

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

В. Ф. Фокин , А. А. Шабалина, Н. В. Пономарева, Р. Б. Медведев, О. В. Лагода, М. М. Танашян

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Нейроиммунное взаимодействие — один из наиболее активных механизмов влияния на когнитивные функции при хронической ишемии мозга (ХИМ). Целью работы было исследовать динамику провоспалительных интерлейкинов в слюне IL1 $\beta$  и IL6, а также противовоспалительного интерлейкина IL10 до и после выполнения когнитивных тестов больными ХИМ (средний возраст 65,4  $\pm$  9,1 года). После выполнения когнитивных тестов содержание IL1 $\beta$  и IL6 в слюне достоверно увеличилось, соответственно на 101,6  $\pm$  19,1 пг/мл ( $n = 74$ ) и 32,8  $\pm$  6,1 пг/мл ( $n = 74$ ). С помощью методов дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрической статистики показана сопряженность изменчивости интерлейкинов с успешностью выполнения когнитивных заданий. Так, в группе со значительным приращением IL1 $\beta$  наблюдалось снижение ряда когнитивных показателей по сравнению с группой с более низкой или отрицательной изменчивостью IL1 $\beta$ : большее число ошибок в тесте вычитания ( $F = 11,5$ ;  $n = 63$ ;  $p = 0,001$ ) и более низкие показатели в тесте Лурья ( $F = 6,8$ ;  $n = 65$ ;  $p = 0,01$ ). Коэффициент ранговой корреляции IL6 с количеством ошибок в тесте вычитания был положительным и достоверно отличался от нуля ( $R = 0,26$ ;  $n = 62$ ;  $p = 0,042$ ). В группе с положительным ростом IL10 наблюдалось более успешное выполнение корректурного теста ( $F = 5,2$ ;  $n = 67$ ;  $p = 0,03$ ), а также меньшее число ошибок в тесте вычитания ( $F = 6,8$ ;  $n = 63$ ;  $p = 0,01$ ), по сравнению с группой больных с отрицательной изменчивостью IL10. Успешность выполнения ряда других когнитивных тестов не была связана с изменчивостью интерлейкинов. Обсуждены возможные механизмы влияния интерлейкинов на когнитивные функции больных ХИМ и практическое использование полученных данных.

**Ключевые слова:** нейроиммунное взаимодействие, хроническая ишемия мозга, интерлейкины, IL1 $\beta$ , IL6, IL10, когнитивные функции.

**Вклад авторов:** В. Ф. Фокин — анализ данных, написание статьи; А. А. Шабалина — биохимический анализ цитокинов, участие в написании статьи; Н. В. Пономарева — сбор и анализ психометрических данных, участие в написании статьи; Р. Б. Медведев — клинические обследования, анализ литературы, дизайн исследования; О. В. Лагода — анализ клинических данных, дизайн исследования; М. М. Танашян — дизайн исследования, обобщение клинического материала в контексте полученных результатов.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11/14 от 19 ноября 2014 г.); все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

 **Для корреспонденции:** Виталий Федорович Фокин  
Волоколамское ш., д. 80, г. Москва, 125367; vfv@mail.ru

**Статья получена:** 06.11.2020 **Статья принята к печати:** 17.12.2020 **Опубликована онлайн:** 28.12.2020

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2020.085

## INTERLEUKIN DYNAMICS DURING COGNITIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Fokin VF , Shabalina AA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Neuroimmune interactions represent a highly dynamic mechanism for the regulation of cognitive function in chronic cerebral ischemia (CCI). The aim of this study was to investigate changes in salivary proinflammatory cytokines IL1 $\beta$  and IL6 and anti-inflammatory IL10 in patients with CCI (mean age 65.4  $\pm$  9.1 years) before and after cognitive tests. After cognitive tests, the levels of salivary IL1 $\beta$  and IL6 were significantly elevated by 101.6  $\pm$  19.1 pg/ml ( $n = 74$ ) and 32.8  $\pm$  6.1 pg/ml ( $n = 74$ ), respectively. Using one-way ANOVA and non-parametric statistical methods, we were able to demonstrate associations between changes in salivary interleukins and cognitive performance. In the group of patients with a significant increase in IL1 $\beta$ , some cognitive parameters were lower than in the group with negative or zero dynamics of this cytokine: the patients made more mistakes in the subtraction test ( $F = 11.5$ ;  $n = 63$ ;  $p = 0.001$ ) and performed worse in the Luria test ( $F = 6.8$ ;  $n = 65$ ;  $p = 0.01$ ). For IL6, Spearman's rank correlation coefficient for the number of mistakes in the subtraction test was positive and differed significantly from 0 ( $R = 0.26$ ;  $n = 62$ ;  $p = 0.042$ ). The group with positive IL10 dynamics performed better in N-back test ( $F = 5.2$ ;  $n = 67$ ;  $p = 0.03$ ) and made fewer mistakes in the subtraction test ( $F = 6.8$ ;  $n = 63$ ;  $p = 0.01$ ) in comparison with patients who demonstrated negative IL10 dynamics. Good performance in other cognitive tests was not correlated with interleukin dynamics. The article also discusses possible mechanisms underlying interleukin effects on cognitive function in patients with CCI and applications of the obtained data.

**Keywords:** neuroimmune interactions, vascular encephalopathy, interleukins, IL1 $\beta$ , IL6, IL10, cognitive function

**Author contribution:** Fokin VF performed data analysis and wrote the manuscript; Shabalina AA performed biochemical analysis of cytokines and participated in writing the manuscript; Ponomareva NV collected and analyzed psychometric data, participated in writing the manuscript; Medvedev RB performed clinical examinations, analyzed the literature and proposed the study design; Lagoda OV analyzed clinical data and proposed the study design; Tanashyan MM proposed the study design, summarized clinical data in the context of the obtained results.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 11/14 dated November 19, 2014); all study participants signed informed consent to participate.

