

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636522>

Исследование мозгового нейротрофического фактора и молекул адгезии при рассеянном склерозе

В.А. Быкова¹, Н.А. Ермоленко¹, А.В. Будневский¹, В.В. Шишкина¹, Л.Н. Антакова¹,
А.О. Хороших¹, Н.В. Ткаченко², М.В. Попова², О.В. Брагина²

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия;

² Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В последние десятилетия опубликовано большое количество работ, исследующих различные биомаркеры при рассеянном склерозе (РС) в жидкостях организма. Среди этих биомаркеров особый интерес представляют мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), молекулы межклеточной адгезии 1 (inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM1), нейрональные молекулы клеточной адгезии (neural cell adhesion molecule, NCAM) и соотношение их концентрации при различных типах течения и активности РС.

Цель. Проанализировать диагностическую значимость BDNF, ICAM1 и NCAM у пациентов с различными типами течения РС.

Методы. Забор крови и оценку клинических характеристик течения заболевания проводили в основной группе ($n=66$) и контрольной группе, состоящей из условно здоровых добровольцев ($n=15$). Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в соответствии с типом течения заболевания: ремиттирующий РС (PPC) на фоне и без терапии препаратами, изменяющими течение заболевания (ПИТРС), — интерфероны β -1b; вторично-прогрессирующий РС. Выраженность инвалидизации пациентов определяли по расширенной шкале статуса инвалидизации. Произведён расчёт среднегодовой частоты обострений и скорости прогрессирования заболевания. Оценивались признаки активности по результатам магнитно-резонансной томографии головного, спинного мозга, зрительных нервов. Исследование концентрации BDNF, ICAM1, NCAM осуществляли с помощью набора для иммуноферментного анализа ELISA (человек; Cloud-Clone, Китай) на анализаторе Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) и термошейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия).

Результаты. При исследовании BDNF обнаружено повышение концентрации этого фактора в сыворотке крови пациентов основной группы (всех подгрупп) по сравнению с контрольной, статистически значимые различия отмечены у пациентов, получающих терапию ПИТРС. Обнаружена обратная корреляция концентрации BDNF и выраженности инвалидизации по расширенной шкале статуса инвалидизации в группе пациентов с PPC. Концентрация NCAM в сыворотке крови статистически значимо увеличивалась по сравнению с контролем в подгруппах PPC на фоне и без терапии ПИТРС. Статистически значимых отличий концентрации ICAM1 в сыворотке крови среди пациентов исследованных групп не получено.

Заключение. Повышение концентрации BDNF и NCAM при небольшой длительности заболевания у пациентов с PPC может указывать на нейропротекторный эффект данных биомаркеров, но в то же время служить предиктором обострения заболевания. Высокая концентрация BDNF на фоне терапии интерфероном β -1b, возможно, указывает на недостаточную эффективность данного препарата, что требует принятия решения об эскалации терапии. У пациентов с вторично-прогрессирующим РС высокое содержание NCAM может быть связано с нарастанием инвалидизации.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор; молекулы адгезии; рассеянный склероз.

Как цитировать:

Быкова В.А., Ермоленко Н.А., Будневский А.В., Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Хороших А.О., Ткаченко Н.В., Попова М.В., Брагина О.В. Исследование мозгового нейротрофического фактора и молекул адгезии при рассеянном склерозе // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 2. С. 111–119. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636522>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636522>

Investigation of brain-derived neurotrophic factor and adhesion molecules in multiple sclerosis

Valeriya A. Bykova¹, Nataliya A. Ermolenko¹, Andrey V. Budnevsky¹, Viktoria V. Shishkina¹, Lyubov N. Antakova¹, Anna O. Khoroshikh¹, Natalia V. Tkachenko², Marina V. Popova², Oksana V. Bragina²

¹ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

² Voronezh Regional Clinical Hospital No.1, Voronezh, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: In recent decades, numerous papers have been published exploring various biomarkers of multiple sclerosis in body fluids. Among these, particular attention should be given to brain-derived neurotrophic factor (BDNF), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1), neural cell adhesion molecule (NCAM), and the ratio of their concentrations in different types of multiple sclerosis progression.

AIM: The study aimed to analyze the diagnostic significance of BDNF, ICAM1, and NCAM in patients with different courses of multiple sclerosis.

