

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.9; 616-097

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16017>

ISSN– 2073-8137

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ COVID-19: ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ

В. А. Батури́н<sup>1</sup>, М. В. Костровская<sup>2</sup>, Е. В. Грудина<sup>3</sup>, М. В. Батурина<sup>1, 3</sup>,  
А. А. Филь<sup>4</sup>, В. В. Фишер<sup>1, 5</sup>, Е. В. Волков<sup>1, 5</sup>, Т. А. Дотдаева<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 2, Ставрополь, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Ставрополь,  
Российская Федерация

<sup>4</sup> ООО НПО «Иммунотэкс», Ставрополь, Российская Федерация

<sup>5</sup> Краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

## EVALUATION OF THE NEUROSPECIFIC AUTOANTIBODIES LEVEL IN PATIENTS WITH COVID-19: PRELIMINARY REPORT

Baturin V. A.<sup>1</sup>, Kostrovskaya M. V.<sup>2</sup>, Grudina E. V.<sup>3</sup>, Baturina M. V.<sup>1, 3</sup>,  
Fil A. A.<sup>4</sup>, Fisher V. V.<sup>1, 5</sup>, Volkov E. V.<sup>1, 5</sup>, Dotdaeva T. A.<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 2, Stavropol, Russian Federation

<sup>3</sup> Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russian Federation

<sup>4</sup> NPO Immunotex, Stavropol, Russian Federation

<sup>5</sup> Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

У больных Covid-19 (тяжелое течение) определяли содержание в крови аутоантител (IgG) к нейроспецифическим белкам. Установлено выраженное повышение уровня аутоантител к периферическому белку миелина, протеолипидному протеину, белку S100, дофаминовым рецепторам 2 типа и дофамину. Выявлена взаимосвязь между уровнями аутоантител к белку S100 и NMDA-рецепторам. Высокие уровни специфических IgG к SARS-CoV-2 S-trimer Protein совпадали и с высоким содержанием аутоантител к белку S100 и NMDA-рецепторам.

*Ключевые слова:* Covid-19, аутоантитела, белок S100, NMDA-рецепторы, дофаминовые рецепторы, дофамин, периферический белок миелина, протеолипидный протеин

In severe COVID-19 patients the blood level of autoantibodies (IgG) to neurospecific proteins was determined. It defined the marked increase in autoantibodies to peripheral myelin protein, protein lipid protein, S100 protein, type 2 dopamine receptors and dopamine. At the same time, it was designate the relationship between the levels of autoantibodies to the S100 protein and NMDA receptors. High levels of specific IgG to SARS-CoV-2 S-trimer Protein coincided with high levels of autoantibodies to S100 protein and NMDA receptors.

*Keywords:* COVID-19, autoantibodies, S100 protein, NMDA receptors, dopamine receptors, dopamine, peripheral myelin protein, myelin proteolipid protein

**Для цитирования:** Батури́н В. А., Костровская М. В., Грудина Е. В., Батурина М. В., Филь А. А., Фишер В. В., Волков Е. В., Дотдаева Т. А. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ COVID-19: ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(1):66-68. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16017>

**For citation:** Baturin V. A., Kostrovskaya M. V., Grudina E. V., Baturina M. V., Fil A. A., Fisher V. V., Volkov E. V., Dotdaeva T. A. EVALUATION OF THE NEUROSPECIFIC AUTOANTIBODIES LEVEL IN PATIENTS WITH COVID-19: PRELIMINARY REPORT. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):66-68. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16017> (In Russ.)

ААТ – аутоантитела  
ИФА – иммуноферментный анализ  
МАГ – миелин-ассоциированный гликопротеин  
МОГ – миелин-олигодендроцитарный гликопротеин  
ОБМ – общий белок миелина

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПБМ – периферический белок миелина  
ПЛП – протеолипидный протеин  
DR2 – дофаминовые рецепторы 2 типа  
NSE – нейронспецифическая энолаза

**П**андемия Covid-19 продолжает уносить жизни больных во всех странах. Тяжелое течение Covid-19 и высокая летальность определяют проведение многочисленных исследований этого инфекционного заболевания. Постепенно происходит накопление клинического опыта по лечению Covid-19 [1]. Все больше появляется работ, посвященных изучению патогенеза заболевания. Появились исследования о вовлечении аутоиммунных механизмов при коронавирусной инфекции [2, 3]. Показано, что происходит повышение уровней антифосфолипидных аутоантител у детей, больных Covid-19 [4]. Учитывая многочисленные сообщения о нарушениях при Covid-19 функции центральной нервной системы [5], представлялось интересным изучить содержание в крови аутоантител к нейроспецифическим белкам и рецепторам.

