

# Цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с поражением спинного мозга и сопутствующим болевым синдромом

Ермилова Е.В.<sup>1</sup>, Воскресенская О.Н.<sup>1</sup>, Рыжикова С.Л.<sup>2</sup>, Дружинина Ю.Г.<sup>2</sup>, Тимофеева Н.В.<sup>2</sup>, Яковлева К.И.<sup>2</sup>, Колодяжная А.А.<sup>3</sup>, Оспельникова Т.П.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>лаборатория цитокинов АО «Вектор-Бест», Кольцово; <sup>3</sup>лаборатория интерферонов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва; <sup>4</sup>лаборатория цитокинов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 630559, Новосибирская обл., р. п. Кольцово, Научно-производственная зона, корп. 3б; <sup>3</sup>Россия, 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а; <sup>4</sup>Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) – хроническая аутоиммунная патология центральной нервной системы (ЦНС) с высоким уровнем инвалидизации. Распространенность болевого синдрома (БС) при ДЗ составляет 66,5%. В структуре БС чаще всего встречается центральный невропатический болевой синдром (ЦНБС), трудно поддающийся лечению. Нейробиологический механизм возникновения ЦНБС остается до конца не ясным. Исследования последних лет показали, что нейровоспаление, реализуемое провоспалительными цитокинами и хемокинами, играет важную роль в возникновении и поддержании невропатической боли (НБ). Определение уровня провоспалительных цитокинов может иметь прогностическое значение у пациентов с ДЗ и ЦНБС для определения дальнейшей тактики ведения.

**Цель** исследования – изучить концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ДЗ и сопутствующим ЦНБС. **Материал и методы.** На базе лаборатории интерферонов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и лаборатории цитокинов АО «Вектор-Бест» был исследован цитокиновый профиль у 23 пациентов с ДЗ (9 пациентов с РС с наличием очагов демиелинизации в спинном мозге и 14 пациентов с ЗСНОМ). Основную группу составили 13 пациентов с сопутствующим болевым синдромом, группу сравнения – 10 пациентов, не предъявляющих жалоб на боль. Контрольную группу составили 13 здоровых добровольцев. Была исследована концентрация цитокинов: интерферона  $\alpha$  (ИФН $\alpha$ ), ИФН $\gamma$ , интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ8, ИЛ10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ18, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), растворимого рецептора фактора некроза опухоли 1 (S-TNF-R1), фактора роста эндотелия сосудов.

**Результаты.** У пациентов основной группы с ЦНБС в сыворотке крови выявлено повышение концентрации ИЛ8 ( $p_3=0,016$ ), ИЛ18 ( $p_3=0,021$ ), S-TNF-R1 ( $p_3=0,013$ ) относительно пациентов группы сравнения. Концентрации ФНО $\alpha$  ( $p_1=0,006$ ;  $p_2=0,039$ ) и S-TNF-R1 ( $p_1=0,027$ ) были значимо выше в группах пациентов с ДЗ по сравнению со здоровыми лицами. При митоген-индуцированной стимуляции у пациентов основной группы отмечалось повышение продукции ИЛ10 относительно контрольной группы ( $p_1=0,002$ ) и группы сравнения ( $p_3=0,003$ ). Характер продукции ИЛ18 (как при спонтанном синтезе, так и при митоген-индуцированной стимуляции) значимо различался в группе пациентов с ЦНБС – оба вида продукции данного цитокина были значимо выше, чем в других сравниваемых группах ( $p_1=0,004$ ;  $p_1=0,006$ ;  $p_3=0,002$ ).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования подтверждают ключевую роль провоспалительных цитокинов в патогенетических механизмах нейровоспаления, что требует дальнейшего их изучения в клинической практике для создания новых эффективных терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** демиелинизирующие заболевания; центральный невропатический болевой синдром; про- и противовоспалительные цитокины; интерфероны.

