

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.831-004.4:616.8-008.64:340.631.4:577.175.14-021.4:57.083.3:616-008.853.3

Для цитирования: Гольдина И.А., Гольдин Б.Г., Маркова Е.В., Козлов В.А. Параметры цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с коморбидным депрессивным расстройством. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020; 1 (106): 5–13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1\(106\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1(106)-5-13)

## Параметры цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с коморбидным депрессивным расстройством

Гольдина И.А.<sup>1</sup>, Гольдин Б.Г.<sup>2</sup>, Маркова Е.В.<sup>1,3</sup>, Козлов В.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии  
Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет  
Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>3</sup> Новосибирский государственный педагогический университет  
Россия, 630126, Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Наличие ряда общих иммунологических механизмов патогенеза рассеянного склероза и аффективных расстройств позволяет предположить возможность формирования сопутствующего расстройства настроения у больных рассеянным склерозом, значительно ухудшающего качество жизни и комплаентность пациента. В связи с этим диагностика аффективной патологии у лиц, страдающих рассеянным склерозом, приобретает важное научно-практическое значение. **Цель исследования:** выявление особенностей цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с коморбидным рекуррентным депрессивным расстройством (F33). **Методы.** Определение продукции цитокинов в культуральных супернатантах мононуклеарных клеток крови больных проводили методом твердофазного варианта иммуноферментного анализа. Выраженность симптоматики депрессивных нарушений определяли по шкалам депрессии М. Гамильтона и А.Т. Бека, а также при проведении клинического обследования психиатром. **Результаты.** У больных рассеянным склерозом (G35) с рекуррентным депрессивным расстройством легкой степени (F33.00) в отличие от больных без аффективной симптоматики отмечалась более высокая продукция ИЛ-6. Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в культуральных супернатантах мононуклеарных клеток крови больных с рекуррентным депрессивным расстройством тяжелой степени (F33.2) превышало соответствующие параметры больных с легкой депрессивной симптоматикой. Была выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности депрессивного расстройства и спонтанной продукцией ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 мононуклеарными клетками крови больных рассеянным склерозом в культуре. **Заключение.** Непрерывно-прогредиентное течение рассеянного склероза сопровождается развитием коморбидного рекуррентного депрессивного расстройства, в структуре которого преобладает умеренный и тяжелый депрессивный эпизод, характеризующийся наличием как когнитивных, так и соматических симптомов. Степень выраженности рекуррентного депрессивного расстройства коррелирует с изменением параметров цитокинового статуса: тяжелая депрессивная симптоматика сопровождается изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток – повышением продукции цитокинов, синтезируемых Т-хелперами I типа.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, рекуррентное депрессивное расстройство, мононуклеарные клетки крови, цитокины.

### ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз – социально значимое полиэтиологическое аутоиммунное заболевание нервной системы с поражением серого и белого вещества мозга в результате формирования очагов воспаления, фибрирования и глиоза, гибели олигодендроцитов, демиелинизации и дегенерации аксонов, приводящим к прогрессирующей неврологической дисфункции, когнитивной недостаточности и аффективным расстройствам [1, 2].

Неуклонный рост заболеваемости рассеянным склерозом, необратимость неврологической симптоматики, сопровождающейся стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни, а также недостаточная релевантность современных диагностических методов, неопределенность и многофакторность механизмов патогенеза определяют актуальность поиска эффективных, патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения данного заболевания [3, 4, 5, 6].

Наличие реципрокных взаимоотношений между иммунной и нервной системами, высокая степень коморбидности психических расстройств и иммунной недостаточности, вовлеченность иммунокомпетентных клеток и их биологически активных продуктов в патогенез и терапию аффективных расстройств подтверждает гипотезу о наличии общих для данных патологических процессов иммуноопосредованных механизмов патогенеза [7, 8, 9, 10, 11].

Некоторые единые иммунопатогенетические механизмы описаны при рассеянном склерозе и при депрессии [5, 12, 13, 14, 15, 16, 17], что позволяет предположить возможность формирования сопутствующего аффективного расстройства у лиц с рассеянным склерозом, снижающего качество жизни и комплаентность пациента. В связи с этим диагностика сопутствующей аффективной патологии у лиц, страдающих рассеянным склерозом, приобретает важное научно-практическое значение.

Депрессия, наряду с тревожностью, является наиболее распространенным психическим расстройством при рассеянном склерозе и наблюдается не менее чем у трети больных, по данным различных авторов, в диапазоне от 30,5% до 50%, что значительно превышает ее распространенность в общей популяции [18, 19]. Вклад аффективной симптоматики в качество жизни больного часто остается недооцененным. Выявление у больного сниженного фона настроения, ангедонии, суточных колебаний настроения, суицидальных мыслей, пессимистической или негативной модели мышления и нарушения функциональности, непропорционального степени физической несостоятельности, свидетельствует в пользу наличия у больного рассеянным склерозом депрессивной симптоматики [20].

#### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выявление особенностей цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с коморбидным рекуррентным депрессивным расстройством.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объектом исследования являлись 90 больных, из них 37 мужчин в возрасте 38,0 (31,0; 47,0) года и 53 женщины в возрасте 39,0 (31,0; 50,0) года, с установленным диагнозом рассеянного склероза (G35), удовлетворяющим критериям W.I. McDonald et al. (2005) в дополненной модификации (2010), с непрерывно-прогредиентным течением, длительностью заболевания 17,0 (14,0; 18,0) года.

Мононуклеарные клетки крови больных выделяли при помощи центрифугирования венозной крови с добавлением гепарина на градиенте плотности фиколла 1,078 г/см<sup>3</sup> (Lymphocyte separation medium, ICN Biomedicals Inc.) при 1 500 оборотах/мин в течение 40 минут. Клетки, собранные из интерфазы, отмывали в среде 199, осаждали центрифугированием, ресуспендировали в концентрации 20·10<sup>6</sup>/мл в культуральной среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови человека АВ (IV), 10 мМ Нерес, 4·10<sup>-5</sup> М 2-меркаптоэтанола, 2 ММL глутамина, 40 мкг/мл гентамицина, и культивировали при 37°С и содержании в атмосфере 5% СО<sub>2</sub>. Определение продукции цитокинов в культуральных супернатантах мононуклеарных клеток крови больных проводили методом твердофазного варианта иммуноферментного анализа в соответствии с протоколом, представленным в нашей работе [21].

Выраженность симптоматики аффективных нарушений определяли по шкалам депрессии М. Гамильтона и А.Т. Бека и при проведении клинического обследования врачом-психиатром. Диагноз рекуррентного депрессивного расстройства был установлен на основании клинических критериев МКБ-10. Аффективная симптоматика у этих больных заключалась в нарушении настроения, в основном в сторону угнетения, снижении самооценки и уровня эмоциональной и физической активности с тенденцией к повторяемости, сочетании когнитивно-аффективных симптомов с соматическими проявлениями – вегетативными нарушениями в виде тахикардии, гиперемии кожных покровов, гипергидроза, нарушения сна и аппетита. Отдельные эпизоды подавленного настроения были связаны с физическими или психологическими стрессовыми воздействиями и событиями. У исследованных больных РС рекуррентное депрессивное расстройство легкой степени (РДР – F33.0) характеризовалось повторными эпизодами сниженного настроения, с утратой интересов и способности получать удовольствие, повышенной утомляемостью, нарушением сна, снижением аппетита, сниженной самооценкой и чувством неуверенности в себе, сниженной способностью к сосредоточению и вниманию. У больных РС с РДР средней степени тяжести (F33.1) наблюдалось, наряду с перечисленными выше симптомами, пессимистическое видение будущего, длительность повторных депрессивных эпизодов составляла от 2 недель до нескольких меся-

цев, больные испытывали значительные трудности при выполнении социальных обязанностей, текущих домашних дел.

Тяжелое рекуррентное депрессивное расстройство (F33.2) у больных РС характеризовалось повторными эпизодами значительного беспокойства или выраженной двигательной заторможенности, чувством никчемности и вины, потерей самоуважения, неспособностью исполнять профессиональную деятельность, нарушением настроения в сторону угнетения, а также выраженной соматической симптоматикой в виде нарушения сна и пищевого поведения, сопровождающегося снижением массы тела и значительной утомляемостью. Больные испытывали трудности с принятием решений, концентрацией внимания, сосредоточения. Повторные эпизоды депрессивной симптоматики наблюдались на протяжении не менее 2 недель.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA v.10.0 (StatSoft, USA). Результаты представляли в виде медианы и межквартильного интервала Me (25%; 75%). Для оценки достоверности различий применялся U-критерий Манна–Уитни, связь между степенью выраженности депрессии и продукцией цитокинов оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наличие симптомов рекуррентного депрессивного расстройства наблюдалось в 93,3% (84 больных) исследованных случаев РС, с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания. В структуре аффективных расстройств преобладало рекуррентное депрессивное расстройство средней степени тяжести (согласно шкалам М. Гамильтона и А.Т. Бека: 15,0 (14,0; 17,0) и 22,0 (20,0; 26,0) балла соответственно), которое было диагностировано в 53,6% случаев (45 больных). РДР тяжелой степени (по шкалам М. Гамильтона и А.Т. Бека: 20,0 (19,0; 21,0) и 39,0 (33,0; 46,0) балла соответственно), установленное в 26,2% случаев (22 больных). С меньшей частотой наблюдалось РДР легкой степени (по шкалам М. Гамильтона и А.Т. Бека: 10,0 (9,0; 11,0) и 14,0 (12,0; 17,0) балла соответственно), зарегистрированное лишь в 20,2% (17 больных) исследованных случаев.