METHODS: Blood sampling and assessment of clinical pattern of the disease course were performed in the study group ($n=66$) and the control group consisting of healthy volunteers ($n=15$). The study group patients were divided into three subgroups according to the type of the disease course: relapsing-remitting multiple sclerosis, both treated and non-treated with disease-modifying therapies (interferons β -1b), and secondary progressive multiple sclerosis. The severity of the patient disability was determined using the Expanded Disability Status Scale. The average annual frequency of exacerbations and the rate of the disease progression were calculated. Signs of progression were assessed based on the results of magnetic resonance imaging of the brain, spinal cord, and optic nerves. BDNF, ICAM1, and NCAM levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (Cloud-Clone, China) on a Multiskan GO analyzer (Thermo Fisher Scientific, Finland) with a Wellwash microplate washer (Thermo Fisher Scientific, Finland) and a PST-60HL-4 plate shaker/thermostat (Biosan, Latvia).

RESULTS: BDNF was increased in the blood serum in the study group patients (all subgroups) compared with the control group. Statistically significant differences were observed in patients receiving disease-modifying therapy. In the relapsing-remitting multiple sclerosis group, there was an inverse correlation between BDNF concentration and disability severity, as measured by the Expanded Disability Status Scale. Serum levels of NCAM were significantly increased in the relapsing-remitting multiple sclerosis subgroups treated and non-treated with disease-modifying therapies, as compared with the control group. In contrast, no statistically significant differences were found in serum levels of ICAM1 among patients in the study groups.

CONCLUSION: Increased levels of BDNF and NCAM in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with short disease duration may indicate the neuroprotective effect of these biomarkers, but may also serve as a predictor of disease exacerbation. High levels of BDNF during interferon β -1b therapy may indicate inadequate effectiveness of this drug, necessitating a decision to escalate therapy. In patients with secondary progressive multiple sclerosis, high levels of NCAM may be associated with increasing disability.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor; adhesion molecules; multiple sclerosis.

To cite this article:

Bykova VA, Ermolenko NA, Budnevsky AV, Shishkina VV, Antakova LN, Khoroshikh AO, Tkachenko NV, Popova MV, Bragina OV. Investigation of brain-derived neurotrophic factor and adhesion molecules in multiple sclerosis. *Russian Medicine*. 2025;31(2):111–119. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636522>

ОБОСНОВАНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое иммуноопосредованное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которым страдают более 2 млн человек во всём мире [1]. Достижение персонализированных стратегий лечения РС требует более точных данных, чем получаемые при оценке частоты рецидивов, прогрессирования заболевания, а также при измерении активности заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на ранних стадиях [2, 3]. Поэтому в последнее десятилетие проводятся многочисленные исследования по определению биомаркеров РС в жидкостях организма. В настоящее время отсутствует универсальный серологический биомаркер, позволяющий достоверно поставить диагноз РС [4]. Часто бывает трудно определить, является ли обострение заболевания настоящим или же представляет собой псевдоремиссию, вызванный инфекцией либо сопутствующими заболеваниями [5]. Кроме того, практически отсутствуют точные биомаркеры прогрессирования заболевания и ответа на лечение. Идеальный биомаркер должен иметь диагностическую и прогностическую ценность, коррелировать с определённой активностью заболевания, такой как рецидив или прогрессирование, реагировать на лечение, быть полезным в результатах клинических испытаний. Более того, идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, безопасным, точно и легко воспроизводимым, экономически эффективным [6].

Представляет интерес выявление баланса между факторами нейропластичности и нейродегенерации при различных вариантах течения РС. Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) — белковая молекула, относящаяся к нейротрофинам человеческого организма. Нейротрофины воздействуют на механизмы нейропластичности, синаптогенеза, стимулируют регенерацию нейронов, рост аксонов и ветвление дендритов в направлении клеточных мишеней [7].

Молекулы межклеточной адгезии (inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM1) и нейрональные молекулы клеточной адгезии (neural cell adhesion molecule, NCAM) относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. ICAM1 посредством связывания с интегринами $\alpha\text{L}\beta\text{2}$ и $\alpha\text{4}\beta\text{1}$ играет решающую роль во взаимодействии Т-лимфоцитов с эндотелием сосудистой стенки, способствуя повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитию аутоиммунного воспаления в ЦНС [8]. NCAM (также известные как CD56) участвуют в миграции клеток, росте аксонов, организации и модуляции синапсов. В большинстве исследований изучалась концентрация NCAM в спинномозговой жидкости, при этом отмечалось уменьшение их концентрации у пациентов по мере прогрессирования РС [9].

ЦЕЛЬ

Проанализировать диагностическую значимость BDNF, ICAM1 и NCAM у пациентов с различными типами течения РС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое поперечное выборочное контролируемое неослепленное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с диагнозом «достоверный РС» в соответствии с критериями MacDonald (2017), госпитализированные в связи с обострением.