**Контакты:** Елизавета Викторовна Ермилова; [Dr.ermilovaneuro@yandex.ru](mailto:Dr.ermilovaneuro@yandex.ru)

**Для цитирования:** Ермилова ЕВ, Воскресенская ОН, Рыжикова СЛ, Дружинина ЮГ, Тимофеева НВ, Яковлева КИ, Колодяжная АА, Оспельникова ТП. Цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с поражением спинного мозга и сопутствующим болевым синдромом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):55–61. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-55-61>

*Cytokine profile of blood serum in patients with demyelinating diseases affecting the spinal cord and associated pain syndrome*

Ermilova E.V.<sup>1</sup>, Voskresenskaya O.N.<sup>1</sup>, Ryzhikova S.L.<sup>2</sup>, Druzhinina Yu.G.<sup>2</sup>,  
 Timofeeva N.V.<sup>2</sup>, Yakovleva K.I.<sup>2</sup>, Kolodyazhnaya A.A.<sup>3</sup>, Ospelnikova T.P.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>2</sup>Cytokine Laboratory, JSC "Vector-Best", Koltsovo; <sup>3</sup>Interferon Laboratory, I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>4</sup>Cytokine Laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia, Moscow  
<sup>1</sup>11 Rossolimo St., Build. 1, Moscow, 119021, Russia; <sup>2</sup>36, Scientific and Industrial Zone, Novosibirsk Region, Koltsovo, 630559, Russia; <sup>3</sup>5a, Malyy Kazemnyy Lane, Moscow, 105064, Russia; <sup>4</sup>18, Gamalei St., Moscow 123098, Russia

Demyelinating diseases (DD) are chronic autoimmune disorders of the central nervous system (CNS) with a high level of disability. The prevalence of pain syndrome (PS) in DD is 66.5%. The most common type of PS is central neuropathic pain syndrome (CNPS), which is difficult to treat. The neurobiological mechanism underlying CNPS remains unclear. Recent studies have shown that neuroinflammation, mediated by pro-inflammatory cytokines and chemokines, plays an important role in the onset and maintenance of neuropathic pain (NP). Determining the level of pro-inflammatory cytokines may be of prognostic value in patients with DD and CNPS for determining further management tactics.

**Objective:** to study the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with DD and concomitant CNPS.

**Material and methods.** Based on the interferon laboratory of the I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute and the cytokine laboratory of Vector-Best JSC, the cytokine profile was studied in 23 patients with DD (9 patients with MS with lesions of demyelination in the spinal cord and 14 patients with NMOSD). The main group consisted of 13 patients with concomitant pain syndrome, and the comparison group consisted of 10 patients who did not complain of pain. The control group consisted of 13 healthy volunteers. The concentration of cytokines was studied: interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ), IFN $\gamma$ , interleukin 6 (IL-6), IL-8, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein 1, IL-1 $\beta$ , IL-18, tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), soluble tumour necrosis factor receptor 1 (S-TNF-R1), and vascular endothelial growth factor.

**Results.** Patients in the main group with CNPS had higher concentrations of IL-8 ( $p_3=0.016$ ), IL-18 ( $p_3=0.021$ ) and S-TNF-R1 ( $p_3=0.013$ ) in their blood serum compared to patients in the control group. The concentrations of TNF- $\alpha$  ( $p_1=0.006$ ;  $p_2=0.039$ ) and S-TNF-R1 ( $p_1=0.027$ ) were significantly higher in the groups of patients with DD compared to healthy individuals. With mitogen-induced stimulation, patients in the main group showed increased IL-10 production compared to the control group ( $p_1=0.002$ ) and the comparison group ( $p_3=0.003$ ). The nature of IL-18 production (both during spontaneous synthesis and mitogen-induced stimulation) differed significantly in the group of patients with CNPS – both types of production of this cytokine were significantly higher than in other comparable groups ( $p_1=0.004$ ;  $p_1=0.006$ ;  $p_3=0.002$ ).

**Conclusion.** The results of this study confirm the key role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenetic mechanisms of neuroinflammation, which requires further study in clinical practice to develop new effective therapeutic strategies.

**Keywords:** demyelinating diseases; central neuropathic pain syndrome; pro- and anti-inflammatory cytokines; interferons.