Больные рассеянным склерозом с коморбидным рекуррентным депрессивным расстройством легкой и средней степени тяжести не отличались по показателям общеклинических лабораторных исследований от группы больных без аффективных симптомов. Вместе с тем при тяжелом рекуррентном депрессивном расстройстве отмечалось повышение уровня фибриногена (табл. 1).

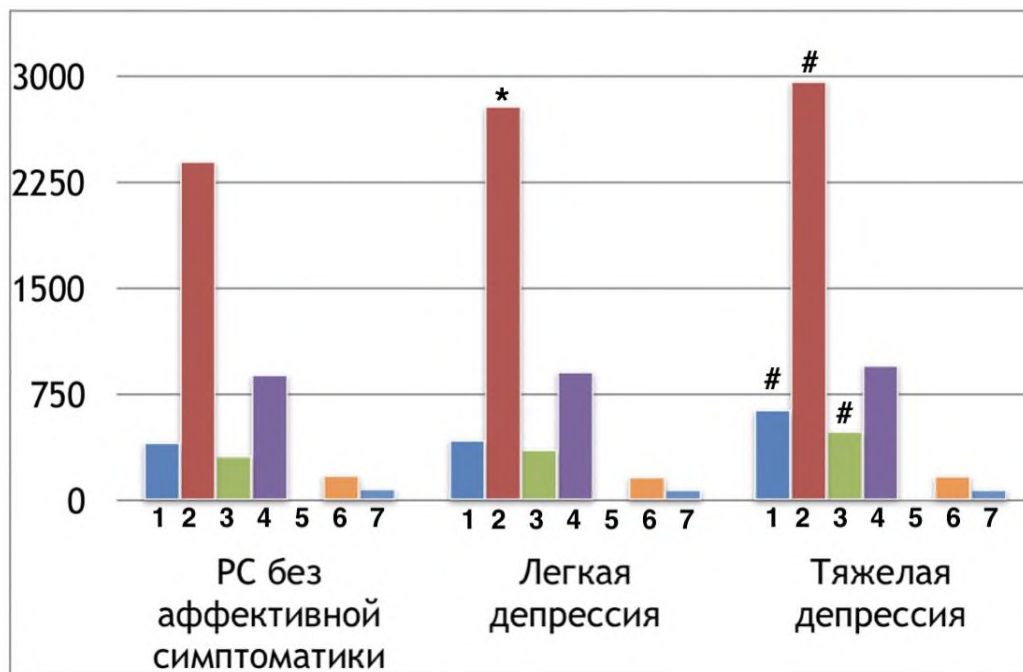
**Т а б л и ц а 1. Основные показатели общеклинических лабораторных исследований крови больных рассеянным склерозом с коморбидным рекуррентным депрессивным расстройством (M±m)**

Исследуемый параметр	Рассеянный склероз с аффективной симптоматикой (n=77)			Рассеянный склероз без депрессивной симптоматики (n=7)
	Рекуррентное депрессивное расстройство			
	легкой степени (n=20)	средней степени (n=22)	тяжелой степени (n=45)	
Гемоглобин, г/л	132,4±3,63	121,5±2,69	122,7±2,53	136,8±2,7
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,39±0,04	4,34±0,09	4,4±0,08	4,22±0,09
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	237,2±5,08	237,7±4,2	231,7±4,4	273,7±7,34
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,2±0,27	8,5±0,69	8,6±0,72	8,04±0,4
Сегментоядерные, %	57,8±1,9	58,3±1,8	58,9±2,1	62±1,6
Палочкоядерные, %	3,98±0,43	4,4±0,41	4,7±0,47	3,4±1,2
Эозинофилы, %	3,08±0,43	2,5±0,46	2,4±0,52	2,5±0,32
Базофилы, %	0,43±0,14	0,28±0,03	0,29±0,03	0,3±0,01
Лимфоциты, %	40,2±1,7	41,2±1,2	41,4±1,3	41,9±1,1
Моноциты, %	3,43±0,4	3,0±0,39	3,2±0,4	4,7±0,29
Общий белок, г/л	73,6±1,5	71,7±0,95	72,5±0,9	72,6±1,3
СОЭ, мм/ч	17,89±2,35	17,65±1,7	18,48±1,92	14,8±2,52
Фибриноген, г/л	4,05±0,18	4,31±0,19	5,39±0,2*	4,1±0,22

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой (U-критерий Манна–Уитни): \* –  $p \leq 0,05$ .

При изучении показателей цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с ассоциированным рекуррентным депрессивным

расстройством различной (легкой, средней, тяжелой) степени тяжести были получены результаты, представленные на рисунке 1.



