

CD16+ моноциты в прогнозе ответа на интраназальную иммунотерапию у пациентов с цереброваскулярной патологией

Шевела Е.Я., Останин А.А., Тихонова М.А., Давыдова М.Н., Меледина И.В., Черных Е.Р.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

CD16+ monocytes in predicting response to intranasal immunotherapy in patients with cerebrovascular pathology

Shevela E.Ya., Ostanin A.A., Tikhonova M.A., Davydova M.N., Meledina I.V., Chernykh E.R.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Yadrintscvskaya street 14, Novosibirsk 630099, Russian Federation

Нейровоспаление и нарушением репаративных процессов играет ведущую роль в патогенезе психоневрологических нарушений у пациентов с поражениями центральной нервной системы различного генеза. Поэтому дальнейшие перспективы лечения таких больных связывают с подавлением воспалительного процесса и стимуляцией нейрорепаляции. Учитывая важную роль макрофагов (Мф) в регуляции этих процессов, разработка технологий, направленных на изменение баланса клеток микроглии и рекрутируемых макрофагов в сторону снижения клеток с М1 (провоспалительным) фенотипом и увеличения клеток с М2 (противовоспалительным/репаративным фенотипом), заслуживает все большее внимание [1]. Ранее нами был разработан протокол генерации М2-подобных макрофагов [2], которые отличались от клеток с М1 фенотипом более низкой антиген-презентирующей и провоспалительной активностью, и при этом характеризовались более выраженным регенераторным потенциалом за счет высокого уровня продукции целого комплекса нейротрофических, нейропротективных и ангиогенных факторов [3]. Эти данные позволили разработать новую технологию лечения/реабилитации больных с цереброваскулярной патологией на основе интраназального ингаляционного введения растворимых факторов М2-макрофагов (патент РФ №2637407). Апробация интраназальной иммунотерапии (ИИТ) в рамках поисковых научных исследований показала безопасность и клиническую эффективность технологии. Тем не менее пациенты различались по выраженности ответа [4].

Целью настоящего исследования явился поиск критериев прогноза эффективности ИИТ у больных с цереброваскулярной патологией ишемического генеза.

Материалы и методы. В исследование были рекрутированы 16 пациентов с наличием стойких неврологических нарушений (когнитивные, ментальные, двигательные, вестибулярные/атакические расстройства

в результате сосудистых, нейродегенеративных и других поражений головного мозга), подтвержденных клинически и/или по результатам КТ/МРТ, в том числе 6 мужчин и 10 женщин в возрасте от 37 до 77 лет (медиана 60). Из них, у 8 пациентов диагностировалась хроническая ишемия головного мозга II ст., у 3 пациентов – хроническая ишемия головного мозга I ст., у 5 пациентов – ишемический инсульт (ранний восстановительный период). У большинства больных, включенных в исследование, исходно отмечалось нарушение внимания (в 94% случаев); координационно-двигательные нарушения (в 87,5% случаев); наличие субклинически или клинически выраженной тревоги/депрессии (в 75% случаев); наличие астенического синдрома и снижение когнитивных функций (в 56 и 44% случаев, соответственно). Неврологический статус пациентов оценивали с привлечением 1) теста Шульце (оценка внимания); 2) госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS); 3) шкалы двигательной активности (ШДА); 4) шкалы оценки утомляемости/астении (FAS); 5) оценки когнитивных функций (MoCa-тест). ИИТ включала интраназальные ингаляции растворимых факторов аутологичных М2-макрофагов (по 2 мл 1 раз в сутки курсом в течение 28-30 дней).

Всем пациентам до начала курса ИИТ исследовали показатели гемограммы, включая СОЭ, СРБ и нейтрофильно/лимфоцитарный индекс (НЛИ), а также оценивали в периферической крови относительное содержание классических (CD14++CD16-), промежуточных (CD14++CD16+) и альтернативных (CD14+CD16++) моноцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием PerCP, FITC- и PE-меченых моноклональных анти-HLA-DR, анти-CD14 и анти-CD16 антител, соответственно (BD PharMingen, США). Контролем служили 17 условно-здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в ви-

де средних значений (M) и стандартной ошибки (S.E.), а также в виде медианных значений и квартильного диапазона (IQR, 25–75% квартили). При сравнении вариационных рядов использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Прогностическую значимость оценивали с помощью ROC-анализа.

Результаты. До начала курса ИИТ исследуемые параметры гемограммы, включая СОЭ, СРБ и НЛИ, у обследованных больных были сопоставимы с нормативными значениями здоровых доноров. В то же время больные характеризовались 2-кратным увеличением относительного содержания промежуточных CD14+CD16+моноцитов ($p_U=0,005$). Общее количество CD16+моноцитов (промежуточных и альтернативных) в группе больных было также достоверно выше, чем у здоровых доноров (Me 9,0% [IQR 7,4–12,3] vs 6,0% [4,0–7,0]; $p_U=0,012$). Анализ динамики изменений неврологического статуса через 1 и 3 мес после начала лечения позволил выделить две подгруппы больных, которые различались по выраженности клинического ответа. Подгруппа 1 включала 10 пациентов с выраженным клиническим ответом, который проявлялся коррекцией показателей по всем используемым шкалам; подгруппу 2 составили 6 больных, состояние которых в целом оставалось стабильным, и положительные сдвиги регистрировались только по отдельным шкалам. Содержание отдельных субпопуляций моноцитов в первой подгруппе больных было сопоставимо с показателями здоровых доноров, тогда как у больных второй подгруппы отмечалось снижение классических CD14++CD16– и увеличение доли CD16+моноцитов. ROC-анализ показал, что оценка исходного содержания CD16+моноцитов потенциально может быть использована в каче-

стве раннего прогностического биомаркёра. Так, при относительном количестве циркулирующих CD16+моноцитов <8,3% выраженный клинический ответ на ИИТ прогнозировался с чувствительностью 86% и специфичностью 100%.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели гемограммы и системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, НЛИ) у пациентов с ишемическим поражением головного мозга не обладают прогностической значимостью при проведении ИИТ. В то же время оценка относительного содержания CD16+моноцитов (промежуточные и альтернативные моноциты) может являться биомаркёром ответа на ИИТ. Валидизация этих данных и разработка диагностической модели раннего прогноза эффективности ИИТ у больных с цереброваскулярной патологией требует, однако, дальнейших исследований на большей выборке.

Список литературы

1. Muzio L., Viotti A., Martino G. Microglia in Neuroinflammation and Neurodegeneration: From Understanding to Therapy. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 742065. DOI: 10.3389/fnins.2021.742065
2. Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Petrovsky Ya.L., Ostanin A.A. The generation and properties of human M2-like macrophages: potential candidates for CNS repair? *Cell. Ther. Transplant.* 2010; 2(6): e.000080.01. DOI: 10.3205/ctt-2010-en-000080.0
3. Sakhno L.V., Shevela E.Y., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. The Phenotypic and Functional Features of Human M2 Macrophages Generated Under Low Serum Conditions. *Scand. J. Immunol.* 2016; 83(2): 151–159. DOI: 10.1111/sji.12401
4. Shevela E.Y., Davydova M.N., Starostina N.M., Yankovskaya A.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Intranasal delivery of M2 macrophage-derived soluble products reduces neurological deficit in patients with cerebrovascular disease: A Pilot Study. *J. Neurorestoratology.* 2019;7(2): 89–100. DOI: 10.26599/JNR.2019.9040010