100b отмечалось в обеих группах, однако у пациентов с развившейся постоперационной когнитивной дисфункцией показатель был достоверно выше. Несмотря на тенденцию к стабилизации, увеличенный уровень нейропептида сохранялся и через 24 часа после операции, на 7-е сутки показатель находился в пределах референсных значений, однако в 1-й группе был ниже, чем во 2-й группе. До операции показатель BDNF был достоверно выше у пациентов 1-й группы, в сравнении со 2-й группой. Во второй группе показатель был ниже значений, полученных у добровольцев из группы контроля. После оперативного вмешательства значения BDNF в сыворотке крови варьировали: сразу после операции у пациентов без когнитивной дисфункции уровень нейропептида

Адрес для переписки:

Кныш Сергей Васильевич
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 57к, кв. 107.
Тел.: 8 (995) 773-65-23.
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

Address for correspondence:

Knysh Sergey V.
Pacific State Medical University
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 57k, apt107.
Phone: 7 (995) 773-65-23.
E-mail: immunolog.vl@gmail.com

Образец цитирования:

С.В. Кныш, Е.В. Маркелова, А.А. Зенина, А.В. Костюшко, Л.Н. Федянина «Роль белка S100b и BDNF в иммунопатогенезе нейровоспаления у лиц с индуцированной иммунокомпрометацией» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 237-242.
doi: 10.46235/1028-7221-982-ROS

© Кныш С.В. и соавт., 2021

For citation:

S.V. Knysh, E.V. Markelova, A.A. Zenina, A.V. Kostyushko, L.N. Fedyanina "Role of S100b protein and BDNF in immunopathogenesis of neuroinflammation in the patients with induced immunocompromised state", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 237-242.
doi: 10.46235/1028-7221-982-ROS

DOI: 10.46235/1028-7221-982-ROS

был выше. На 7-е сутки уровень BDNF был в пределах референсных величин, однако у пациентов 2-й группы значения были выше, чем в 1-й.

Ключевые слова: нейровоспаление, S100b, BDNF, АКШ, когнитивная дисфункция

ROLE OF S100b PROTEIN AND BDNF IN IMMUNOPATHOGENESIS OF NEUROINFLAMMATION IN THE PATIENTS WITH INDUCED IMMUNOCOMPROMISED STATE

Knysh S.V.^a, Markelova E.V.^a, Zenina A.A.^{a,b}, Kostyushko A.V.^a, Fedyanina L.N.^b

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Post-operation cognitive dysfunctions, related to mild manifestations of neurological pathology occurring after surgery, represent an important challenge for both fundamental and clinical medicine. The underlying phenomena of neuroinflammation are still poorly understood and disputable. The studies in immunopathogenesis of neuroinflammation may help in understanding the development of pathology and suggest ways to solve this problem. A special role for implementation of this process belongs to neuropeptides. Objective: to characterize immunopathogenesis of neuroinflammation in the individuals with immunocompromised state induced during aorto-coronary bypass surgery. A total of 110 patients with ischemic heart disease who underwent myocardial revascularization under extracorporeal circulation conditions were examined. Pathological neuroinflammation was recognized by development of postoperative cognitive dysfunction based on changing results of the cognitive examination (Montreal scale, MoCa test). The patients were tested before intervention, and on day 7 after surgery. According to the test results, all the patients were divided into 2 groups: (1) without signs of postoperative cognitive dysfunction and (2) with the mentioned signs. Venous blood was collected four times, on the day of surgery before the intervention, immediately after the surgery, 24 hours later, and on the 7th day after surgery. S100b and BDNF contents were determined in the venous blood serum. The baseline level of the S100b protein in the study groups did not differ from the reference values. After surgery, an increase in S100b was observed in both groups, but in patients with emerging postoperative cognitive dysfunction, these indexes were significantly higher. Despite a tendency for stabilization, the increased level of neuropeptides persisted 24 hours after the surgery; on the 7th day, the index was within the reference values, but in the 1st group it was lower than in the 2nd group. Prior to the operation, the BDNF level was significantly higher in the patients from group 1, compared with group 2. In the second group, the index was lower than the values obtained from the control group volunteers. After surgery, the values of BDNF in blood serum showed some differences: immediately after surgery, the level of neuropeptide was higher in patients without cognitive dysfunction. On day 7, the level of BDNF was within reference values, but in patients from group 2, the values were higher than in group 1.