Р и с у н о к 1. Распределение показателей цитокинового статуса больных рассеянным склерозом с коморбидным рекуррентным депрессивным расстройством, мкг/мл

П р и м е ч а н и е. 1 – ИЛ-1 $\beta$ ; 2 – ИЛ-6; 3 – ФНО- $\alpha$ ; 4 –  $\gamma$ -ИФН; 5 – ИЛ-4; 6 – ИЛ-10; 7 – ИЛ-2. Достоверность различий (U-критерий Манна–Уитни): \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с больными рассеянным склерозом без депрессивных симптомов; # –  $p \leq 0,05$  по сравнению с больными рассеянным склерозом с депрессивным расстройством легкой степени.

У больных рассеянным склерозом с депрессивным расстройством легкой степени в отличие от больных рассеянным склерозом без симптомов депрессии отмечалась более высокая продукция ИЛ-6. В то же время содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 в культуральных супернатантах мононуклеарных клеток крови больных при тяжелой депрессии превышало соответствующие параметры пациентов с легкой депрессивной симптоматикой. Нами была выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности депрессивного расстройства и спонтанной продукцией ИЛ-1 $\beta$  ( $r_s=0,83$ ;  $p \leq 0,0001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r_s=0,89$ ;  $p \leq 0,0001$ ), ИЛ-6 ( $r_s=0,82$ ;  $p \leq 0,0001$ ) мононуклеарными клетками крови больных рассеянным склерозом.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что иммунная и нейроэндокринная системы в физиологических условиях находятся в непрерывном коммуникативном взаимодействии посредством своих гуморальных и клеточных элементов. Срыв иммунного гомеостаза, т.е. нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам, ведет к возникновению аутоиммунных процессов, деструкции органов и тканей, опосредованных аутореактивными Т-клетками и аутоантителами [22, 23, 24].

В иммунопатогенезе рассеянного склероза ведущее значение имеют аутореактивные миелин-специфические CD4<sup>+</sup> Т-клетки. Активация IFN- $\gamma$ -ассоциированных Th1-клеток и ИЛ-17-ассоциированных Th17-клеток ведет к хроническому воспалению в нервной ткани, инициирует нейродегенерацию и прогрессию заболевания. Цитокины, являющиеся сигнальными трансмитами межклеточных взаимодействий, выполняют ключевую роль в иммунопатогенезе рассеянного склероза [25, 26, 27].

Наличие сходных иммунологических механизмов патогенеза рассеянного склероза и аффективных расстройств подтверждается множеством современных исследований. Так, при депрессии выявлены аутоантитела к рецепторам нейротрансмиттеров и глутамату, а также активация микроглии и периваскулярных макрофагов в паренхиме мозга наряду с подавлением функции астроцитов, синтез макрофагами и клетками микроглии провоспалительных цитокинов и хинолиновой кислоты, которые подавляют транспортеры аминокислот и астроглиальную глутаматсинтетазу, что сопровождается воспалением и гибелью клеток олигодендроглии. Под контролем цитокинов находится и метаболизм триптофана/кинуренина [28, 29, 30].

Таким образом, цитокин-индуцированные изменения нейротрансмиссии наблюдаются при воспалении в нервной ткани и обуславливают генерацию симптоматики депрессии, что, вероятно, и является одним из механизмов формирования аффективных симптомов при рассеянном склерозе.

Выявленные в настоящем исследовании особенности цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с сопутствующим рекуррентным депрессивным расстройством тяжелой степени, в частности повышение продукции основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), инициирующих прогрессирующую нейродегенерацию и прогрессию заболевания при рассеянном склерозе, зависимость тяжести симптомов депрессивного расстройства от уровня продукции данных цитокинов – всё это свидетельствует о том, что воспаление является общим механизмом патогенеза как рассеянного склероза, так и рекуррентного депрессивного расстройства, от степени выраженности которого зависит тяжесть депрессивной симптоматики.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непрерывно-прогредиентное течение рассеянного склероза сопровождается развитием аффективных расстройств в форме рекуррентного депрессивного расстройства, преимущественно средней и тяжелой степени тяжести, характеризующихся наличием как когнитивно-аффективных, так и соматических симптомов. Степень выраженности рекуррентного депрессивного расстройства коррелирует с изменением параметров цитокинового статуса: тяжелая аффективная симптоматика характеризуется изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, в частности проявляющейся повышением продукции цитокинов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Представленные в настоящей статье материалы не содержат каких-либо потенциальных или явных конфликтов интересов авторов.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная работа финансировалась за счет бюджетных средств НИИФКИ и средств ООО «АБОЛмед» (Новосибирск).

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами, разработанными на основании Хельсинской Декларации ВМА «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правил надлежащей клинической практики» (Приказ МЗ РФ № 200н от 01.04.2016 г.).