**Contact:** Elizaveta Viktorovna Ermilova; [Dr.ermilovaneuro@yandex.ru](mailto:Dr.ermilovaneuro@yandex.ru)

**For citation:** Ermilova EV, Voskresenskaya ON, Ryzhikova SL, Druzhinin YuG, Timofeeva NV, Yakovleva KI, Kolodyazhnaya AA, Ospelnikova TP. Cytokine profile of blood serum in patients with demyelinating diseases affecting the spinal cord and associated pain syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(4):55–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-55-61>

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) – хроническая аутоиммунная патология центральной нервной системы (ЦНС) с высоким уровнем инвалидизации [1]. Распространенность болевого синдрома при ДЗ составляет 66,5% [2]. В структуре БС чаще всего встречается центральный невропатический болевой синдром (ЦНБС), трудно поддающийся лечению [3]. Нейробиологический механизм возникновения ЦНБС до конца не ясен. Исследования последних лет показали, что нейровоспаление, реализуемое провоспалительными цитокинами и хемокинами, играет важную роль в возникновении и поддержании невропатической боли (НБ) [4, 5]. Основным источником цитокинов в ЦНС являются активированные глияльные клетки. Участниками нейровоспаления в ЦНС также могут являться макрофаги, преодолевшие гематоэнцефалический барьер [6]. В последнее время накопилось большое количество исследований, демонстрирующих экспрессию, распределение цитокинов в спинном мозге у пациентов с ЦНБС [7]. Определение уровня провоспалительных цитокинов может иметь прогностическое значение у пациентов с ДЗ и ЦБНС для определения дальнейшей тактики ведения.

**Цель исследования** – изучить концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ДЗ и сопутствующим ЦБНС.

**Материал и методы.** На базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и лаборатории цитокинов АО «Вектор-Бест» был исследован цитокиновый профиль у 23 пациентов с ДЗ (9 пациентов с РС и 14 пациентов с ЗСНОМ). В основную группу вошли 13 пациентов с сопутствующим болевым синдромом; 10 пациентов без жалоб на боль составили группу сравнения. Контрольную группу составили здоровые добровольцы аналогичного возраста.

**Критерии включения** в исследование: возраст от 18 до 65 лет, диагноз рассеянный склероз (РС) или заболевания спектра неврооптикомиелита (ЗСНОМ) в соответствии с критериями МакДональда (2017) и ЗСНОМ (2015), наличие спинальных очагов демиелинизации.

**Критерии исключения** из исследования: возраст младше 18 и старше 65 лет; другие заболевания с поражением спинного мозга.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №16-21 от 16.09.2021). Пациенты перед заполнением протокола подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пробоподготовка спонтанной и индуцированной продукции цитокинов осуществлялась в лаборатории интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Спектр про- и противовоспалительных цитокинов был исследован на базе лаборатории цитокинов АО «Вектор-Бест», исследовались уровни интерферона  $\alpha$  (ИФН $\alpha$ ), ИФН $\gamma$ , интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ8, ИЛ10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), ИЛ1 $\beta$ , ИЛ18, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), растворимого рецептора фактора некроза опухоли 1 (S-TNF-R1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Статистические расчеты производились в программе SPSS Statistics. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, для параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, критерий Манна–Уитни – для показателей, не соответствующих нормальному распределению, для непараметрических данных – критерий  $\chi^2$  для произвольных таблиц. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, группы сопоставимы по полу, возрасту, возрасту дебюта, виду нозологии.

Концентрации цитокинов в сыворотке крови обследованных пациентов представлены в табл. 2.

При сравнении уровней цитокинов выявлено, что концентрация ИЛ8 значимо выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения. Также выявлены значимые различия в концентрации ИЛ18 – отмечалось повышенное содержание цитокина у пациентов основной группы с ЦБНС. Концентрация ФНО $\alpha$  была выше в группах пациентов с ДЗ по сравнению со здоровыми лицами, значимых различий в концентрации цитокина в основной группе и в группе сравнения выявлено не было. Концентрация S-TNF-R1 у пациентов ос-

новной группы была значимо выше, чем в группе сравнения и контрольной группе.

В условиях митогенной стимуляции показано возрастание продукции исследованных цитокинов как в основной группе, так и в группе сравнения, что указывает на высокую функциональную активность и цитокинпродуцирующий потенциал клеток периферической крови обследуемых. Данные сравнительного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 1. Клинический профиль обследованных пациентов  
Table 1. Clinical profile of the patients examined

Показатель	Основная группа (ДЗ и ЦБНС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦБНС, n=10)	Контрольная группа (n=13)	p
Пол, м : ж	5:8	4:6	4:9	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,6 [26; 38]	29,8 [23; 34]	36,4 [29; 42]	0,786
Возраст дебюта, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,4 [21; 31,5]	28,4 [22; 35]	–	0,931
EDSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,5; 3,0]	1,5 [1,0; 2,5]	–	0,94
Вид нозологии:				
PC	5	4	–	0,875
ЗСНОМ	8	6	–	0,994