 **Correspondence should be addressed:** Vitaly F. Fokin  
Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, 125367; vfv@mail.ru

**Received:** 06.11.2020 **Accepted:** 17.12.2020 **Published online:** 28.12.2020

**DOI:** 10.24075/brsmu.2020.085

Ведущим направлением исследований в области неврологии является анализ молекулярных механизмов неврологических заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций [1]. При сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях основной проблемой остается

прогрессирующее когнитивное снижение вплоть до деменций. Большинство из этих заболеваний возрастозависимы. При так называемом нормальном старении можно также наблюдать ряд ишемических и атрофических изменений, которые по сравнению с более молодым возрастом

можно рассматривать как патологические, тем более что в этом случае тоже происходит когнитивное снижение. Сосудистые заболевания и процесс старения сопровождается воспалением, развивающееся при активном участии иммунных процессов. Нейроиммунное взаимодействие является значимой частью патогенетического механизма, от которой во многом зависит как течение болезни, так и состояние психических функций [2–8].

Поиск закономерных изменений содержания воспалительных интерлейкинов (IL) в слюне (IL1 $\beta$ , IL6 и IL10) под влиянием когнитивной нагрузки актуален для современной нейроиммунологии. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) является патологической формой сосудистого старения, прогрессирующей развивающейся хронической сосудистой недостаточности, сопровождающейся общемозговой симптоматикой, а также когнитивным снижением, вызванным лакунарными инфарктами в коре и подкорковой области. Ишемические процессы сопровождается воспалением с образованием активных форм кислорода, активацией микроглии и других глиальных клеток, запуская выработку цитокинов, включая воспалительные интерлейкины [9, 10].

Провоспалительный интерлейкин IL1 $\beta$ , связанный с воспалительными и иммунными процессами, обладает межсистемным действием, изменяя активность нервной, иммунной и гормональной систем. IL1 $\beta$  и рецепторы к нему найдены, в том числе, и в мозге, особенно их много в гиппокампе. Имеются обоснованные предположения, что IL1 $\beta$  востребован в процессах гиппокампальной модуляции пластичности и памяти [4]. В большинстве работ обнаружено, что рост IL1 $\beta$  отрицательно влияет на когнитивные функции. Существует также относительно меньшее число работ, показывающих отсутствие или даже положительное влияние IL1 $\beta$  на обучение и память. В физиологических концентрациях IL1 $\beta$  способствует посттетанической потенциации, но при более высоких концентрациях может ингибировать этот процесс и ухудшать обучение и память. Более того, такие цитокины, как IL1 $\beta$ , IL6 и др., активируются в головном мозге после индукции длительной потенциации [5]. Центральное введение IL1 $\beta$  крысам оказывало влияние на процессы воспаления и на условно-рефлекторные свойства памяти; этот когнитивный эффект коррелировал с уровнем глюкокортикоидов [6]. Кроме того, IL1 $\beta$  взаимодействует с вегетативной нервной системой [7], которая может быть посредником в его влиянии на когнитивные процессы.

Интерлейкин 6 (IL6) — один из главных медиаторов острой фазы воспаления. Нейроны, астроциты, микроглия и эндотелиальные клетки служат источниками IL6 в ЦНС. Этот медиатор играет решающую роль в патогенезе воспалительных заболеваний и в физиологическом гомеостазе нервной ткани [8].

В последнее время стали появляться работы, указывающие на влияние IL6 на когнитивные функции. В ряде исследований применяли дисперсионный анализ для выделения факторов, влияющих на уровень IL6. Возраст, артериальная гипертензия, диабет, курение, умеренное употребление алкоголя, общий гомоцистеин, толщина интимы сонной артерии и индекс массы тела были положительно связаны с уровнями IL6. В модели многомерной линейной регрессии IL6 был отрицательно связан с оценкой шкалы Mini mental state examination с поправкой на социально-демографические и сосудистые факторы риска. В отношении IL6 известно, что его могут продуцировать клетки мозга, включая нейроны при их

деполяризации [11]. Вероятно, такой процесс может активироваться при когнитивной нагрузке.

Повышение уровня IL6 отмечают при снижении когнитивных функций, что может быть связано с контролем посттетанической потенциации [12, 13]. IL6 взаимодействует, так же как IL1 $\beta$ , и с вегетативной нервной системой [14].

Противовоспалительный цитокин IL10 ингибирует выработку воспалительных цитокинов, таких как IL1 $\beta$ , IL6, фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), и способствует высвобождению других противовоспалительных цитокинов, включая рецепторный антагонист IL1 $\beta$ , обладающий противовоспалительными свойствами. Было показано, что в мозге крыс IL10 снижает уровень IL1 $\beta$  и TNF $\alpha$  после черепно-мозговой травмы и улучшает неврологическое восстановление [15]. Гиперактивный ответ микроглии при длительном воспалении часто связан с более высокой индукцией воспалительного IL1 $\beta$  и противовоспалительного IL10 [16], что нередко происходит на фоне активации симпатической нервной системы [17]. IL10 блокирует ингибирующий эффект IL1 $\beta$  на посттетаническую потенцию [18].

Наша гипотеза состоит в том, что существует определенная избирательность влияния интерлейкинов на когнитивные функции, в большей мере связанная с долгосрочным запоминанием.