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом при НИИФКИ (выписка из протокола № 121 от 4 декабря 2019 г.).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Trapp B.D., Nave K.A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.* 2008; 31: 247–269. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313
2. Quintana F.J., Pérez-Sánchez S., Farez M.F. Immunopathology of multiple sclerosis. *Medicina (Buenos Aires)*. 2014; 74(5): 404–410.
3. Mohebi F., Eskandarieh S., Mansournia M.A., Mohajer B., Sahraian M.A. Multiple Sclerosis in Tehran: Rising Prevalence alongside Stabilizing Incidence – True Increase or Enhanced Diagnosis? *Arch. Iran. Med.* 2019 Aug 1; 22(8): 429–434.
4. Jahanbani-Ardakani H., Alsahebhosoul F., Etemadifar M., Abtahi S.H. Interleukin 18 Polymorphisms and its serum level in Patients with Multiple Sclerosis. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019; 22(4): 474–476. doi: 10.4103/aian.AIAN\_515\_18
5. Гольдина И.А., Маркова Е.В. Нейроиммунные механизмы патогенеза рассеянного склероза. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2018: 150. doi:10.12731/978-5-906314-89-5
6. Смагин А.А., Гольдина И.А., Гайдуль К.В., Любарский М.С. Исследование пролиферативной активности мононуклеарных клеток крови больных рассеянным склерозом при воздействии пептида региона envelope эндогенного ретровируса человека HERV-E  $\lambda$ 4-1. *Медицинская иммунология*. 2014;16 (3): 247–256.
7. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Al'perina E.L., Zhanaeva S.Ya. Cytokine Production by Splenic Cells in C57BL/6J Mice with Depression-Like Behavior Depends on the Duration of Social Stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 164(5): 645–649. doi.org/10.1007/s10517-018-4050-9G
8. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Al'perina E.L., Zhukova E.N. Changes in Production of Cytokines by C57Bl/6J Mouse Spleen during Aggression Provoked by Social Stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 160(5): 679–682. doi:10.1007/s10517-016-3248-y
9. Ветлугина Т.П., Балашов П.П., Никифорова О.А., Одинцова И.Н., Иванова С.А., Попова Е.Н., Васильева О.А. Иммунологическая недостаточность и психическое здоровье населения нового города Сибири. *Иммунология*. 1996; 17 (2): 62–65.
10. Иванова С.А. Психонейроиммуномодуляция в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств: автореф. дис. ... д.м.н. Томск, 2000: 43.
11. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Корнетов Н.А., Киселев Я.Ю., Прозументов А.Л. Возможные механизмы иммунного влияния сертралина в динамике терапии депрессивных расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 1999; 5: 35–39.

12. Гольдин Б.Г. ФНО- $\alpha$  в формировании когнитивной недостаточности при аффективных расстройствах. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20 (10): 14–17. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10-14-17>
13. Гольдин Б.Г., Гольдина И.А. Цитокины в этиологии и патогенезе депрессии. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19 (11): 17–25. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-11-17-25>
14. Гольдина И.А., Гольдин Б.Г. Экспрессия гена envelope эндогенного ретровируса человека HRV-E  $\lambda$ -1 при аффективных расстройствах. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18 (11): 49–54.
15. Rossi S., Studer V., Motta C., Polidoro S., Perugini J., Macchiarulo G., Giovannetti A.M., Pareja-Gutierrez L., Calò A., Colonna I., Furlan R., Martino G., Centonze D. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017; 89 (13): 1338–1347. doi: 10.1212/WNL.0000000000004411
16. Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А. Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивно- и депрессивно-подобными типами поведения. *В мире научных открытий*. 2014; 8(56): 131–148. DOI: 10.12731/wsd-2014-8-10
17. Markova E., Knyazheva M., Savkin I., Amstislavskaya T. Psychoneuroimmunomodulating effect of immune cells treated with psychoactive drug in depressive – like animals. *European Psychiatry*. 2018; 48 (1): 293. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.12.016
18. Patten S.B., Marrie R.A., Carta M.G. Depression in multiple sclerosis. *Int. Rev. Psychiatry*. 2017; 29 (5): 463–472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555
19. Gay M.C., Bungener C., Thomas S., Vrignaud P., Thomas P.W., Baker R., Montel S., Heinzlef O., Papeix C., Assouad R., Montreuil M. Anxiety, emotional processing and depression in people with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 43. doi: 10.1186/s12883-017-0803-8
20. Shin J.S., Kwon Y.N., Choi Y., Lee J.Y., Lee Y.I., Hwang J.H., Choi S.H., Kim S.M. Comparison of psychiatric disturbances in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Medicine* (Baltimore). 2019; 98 (38): e17184. doi: 10.1097/MD.00000000000017184
21. Гольдина И.А., Сафронова И.В., Павлов В.В., Гайдун К.В. Некоторые особенности цитокинового статуса при персистирующем хламидиозе. *Цитокины и воспаление*. 2005; 4(2): 91.
22. Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2008; 1 (84): 12–17.
23. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Бохан Н.А., Семке В.Я. Патогенетическое обоснование технологии иммуннокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 1 (76): 7–12.
24. Garg N., Smith T.W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015; 5 (9): e00362. doi: 10.1002/brb3.362
25. Li Y.F., Zhang S.X., Ma X.W., Xue Y.L., Gao C., Li X.Y., Xu A.D. The proportion of peripheral regulatory T cells in patients with Multiple Sclerosis: A meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2019; 28: 75–80. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.019
26. Вострякова С.А., Алифирова В.М., Иванова С.А. Апоптоз лимфоцитов и факторы его регуляции у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009; 8 (1-2): 15–18.
27. Jadidi-Niaragh F., Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand. J. Immunol*. 2011; 74 (1): 1–13. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x
28. Hoffmann C., Zong S., Mané-Damas M., Molenaar P., Losen M., Martinez-Martinez P. Autoantibodies in Neuropsychiatric Disorders. *Antibodies* (Basel). 2016; 5 (2): 9. doi: 10.3390/antib5020009
29. Brites D., Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9:4 76. doi: 10.3389/fncel.2015.00476
30. Zhao G., Liu X. Neuroimmune Advance in Depressive Disorder. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1180: 85–98. doi: 10.1007/978-981-32-9271-0\_4