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов с ДЗ,  $M \pm \sigma$

Table 2. Cytokine concentrations in the blood serum of patients with DD,  $M \pm \sigma$

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ и ЦБНС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦБНС, n=10)	p
ИФН $\alpha$	0,69 $\pm$ 0,42	0,64 $\pm$ 0,46	2,17 $\pm$ 2,26	$p_1=0,936$ $p_2=0,526$ $p_3=0,514$
ИФН $\gamma$	0,03 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,09	0,04 $\pm$ 0,05	$p_1=0,548$ $p_2=0,877$ $p_3=0,632$
ИЛ6	0,86 $\pm$ 0,35	2,54 $\pm$ 1,08	1,03 $\pm$ 0,44	$p_1=0,152$ $p_2=0,765$ $p_3=0,210$
ИЛ8	43,68 $\pm$ 24,11	18,69 $\pm$ 3,56	7,19 $\pm$ 2,61	$p_1=0,315$ $p_2=0,148$ $p_3=0,016^*$
ИЛ10	2,44 $\pm$ 1,5	6,33 $\pm$ 1,75	3,99 $\pm$ 1,42	$p_1=0,104$ $p_2=0,461$ $p_3=0,331$
ГМ-КСФ	12,02 $\pm$ 3,08	58,92 $\pm$ 26,09	17,77 $\pm$ 6,13	$p_1=0,087$ $p_2=0,411$ $p_3=0,140$
МХБ1	2507,69 $\pm$ 240,37	1964,54 $\pm$ 322,53	2462,6 $\pm$ 363,12	$p_1=0,190$ $p_2=0,918$ $p_3=0,317$

Продолжение табл. 2  
Continuing of table 2

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ и ЦНБС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦНБС, n=10)	p
ИЛ1β	1,81±1,0	5,71±3,71	0,78±0,47	p <sub>1</sub> =0,320 p <sub>2</sub> =0,362 p <sub>3</sub> =0,202
ИЛ18	265,77±42,78	264,23±12,29	198,9±23,03	p <sub>1</sub> =0,972 p <sub>2</sub> =0,183 p <sub>3</sub> =0,021*
ФНОα	0,01±0,01	1,92±0,64	1,46±0,66	p <sub>1</sub> =0,006* p <sub>2</sub> =0,039* p <sub>3</sub> =0,622
S-TNF-R1	1356,15±107,65	2187,69±206,57	1559,7±188,18	p <sub>1</sub> =0,027* p <sub>2</sub> =0,358 p <sub>3</sub> =0,013*
VEGF	362,77±58,61	333,62±62,65	312,7±56,71	p <sub>1</sub> =0,737 p <sub>2</sub> =0,620 p <sub>3</sub> =0,889

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: p<sub>1</sub> – различия между контрольной группой и пациентами основной группы; p<sub>2</sub> – различия между контрольной группой и пациентами группы сравнения; p<sub>3</sub> – различия между пациентами основной группы и группы сравнения; \* – различия статистически значимы.

Таблица 3. Концентрация цитокинов при спонтанном синтезе и митоген-индуцированной стимуляции в клеточных культурах крови пациентов с ДЗ, M±σ  
Table 3. Cytokine concentrations during spontaneous synthesis and mitogen-induced stimulation in blood cell cultures of patients with DD, M±σ

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ с ЦНБС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦНБС, n=10)	p
<b>ИФНα:</b>				
спонтанный синтез	0,55±0,10	0,45±0,22	1,74±1,46	p <sub>1</sub> =0,682 p <sub>2</sub> =0,425 p <sub>3</sub> =0,392
стимуляция вирусом NDV	146,18±16,49	58,83±18,71	77,63±17,34	p <sub>1</sub> =0,001* p <sub>2</sub> =0,009* p <sub>3</sub> =0,469
<b>ИФНγ:</b>				
спонтанный синтез	0,37±0,27	0,1±0,16	0,38±0,18	p <sub>1</sub> =0,398 p <sub>2</sub> =0,975 p <sub>3</sub> =0,258
стимуляция вирусом NDV	713,62±294,22	385,2±93,05	889,10±338,54	p <sub>1</sub> =0,298 p <sub>2</sub> =0,699 p <sub>3</sub> =0,166
<b>ИЛ6:</b>				
спонтанный синтез	343,35±176,07	159,61±45,26	247,29±131,05	p <sub>1</sub> =0,322 p <sub>2</sub> =0,666 p <sub>3</sub> =0,534
стимуляция вирусом NDV	46 407,46±6419,76	28 658,77±7272,46	49 237,4±11 882,63	p <sub>1</sub> =0,080 p <sub>2</sub> =0,836 p <sub>3</sub> =0,155