Условия проведения

Работа проведена на базе научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко группой учёных, включавшей сотрудников кафедры неврологии. Забор крови выполняли у пациентов, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении Воронежской областной клинической больницы № 1, до начала пульс-терапии глюкокортикоидами.

Продолжительность исследования

Забор крови и оценка клинических характеристик групп пациентов проведены в период с сентября по декабрь 2023 года.

Описание медицинского вмешательства

Анализировали клинико-анамнестические данные пациентов, результаты МРТ-исследований. Полученные данные вносили в регистрационные карты на каждого пациента.

Забор крови осуществляли до начала пульс-терапии глюкокортикоидами в пробирки Vacuette с красной крышкой (Greiner Bio-One, Австрия). Пробы замораживали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, срок хранения — менее 4 мес.

Основной исход исследования

Получены показатели концентраций BDNF, ICAM1, NCAM в сыворотке крови пациентов исследованных групп.

Дополнительные исходы исследования

Получены клинико-анамнестические характеристики, результаты МРТ пациентов исследованных групп.

Анализ в подгруппах

Забор крови и оценку клинических характеристик течения заболевания проводили в основной группе ($n=66$)

и контрольной группе, состоящей из условно здоровых добровольцев ($n=15$). Участники основной группы были разделены на три подгруппы в соответствии с типом течения заболевания: пациенты с ремиттирующим РС (PPC) без терапии препаратами, изменяющими течение заболевания (ПИТРС); пациенты с PPC, получающие терапию ПИТРС (интерфероны β -1b); пациенты с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС), с обострениями, без терапии ПИТРС. Подгруппа PPC была неоднородна: с наличием/отсутствием признаков активности по данным МРТ.

Методы регистрации исходов

Выраженность инвалидизации пациентов определяли по расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Производили расчёт среднегодовой частоты обострений (СЧО) и скорости прогрессирования (СП) заболевания. Показатель СЧО оценивали как соотношение количества обострений к длительности течения РС. СП была оценена как соотношение балла по EDSS к длительности течения РС (баллы в год): СП $\leq 0,25$ считалась медленной; 0,25–0,75 — умеренной; $\geq 0,75$ — высокой [10]. Оценивали также признаки активности по результатам МРТ головного мозга, спинного мозга, зрительных нервов (наличие очагов демиелинизации с накоплением контраста).

Исследование концентраций BDNF, ICAM1 и NCAM осуществляли с помощью набора для иммуноферментного анализа ELISA (человек; Cloud-Clone, Китай) на анализаторе Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) и термощейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Сыворотку крови получали стандартным методом — путём центрифугирования при 3000 об./мин в течение 10 мин на центрифуге LMC-3000 (Biosan, Латвия).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от распределения выборки

статистическую значимость различий значений оценивали с использованием параметрического t -критерия Стьюдента ($p < 0,05$) и непараметрического U -критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$). При нормальном распределении сопоставляемых показателей направление и тесноту корреляционной связи (r) между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона; при распределении показателей, отличном от нормального, — с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Тесноту связи определяли по шкале Чеддока: 0,1–0,3 — слабая; 0,3–0,5 — умеренная; 0,5–0,7 — заметная; 0,7–0,9 — высокая; 0,90–0,99 — весьма высокая. Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Во всех исследованных группах преобладали женщины. Средний возраст пациентов был наименьшим в группе с PPC и достоверно наибольшим в группе с ВПРС. Возраст начала заболевания достоверно между группами не отличался и был ниже у пациентов с PPC. Наибольшая длительность заболевания отмечена в группе ВПРС (табл. 1).

Основные результаты исследования

При изучении BDNF обнаружено повышение концентрации этого фактора в сыворотке крови пациентов основной группы (все подгруппы) по сравнению с контрольной, но статистически значимые различия получены только для больных с PPC, получающих интерфероны β -1b. Концентрация BDNF была выше в подгруппе PPC+ПИТРС по сравнению с пациентами с естественным течением заболевания, но статистически значимых различий не получено (табл. 2). В этой же подгруппе корреляционные связи BDNF и СЧО, СП, EDSS отсутствовали, но выявлена статистически значимая прямая связь между концентрациями ICAM1 и BDNF. В подгруппе PPC без ПИТРС установлена статистически значимая умеренной силы обратная связь между баллами по EDSS и концентрацией BDNF (табл. 3).