Поступила в редакцию 8.10.2019  
Утверждена к печати 27.01.2020

Гольдина Ирина Александровна, научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии». ORCID ID 0000-0002-8246-9552. Author ID Scopus 6506466741. Author ID РИНЦ 571949. SPIN-код РИНЦ 7537-8927. [igoldina@mail.ru](mailto:igoldina@mail.ru)

Гольдин Борис Глебович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», SPIN-код РИНЦ 3166-0458. [b\\_gold@mail.ru](mailto:b_gold@mail.ru)

Маркова Евгения Валерьевна, д.м.н., руководитель лаборатории нейроиммунологии, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», профессор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Author ID Scopus 35576645100. Author ID РИНЦ 109914. SPIN-код РИНЦ 8439-7310. [evgenya\\_markova@mail.ru](mailto:evgenya_markova@mail.ru)

Козлов Владимир Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», заведующий кафедрой клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», vakoz40@yandex.ru

✉ Гольдина Ирина Александровна, igoldina@mail.ru

UDC 616.831-004.4:616.8-008.64:340.631.4:577.175.14-021.4:57.083.3:616-008.853.3

For citation: Goldina I.A., Goldin B.G., Markova E.V., Kozlov V.A. The cytokines status parameters in multiple sclerosis patients with comorbid depressive disorder. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020; 1 (106): 5–13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1\(106\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-1(106)-5-13)

## The cytokines status parameters in multiple sclerosis patients with comorbid depressive disorder

Goldina I.A.<sup>1</sup>, Goldin B.G.<sup>2</sup>, Markova E.V.<sup>1,3</sup>, Kozlov V.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary "Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology" Yadrintsevskaya Street 14, 630099, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Krasnyy prospect, 52, 630091, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Pedagogical University" Vilyuiskaya Street 28, 630126, Novosibirsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** The presence of some common immunological pathogenesis mechanisms in multiple sclerosis and depression suggests the possibility of comorbid depressive disorder formation in multiple sclerosis patients, which significantly worsens their quality of life and patient's compliance. In this regard, the depressive pathology diagnosis in people suffering from multiple sclerosis acquires important scientific and practical value. The aim of the study was the cytokine status peculiarities identification in multiple sclerosis patients with comorbid recurrent depressive disorder (F33). **Methods.** Determination of cytokine production in the patient's blood mononuclear cells culture supernatants was carried out by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. The depressive disorders symptoms severity was determined according to the M. Hamilton and A.T. Beck depression scales, as well as during the clinical interview. **Results.** A higher production of IL-6 was noted in multiple sclerosis patients with mild recurrent depressive disorder (F33.00), in contrast to patients without the affective symptoms. The IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 contents in the blood mononuclear cells culture supernatants of patients with severe depression exceeded the corresponding parameters of patients with mild depressive symptoms. A direct correlation between the depression severity and spontaneous production of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 by blood mononuclear cells of patients with multiple sclerosis was found. **Conclusion.** The severity of recurrent depressive disorder correlates with a change in the parameters of the cytokine status: severe depressive symptoms are accompanied by a change in the functional activity of immunocompetent cells and an increase in the production of cytokines synthesized by type I T-helpers.

