

Сведения о выполненных работах и
полученных научных результатах в 2022 году

по проекту **«Роль демиелинизации мозга в сохранении когнитивных, аффективных и неврологических нарушений после COVID-19»**,
поддержанному Российским научным фондом

Соглашение № 22-15-00481

Руководитель: Светлик Михаил Васильевич, канд. биол. наук

Прежний руководитель: Ходанович Марина Юрьевна (дата замены: 15.02.2023)

В 2022 году, первом году выполнения проекта, основная работа была сосредоточена на организации и наборе экспериментальных данных многоцентрового клинического исследования, которое проводилось на базе четырех томских научно-образовательных и медицинских учреждений – Томского государственного университета, НИИ онкологии ТНИМЦ, НИИ психического здоровья ТНИМЦ и частной клиники «ЛДЦ Медика». Отбор пациентов для исследования, их клиническое обследование и диагностика проводились на базе НИИ психического здоровья ТНИМЦ и клиники «ЛДЦ Медика» врачами психиатрами и неврологами – участниками проекта. Для исследования набирались только пациенты, переболевшие COVID-19 и впервые обратившиеся в клинику с признаками депрессии и нейрокогнитивными расстройствами, чтобы исключить влияние терапии на результаты исследования.

Этапы исследования включали:

- 1) Информированное согласие на участие в исследовании;
- 2) Анкетирование относительно заболевания COVID-19 и его последствий для получения информации о сроках заболевания, вакцинации и субъективной оценке симптомов во время и после заболевания;
- 3) МРТ сканирование по специализированному протоколу картирования макромолекулярной фракции (МПФ), инновационному методу количественной оценки миелинизации мозга, которое проводилось в НИИ онкологии ТНИМЦ;
- 4) Психологическое и психофизическое тестирование, включающее оценку когнитивных функций (памяти, внимания, скорости и гибкости мыслительных процессов, зрительно-моторных навыков и пр.), тревожности и депрессии, обоняния, которое проводилось в Томском государственном университете клиническим психологом – участником проекта;
- 5) Забор крови для исследования титра антител к SARS-CoV-2, маркеров нейрокогнитивных и аффективных нарушений, маркеров аутоиммунного ответа и разрушения миелина.

К моменту написания отчета исследование прошли 65 человек, включая 16 пациентов с депрессией, 42 пациента с нейрокогнитивными осложнениями после COVID-19 (у части из них также была диагностирована депрессия) и 20 человек в составе двух контрольных групп. Одна из контрольных групп (Контроль 2) включала испытуемых, не болевших COVID-19, причем в нее включались только лица,

у которых не было как положительных тестов (ПЦР, IgM, IgG) на SARS-CoV-2, так и подозрений на недиагностированное заболевание COVID-19. Вторая контрольная группа (Контроль 1) включала лиц, уже проходивших МРТ исследование в 2015-2017 гг по аналогичному протоколу картирования МПФ, и поэтому в рамках проекта нам предоставилась уникальная возможность выделить именно признаки демиелинизации мозга, вызванные COVID-19 и отделить их от возрастных изменений и индивидуальных особенностей. Для нескольких лиц этой группы в то же время были взяты и образцы крови.