Целью работы было оценить сопряженность когнитивных процессов с изменениями про- и противовоспалительных интерлейкинов у больных ХИМ, проанализировать, насколько специфично когнитивные процессы связаны с изменчивостью воспалительных цитокинов при когнитивной нагрузке.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 31 мужчина и 63 женщины с ХИМ в возрасте от 42 до 85 лет (средний возраст 65,4  $\pm$  9,1 года, второе значение — стандартное отклонение). Патоморфологической основой когнитивных нарушений при ХИМ являются диффузные и множественные лакунарные очаговые изменения в подкорковом белом веществе и коре головного мозга, причем наиболее часто подкорковые нарушения в большей мере связаны либо с атеросклеротическим поражением мозговых сосудов, либо с липоглиалиномом мелких пенетрирующих артерий, кровоснабжающих глубокие отделы мозга. Основные этиологические причины ХИМ: атеросклероз, артериальная гипертензия (включая гипертоническую болезнь), венозная недостаточность, диабетическая ангиопатия, а также васкулиты различной этиологии, заболевания крови и т. д. При этом заболевании наблюдаются нарушения когнитивных функций, больные различались, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т. д. Критерии включения пациентов в исследование: соответствие I и II стадии дисциркуляторной энцефалопатии (стадии начальных проявлений и субкомпенсации по критериям О. С. Левина [19–20]); праворукость; оценка по шкале MoCa 26 и более баллов (при оценке менее 26 баллов для дальнейшей работы отбирали пациентов, не нуждающихся в повседневной жизни в постоянной опеке со стороны окружающих, т. е. недементных). Критерии исключения: деменция выраженностью 1 балл и более по клинически рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale);

Таблица 1. Статистические характеристики интерлейкинов до и после когнитивной нагрузки, а также величина их изменения

Переменные	n	Среднее, пг/мл	Стандартное отклонение, пг/мл	Стандартная ошибка, пг/мл	p
IL1 $\beta$ , до	94	584,9468	275,1798	28,38263	< 0,000001
IL1 $\beta$ , после	74	678,9865	272,2785	31,65174	< 0,000001
IL $\beta$ , разность	74	101,6216	170,5874	19,83039	0,000002
IL6, до	94	152,5894	66,2574	6,83393	< 0,000001
IL6, после	74	191,2527	88,2664	10,26076	< 0,000001
IL6, разность	74	32,8459	52,4934	6,10223	0,000001
IL10, до	92	0,9592	0,1949	0,02032	< 0,000001
IL10, после	74	0,9159	0,2505	0,02912	< 0,000001
IL10, разность	74	-0,0177	0,2047	0,02379	0,459261

Примечание: p — уровень значимости.

наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения; черепно-мозговая травма; тяжелая кардиальная, метаболическая (сахарный диабет 2-го типа) патология; почечная недостаточность; некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы.

При тестировании когнитивных функций больные последовательно выполняли ряд тестов. Вначале — корректурную пробу, при которой в тексте без пробелов испытуемые искали в течение трех минут две рядом стоящие одинаковые буквы. Подобное тестирование основано на n-back-тесте Кирчнера при  $n = 1$ . Здоровые испытуемые, как правило, выполняли этот тест без ошибок или с одной ошибкой.

Затем проводили тест на вербальную беглость, когда пациенты называли максимальное число слов на три различные буквы (С, К, А). Данные суммировали и усредняли.

Проводили оценку вербальной памяти (по А. Р. Лурия). Испытуемым предлагали запомнить 10 слов при пятикратном повторении. Затем испытуемые выполняли арифметический тест: вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось число непосредственно и отсроченно воспроизведенных слов. Здоровые испытуемые запоминали 9–10 слов, безошибочно выполняли тест на вычитание, при отсроченном воспроизведении запоминали 8–10 слов. Тестирование проводили в приведенной выше последовательности тестов.

Для общей оценки когнитивных функций и отбора пациентов использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCa).

Уровень интерлейкинов исследовали в пробах слюны до и после выполнения когнитивных тестов. Определение цитокинов в слюне проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа. Для определения IL10 использовали наборы реагентов eBioscience (Bender MedSystems; Австрия), для IL1 $\beta$  и IL6 — наборы Вектор-Бест («Вектор-Бест»; Россия). Диапазон измерения: 1–2000 пг/мл. При всех исследованиях использовали калибраторы фирм — производителей реагентов с дополнительно приобретенными калибраторами.

Таблица 2. Сдвиги содержания интерлейкинов в двух группах IL1 $\beta$  и IL10 в слюне под влиянием когнитивной нагрузки

	Среднее IL1 $\beta$ , пг/мл	Стандартная ошибка IL1 $\beta$ , пг/мл	Среднее IL10, пг/мл	Стандартная ошибка IL10, пг/мл
1-я группа (значения ниже среднего уровня)	-0,34 (n = 44)	14,7 (p = 0,98)	-0,10 (n = 40)	0,02 (p < 0,00001)
2-я группа (значения выше среднего уровня)	251,2 (n = 30)	26,8 (p < 0,00001)	0,13 (n = 33)	0,02 (p < 0,00001)

Примечание: p — уровень значимости.

Определение проводили в дублях на плащечном ридере VICTOR 2 (Perken Elmer; США) с использованием контрольных образцов с низким и высоким содержанием исследуемых параметров. Образцы слюны собирали по протоколу, описанному ранее [21], до и после когнитивных проб. Больные не употребляли алкоголь в течение недели, не пили чай или кофе за 1 ч до забора слюны, за 10 мин до этого прополаскивали рот водой. Сбор слюны осуществляли путем ее сплевывания в пробирку объемом не менее 1,5 мл. Слюну собирали за 10 мин до проведения когнитивных тестов, и не позже 10 мин после их выполнения. Образцы слюны, загрязненные кровью, исключали из исследования. Для этого использовали набор иммуноферментного анализа для определения загрязнения слюны кровью.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica-12 (Dell; США). Оценивали нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Вычисляли средние арифметические, стандартные отклонения, стандартные ошибки и дисперсию, проводили однофакторный дисперсионный и корреляционный анализ. Если распределение отличалось от нормального, применяли непараметрические методы — коэффициент ранговой корреляции Спирмана.