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, $M \pm \sigma$

Клинические характеристики	Контроль ($n=15$)	PPC ($n=24$)	PPC+ПИТРС ($n=33$)	ВПРС ($n=9$)
Возраст, лет	33,4 $\pm$ 1,8	37,2 $\pm$ 2,1	38,1 $\pm$ 1,8	49,8 $\pm$ 2,6 [†]
Количество женщин, %	66,67	67	57	55
Возраст первой атаки, лет	—	29,8 $\pm$ 2,3	33,3 $\pm$ 1,9	32,5 $\pm$ 2,8
Длительность заболевания, лет	—	6,7 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 0,8	17,3 $\pm$ 3,0 [†]

Примечание. PPC — пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом; PPC+ПИТРС — пациенты с PPC, получающие терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза; ВПРС — пациенты с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом; * различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$; [†] различия статистически значимы по сравнению с группой PPC, $p < 0,05$.

Таблица 2. Концентрация мозгового нейротрофического фактора и молекул адгезии, М±σ

Показатели	Контроль	РРС	РРС+ПИТРС	ВПРС
BDNF, пг/мл	464,4±55,6	643,7±96,4	817,0±79,0*	666,9±100,9
ICAM1, пг/мл	287,0±27,1	266,7±20,3	283,0±26,1	253,6±31,4
NCAM, нг/мл	1407,7±269,4	2048,6±401,7*	1803,6±326,1	1456,5±318,8

Примечание. РРС — пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом; РРС+ПИТРС — пациенты с РРС, получающие терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза; ВПРС — пациенты с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; ICAM1 — молекулы межклеточной адгезии 1; NCAM — нейрональные молекулы клеточной адгезии; * различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Таблица 3. Корреляционные связи концентрации BDNF, ICAM1, NCAM в сыворотке крови пациентов при разных типах течения рассеянного склероза и клинических характеристиках

Показатели	РРС		РРС+ПИТРС		ВПРС	
	r	p	r	p	r	p
BDNF и ICAM1	0,148	0,491	0,546	0,002*	-0,103	0,791
BDNF и NCAM	0,262	0,217	0,136	0,474	0,233	0,546
BDNF и СЧО	0,173	0,418	0,279	0,135	0,192	0,62
BDNF и СП	-0,196	0,358	-0,148	0,435	0	1
BDNF и EDSS	-0,41	0,046*	-0,03	0,876	-0,261	0,498
ICAM1 и NCAM	0,236	0,268	0,384	0,036*	-0,45	0,224
ICAM1 и СЧО	0,349	0,095	0,38	0,039*	0,176	0,651
ICAM1 и СП	0,296	0,16	0,025	0,897	-0,333	0,381
ICAM1 и EDSS	0,062	0,772	-0,244	0,194	-0,41	0,273
NCAM и СЧО	-0,023	0,916	0,196	0,3	0,243	0,529
NCAM и СП	-0,146	0,497	-0,097	0,608	0,7	0,036*
NCAM и EDSS	0,293	0,165	-0,135	0,475	0,671	0,048*
NCAM и длительность заболевания	-0,042	0,844	-0,073	0,701	-0,7	0,036*

Примечание. РРС — пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом; РРС+ПИТРС — пациенты с РРС, получающие терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза; ВПРС — пациенты с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; ICAM1 — молекулы межклеточной адгезии; NCAM — нейрональные молекулы клеточной адгезии; СЧО — средняя частота обострений; СП — скорость прогрессирования; EDSS — расширенная шкала статуса инвалидизации; * различия показателей статистически значимы, $p < 0,05$.

Концентрация NCAM в сыворотке крови увеличивалась по сравнению с контролем в подгруппах РРС на фоне и без терапии ПИТРС, статистически значимые различия получены в подгруппе РРС без ПИТРС (см. табл. 2). В группе РРС выявлено статистически значимое повышение концентрации NCAM у пациентов с активными очагами на МРТ по сравнению с пациентами, не имеющими признаков активности процесса по данным нейровизуализации ($p=0,02$ по U-критерию Манна-Уитни). Установлена заметной тесноты обратная связь между длительностью заболевания и концентрацией NCAM у пациентов с ВПРС, при этом абсолютные значения по этому показателю не отличались от контроля. В этой же группе выявлена статистически значимая прямая корреляция между концентрацией NCAM и СП заболевания, концентрацией NCAM и выраженностью инвалидизации по EDSS (см. табл. 3).