Цель работы – изучить содержание аутоантител к нейроспецифическим белкам в крови у тяжелых больных Covid-19.

**Материал и методы.** Было обследовано 29 больных, проходящих лечение в связи с Covid-19 в Городской клинической больнице № 2 г. Ставрополя. Среди них 16 мужчин и 13 женщин. Средний возраст  $67,4 \pm 2,1$  года (Me=67; min=43; max=96). У всех пациентов был диагностирован Covid-19 и подтвержден ПЦР анализом или иммунологическим тестированием на определение IgM и IgG. При выполнении компьютерной томографии масштабы поражения легких у всех больных определялось не ниже КТ 2. Все больные находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на респираторной поддержке.

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание в сыворотке крови аутоантител IgG к общему белку миелина (ОБМ), периферическому белку миелина (ПБМ), миелинолигодендрокитарному гликопротеину (МОГ), миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ), протеолипидному протеину (ПЛП), белку S100, дофамину, дофаминовому рецептору второго типа (DR2), NMDA-рецепторам – субъединице 2A (NMDAR 2A), нейронспецифической энolahе (NSE).

Определяли также уровень специфических IgG к S-trimer Protein SARS-CoV-2. Для определения аутоантител были использованы оригинальные иммуноферментные тест-системы производства ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия), в которых на твердой фазе полистироловых планшетов были сорбированы рекомбинантные белки производства Cloud-Clone Corp. (США/КНР). Для определения противовирусных антител на твердой фазе планшетов сорбировался Recombinant S-trimer Protein SARS-CoV-2 (производства ATAGENIX LABORATORIES, КНР). Регистрацию оптической плотности проводили на ИФА анализаторе вертикального сканирования «Лазурит» (США) при длине волны 450 нм. Содержание сывороточных аутоантител и специфических IgG к S-trimer Protein оценивали в мкг/мл.

### Литература/References

1. Муравьева А. А., Обедин А. Н., Зинченко О. В., Владимирова О. В., Мажаров В. Н. [и др.]. Опыт лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной пневмонией, в условиях реанимационного отделения городской больницы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(3):404-407. [Muravyeva A. A., Obedin A. N., Zinchenko O. V., Vladimirova O. V., Mazharov V. N. [et al.]. Experience in treatment of patients with the new Coronavirus Infection – COVID-19 complicated with pneumonia in the intensive care department of a city hospital. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(3):404-407. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15096>

Статистический анализ проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoftInc., США). С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивали нормальность распределения. Если распределение было нормальным, использовали критерий Стьюдента. При ненормальном распределении величин применяли критерий Манна – Уитни. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ . Проводился также корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты.** Установлено, что у больных Covid-19 наблюдается повышение аутоантител к нейроспецифическим белкам и рецепторам. Так, значительно выше значений нормы (до 10 мкг/мл) были уровни ААТ к ПБМ (Me=27,3;  $Q_{1-3}$  3,7–20,6 мкг/мл), к ПЛП (Me=25,3;  $Q_{1-3}$  17,9–64,4 мкг/мл), к белку S100 (Me=23,4;  $Q_{1-3}$  12,1–47,4 мкг/мл), к DR2 (Me=24,5;  $Q_{1-3}$  20,5–46,2 мкг/мл), дофамину (Me=23,1;  $Q_{1-3}$  14,6–36,2 мкг/мл). Содержавшиеся в крови ААТ к другим нейроспецифическим белкам превышали норму незначительно: МОГ (Me=20,0;  $Q_{1-3}$  11,0–28,0 мкг/мл), МАГ (Me=15,9;  $Q_{1-3}$  9,8–25,7 мкг/мл), NSE (Me=16,3;  $Q_{1-3}$  8,3–21,6 мкг/мл), NMDAR 2A (Me=14,9;  $Q_{1-3}$  8,6–42,5 мкг/мл).

При корреляционном анализе была обнаружена высокая степень связи между уровнями аутоантител к белку S100 и NMDAR 2A ( $r=0,98$ ). При этом обнаруживалось, что высокие уровни антител IgG к SARS-CoV-2 S-trimer Protein совпадали и с высоким содержанием аутоантител к белку S100 и NMDAR 2A (соответственно  $r=0,75$ ;  $r=0,78$ ). Это позволяет предполагать, что у больных имеет место изменение активности глутаматергической системы с развитием эксайтотоксичности. Возможно, когнитивные нарушения, характерные для Covid-19, обусловлены этим механизмом.