Однофакторный дисперсионный анализ по методу ANOVA использовали для определения сопряженности реактивности интерлейкинов на когнитивные тесты с успешностью выполнения этих тестов, для чего пациенты были разбиты на группы с изменчивостью ниже и выше среднего уровня. IL10 разделяли на группы с негативной и позитивной изменчивостью, так как средняя величина изменчивости IL10 не отличалась от нуля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До и после выполнения когнитивных тестов достоверных гендерных различий в изменении содержания интерлейкинов IL1 $\beta$ , IL6 и IL10 обнаружено не было, поэтому оценку реактивности интерлейкинов проводили в смешанной группе мужчин и женщин. Количество интерлейкинов

Таблица 3. Сопряженность сдвигов IL1 $\beta$  с когнитивными характеристиками

IL1 $\beta$	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Вычитание (100–7)	63	11,49	0,001
Отсроченное запоминание (по Лурия)	65	6,84	0,01

Примечание: *F* — коэффициент Фишера; *p* — уровень значимости.

в фоне IL1 $\beta$  и IL6 в слюне коррелировало с возрастом:  $r = 0,25$ ,  $n = 94$ ,  $p = 0,031$  и  $r = 0,21$ ,  $n = 94$ ,  $p = 0,041$  соответственно. Изменчивость интерлейкинов после выполнения когнитивных тестов IL1 $\beta$  и IL6 не коррелировала с возрастом больных; для IL10 обнаружена слабая корреляция  $r = 0,24$ ,  $p = 0,042$ ,  $n = 74$ .

Статистические характеристики интерлейкинов представлены в табл. 1.

Изменчивость IL10 достоверно не отличалась от нуля, тогда как все остальные показатели средних достоверно различались.

Изменчивость распределения интерлейкинов по критерию Колмогорова–Смирнова для IL1 $\beta$  и IL10 не отличалась от нормального, в отличие от распределения IL6. Для IL1 $\beta$  и IL10 был проведен однофакторный дисперсионный анализ. Совокупности данных изменчивости IL1 $\beta$  и IL10 были разделены на две группы: ниже и выше средних значений. Средние сдвиги IL1 $\beta$  и IL10 в двух группах представлены в табл. 2. Пациенты всех групп не различались по возрасту.

Изменчивость IL1 $\beta$  в первой группе достоверно не отличалась от нуля, тогда как во всех остальных случаях сдвиги были высокодостоверны (см. табл. 2). Межгрупповые различия изменчивости интерлейкинов по группам достоверны для IL1 $\beta$  и для IL10:  $F = 81,6$  при  $p < 0,000001$  и  $F = 147,8$  при  $p < 0,000001$  соответственно.

Рассмотрим сопряженность когнитивных характеристик с величиной сдвигов интерлейкинов IL1 $\beta$ , IL10 под влиянием выполнения когнитивных тестов.

Положительная изменчивость IL1 $\beta$  во второй группе, связанная с увеличением содержания IL1 $\beta$ , сопровождалась менее успешным выполнением тестов (табл. 3, рис. 1).

Сдвиги противовоспалительного IL10 также связаны с когнитивными функциями, однако полученные зависимости противоположны тем, которые были найдены для воспалительных интерлейкинов 1 $\beta$  и IL6: большая позитивная реактивность IL10 сопряжена с более успешным выполнением когнитивных функций (табл. 4; рис. 2).

Найденные паттерны — количество буквенных паттернов, обнаруженных в корректурном тесте.

Графически различия когнитивных показателей, сопряженных со сдвигами IL10, представлены на рис. 2.

При сравнении рис. 1 и 2 видна прямо противоположная зависимость когнитивных функций от реактивных изменений про- и противовоспалительных интерлейкинов.

Сдвиги IL6 не соответствовали нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова, поэтому для оценки связанности сдвигов IL6 с когнитивными характеристиками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмана, применяемый для непараметрических выборок. Значение коэффициента Спирмана для теста вычитания из 100 по 7 и сдвигов IL6 достоверно отличалось от нуля ( $r = 0,26$ ;  $n = 62$ ;  $p = 0,042$ ). Так же как для IL1 $\beta$  большее число ошибок связано с большей положительной динамикой IL6.

Ряд когнитивных характеристик не был чувствителен к сдвигам интерлейкинов, среди них тест МоСа, показатель беглости словесных ответов и тест Лурия на непосредственное воспроизведение слов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные содержания интерлейкинов в слюне в норме значительно варьируют, например для IL10 [22–23]. У пожилых и старых людей на содержание интерлейкинов в слюне может оказать влияние множество причин от перенесенных заболеваний до качества и числа протезированных зубов. В этом случае целесообразно использовать относительные показатели в одной и той же группе больных, в частности, ряд авторов используют такие показатели, как отношение различных воспалительных интерлейкинов между собой, например IL1 $\beta$  и IL10, или реактивные изменения интерлейкинов на стресс. При этом указывают на рост воспалительных интерлейкинов при стрессе, включая и IL10 [23]. При когнитивной нагрузке увеличивается рост содержания IL1 $\beta$  и IL6, при отсутствии изменений в IL10. Отсутствие сдвигов уровня IL10 на когнитивную нагрузку можно объяснить, вероятно, слабым стрессом, ограниченным в основном проявлением симпатoadrenalовой активации.