Статистически значимых различий концентрации ICAM1 в сыворотке крови среди пациентов исследованных групп не получено (см. табл. 2). Обнаружена положительная

взаимосвязь концентрации ICAM1 и СЧО в подгруппе пациентов с РРС без терапии ПИТРС и статистически значимая связь в подгруппе пациентов с РРС, получающих интерфероны β-1b. В подгруппе РРС без ПИТРС отмечена статистически значимая умеренная прямая зависимость между концентрацией ICAM1 и NCAM, тогда как в группе пациентов с ВПРС наблюдается отрицательная корреляция между этими показателями. Выявлена также умеренная обратная зависимость между ICAM1 и длительностью заболевания у пациентов с РРС (см. табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Получены статистически значимые различия значений по EDSS между группами. Наибольшей выраженности они достигли у пациентов с ВПРС (рис. 1). В подгруппах пациентов с РРС и РРС+ПИТРС выявлена статистически значимая обратная зависимость между длительностью заболевания и СЧО ($r=-0,717$; $p < 0,001$ и $r=-0,625$; $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, при нарастании СП

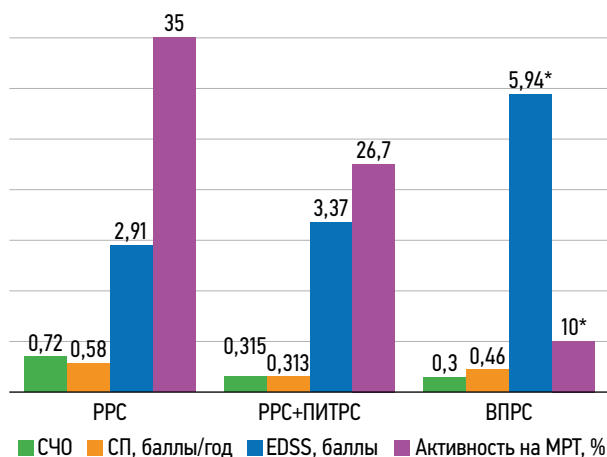


Рис. 1. Клинические характеристики исследованных пациентов.

PPC — пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом;

PPC+ПИТРС — пациенты с PPC, получающие терапию

препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;

ВПРС — пациенты с вторично-прогрессирующим рассеянным

склерозом; СЧО — среднегодовая частота обострений; СП —

скорость прогрессирования; EDSS — расширенная шкала статуса

инвалидизации; МРТ — магнитно-резонансная томография;

* различия статистически значимы по сравнению с группой PPC, $p < 0,05$.

и длительности заболевания следует ожидать увеличения баллов по EDSS во всех исследуемых группах, статистически значимо — в подгруппе с ВПРС ($r = -1,000$; $p < 0,005$). Установлено, что мужской пол ассоциирован с более высокой СП в группе PPC с естественным течением заболевания ($p = 0,043$ по U-критерию Манна–Уитни) и с более высокой СЧО в группе PPC+ПИТРС ($p = 0,010$ по U-критерию Манна–Уитни).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено повышение концентрации BDNF в основной группе (все подгруппы) по сравнению с контрольной. Концентрация NCAM возрастала в сыворотке крови пациентов с PPC. Содержание ICAM1 в сыворотке крови не показало статистически значимых различий между подгруппами и по сравнению с контролем.

Обсуждение основного результата исследования

Выявлено повышение концентрации BDNF в исследуемых подгруппах пациентов по сравнению с контрольной. Полученные результаты позволяют ожидать снижения выраженности инвалидизации по EDSS в группе пациентов с PPC при нарастании концентрации BDNF. Это может указывать на нейропротективную и нейротрофическую роль

данного биомаркера при обострении заболевания. Необходимо при этом учитывать, что основным источником BDNF при обострении являются нейроны ЦНС и активированные Т- и В-лимфоциты [11]. С другой стороны, высокие показатели BDNF при PPC могут быть индикаторами обострения. Получено статистически значимое повышение концентрации BDNF у пациентов в подгруппе PPC на фоне терапии интерферонами β -1b. Данные о влиянии препаратов интерферонов на продукцию данного биомаркера неоднозначны, однако в ряде исследований показано значительное увеличение концентрации BDNF в крови больных на фоне введения интерферона- β , что связывали с активацией Т-лимфоцитов и выработкой ими данного фактора [12–14]. В то же время отсутствие корреляционных связей с основными клиническими характеристиками течения заболевания (СП, СЧО, EDSS) в настоящем исследовании может указывать на недостаточную эффективность терапии данными препаратами.