При анализе вирус-индуцированного синтеза ИФНα отмечено значимое снижение его концентрации у пациентов с ЦНБС. При исследовании характера продукции ИЛ8 были выявлены статистически значимые различия только

при митогенной стимуляции: у пациентов основной группы индуцированная продукция ИЛ8 была снижена по сравнению с двумя другими группами исследуемых, несмотря на наличие значимых различий содержания ИЛ8 в сыворотке крови, в то время как уровень спонтанного синтеза значимо не различался при сравнении.

При сравнении продукции ИЛ10 отмечалось значимое повышение концентрации при митоген-индуцированной стимуляции у пациентов основной группы по сравнению с двумя другими группами исследуемых, при этом значения спонтанного синтеза были сопоставимы с контрольной группой.

Спонтанный синтез ИЛ1β был значимо выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения, при этом митоген-индуцированная продукция не различалась. Характер продукции ИЛ18 (как спонтанный синтез, так и митоген-индуцированный) значимо различался между сравниваемыми группами: так, в группе пациентов с ЦНБС оба вида продукции данного цитокина были значимо выше, чем в других сравниваемых группах, что сопоставимо с результатами анализа содержания концентрации цитокина в сыворотке крови.

**Обсуждение.** ЦНБС до сих пор является процессом с недостаточно изученным патогенезом, однако появляется все больше исследований, подтверждающих теорию нейровоспаления как ключевого механизма возникновения болевого синдрома у пациентов с ДЗ [8]. Провоспалительные цитокины, наряду с участием в различных иммунных реакциях, способствуют возникновению, развитию и поддержанию невропатической боли [9, 10].

ИЛ8 – это провоспалительный цитокин, который вырабатывается фагоцитами и мезенхимальными клетками. Недавние исследования показали, что ИЛ8 участвует в формировании БС при ДЗ и стойкой гиперчувствительности механических ноцицепторов. G.V. Cui и соавт. [11] провели ряд экспериментов по измерению концентрации ИЛ8 у мышей, перенесших стимуляцию соматосенсорной коры и задних рогов спинного мозга, воспроизводя воспалительный ЦНБС. Было показано, что концентрация ИЛ8 была стойко повышена после стимуляции спинного мозга, в то время как при стимуляции сомато-

сенсорной коры и задних рогов спинного мозга, воспроизводя воспалительный ЦНБС. Было показано, что концентрация ИЛ8 была стойко повышена после стимуляции спинного мозга, в то время как при стимуляции сомато-