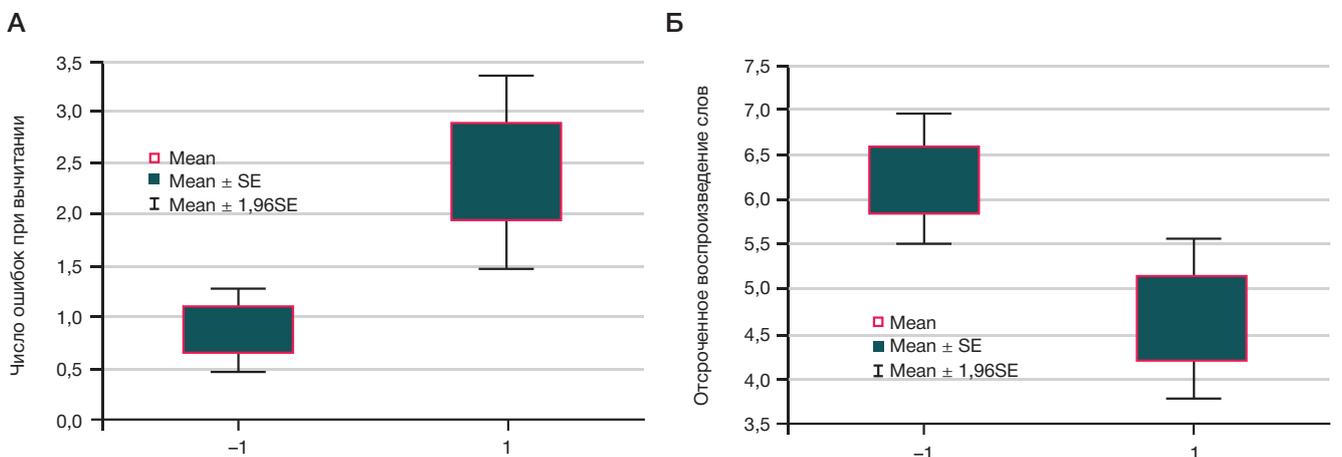


Рис. 1. Показатели выполнения когнитивных тестов в первой и второй группах изменчивости IL1 $\beta$ . –1 – 1-я группа IL1 $\beta$ , 1 – 2-я группа изменчивости IL1 $\beta$ . А. Число допущенных ошибок при вычитании (100–7). Б. Отсроченное воспроизведение слов в тесте Лурия.

Таблица 4. Сопряженность реактивных изменений IL10 с когнитивными характеристиками

IL10	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Вычитание (100–7)	63	6,83	0,01
Найденные паттерны	67	5,16	0,026

Примечание: *F* — коэффициент Фишера; *p* — уровень значимости.

Многие белки, впервые идентифицированные в иммунной системе, были обнаружены и в синапсах нейронов, участвующих в когнитивных процессах [24]. В настоящей работе было показано увеличение содержания провоспалительных интерлейкинов в слюне при выполнении когнитивных тестов у больных с ХИМ. Большой выработке провоспалительных интерлейкинов соответствовало менее успешное выполнение когнитивных тестов. У больных с ХИМ воспалительные процессы усилены по сравнению с нормой [25]. Активация нейронов в этих условиях приводит к увеличению выработки провоспалительных интерлейкинов, но в разной степени в зависимости от тяжести заболевания. Известно, например, что симпатические нейроны продуцируют IL6 и реагируют на него аутокринным или паракринным образом в присутствии растворимого рецептора IL6 [26]. Можно предположить, что активацию нейронов у таких больных сопровождает рост интерлейкинов воспаления. Известно, что воспалительные цитокины нарушают функцию нейронов в мозге взрослого человека за счет их прямого воздействия на нейроны или косвенных механизмов, опосредованных ненейронными клетками (например, микроглией и астроцитами) [27]. Небольшой стресс при когнитивном тестировании больных ХИМ практически неизбежен, поскольку при данном заболевании когнитивные задания многие больные воспринимают как психоэмоциональную нагрузку. Стресс может привести к стимуляции продукции цитокинов, в том числе IL1 $\beta$ , IL6 и др. С одной стороны, нормальный физиологический уровень IL1 $\beta$  необходим для обучения и памяти, с другой — повышенный уровень IL1 $\beta$  неблагоприятен для когнитивной деятельности. Показано, что вызванное стрессом увеличение циркуляции IL6 усиливает воспалительные процессы, вызывая повышение уровня IL1 $\beta$  в головном мозге и, как следствие, способствует увеличению тревожности [28]. Действие IL1 $\beta$  на механизмы памяти и обучения связывают часто с его влиянием на синаптические механизмы длительной потенциации в гиппокампе. IL1 $\beta$  вызывает гиперполяризацию и модулирует синаптическое торможение в преоптических и передних гипоталамических нейронах, а также отменяет длительную депрессию синаптической передачи в гиппокампе. Сеть цитокинов,

включающая IL1 $\beta$ , IL18, IL6 и TNF $\alpha$ , взаимодействует с нейронами во время долгосрочной потенциации и обучения. Блокада эндогенного IL1 $\beta$  способствует формированию памяти [29].

Действие IL10 прямо противоположно влиянию воспалительных интерлейкинов. Известно, что IL10 включен в регуляцию цитокинов по механизму обратной связи и тормозит действие воспалительных цитокинов. Отсутствие направленной динамики этого интерлейкина при когнитивной нагрузке, вероятно, связано с его невысокой вовлеченностью в собственно когнитивные процессы. Влияние IL10 на когнитивные функции может быть опосредовано его влиянием на воспалительные цитокины IL1 $\beta$  и IL6 [30].