Keywords: neuroinflammation, S100b, BDNF, ACB, cognitive dysfunction

Введение

Повышение частоты и высокотехнологичности проводимых медицинских вмешательств и операций диктует необходимость проведения адекватных и своевременных профилактических мер, а также развитие фундаментальной базы по вопросам предотвращения и лечения пери- и постоперационных осложнений. Особо важную группу составляют постоперативные когнитивные нарушения, в том числе после проведения операции аортокоронарного шунтирования

(АКШ). Современные методики ревазуляризации миокарда, подходы к искусственному кровообращению, анестезиологическому протоколу позволило снизить частоту грубых неврологических осложнений, однако постоперационные когнитивные дисфункции (ПКД), относящиеся к легким проявлениям неврологической патологии, встречаются в достаточно высоком проценте случаев, что обуславливает ухудшение качества жизни пациентов, влияет на экономические затраты на их лечение. Изучение иммунопатогенеза нейровоспаления, лежащего в основе ПКД способно

помочь в понимании механизмов развития патологии и подсказать пути решения проблемы [2].

Цель исследования — охарактеризовать иммунопатогенез нейровоспаления у лиц с индуцированной иммунокомпрометацией на фоне аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы

В рамках данного исследования нами было обследовано 110 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена реваскуляризация миокарда в условиях экстракорпорального кровообращения. Патологическое нейровоспаление оценивалось по развитию постоперационной когнитивной дисфункции, на основании изменений в результатах когнитивного обследования. С целью данной диагностики нами применялась Монреальская шкала (MoCa тест). Пациенты подвергались тестированию до операции и на 7-е сутки после проведения АКШ. Согласно результатам тестирования, все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я без признаков постоперационной когнитивной дисфункции и 2-я с данными признаками. Забор венозной крови осуществлялся четырехкратно, в день операции до вмешательства, сразу после вмешательства, через 24 часа и на 7-е сутки после АКШ. Группа контроля была сформирована из 35 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Для данной группы забор биологического материала осуществлялся однократно.

Определение содержания S100b, BDNF в сыворотке венозной крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием анализатора Multiscan.

Для проведения ИФА использовались реактивы, произведенные R&D systems, каталожные номера DY120-05; DY248. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась по методу Вилкоксона–Манна–Уитни. Возможность использования показателей для прогнозирования развития ПКД оценивалась с использованием метода ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

Базовый уровень белка S100b в исследуемых группах не отличался от референсных значений. После операции повышение S100b отмечалось в обеих группах, однако у пациентов с развившейся постоперационной когнитивной дисфункцией показатель был достоверно выше. Несмотря на тенденцию к стабилизации, увеличенный уровень нейропептида сохранялся и через 24 часа после операции, на 7-е сутки показатель находился в пределах референсных значений, однако в 1-й группе был ниже, чем во 2-й группе.

До операции показатель BDNF был достоверно выше у пациентов 1-й группы, в сравнении со 2-й группой. Во второй группе показатель был ниже значений, полученных у добровольцев из группы контроля. После оперативного вмешательства значения BDNF в сыворотке крови варьировали: сразу после операции у пациентов без когнитивной дисфункции уровень нейропептида был выше ($p = 0,033$). На 7-е сутки уровень BDNF был в пределах референсных величин, однако у пациентов 2-й группы значения были выше, чем в 1-й. Данные о пациентах, определяемых показателях представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ, ЗНАЧЕНИЯ S100b И BDNF В СЫВОРОТКЕ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ

TABLE 1. CHARACTERISTIC OF EXAMINED PATIENTS AND CONTROL GROUP, S100b AND BDNF VALUES IN SERUM OF VEIN BLOOD

Показатель Parameter		Группа контроля Control group (n = 35)	Группа 1 Group 1 (n = 56)	Группа 2 Group 2 (n = 54)	p-value
Возраст, лет Age, years		67,2 (63-72)	67,6 (59-74)	68,9 (60-74)	$p_c-p_1 = 0,812$ $p_c-p_2 = 0,745$ $p_1-p_2 = 0,841$
Соотношение мужчин и женщин Man and women ratio		20/15	35/21	32/22	
MoCa	До АКШ Before ACB	22,5 (19-25)	22,9 (19-26)	22,1 (19-26)	$p_c-p_1 = 0,610$ $p_c-p_2 = 0,599$ $p_1-p_2 = 0,621$
	7 суток 7 days		21,9 (18-25)	18,0 (16-22)	$p_c-p_1 = 0,897$ $p_c-p_2 = 0,043$ $p_1-p_2 = 0,038$