**Keywords:** multiple sclerosis, depression, comorbidity, blood mononuclear cells, cytokines.

### REFERENCES

1. Trapp B.D., Nave K.A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.* 2008; 31: 247–269. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313
2. Quintana F.J., Pérez-Sánchez S., Farez M.F. Immunopathology of multiple sclerosis. *Medicina (Buenos Aires)*. 2014; 74(5): 404–410.
3. Mohebi F., Eskandarieh S., Mansournia M.A., Mo-hajer B., Sahraian M.A. Multiple Sclerosis in Tehran: Rising Prevalence alongside Stabilizing Incidence – True Increase or Enhanced Diagnosis? *Arch. Iran. Med.* 2019; 22(8): 429–434.
4. Jahanbani-Ardakani H., Alsahebhosoul F., Etemadifar M., Abtahi S.H. Interleukin 18 Polymorphisms and its serum level in Patients with Multiple Sclerosis. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019; 22(4): 474–476. doi: 10.4103/aian.AIAN\_515\_18
5. Goldina I.A., Markova E.V. Neuroimmunnye mehanizmy rasseyannogo skleroza [Neuroimmune mechanisms of multiple sclerosis]. Krasnoyarsk: Scientific-innovative centre, 2018: 150. doi:10.12731/978-5-906314-89-5 (in Russian).
6. Smagin A.A., Goldina I.A., Gaidul K.V., Lubarsky M.S. Issledovanie proliferativnoi aktivnosti mononuklearnyh kletok krovi bolnyh rasseiannym sklerosom pri vozdeistvii peptida regiona envelope en-

- dogennoogo retrovirusa cheloveka HERV-E  $\lambda$ 4-1 [Investigation of the blood mononuclear cells proliferative activity under the endogenous retroviral HERV-E  $\lambda$ 4-1 envelope region peptide influence]. *Medicinskaya immunologia – Medical Immunology*. 2014;16 (3): 247–256 (in Russian).
7. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Al'perina E.L., Zhanaeva S.Ya. Cytokine Production by Splenic Cells in C57BL/6J Mice with Depression-Like Behavior Depends on the Duration of Social Stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 164(5): 645–649. doi.org/10.1007/s10517-018-4050-9G
  8. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Al'perina E.L., Zhukova E.N. Changes in Production of Cytokines by C57Bl/6J Mouse Spleen during Aggression Provoked by Social Stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 160(5): 679–682. doi:10.1007/s10517-016-3248-y
  9. Vetlugina T.P., Balashov P.P., Nikiforova O.A., Odintsova I.N., Ivanova S.A., Popova E.N., Vasilieva O.A. Immunologicheskaya nedostatochnost' i psihicheskoe zdorov'e naseleniya novogo goroda Sibiri. [Immunological insufficiency and mental health of the population of the new city of Siberia] *Immunologiya – Immunology*. 1996; 17 (2): 62–65 (in Russian).
  10. Ivanova S.A. Psihonejroimmunomodulyaciya v klinike i terapii nevroticheskikh i affektivnykh rasstrojstv [Psychoneuroimmunomodulation in the clinic and therapy of neurotic and affective disorders] : MD thesis. Tomsk, 2000: 43 (in Russian).
  11. Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Kornetov N.A., Kiselev Ya.Yu., Prozumentov A.L. Vozmozhnye mekhanizmy immunnogo vliyaniya sertralina v dinamike terapii depressivnykh rasstrojstv [Possible mechanisms of the immune effect of sertraline in the dynamics of therapy for depressive disorders]. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal – Russian Journal of Psychiatry*. 1999; 5: 35–39 (in Russian).
  12. Goldin B.G. FNO- $\alpha$  v formirovanii kognitivnoi nedostatochnosti pri affektivnykh rasstroistvah [TNF-  $\alpha$  in cognitive insufficiency in affective disorders]. *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke – Health and Education in the 21st century*. 2018; 20 (10): 14–17. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10-14-17> (in Russian).
  13. Goldin B.G., Goldina I.A. Citokiny v etiologii i patogeneze depressii [Cytokines in depression etiology and pathogenesis]. *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke – Health and Education in the 21st century*. 2017; 19 (11): 17–25. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-11-17-25> (in Russian).
  14. Goldina I.A., Goldin B.G. Ekspressia gena envelope endogennoogo retrovirusa cheloveka HERV-E  $\lambda$ 4-1 pri affektivnykh rasstroistvah [Endogenous retroviral HERV-E  $\lambda$ 4-1 envelope gene expression in affective disorders]. *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke – Health and Education in the 21st century*. 2016; 18 (11): 49–54 (in Russian).
  15. Rossi S., Studer V., Motta C., Polidoro S., Perugini J., Macchiarulo G., Giovannetti A.M., Pareja-Gutierrez L., Calò A., Colonna I., Furlan R., Martino G., Centonze D. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017; 89 (13): 1338–1347. doi: 10.1212/WNL.0000000000004411
  16. Markova E.V., Knyazheva M.A., Ryumina T.V., Kozlov V.A. Osobennosti funkcionirovaniya kletok immunnogo sistema u osobey s agressivno- i depressivno-podobny`m tipami povedeniya [Immune cells functioning features in individuals with aggressive- and depressive-like behaviors]. *V mire nauchnykh otkrytij – In the World of Scientific Discoveries*. 2014; 8(56): 131–148. DOI: 10.12731/wsd-2014-8-10 (in Russian).
  17. Markova E., Knyazheva M., Savkin I., Amstislavskaya T. Psychoneuroimmunomodulating effect of immune cells treated with psychoactive drug in depressive – like animals. *European Psychiatry*. 2018; 48 (1): 293. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.12.016
  18. Patten S.B., Marrie R.A., Carta M.G. Depression in multiple sclerosis. *Int. Rev. Psychiatry*. 2017; 29 (5): 463–472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555
  19. Gay M.C., Bungener C., Thomas S., Vrignaud P., Thomas P.W., Baker R., Montel S., Heinzle O., Papeix C., Assouad R., Montreuil M. Anxiety, emotional processing and depression in people with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 43. doi: 10.1186/s12883-017-0803-8
  20. Shin J.S., Kwon Y.N., Choi Y., Lee J.Y., Lee Y.I., Hwang J.H., Choi S.H., Kim S.M. Comparison of psychiatric disturbances in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (38): e17184. doi: 10.1097/MD.00000000000017184
  21. Goldina I.A., Safronova I.V., Pavlov V.V., Gaidul K.V. Nekotorye osobennosti citokinovogo statusa pri persistiruushem hlamidioze [Some features of cytokine status in persistent chlamydiosis]. *Cytokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*. 2005; 4(2): 91 (in Russian).
  22. Vetlugina T.P. Klinicheskaia psihoneuroimmunologia: itogi i perspektivy [Clinical psychoneuroimmunology: totals and perspectives]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2008; 1 (84): 12–17 (in Russian).
  23. Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Bokhan N.A., Semke V.Y. Patogeneticheskoe obosnovanie tehnologii immunokorrekcii pri psihicheskikh rasstroistvah I boleznykh zavisimosti [Pathogenetic rationale of the immunocorrection technology in mental disorders and addiction diseases]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 1 (76): 7–12(in Russian).
  24. Garg N., Smith T.W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis.