Коррелирующие со сдвигами уровня интерлейкинов когнитивные функции были связаны с удержанием в сознании следов памяти, т. е. пластическими перестройками в мозге. С этой точки зрения показательно, что непосредственное повторение слов после их называния в тесте Лурия не было связано со сдвигом воспалительных интерлейкинов, тогда как отсроченное воспроизведение было сопряжено с изменением уровня IL1 $\beta$ . Это подтверждает возможную роль данного интерлейкина в подавлении посттетанической потенциации. Вероятно, многие эффекты влияния воспалительных интерлейкинов связаны именно с этим механизмом.

Полученные результаты имеют определенную практическую ценность. В существующих многочисленных рекомендациях для пожилых и старых людей с хроническими сосудистыми нарушениями указывается на целесообразность когнитивной нагрузки (решение кроссвордов, изучение иностранных языков и т. п.). Полученные результаты указывают, что в некоторых случаях когнитивная нагрузка может привести к увеличению содержания воспалительных интерлейкинов и сопровождающим их процессам окислительного стресса. Они ставят под сомнение безоговорочную ценность подобных рекомендаций. Дальнейшие исследования могут быть связаны с поиском биологических маркеров воспалительных интерлейкинов, которые были бы удобны для контроля когнитивной нагрузки и реактивных изменений воспалительных цитокинов.

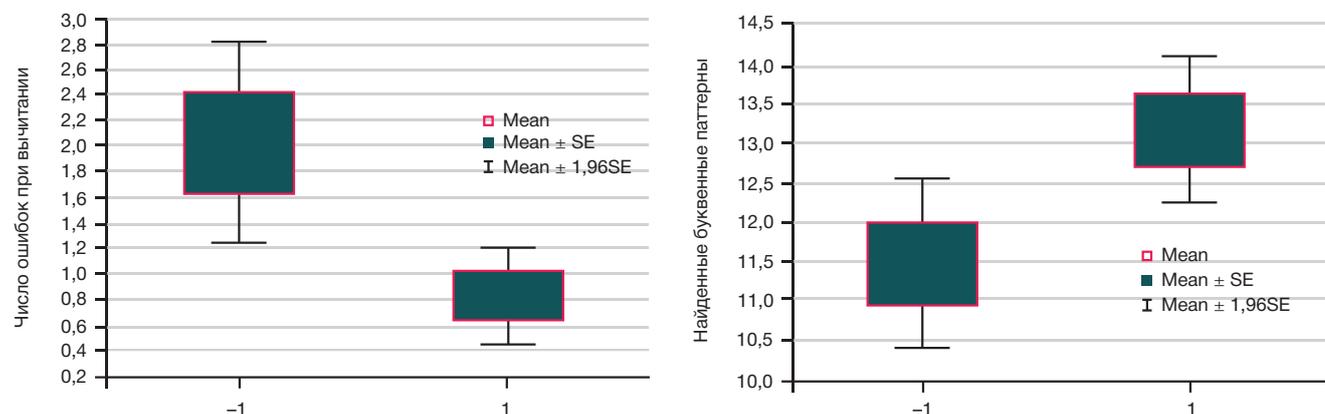


Рис. 2. Показатели выполнения когнитивных тестов при отрицательной и положительной реактивности IL10. Условные обозначения те же, что на рис. 1

## Выводы

Реактивность про- и противовоспалительных интерлейкинов IL1 $\beta$ , IL6, IL10 связана с выполнением когнитивных функций у больных ХИМ. Выполнение когнитивных тестов сопровождалось достоверным повышением уровня IL1 $\beta$  и IL6 в смешанной выборке мужчин и женщин. Изменение уровня всех исследованных интерлейкинов было сопряжено с различной успешностью выполнения ряда когнитивных тестов. Увеличение содержания IL1 $\beta$  и IL6 в слюне сопровождалось ухудшением выполнения таких тестов, как вычитание из 100 по 7, и для IL1 $\beta$  — снижением отсроченного воспроизведения слов в тесте Лурия. В группе больных с позитивной динамикой IL10 в слюне было отмечено снижение числа ошибок при вычитании из 100 по 7, а также более успешное выполнение корректурного

теста, по сравнению с группой больных с отрицательной динамикой IL10. Таким образом, значительную положительную динамику уровня провоспалительных цитокинов, вызванную когнитивной нагрузкой, сопровождало снижение когнитивных функций, связанных с отсроченным запоминанием, а аналогичные изменения противовоспалительного интерлейкина IL10 были связаны с более успешным выполнением когнитивных функций. Тесты МоСа, вербальной беглости и некоторые другие не были сопряжены с изменчивостью интерлейкинов. Необходимо обсуждение механизмов влияния интерлейкинов на когнитивные функции. Существует тесная связь между уровнем воспалительных интерлейкинов и некоторыми видами психической активности, что с практической точки зрения требует контроля уровня воспалительных цитокинов при когнитивной нагрузке у больных ХИМ.