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Показатель Parameter		Группа контроля Control group (n = 35)	Группа 1 Group 1 (n = 56)	Группа 2 Group 2 (n = 54)	p-value
s100b, пг/мл S100b, pg/ml	До АКШ Before ACB	28,42 (17,12-38,88)	30,61 (19,85-30,68)	26,1 (15,33-30,66)	$p_{c-p_1} = 0,625$ $p_{c-p_2} = 0,597$ $p_1-p_2 = 0,512$
	сразу после АКШ After ACB		626,99 (584,83-669,68)	990,68 (535,82-1534,29)	$p_{c-p_1} < 0,001$ $p_{c-p_2} < 0,001$ $p_1-p_2 = 0,043$
	24 часа 24 hours		62,9 (31,76-70,4)	113,84 (50,82- 134,06)	$p_{c-p_1} = 0,009$ $p_{c-p_2} = 0,007$ $p_1-p_2 = 0,038$
	7 суток 7 days		19,46 (17,71-26,98)	34,16 (31,04-52,02)	$p_{c-p_1} = 0,678$ $p_{c-p_2} = 0,554$ $p_1-p_2 = 0,039$
BDNF(пг/мл)	До АКШ Before ACB	15,32 (7,88-19,61)	18,08 (13,84-20,92)	8,46 (7,86-11,48)	$p_{c-p_1} = 0,628$ $p_{c-p_2} = 0,024$ $p_1-p_2 = 0,011$
	сразу после АКШ After ACB		10,78 (6,72-15,86)	6,75 (5,64-14,13)	$p_{c-p_1} = 0,041$ $p_{c-p_2} = 0,012$ $p_1-p_2 = 0,033$
	24-часа 24 hours		5,25 (3,16-14,61)	9,1 (5,86-16,68)	$p_{c-p_1} = 0,067$ $p_{c-p_2} = 0,024$ $p_1-p_2 = 0,031$
	7 суток 7 days		12,23 (9,12-15,97)	14,63 (12,24-16,90)	$p_{c-p_1} = 0,801$ $p_{c-p_2} = 0,742$ $p_1-p_2 = 0,041$

Нейропептид S100b исследуется с позиции его роли как в нейровоспалении в целом, так и в качестве патогенетически значимого элемента в развитии ПКД. Особое значение имеет дозозависимость эффекта данного белка. В физиологической концентрации S100b преимущественно отвечает за нейропротекцию и поддержание жизни клеток нервной системы. Патологическое повышение содержания нейропептида чаще ассоциируется с повреждающим центральную нервную систему процессом [1]. Продемонстрированная динамика содержания нейропептида S100b в сыворотке крови пациентов с когнитивной дисфункцией (группа 2) позволяет судить о его патологическом значении в развитии нейровоспаления, особенно в ранний послеоперационный период.

Индукция нейровоспаления у пациентов с ПКД может быть ассоциирована с использованием искусственного кровообращения при проведении оперативного вмешательства, что вызывает повреждение отдельных клеток нервной системы, индуцирует воспаление, как на локальном, так и на системном уровне и провоцирует развитие ПКД [5]. Сохранение различий в уровне S100b на 7-е сутки между группами, вероятно, носят вторичный характер и не являются

диагностически значимым, однако различия, зарегистрированные сразу и через 24 часа после оперативного вмешательства, могут нести прогностическую ценность. Данный факт был подтвержден путем проведения ROC-анализа. По результатам была построена ROC-кривая, демонстрирующая хорошее качество модели (AUC 0,59 и 0,74 после АКШ и через 24 часа). Данные представлены на рисунках 1 и 2.