Результаты настоящего исследования согласуются с полученными ранее данными и демонстрируют связь между воспалительной активностью РС и образованием BDNF. В условиях обострения иммунные клетки вырабатывают нейротрофические факторы и взаимодействуют с нейронами и глиальными клетками, защищая их от повреждения, а также способствуя росту и восстановлению. Это явление было названо «защитным аутоиммунитетом». BDNF является особенно значимым нейротрофином в этом контексте, поскольку способен модулировать нейровоспаление и обеспечивать нейропротекцию при РС [15]. По данным литературы, при определении продукции BDNF нестимулированными мононуклеарными клетками периферической крови у пациентов с PPC в разных фазах заболевания была обнаружена значительно более высокая продукция BDNF во время обострения, что коррелировало с лучшей обратимостью клинических проявлений [16]. В исследовании концентрации BDNF в крови у пациентов с PPC была получена значительная гиперэкспрессия этого показателя в фазе обострения заболевания по сравнению с ремиссией [17].

Другие работы, напротив, обнаруживают снижение концентрации BDNF в биологических средах пациентов с РС. По данным отечественных учёных, при PPC чаще, чем у здоровых людей того же возраста, встречалась низкая концентрация плазменного BDNF (пг/мл), в то же время обнаруженная статистически значимая положительная связь концентрации BDNF и индуцированного противовоспалительного цитокина IL-10 указывала на их возможный иммуномодулирующий механизм действия [18]. Авторами другой работы установлено, что концентрация BDNF (отражающая содержание этого нейротрофического фактора в мозге) в сыворотке крови больных РС снижена независимо от возраста, пола и длительности заболевания [19]. Ещё одно исследование показало снижение средней концентрации BDNF на 8% ($p < 0,001$) у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, при этом

уровень BDNF у пациентов с ВПРС был ниже, чем у пациентов с РРС ($p=0,004$) [20]. Предварительные результаты метаанализа 13 исследований показали, что у пациентов с РС были статистически значимо более низкие концентрации BDNF, чем у контрольных лиц, а при выполнении одномерной метарегрессии длительность заболевания и доля мужчин имели соответственно значимую отрицательную и положительную корреляцию с концентрациями BDNF [21].

Обнаруженная в данном исследовании взаимосвязь концентрации ICAM1 с увеличением СЧО заболевания, вероятно, объясняется патогенезом повреждения гематоэнцефалического барьера и находит подтверждение в литературных данных. По мере нарастания длительности заболевания следует ожидать снижения концентрации ICAM1 в сыворотке крови, что связано, вероятно, с развитием процессов нейродегенерации и уменьшением выраженности воспалительных изменений ЦНС. В проведенных ранее исследованиях обнаружены значительные различия концентраций ICAM1 у пациентов разных групп в зависимости от типа течения заболевания и его активности [22]. В одном из исследований при сравнении концентраций ICAM1 в спинномозговой жидкости и плазме крови у групп пациентов с РС и контрольной группы показано статистически значимое повышение концентрации данного показателя у пациентов с РС ($p=0,001$). Выявлено также статистически значимое нарастание концентрации данного маркера у пациентов с обострением заболевания по сравнению с группой, находящейся вне обострения [23].

Согласно полученным результатам, отмечена статистически значимая прямая корреляция между активностью процесса по данным МРТ и концентрацией NCAM в группе пациентов с РРС, что, возможно, указывает на повышенное содержание этой молекулы в период обострения РС. В одной из работ также отмечено повышение концентрации этого показателя в плазме крови пациентов в стадии обострения заболевания и значительное его снижение через 2–3 нед. после наступления ремиссии [24]. При ВПРС на фоне увеличения длительности заболевания происходит снижение концентрации данного биомаркера, при этом появляется статистически значимая взаимосвязь концентрации NCAM с нарастанием СП и степенью инвалидизации по EDSS, что можно расценить как более низкий потенциал нейропротекции у данных пациентов [25].

Ограничения исследования

Отсутствие стандартизации оценки межлабораторного сравнения результатов анализов и референтных значений концентрации исследованных биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение концентрации BDNF и NCAM, соответствующее небольшой длительности заболевания, на фоне