## Литература

1. Суслина З. А., Иллариошкин С. Н., Пирадов М. А. Неврология и нейронауки — прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1 (1): 5–9.
2. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В., Андросова Л. В., Селезнева Н. Д. Взаимодействие нервной и иммунной систем при нормальном старении и деменциях альцгеймеровского типа. *Физиология человека*. 1996; 26 (6): 55–59.
3. Пономарева Н. В., Андросова Л. В., Ключников С. А., Абрамычева Н. Ю., Малина Д. Д., Филиппова Ю. В. и др. Нарушение нейро-иммунного взаимодействия на преclinical стадии болезни Гентингтона и его роль в развитии заболевания. *Руководство для врачей*. В сборнике: *Материалы XX Конгресса по неврологии под ред. С. Н. Иллариошкина и О. С. Левина*. Москва, 2017; с. 253–7.
4. Huang ZB, Sheng GQ. Interleukin-1 $\beta$  with learning and memory. *Neurosci Bull*. 2010; 26 (6): 455–68. DOI: 10.1007/s12264-010-6023-5.
5. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune Axes of the Blood-Brain Barriers and Blood-Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacol Rev*. 2018; 70 (2): 278–314. DOI: 10.1124/pr.117.014647.
6. Song C, Phillips AG, Leonard B. Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: possible involvement of glucocorticoids. *Eur J Neurosci*. 2003; 18: 1739–43. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02886.x.
7. Haefeli WE, Bargetzi MJ, Starnes HF, Blaschke TF, Hoffman BB. Evidence for activation of the sympathetic nervous system by recombinant human interleukin-1 beta in humans. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*. 1993 Feb; 13 (2): 136–40. DOI: 10.1097/00002371-199302000-00009. PMID: 8318499.
8. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012; 8 (9): 1254–66. DOI: 10.7150/ijbs.4679. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23136554; PMCID: PMC3491449.
9. Батышева Т. Т., Артемова И. Ю., Вдовиченко Т. В. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Consilium medicum* 2004; 3 (4). Доступно по ссылке: [http://old.consilium-medicum.com/media/refer/04\\_04/51.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/refer/04_04/51.shtml).
10. Iadecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol*. 2001 Feb; 14 (1): 89–94. DOI: 10.1097/00019052-200102000-00014. PMID: 11176223.
11. Sallmann S, Jüttler E, Prinz S, et al. Induction of Interleukin-6 by Depolarization of Neurons. *Journal of Neuroscience* 1 December 2000; 20 (23): 8637–42; DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-23-08637.2000.
12. Balschun D, Wetzel W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zusrhatter W, Besedovsky HO. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J*. 2004 Nov; 18 (14): 1788–90. DOI: 10.1096/fj.04-1625fje. PMID: 15345694.
13. Wright CB, Sacco RL, Rundek T, Delman J, Rabbani L, Elkind M. Interleukin-6 is associated with cognitive function: The Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006; 15 (1): 34–38. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009.
14. Helwig BG, Craig RA, Fels RJ, Blecha F, Kenney MJ. Central nervous system administration of interleukin-6 produces splenic sympathoexcitation. *Auton Neurosci*. 2008; 141 (1–2): 104–11. DOI: 10.1016/j.autneu.2008.04.008.
15. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 683–765.
16. Henry C, Huang Y, Wynne AM, Godbout JP. Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1[beta] and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun*. 2009; 23: 309.
17. Woiciechowsky C, Schöning B, Lanksch WR, et al. Catecholamine-induced interleukin-10 release: a key mechanism in systemic immunodepression after brain injury. *Crit Care*. 1999; 3: R107. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc375>.
18. Kelly A, Lynch A, Vereker E, Nolan Y, Queenan P, Whittaker E, O'Neill LA, Lynch MA. The anti-inflammatory cytokine, interleukin (IL)-10, blocks the inhibitory effect of IL-1 beta on long term potentiation. A role for JNK. *J Biol Chem*. 2001 Dec 7; 276 (49): 45564–72. DOI: 10.1074/jbc.M108757200. PMID: 11581275.
19. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*. 2007; 8: 72–79.
20. Танащян М. М., Максимова М. Ю., Домашенко М. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. *Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник*. 2015; 2: 1–25.
21. La Fratta I, Tatangelo R, Campagna G, et al. The plasmatic and salivary levels of IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-6 are associated to emotional difference during stress in young male. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 3031. DOI: 10.1038/s41598-018-21474-y. PMID: 29445205; PMCID: PMC5813044.
22. Szabo YZ, Newton TL, Miller JJ, Lyle KB, Fernandez-Botran R. Acute stress induces increases in salivary IL-10 levels. *Stress*. 2016; 19 (5): 499–505. DOI: 10.1080/10253890.2016.1206885.
23. Rezazadeh F, Shahbazi F, Andisheh-Tadmir A. Evaluation of salivary level of IL-10 in patients with oral lichen planus, a preliminary investigation. *Comp Clin Pathol*. 2017; 26: 531–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2415-5>.
24. Nisticò R, Salter E, Nicolas C, et al. Synaptimmunology — roles in health and disease. *Mol Brain*. 2017; 10: 26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0308-9>.
25. Liu F, McCullough L. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2013; 34: 1121–30. Available from: <https://doi.org/10.1038/aps.2013.89>.

26. März P, Cheng JG, Gadiant RA, et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (6): 3251–6. DOI: 10.1073/pnas.95.6.3251.
27. Liu X, Quan N. Microglia and CNS Interleukin-1: Beyond Immunological Concepts *Front Neurol*. 2018; 9: 8. DOI: 10.3389/fneur.2018.00008.
28. Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015 Sep; 96 (Pt A): 42–54. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.023.
29. Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15: 323–30.
30. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, et al. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 297. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0763-8>.