Активное исследование роли и функций мозгового нейротрофического фактора BDNF было связано с необходимостью оценки роли нейропептидов в осуществлении процессов высшей нервной деятельности. Данный белок ответственен за выживаемость клеток нервной системы, как собственных, так и глиальных [3]. В настоящее время особенности функционирования BDNF полноценно не изучены, остаются «белые пятна» в вопросе того, в ответ на что индуцируется синтез данного вещества, где он может осуществляться и каковы физиологические нормы BDNF [9].

Выявленная нами динамика в изменении сывороточного содержания BDNF может позволить судить о том, что предшествующий операции дефицит является патогенетическим фактором риска развития ПКД, что было подтверждено нами

с помощью ROC-анализа (рис. 3). Положительная динамика, заключающаяся в восстановлении уровня BDNF до референсных значений через 7 суток после оперативного вмешательства, может быть связана с тем, что повреждение нейронов, ассоциированное с воспалительными изменениями в структурах ЦНС, провоцирует превращение предшественника BDNF – proBDNF до зрелой и активной формы, что подтверждает высокий репаративный потенциал [7, 8], однако первоначальный дефицит мозгового нейротрофического фактора, как уже нами было показано, путем построения ROC-кривой может быть предиктором и, вероятно, патогенетическим звеном в развитии ПКД (AUC 0,974, отличное качество модели). Причины данного предоперационного недостатка BDNF могут быть различны, нельзя исключать как роль генетического полиморфизма, приводящего к снижению базального уровня BDNF [10], так и возможность влияния иных опосредованных факторов, таких как повреждение мышц [4], нарушения в работе свертывающей-антисвертывающей системы крови и активации тромбоцитов [6].

Выводы

Представленные нами данные подчеркивают важность изучения фундаментальных аспектов нейровоспаления, что связано как с необходимостью и неотвратимостью научного прогресса, так и с прикладным использованием полученных знаний для повышения качества оказываемой медицинской помощи и, как следствие, улучшения уровня жизни пациентов. Представленные нами результаты лишь в малой степени характеризуют особенности нейровоспаления у пациентов после АКШ, однако уже сегодня могут быть рекомендованы для рассмотрения с целью практического применения. Мы считаем необходимым продолжать изучение роли нейропептидов в развитии воспаления в структурах ЦНС при различных заболеваниях, уделяя особое внимание не только отдельным представителям нейропептидов, сколько их взаимодействию и взаимовлиянию [1].

Благодарности

Авторы выражают признательность ректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Шуматову Валентину Борисовичу, проректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Елисеевой Екатерине Валерьевне, а также научному отделу ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России в лице руководителя Поддубного Евгения Александровича за поддержку исследования в рамках внутривузовского научного гранта.