- rosis. *Brain Behav.* 2015; 5 (9): e00362. doi: 10.1002/brb3.362
25. Li Y.F., Zhang S.X., Ma X.W., Xue Y.L., Gao C., Li X.Y., Xu A.D. The proportion of peripheral regulatory T cells in patients with Multiple Sclerosis: A meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 28: 75–80. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.019
  26. Vostriyakov S.A., Alifirova V.M., Ivanova S.A. Apoptoz limfocitov i faktory ego regulyacii u bol'nyh rasseyannym sklerozom [Lymphocyte apoptosis and factors of its regulation in patients with multiple sclerosis]. *Byulleten' sibirskoy mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2009; 8 (1-2): 15–18 (in Russian).
  27. Jadidi-Niaragh F., Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand. J. Immunol.* 2011; 74 (1): 1–13. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x
  28. Hoffmann C., Zong S., Mané-Damas M., Molenaar P., Losen M., Martinez-Martinez P. Autoantibodies in Neuropsychiatric Disorders. *Antibodies* (Basel). 2016; 5 (2): 9. doi: 10.3390/antib5020009
  29. Brites D., Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:4 76. doi: 10.3389/fncel.2015.00476
  30. Zhao G., Liu X. Neuroimmune Advance in Depressive Disorder. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1180: 85–98. doi: 10.1007/978-981-32-9271-0\_4

Received October 08.2019

Accepted January 27.2020

Goldina Irina A., researcher, Laboratory of Neuroimmunology, Federal State Budgetary "Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk", Russian Federation. ORCID ID 0000-0002-8246-9552. Author ID Scopus 6506466741. Author ID RSCI 571949. SPIN-code RSCI 7537-8927. igoldina@mail.ru

Goldin Boris G., PhD, associate professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Federal State Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Novosibirsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3166-0458. b\_gold@mail.ru

Markova Evgenia V., MD, Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Chief Researcher, Federal State Budgetary "Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology", Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Novosibirsk, Russian Federation. ID Scopus 35576645100. Author ID RSCI 109914. SPIN-code RSCI 8439-7310. evgenya\_markova@mail.ru

Kozlov Vladimir A., academician of RAS, MD, Professor, Scientific Head of Federal State Budgetary "Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology", Head of the Department of Clinical Immunology, "Novosibirsk State Medical University", Novosibirsk, Russian Federation. vakoz40@yandex.ru

✉ Goldina Irina A., igoldina@mail.ru