Продолжение табл. 3

Continuing of table 3

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ с ЦНБС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦНБС, n=10)	p
<b>ИЛ8:</b>				
спонтанный синтез	1845,31±799,35	2451,0±685,5	1398,4±668,74	p <sub>1</sub> =0,570 p <sub>2</sub> =0,672 p <sub>3</sub> =0,284
стимуляция вирусом NDV	80 458,77±12 179,70	36 138,08±7713,95	40 960,1±11 010,54	p <sub>1</sub> =0,005* p <sub>2</sub> =0,025* p <sub>3</sub> =0,723
<b>ИЛ10:</b>				
спонтанный синтез	5,09±2,09	8,19±1,70	6,56±2,31	p <sub>1</sub> =0,261 p <sub>2</sub> =0,642 p <sub>3</sub> =0,576
стимуляция вирусом NDV	1252,31±123,99	3742,15±391,03	962,1±196,77	p <sub>1</sub> =0,002* p <sub>2</sub> =0,226 p <sub>3</sub> =0,003*
<b>ГМ-КСФ:</b>				
спонтанный синтез	36,29±25,10	13,51±6,59	10,69±5,84	p <sub>1</sub> =0,389 p <sub>2</sub> =0,332 p <sub>3</sub> =0,752
стимуляция вирусом NDV	4294,31±1035,65	3742,15±891,03	5016,3±1361,57	p <sub>1</sub> =0,689 p <sub>2</sub> =0,677 p <sub>3</sub> =0,442
<b>МХБ1:</b>				
спонтанный синтез	3555,08±1083,13	4554,8±1799,08	4369,6±2386,41	p <sub>1</sub> =0,638 p <sub>2</sub> =0,759 p <sub>3</sub> =0,951
стимуляция вирусом NDV	5236,46±722,10	10 891,38±1799,08	5016,3±1361,57	p <sub>1</sub> =0,007* p <sub>2</sub> =0,887 p <sub>3</sub> =0,016*
<b>ИЛ1β:</b>				
спонтанный синтез	42,98±17,99	47,16±14,85	21,59±5,26	p <sub>1</sub> =0,859 p <sub>2</sub> =0,840 p <sub>3</sub> =0,032*
стимуляция вирусом NDV	4294,31±1035,65	1944,23±511,42	7633,8±3053,13	p <sub>1</sub> =0,053 p <sub>2</sub> =0,312 p <sub>3</sub> =0,080
<b>ИЛ18:</b>				
спонтанный синтез	114,69±9,85	222,08±11,94	163,6±37,6	p <sub>1</sub> =0,004* p <sub>2</sub> =0,153 p <sub>3</sub> =0,223
стимуляция вирусом NDV	152,3±12,33	547,77±24,06	222,07±54,56	p <sub>1</sub> =0,006* p <sub>2</sub> =0,224 p <sub>3</sub> =0,002*
<b>S-TNF-R1:</b>				
спонтанный синтез	479,69±38,32	757,23±140,6	501,9±54,26	p <sub>1</sub> =0,069 p <sub>2</sub> =0,741 p <sub>3</sub> =0,105
стимуляция вирусом NDV	896,85±57,63	1337,85±22,68	3423,9±54,56	p <sub>1</sub> =0,065 p <sub>2</sub> =0,145 p <sub>3</sub> =0,456
<b>ФНОα:</b>				
спонтанный синтез	14,12±8,94	18,82±7,20	9,66±3,54	p <sub>1</sub> =0,349 p <sub>2</sub> =0,667 p <sub>3</sub> =0,349
стимуляция вирусом NDV	1845,38±188,66	1407,85±349,45	746,8±106,42	p <sub>1</sub> =0,067 p <sub>2</sub> =0,822 p <sub>3</sub> =0,454

сенсорной коры повышение уровня цитокина было кратковременным. Это позволило исследователям выдвинуть

ного из механизмов подавления нейровоспаления и снижения выраженности болевого синдрома.

предположение о ключевой роли структур спинного мозга в поддержании ЦНБС, формировании механизмов центральной сенситизации.

ИЛ1β и ФНОα также являются ключевыми факторами в патогенетическом механизме НБ, а их связь с ИЛ8 в поддержании ЦНБС подтверждалась в ряде исследований. Появляется все больше свидетельств, что указанные цитокины активно вырабатываются структурами спинного мозга [12]. В экспериментальном исследовании D. Sachs и соавт. [13] было продемонстрировано развитие стойкой гиперчувствительности ноцицепторов при 18-дневном введении ИЛ1β, ФНОα и ИЛ8 – определялись стойкая гипералгезия и повышенный титр цитокинов спустя 30 дней после первого введения. Исследователями также был сделан вывод о важной роли ИЛ1β, ФНОα и ИЛ8 как в формировании острой гиперчувствительности ноцицепторов, так и в развитии механизмов хронизации боли. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают важную роль ИЛ1β, ФНОα, ИЛ8: в группе пациентов с ЦНБС концентрация указанных цитокинов была значимо выше в сравнении с другими группами исследуемых, также был повышен и спонтанный синтез ИЛ1β в группе пациентов с НБ. Исследования показали, что ИЛ10, являясь регулятором клеточно-опосредованного иммунного ответа моноцитов/макрофагов, в том числе подавляет выработку многочисленных провоспалительных цитокинов [14]. Q. Shao и соавт. [15] в своем исследовании демонстрируют повышение концентрации ИЛ10 в вентролатеральной орбитальной коре головного мозга, что указывает на вовлеченность структур головного мозга в механизмы регуляции НБ. В эксперименте R. Wagner и соавт. [16] экзогенное введение ИЛ10 лабораторным животным с искусственно вызванной НБ значимо облегчало симптомы аллодинии. В настоящем исследовании митоген-индуцированная продукция ИЛ10 в группе пациентов с ЦНБС была значимо выше, что может указывать на активную работу противовоспалительных цитокинов как од-