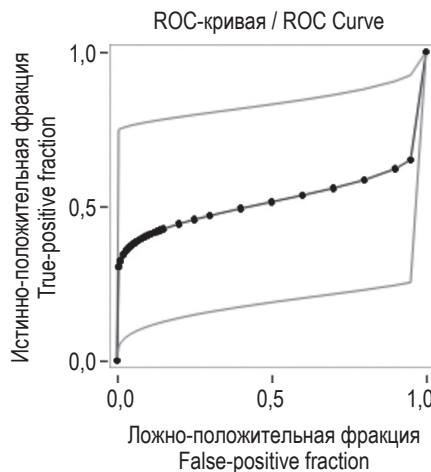


Рисунок 1. ROC-кривая S100b у пациентов с ПКД после АКШ

Figure 1. ROC-curve of S100b in patients with POCD after ACB

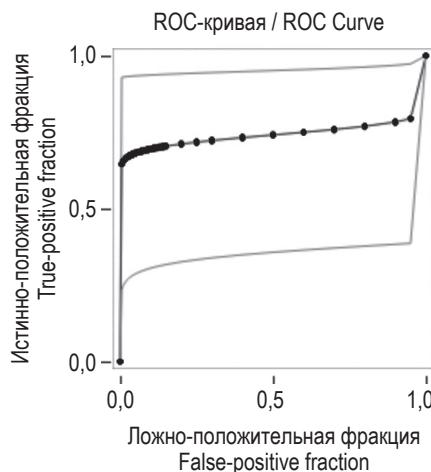


Рисунок 2. ROC-кривая S100b у пациентов с ПКД после АКШ через 24 часа

Figure 2. ROC-curve of S100b in patients with POCD after ACB in 24 hours

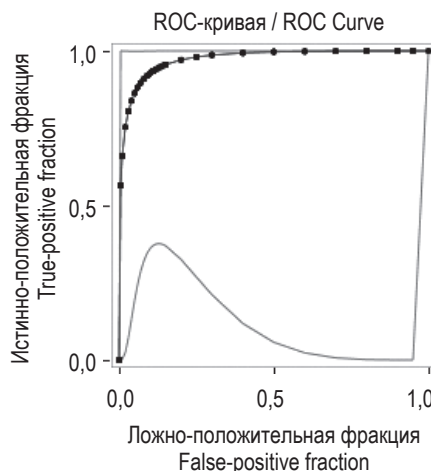


Рисунок 3. ROC-кривая BDNF у пациентов с ПКД до АКШ

Figure 3. ROC-curve of BDNF in patients with POCD before ABP

Список литературы / References

1. Кныш С.В., Маркелова Е.В., Симакова А.И., Караулов А.В. Показатели системы нейропептидов в острый период опоясывающего герпеса // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 329-337. [Knysh S.V., Markelova E.V., Simakova A.I., Karaulov A.V. Neuropeptide system parameters in acute herpes zoster. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 329-337. (In Russ.)]
2. Alekseevich G.Y., Rodikov M.V., Marchenko A.V., Myalyuk P.A., Alekseevich G.V. Analysis of Post-Operative Cognitive Dysfunction after Different Methods of Aortocoronary Bypass Surgery. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 2019, Vol. 49, pp. 347-351.
3. Borodinova A.A., Salozhin S.V. Differences in the biological functions of BDNF and proBDNF in the central nervous system. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 2017, Vol. 47, no. 3, pp. 251-265.
4. Guéniot, L., Lepere, V., de Medeiros, G.F., Danckaert A., Flamant P., Le Dubal M., Langeron O., Goossens P.L., Chretien F., Jouvion G. Muscle injury induces postoperative cognitive dysfunction. *Sci. Rep.*, 2020, Vol. 10, no. 1, 2768. doi: 10.1038/s41598-020-59639-3.
5. He X., Wen L.J., Cui C., Li D.R., Teng J.F. The significance of S100 β protein on postoperative cognitive dysfunction in patients who underwent single valve replacement surgery under general anesthesia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2017, Vol. 21, no. 9, pp. 2192-2198.
6. Karege F., Bondolfi G., Gervasoni N., Schwald M., Aubry J.M., Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol. Psychiatry*, 2005, Vol. 57, no.9, pp. 1068-1072.
7. Saxena A.K., Lakshman K., Sharma T., Gupta N., Banerjee B.D., Singal A. Modulation of serum BDNF levels in postherpetic neuralgia following pulsed radiofrequency of intercostal nerve and pregabalin. *Pain Manag.*, 2016, Vol. 6, no. 3, pp. 217-227.
8. Shubayev V., Strongin A., Yaksh T. Role of myelin auto-antigens in pain: a female connection. *Neural Regen. Res.*, 2016. Vol. 11, no. 6, pp. 890-891.
9. Vutskits L. Predicting postoperative brain function from the blood: is there a role for biomarkers? *Br. J. Anaesth.*, 2017, Vol. 119, no. 2, pp. 291-293.
10. Xie S., Yu L., Zhou M., Liu L., Lei D., Han C. Association between BDNF rs6265 polymorphisms and postoperative cognitive dysfunction in Chinese Han Population. *Brain Behav.*, 2020, Vol. 10, no. 10, e01800. doi: 10.1002/brb3.1800.

Авторы:

Кныш С.В. — к.м.н., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии 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

Зенина А.А. — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач анестезиолог-реаниматолог Медицинского центра «Дальневосточного федерального университета», г. Владивосток, Россия

Костюшко А.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Федянина Л.Н. — д.м.н., профессор, профессор департамента фундаментальной медицины Школы биомедицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Authors:

Knysh S.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, 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

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

Kostyushko A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Fedyanina L.N., PhD, MD (Medicine). Professor, Department of Fundamental Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 11.05.2021
Принята к печати 16.06.2021

Received 11.05.2021
Accepted 16.06.2021