## References

1. Suslina ZA, Illarionovskiy SN, Piradov MA. Nevrologija i neyronauki — prognoz razvitiya. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii*. 2007; 1 (1): 5–9. Russian.
2. Fokin VF, Ponomareva NV, Androsova LV, Selezneva ND. Vzaimodejstvie nervnoj i immunnoj sistem pri normal'nom starenii i demencijah al'czejmerovskogo tipa. *Fiziologija cheloveka*. 1996; 26 (6): 55–59. Russian.
3. Ponomareva NV, Androsova LV, Klyushnikov SA, Abramychcheva NYu, Malina DD, Filippova YuV, i dr. Narushenie nejro-immunnogo vzaimodejstviya na preklinicheskoy stadii bolezni Gentingtona i ego rol' v razviti i zabojevanija. *Rukovodstvo dlja vrachej. V sbornike: Materialy HH Kongressa po nevrologii pod red. S. N. Illarionovskina i O. S. Levina. Moskva, 2017; s. 253–7. Russian.*
4. Huang ZB, Sheng GQ. Interleukin-1 $\beta$  with learning and memory. *Neurosci Bull*. 2010; 26 (6): 455–68. DOI: 10.1007/s12264-010-6023-5.
5. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune Axes of the Blood-Brain Barriers and Blood-Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacol Rev*. 2018; 70 (2): 278–314. DOI: 10.1124/pr.117.014647.
6. Song C, Phillips AG, Leonard B. Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: possible involvement of glucocorticoids. *Eur J Neurosci*. 2003; 18: 1739–43. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02886.x.
7. Haefeli WE, Bargetzi MJ, Starnes HF, Blaschke TF, Hoffman BB. Evidence for activation of the sympathetic nervous system by recombinant human interleukin-1 beta in humans. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*. 1993 Feb; 13 (2): 136–40. DOI: 10.1097/00002371-199302000-00009. PMID: 8318499.
8. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012; 8 (9): 1254–66. DOI: 10.7150/ijbs.4679. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23136554; PMCID: PMC3491449.
9. Batysheva TT, Artemova IYu, Vdovichenko TV. Hronicheskaja ishemija mozga: mehanizmy razvitiya i sovremennoe kompleksnoe lechenie. *Consilium medicum* 2004; 3 (4). Dostupno po ssylke: [http://old.consilium-medicum.com/media/refer/04\\_04/51.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/refer/04_04/51.shtml). Russian.
10. Iadecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol*. 2001 Feb; 14 (1): 89–94. DOI: 10.1097/00019052-200102000-00014. PMID: 11176223.
11. Sallmann S, Jüttler E, Prinz S, et al. Induction of Interleukin-6 by Depolarization of Neurons. *Journal of Neuroscience* 1 December 2000; 20 (23): 8637–42; DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-23-08637.2000.
12. Balschun D, Wetzel W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zuschratter W, Besedovsky HO. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J*. 2004 Nov; 18 (14): 1788–90. DOI: 10.1096/fj.04-1625fje. PMID: 15345694.
13. Wright CB, Sacco RL, Rundek T, Delman J, Rabbani L, Elkind M. Interleukin-6 is associated with cognitive function: The Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006; 15 (1): 34–38. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009.
14. Helwig BG, Craig RA, Fels RJ, Blecha F, Kenney MJ. Central nervous system administration of interleukin-6 produces splenic sympathoexcitation. *Auton Neurosci*. 2008; 141 (1–2): 104–11. DOI: 10.1016/j.autneu.2008.04.008.
15. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 683–765.
16. Henry C, Huang Y, Wynne AM, Godbout JP. Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1[ $\beta$ ] and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun*. 2009; 23: 309.
17. Woiciechowsky C, Schöning B, Lanksch WR, et al. Catecholamine-induced interleukin-10 release: a key mechanism in systemic immunodepression after brain injury. *Crit Care*. 1999; 3: R107. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc375>.
18. Kelly A, Lynch A, Vereker E, Nolan Y, Queenan P, Whittaker E, O'Neill LA, Lynch MA. The anti-inflammatory cytokine, interleukin (IL)-10, blocks the inhibitory effect of IL-1 beta on long term potentiation. A role for JNK. *J Biol Chem*. 2001 Dec 7; 276 (49): 45564–72. DOI: 10.1074/jbc.M108757200. PMID: 11581275.
19. Levin OS. Discirkuljatornaja jencefalopatija: sovremennye predstavlenija o mehanizmah razvitiya i lechenii. *Consilium medicum*. 2007; 8: 72–79. Russian.
20. Tanashyan MM, Maksimova MYu, Domashenko MA. Discirkuljatornaja jencefalopatija. *Putevoditel' vrachebnyh naznachenij. Terapevticheskij spravochnik*. 2015; 2: 1–25. Russian.
21. La Fratta I, Tatangelo R, Campagna G, et al. The plasmatic and salivary levels of IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-6 are associated to emotional difference during stress in young male. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 3031. DOI: 10.1038/s41598-018-21474-y. PMID: 29445205; PMCID: PMC5813044.
22. Szabo YZ, Newton TL, Miller JJ, Lyle KB, Fernandez-Botran R. Acute stress induces increases in salivary IL-10 levels. *Stress*. 2016; 19 (5): 499–505. DOI: 10.1080/10253890.2016.1206885.
23. Rezazadeh F, Shahbazi F, Andisheh-Tadbir A. Evaluation of salivary level of IL-10 in patients with oral lichen planus, a preliminary investigation. *Comp Clin Pathol*. 2017; 26: 531–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2415-5>.
24. Nisticò R, Salter E, Nicolas C, et al. Synaptoimmunology — roles in health and disease. *Mol Brain*. 2017; 10: 26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0308-9>.
25. Liu F, Mccullough L. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2013; 34: 1121–30. Available from: <https://doi.org/10.1038/aps.2013.89>.
26. März P, Cheng JG, Gadiant RA, et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (6): 3251–6. DOI: 10.1073/pnas.95.6.3251.
27. Liu X, Quan N. Microglia and CNS Interleukin-1: Beyond Immunological Concepts *Front Neurol*. 2018; 9: 8. DOI: 10.3389/fneur.2018.00008.
28. Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015 Sep; 96 (Pt A): 42–54. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.023.
29. Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15: 323–30.
30. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, et al. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 297. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0763-8>.