ИЛ18 считается ключевым цитокином ЦНС [17]. Исследования показали, что ИЛ18 играет важную роль в иммунной регуляции процессов нейровоспаления и нейродегенерации, а также в формировании болевого синдрома [18]. В отличие от некоторых известных провоспалительных цитокинов, ИЛ18 высвобождается только микроглией спинного мозга, активируя астроциты с помощью ИЛ18R и участвуя в реализации механизма возникновения НБ [19]. В настоящем исследовании были продемонстрированы значимое повышение концентрации ИЛ18 в сыворотке крови, а также спонтанная и митоген-индуцированная продукция у пациентов с ЦНБС.

ИЛ6 традиционно считается одним из основных цитокинов, участвующих в механизмах формирования ЦНБС [20]. Интратекальное введение ИЛ6 вызывало тактильную аллодинию в экспериментальной модели демиелинизирующего поражения спинного мозга у мышей [21]. В настоящем исследовании в группе пациентов с ЦНБС не выявлено статистически значимого повышения уровня ИЛ6. На содержание данного цитокина оказывают влияние многие факторы. Существуют исследования, демонстрирующие, что прием глюкокортикоидов подавляет выработку

ИЛ6 [22]. Из 13 пациентов с ЦНБС только четыре человека были с впервые установленным диагнозом и не получали ранее терапию глюкокортикоидами. Уровень ИЛ6 снижается при депрессии [23], зависит от количества употребляемой пищи, содержащей холин [24]. Данные факторы нами не учитывались.

Важная роль в формировании ЦНБС таких провоспалительных цитокинов, как ФНО $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ , на которую указывают другие исследования, была достоверно подтверждена в настоящей работе [25]. Таким образом, проведенное клиническое исследование подтвердило данные большого количества экспериментальных работ о ключевой роли провоспалительных цитокинов в формировании и поддержании боли.

**Заключение.** Настоящее исследование продемонстрировало необходимость дальнейшего изучения роли и патогенетических механизмов нейровоспаления, так как это может иметь прогностическое значение для определения дальнейшей тактики ведения, подбора терапии для успешного контроля боли, а также создания в будущем новых препаратов для лечения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Симанив ТО, Бахтиярова КЗ, Белова АН и др. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — диагностические критерии и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):71-5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 [Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, et al. Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(S1):71-5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 (In Russ.)].
- Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, et al. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med*. 2015 Aug;16(8):1597-602. doi: 10.1111/pme.12731. Epub 2015 Jun 18.
- Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):351-67. doi: 10.1007/s00415-012-6579-2. Epub 2012 Jul 4.
- Zhang ZJ, Jiang BC, Gao YJ. Chemokines in neuron-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Sep;74(18):3275-91. doi: 10.1007/s00018-017-2513-1. Epub 2017 Apr 7.
- Мельников МВ, Свиридова АА, Роговский ВС и др. Роль макрофагов в развитии нейровоспаления при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):51-6. doi: 10.17116/jnevro202212205151 [Melnikov MV, Sviridova AA, Rogovskii VS, et al. The role of macrophages in the development of neuroinflammation in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5):51-6. doi: 10.17116/jnevro202212205151 (In Russ.)].
- Оспельникова ТП, Шитова АД, Воскресенская ОН, Ермилова ЕВ. Нейровоспаление в патогенезе нейропатического болевого синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):7-13. doi: 10.17116/jnevro20221220617 [Ospelnikova TP, Shitova AD, Voskresenskaya ON, Ermilova EV. Neuroinflammation in the pathogenesis of central neuropathic pain. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(6):7-13. doi: 10.17116/jnevro20221220617 (In Russ.)].
- Jutzeler CR, Huber E, Callaghan MF, et al. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury. *Sci Rep*. 2016 Jan 6;6:18534. doi: 10.1038/srep18534
- Duffy SS, Perera CJ, Makker PG, et al. Peripheral and Central Neuroinflammatory Changes and Pain Behaviors in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2016 Sep 22;7:369. doi: 10.3389/fimmu.2016.00369
- Schäfers M, Sorkin LS, Geis C, Shubayev VI. Spinal nerve ligation induces transient upregulation of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in injured and adjacent uninjured dorsal root ganglia in the rat. *Neurosci Lett*. 2003 Aug 28;347(3):179-82. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00695-5
- Eliav E, Benoliel R, Herzberg U, et al. The role of IL-6 and IL-1beta in painful perineural inflammatory neuritis. *Brain Behav Immun*. 2009 May;23(4):474-84. doi: 10.1016/j.bbi.2009.01.012. Epub 2009 Jan 29.
- Cui GB, An JZ, Zhang N, et al. Elevated interleukin-8 enhances prefrontal synaptic transmission in mice with persistent inflammatory pain. *Mol Pain*. 2012 Feb 12;8:11. doi: 10.1186/1744-8069-8-11
- Li QY, Xu HY, Yang HJ. [Effect of proinflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 on neuropathic pain]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017 Oct;42(19):3709-12. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20170907.004 (In Chinese).
- Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain*. 2002 Mar;96(1-2):89-97. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00433-x
- Zhang L, Berta T, Xu ZZ, et al. TNF- $\alpha$  contributes to spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain: distinct role of TNF receptor subtypes 1 and 2. *Pain*. 2011 Feb;152(2):419-27. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.014. Epub 2010 Dec 14.
- Shao Q, Li Y, Wang Q, Zhao J. IL-10 and IL-1 $\beta$  mediate neuropathic-pain like behavior in the ventrolateral orbital cortex. *Neurochem Res*. 2015 Apr;40(4):733-9. doi: 10.1007/s11064-015-1521-5. Epub 2015 Jan 24.
- Wagner R, Janjigian M, Myers RR. Anti-inflammatory interleukin-10 therapy in CCI neuropathy decreases thermal hyperalgesia, macrophage recruitment, and endoneurial TNF-alpha expression. *Pain*. 1998 Jan;74(1):35-42. doi: 10.1016/S0304-3959(97)00148-6