В текущем году наиболее детально были исследованы данные испытуемых группы Контроль 1, для которых карты МПФ и образцы крови были получены повторно. Для этой группе удалось сформировать подгруппы в зависимости от тяжести заболевания COVID-19 (не болевшие, с легким течением и заболеванием средней тяжести), не менее 3 человек в группе, близких по возрасту (средний возраст 39.7 ± 2.1 , 49.3 ± 5.3 и 39.0 ± 4.3 лет). Во-первых, была исследована миелинизация для компартментов глобального серого, белого и смешанного вещества головного мозга. Наиболее высокий уровень миелинизации белого вещества наблюдался у лиц, не болевших COVID-19, наименьший уровень – для группы среднетяжелых испытуемых, переболевших COVID-19 с поражением легких. Интересно, что такие различия обнаружены не только данных 2022 года, но и для исходного уровня миелинизации, зарегистрированного в 2015 году, до пандемии. Значения МПФ, соответствующие содержанию миелина в белом веществе, снижаются для всех испытуемых этой группы с 2015 по 2022 гг, однако величина снижения различна: для не болевших снижение составило 0.8 %, для легко переболевших – 1.03 %, для среднетяжелых – 2.1 %. Аналогичные результаты для этой группы мы получили и в отношении региональных изменений миелинизации серого и белого вещества. Практически во всех исследуемых структурах мозга у испытуемых группы Контроль 1 происходит снижение МПФ с 2015 по 2022 г, однако в большинстве исследуемых структур мозга она больше у болевших испытуемых: различия значимы для фронтальной, теменной, затылочной и височной коры (как для серого, так и для белого вещества), инсультной коры, структур лимбической системы – поясной извилины и миндаля ($p < 0.05$ -0.001). Эти результаты также хорошо согласуются с увеличением объема очагов демиелинизации, которые в норме присутствуют у значительного количества здоровых людей, особенно в пожилом возрасте: объем очагов увеличивается на 19.7 % у лиц с легким течением COVID-19 и на 60 % у лиц со среднетяжелым течением, и эти изменения значимо ($p < 0.05$) отличаются от изменений у не болевших лиц (8.9 %).

Полученные нами результаты относительно изменений концентрации аутоантител к основному белку миелина у испытуемых группы Контроль 1 оказались неожиданными. Различия между группами для 2015 года не значимы, для 2022 года концентрация антител для группы среднетяжелых пациентов не изменяется и остается нулевой, в то время как для группы не болевших испытуемых она существенно повышается, различия между группами в 2022 году близки к значимым. Концентрация антител в образцах 2015 года обнаруживает сильную положительную

корреляцию ($r = 0.76$, $p = 0.01$) с тем же показателем для 2022 г и сильную отрицательную корреляцию с изменением объема очагов демиелинизации с 2015 по 2022 гг ($r = 0.70$, $p = 0.02$). Учитывая, кросс-реактивность антител против антигенов SARS-CoV-2 и основного белка миелина, можно предположить, что среди части пациентов феномен диспропорционального иммунного ответа объясняет неожиданные высокие титры антител у лиц, не показавших симптомов инфекции COVID-19 и, напротив, заниженные титры антител к МВР у пациентов со среднетяжелой формой течения коронавирусной инфекции.

Проведен предварительный анализ данных пациентов с аффективными и нейрокогнитивными нарушениями после COVID-19. Анализ МРТ данных показал, что как у пациентов с депрессией, так и у пациентов с нейрокогнитивными нарушениями наблюдается увеличение количества очагов демиелинизации, главным образом, за счет очагов, располагающихся в толще коркового белого вещества в отличие от лиц группы контроля, не болевших COVID-19, у которых единичные очаги располагаются перивентрикулярно. У ряда пациентов с депрессией очаги демиелинизации отмечаются в амигдале - структуре лимбической системы, играющей важную роль в генерации и регуляции эмоций. Однако далеко не у всех пациентов наблюдается увеличение объема очагов демиелинизации по сравнению с контрольными группами, что не дает возможности выдвинуть предположение об их прямой связи с когнитивными нарушениями. Детальный анализ очагов, а также анализ диффузных и региональных изменений миелинизации серого и белого вещества и их связь с когнитивными нарушениями будут исследованы на следующем году проекта. Предварительные результаты психологического тестирования показывают существенные отличия пациентов с депрессией и нейрокогнитивными нарушениями от лиц, не болевших COVID-19, по показателям кратковременной и рабочей памяти, тревожности и депрессии, нарушениям сна и зрительно-конструктивным навыкам. Заслуживает внимания также очень слабая зависимость психоневрологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом от сроков после заболевания в отличие от значимого улучшения когнитивных показателей у лиц группы Контроль 1, переболевших без длительных осложнений. Более детально очаговые, глобальные и региональные изменения миелинизации у пациентов с постковидным синдромом, а также их связь с результатами психологического тестирования и показателями крови планируется изучить на следующий год выполнения проекта.