активного аутоиммунного воспаления при РРС может указывать на готовность защитных механизмов ЦНС к активации в ответ на разрушение миелина, что может быть расценено как нейропротекторный эффект данных биомаркеров, но в то же время служить предиктором обострения заболевания. Высокая концентрация BDNF на фоне терапии интерфероном β -1b, возможно, указывает на недостаточную эффективность данных препаратов, что требует принятия решения об эскалации терапии. При увеличении длительности РС и переходе пациентов на стадию ВПРС высокое содержание NCAM может быть связано с нарастанием инвалидизации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.А. Ермоленко, А.В. Будневский — разработка концепции, разработка методологии, написание рукописи; В.В. Шишкина, Л.Н. Антакова — предоставление ресурсов, проведение исследования, написание рукописи; В.А. Быкова, А.О. Хороших, М.В. Попова — проведение исследования, формальный анализ, визуализация, написание рукописи; Н.В. Ткаченко, О.В. Брагина — предоставление ресурсов, проведение исследования, написание рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко (протокол № 3 от 12.10.2016). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два члена редакционного совета, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. N.A. Ermolenko, A.V. Budnevsky — conceptualization, methodology, review, editing; V.V. Shishkina, L.N. Antakova — resources, investigation, review, editing; V.A. Bykova, A.O. Khoroshikh, M.V. Popova — investigation, formal analysis, visualization, writing — review, editing; N.V. Tkachenko, O.V. Bragina — resources, investigation, review, editing. All authors have approved the manuscript (version for publication) and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues related to the accuracy and integrity of any part of it are properly addressed and resolved.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethical Committee of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (protocol No. 3 of 12.10.2016). All study participants signed a voluntary informed consent form prior to enrollment.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, figures, and data) in this study.

Data availability statement. All data obtained in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two members of the editorial board, a member of the editorial board and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ward M, Goldman M. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;28(4):988–1005. doi: 10.1212/CON.0000000000001136 EDN: YKFRKZ
2. Kaisey M, Solomon AJ. Multiple sclerosis diagnostic delay and misdiagnosis. *Neurol Clin*. 2024;42(1):1–13. doi: 10.1016/j.ncl.2023.07.001 EDN: TNSFKL
3. Bykova VA, Ermolenko NA, Krasnorutskaya ON, et al. A longitudinal study of pediatric-onset multiple sclerosis in the Voronezh region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(9-2):100–104. doi: 10.17116/jnevro2023123092100 EDN: ETIWEW
4. Yang J, Hamade M, Wu Q, et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5877. doi: 10.3390/ijms23115877 EDN: WFAAXQ
5. Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2023;12(7):e230016. doi: 10.57264/cer-2023-0016 EDN: VNIDWY
6. Ziemse T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *Archives of Pharmacy*. 2022;72(2). doi: 10.5937/arfarm72-36165 EDN: HTIFUT
7. Vacaras V, Paraschiv A, Ilut S, et al. Brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis disability: a prospective study. *Brain Sciences*. 2024;14(3):243. doi: 10.3390/brainsci14030243 EDN: TSWFLA
8. Gammoh O, AlQudah A, Osama R, et al. Modulation of salivary ICAM-1 and SIRT1 by disease modifying drugs in undepressed relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Related Disorders*. 2022;68:104257. doi: 10.1016/j.msard.2022.104257 EDN: RTKITP
9. Esaulova E, Cantoni C, Shchukina I, et al. Single-cell RNA-seq analysis of human CSF microglia and myeloid cells in neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e732. doi: 10.1212/NXI.0000000000000732 EDN: BAQUTM
10. Malkova NA, Ierusalimskii AP. *Modern trends in epidemiology and clinical practice, problems of living with it and treatment*. Novosibirsk: State Medical University; 2006. (In Russ.)
11. Mashayekhi F, Salehi Z, Jamalzadeh HR. Quantitative analysis of cerebrospinal fluid brain derived neurotrophic factor in the patients with multiple sclerosis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012;55(2):83–86. doi: 10.14712/18059694.2015.60
12. Semkina AA, Alifirova VM, Titova MA, et al. Brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):28–35. doi: 10.17116/jnevro20191192228 EDN: EYSRZO
13. Mehrpour M, Akhoundi FH, Delgosha M, et al. Increased serum brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis patients on interferon- β and its impact on functional abilities. *Neurologist*. 2015;20(4):57–60. doi: 10.1097/NRL.0000000000000053
14. Hamamcioglu K, Reder AT. Interferon-beta regulates cytokines and BDNF: greater effect in relapsing than in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(4):459–70. doi: 10.1177/1352458506069672
15. Nociti V, Romozzi M. The role of BDNF in multiple sclerosis neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8447. doi: 10.3390/ijms24098447 EDN: LJMEAG
16. Kopec BM, Kiptoo P, Zhao L, et al. Noninvasive brain delivery and efficacy of BDNF to stimulate neuroregeneration and suppression of disease relapse in EAE mice. *Mol Pharm*. 2020;17(2):404–416. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00644
17. Orabi M, Masry H, Shafy S, Esraa A. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a potential biomarker of disease activity. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2021;57(40):1–8. doi: 10.1186/s41983-021-00296-2 EDN: QLNIFZ
18. Lobzin SV, Golovkin VI, Kula II. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as an immunomodulator in multiple sclerosis (MS). *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskaj akademii nauk*. 2015;17(1):774–777. EDN: UHLHBN
19. Trushnikova TN, Medvedeva EL, Baidina TV, Danilova MA. Brain-derived and ciliary neurotrophic factors in patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(10-2):33–36. EDN: TGLTIV
20. Naegelin Y, Saeuberli K, Schaedelin S, et al. Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2251–2261. doi: 10.1002/acn3.51215 EDN: GCMOAI
21. Karimi N, Ashourizadeh H, Akbarzadeh Pasha B, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;65:103984. doi: 10.1016/j.msard.2022.103984 EDN: CVRJZU
22. Giovannoni G, Lai M, Thorpe J, et al. Longitudinal study of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: correlation with gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1997;48(6):1557–1565. doi: 10.1212/wnl.48.6.1557
23. McDonnell GV, McMillan SA, Douglas JP, et al. Serum soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: raised sVCAM-1, sICAM-1 and sE-selectin in primary progressive disease. *J Neurol*. 1999;246(2):87–92. doi: 10.1007/s004150050313 EDN: AWEPTD
24. Ziliotto N, Zivadinov R, Jakimovski D, et al. Plasma levels of soluble NCAM in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2019;396:36–41. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.023
25. Jasiak-Zatońska M, Pietrzak A, Wyciskiewicz A, et al. Different blood-brain-barrier disruption profiles in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(3):246–255. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0013 EDN: YMFJXT