17. Ju J, Li Z, Jia X, et al. Interleukin-18 in chronic pain: Focus on pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Pharmacol Res.* 2024 Mar;201:107089. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107089. Epub 2024 Jan 29.
18. Felderhoff-Mueser U, Schmidt OI, Oberholzer A, et al. IL-18: a key player in neuroinflammation and neurodegeneration? *Trends Neurosci.* 2005 Sep;28(9):487-93. doi: 10.1016/j.tins.2005.06.008
19. Verri WA Jr, Cunha TM, Magro DA, et al. Role of IL-18 in overt pain-like behaviour in mice. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jul 7;588(2-3):207-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.04.010. Epub 2008 Apr 9.
20. Mirabelli E, Elkabes S. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis and Its Animal Models: Focus on Mechanisms, Knowledge Gaps and Future Directions. *Front Neurol.* 2021 Dec 16;12:793745. doi: 10.3389/fneur.2021.793745
21. Murakami T, Kanchiku T, Suzuki H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody reduces neuropathic pain following spinal cord injury in mice. *Exp Ther Med.* 2013 Nov;6(5):1194-8. doi: 10.3892/etm.2013.1296. Epub 2013 Sep 13.
22. DeRijk RH, Eskandari F, Sternberg EM. Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production. *J Neuroimmunol.* 2004 Jun;151(1-2):180-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.02.009
23. Chen Q, Xia J, Lin M, et al. Serum interleukin-6 in patients with burning mouth syndrome and relationship with depression and perceived pain. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45327. doi: 10.1155/2007/45327
24. Baris E, Topaloglu I, Akalin E, et al. Serum choline, leptin and interleukin-6 levels in fibromyalgia syndrome-induced pain: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Feb 1;26(1):97. doi: 10.1186/s12891-025-08337-0
25. Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology.* 2007 Jul 3;69(1):42-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

16.04.2025 / 30.06.2025 / 01.07.2025

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ермилова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5008-1265>  
 Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>  
 Рыжикова С.Л. <https://orcid.org/0009-0009-3169-3747>  
 Дружинина Ю.Г. <https://orcid.org/0009-0000-9279-8395>  
 Тимофеева Н.В. <https://orcid.org/0009-0009-8136-9240>  
 Яковлева К.И. <https://orcid.org/0009-0003-7802-5486>  
 Колодяжная А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4716-9279>  
 Оспельникова Т.П. <http://orcid.org/0000-0002-1580-6096>