Другой важный момент – выявление признаков демиелинизации у больных Covid-19, что проявляется высокими значениями ААТ к ПБМ и ПЛП. ПБМ является основным компонентом компактного миелина периферической нервной системы. ПЛП – трансмембранный протеолипидный белок, который является преобладающим белком миелина, присутствующим в центральной нервной системе, может играть роль в уплотнении, стабилизации и поддержании миелиновых оболочек, а также в развитии олигодендроцитов и выживании аксонов. Следовательно, можно предполагать, что процесс демиелинизации при Covid-19 затрагивает как периферическую, так и центральную нервную систему.

**Заключение.** У больных с новой коронавирусной инфекцией обнаруживается повышение уровня аутоантител (IgG) к нейроспецифическим белкам, что можно рассматривать как свидетельство повреждения центральной нервной системы при этом заболевании. С другой стороны, аутоиммунный ответ может объяснять длительное сохранение проявлений дисфункции мозга в постковидный период.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

2. Bartsch Y. C., Wang C., Zohar T. Atyeo C., Burke J. S. [et al.]. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nature Medicine*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01263-3>
3. Wang E. Y., Mao T., Klein J., Dai Y., Huck J. D. [et al.]. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.12.10.20247205. <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20247205>
4. Zuo Y., Estes S. K., Ali R. A., Gandhi A. A., Yalavarthi S. [et al.]. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.06.15.20131607. <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20131607>
5. Курушина О. В., Барулин А. Е. Поражения центральной нервной системы при COVID-19. *Журнал невроло-*

*гии психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021;121(1):2-97.  
[Kurushina O. V. Barulin A. E. Porazheniya central'noj  
nervnoj sistemy pri COVID-19. *Zhurnal nevrologii psikiatrii*

*im. S. S. Korsakova. – Korsakov Journal of Neurology and  
Psychiatry*. 2021;121(1):92-97. (In Russ.)).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192>

#### Сведения об авторах:

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: 8652713466; e-mail: v\_baturin@mail.ru

Костровская Марина Владимировна, главный врач; тел.: 8652714837

Грудина Екатерина Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник; тел.: 89034404050; e-mail: kvgrud@rambler.ru

Батурина Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО, директор; тел.: 8652713466; e-mail: nimdark@mail.ru

Филь Аревик Аркадиевна, кандидат биологических наук, доцент, начальник научного отдела; тел.: 89620200359; e-mail: fil-arevik@yandex.ru

Фишер Василий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи с курсом ДПО, заместитель главного врача по медицинской части; тел.: 8652920329; e-mail: vvfisher26@gmail.com

Волков Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, скорой медицинской помощи с курсом ДПО, заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1; тел: 89280126095; e-mail: volkov26@mail.ru

Дотдаева Танзиля Адамовна, аспирант; тел.: 8652713466; e-mail: tanzilya\_dotdaev@mail.ru

© В. М. Покровский, В. В. Полищук, 2021

УДК 612.281+612.172.2

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16018>

ISSN – 2073-8137

## ВЛИЯНИЕ ТОЧНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЗАДАВАЕМОГО РИТМА ДЫХАНИЯ НА ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА

В. М. Покровский, В. В. Полищук

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,  
Российская Федерация

## THE INFLUENCE OF THE PRECISION OF THE SET RESPIRATORY RHYTHM REPRODUCTION ON THE PARAMETERS OF CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM

Pokrovskii V. M., Polischuk V. V.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Цель работы – определение связи между точностью воспроизведения задаваемой частоты дыхания в пробе сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) и получаемыми параметрами СДС. Показатель точности воспроизведения задаваемого ритма дыхания оценивался в 93 пробах как процентное отношение количества совпавших отметок стимулятора и максимальной амплитуды на пневмограмме к общему количеству поданных в течение пробы сигналов. Анализ показал независимость параметров СДС от точности воспроизведения задаваемого ритма дыхания. Следовательно, взаимодействие сердечного и дыхательного ритмов зависит от способности нервных центров к адаптации в определенном диапазоне, что позволяет объективно оценивать регуляторно-адаптивные возможности организма.

*Ключевые слова:* сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус, сознательный контроль дыхания, частота дыхания, адаптация

The aim of the study is to determine the presence of the relationship between the accuracy of reproduction of the set respiratory rate in the test of cardiorespiratory synchronism (CRS) and the obtained CRS parameters. The index of the accuracy of the reproduction of the set breathing rhythm was estimated in 93 tests as the percentage of the matched marks number of stimulator and the maximum amplitude on the pneumogram to the total number of signals given during the test. The analysis showed lack of dependence of the CRS parameters from the precision of the set breathing rhythm reproduction. Consequently, the interaction of the heart and respiratory rhythms depends on the ability of the nerve centers to adapt in a certain range, which makes it possible to objectively assess the regulatory and adaptive capabilities of the organism.

*Keywords:* cardiorespiratory synchronism, regulatory-adaptive status, conscious control of breath, respiratory rate, adaptation