ОБ АВТОРАХ

* **Быкова Валерия Александровна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;
ORCID: 0000-0002-2017-0088;
eLibrary SPIN: 4828-3879;
e-mail: bykova.valeria@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Valeriya A. Bykova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 10 Studencheskaya st, Voronezh, Russia, 394000;
ORCID: 0000-0002-2017-0088;
eLibrary SPIN: 4828-3879;
e-mail: bykova.valeria@mail.ru

Ермоленко Наталия Александровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7197-6009;
eLibrary SPIN: 8604-1145;
e-mail: nevrology@vrngmu.ru

Будневский Андрей Валериевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1171-2746;
eLibrary SPIN: 7381-0612;
e-mail: avbudnevski@vrngmu.ru

Шишкина Виктория Викторовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9185-4578;
eLibrary SPIN: 9339-7794;
e-mail: v.v.4128069@yandex.ru

Антакова Любовь Николаевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5212-1005;
eLibrary SPIN: 3936-3381;
e-mail: tsvn@bk.ru

Хороших Анна Олеговна;
ORCID: 0000-0001-9953-2653;
eLibrary SPIN: 1775-1763;
e-mail: anna.horoshih@gmail.com

Ткаченко Наталья Васильевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0008-0984-9584;
e-mail: shukina.tkachenko@yandex.ru

Попова Марина Владимировна;
ORCID: 0009-0007-0185-2140;
eLibrary SPIN: 6260-4776;
e-mail: marina_popova97@mail.ru

Брагина Оксана Витальевна;
ORCID: 0000-0002-9203-9898;
eLibrary SPIN: 3302-6060;
e-mail: bragina-voronezh@rambler.ru

Nataliya A. Ermolenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-7197-6009;
eLibrary SPIN: 8604-1145;
e-mail: nevrology@vrngmu.ru

Andrey V. Budnevsky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-1171-2746;
eLibrary SPIN: 7381-0612;
e-mail: avbudnevski@vrngmu.ru

Viktoria V. Shishkina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-9185-4578;
eLibrary SPIN: 9339-7794;
e-mail: v.v.4128069@yandex.ru

Lyubov N. Antakova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5212-1005;
eLibrary SPIN: 3936-3381;
e-mail: tsvn@bk.ru

Anna O. Khoroshikh;
ORCID: 0000-0001-9953-2653;
eLibrary SPIN: 1775-1763;
e-mail: anna.horoshih@gmail.com

Natalia V. Tkachenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0009-0008-0984-9584;
e-mail: shukina.tkachenko@yandex.ru

Marina V. Popova;
ORCID: 0009-0007-0185-2140;
eLibrary SPIN: 6260-4776;
e-mail: marina_popova97@mail.ru

Oksana V. Bragina;
ORCID: 0000-0002-9203-9898;
eLibrary SPIN: 3302-6060;
e-mail: bragina-voronezh@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author