Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2025, т. 125, №7, вып. 2, с. 84–88
https://doi.org/10.17116/jnevro202512507284

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2025, vol. 125, no. 7, issue 2, pp. 84–88
https://doi.org/10.17116/jnevro202512507284

Влияние уролитина А на продукцию интерлейкинов 6 и 10 иммунными клетками пациентов с рассеянным склерозом и здоровых доноров

© А.Д. КУКУШКИНА[1, 2], В.С. РОГОВСКИЙ[1, 3], А.Н. БОЙКО[1, 3]

[1]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние уролитина А на цитокиновую продукцию у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и здоровых доноров.

Материал и методы. Проведена оценка влияния уролитина А на стимулированную цитокиновую продукцию интерлейкинов (ИЛ)-6 и -10) мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) и макрофагами у пациентов с РС и здоровых доноров с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Базальная и липополисахарид-стимулированная продукция ИЛ-10 МНПК у пациентов с РС ниже, чем у здоровых доноров. Базальная и стимулированная продукция ИЛ-6 МНПК, напротив, выше у пациентов с РС по сравнению со здоровыми донорами. Уролитин А в концентрации 5 мкМ способствовал повышению продукции ИЛ-10 МНПК как в группе РС (в среднем на 28%), так и у здоровых доноров. Уролитин А также вызывал снижение макрофагальной продукции ИЛ-6 у здоровых доноров (в среднем на 10%) и у пациентов с РС.

Заключение. Учитывая способность уролитина А оказывать благоприятный иммунотропный эффект, данный метаболит кишечной микробиоты может быть рассмотрен как перспективное соединение для дальнейшего изучения у пациентов с РС, в том числе и в рамках клинических плацебо-контролируемых исследований.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, полифенолы, уролитин А, интерлейкин-6, интерлейкин-10.*

Информация об авторах:
Кукушкина А.Д. — https://orcid.org/0000-0001-9964-8103
Роговский В.С. — https://orcid.org/0000-0002-3682-6571
Бойко А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151
Автор, ответственный за переписку: Роговский В.С. — e-mail: qwer555@mail.ru

Как цитировать:
Кукушкина А.Д., Роговский В.С., Бойко А.Н. Влияние уролитина А на продукцию интерлейкинов 6 и 10 иммунными клетками пациентов с рассеянным склерозом и здоровых доноров. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):84–88. https://doi.org/10.17116/jnevro202512507284

Effect of urolithin A on production of interleukins 6 and 10 by immune cells from patients with MS and healthy donors

© A.D. KUKUSHKINA[1, 2], V.S. ROGOVSKY[1, 3], A.N. BOYKO[1, 3]

[1]Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;
[2]Municipal Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevych, Moscow, Russia;
[3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of urolithin A on cytokine production in multiple sclerosis (MS) patients and healthy donors.

Material and methods. The effect of urolithin A on stimulated production of interleukin (IL)-6 and interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and macrophages in patients with MS and healthy donors was evaluated using enzyme immunoassay.

Results. Basal and lipopolysaccharide-stimulated production of IL-10 PBMCs in patients with MS is lower than in healthy donors. In contrast, basal and stimulated production of IL-6 by PBMCs is higher in patients with MS compared to healthy donors. Urolithin A at 5 μM contributed to an increase in the production of IL-10 by PBMCs both in MS patients (by an average of 28%) and in healthy donors. Urolithin A also caused a decrease in the macrophage production of IL-6 in healthy donors (by an average of 10%) and MS patients.

Conclusion. Given the beneficial immunotropic effect of urolithin A, this metabolite of the intestinal microbiota can be considered a promising compound for further study in patients with MS, including in clinical placebo-controlled studies.

Keywords: *multiple sclerosis, polyphenols, urolithin A, interleukin-6, interleukin-10.*

Information about the authors:
Kukushkina A.D. — https://orcid.org/0000-0001-9964-8103
Rogovskii V.S. — https://orcid.org/0000-0002-3682-6571
Boyko A.N. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151
Corresponding author: Rogovskii V.S. — e-mail: qwer555@mail.ru

To cite this article:
Kukushkina AD, Rogovsky VS, Boyko AN. Effect of urolithin A on production of interleukins 6 and 10 by immune cells from patients with MS and healthy donors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 vyp 2):84–88. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202512507284

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся демиелинизацией нервных волокон и воспалительными процессами в ЦНС. Одним из ключевых аспектов патогенеза РС является нарушение цитокинового баланса, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, и снижению уровня противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10. Эти молекулы играют важную роль в регуляции иммунного ответа и могут оказывать значительное влияние на прогрессирование заболевания [1].

Уролитин А, метаболит, образующийся в результате микробиомной ферментации полифенола эллаготанина, привлекает внимание благодаря своим противовоспалительным свойствам и относительно высокой биодоступности. Исследования показывают, что уролитин А может модулировать иммунный ответ, подавляя в различных моделях уровень ИЛ-6 и разносторонне влияя ИЛ-10 [2, 3]. Показан благоприятный профиль безопасности уролитина А, его позитивное влияние на митохондриальную функцию, а также облегчение симптомов в модели РС *in vivo* [4, 5]. Это открывает новые горизонты для использования уролитина А в качестве средства для дополнительной терапии у пациентов с РС. Актуальны исследования иммунотропных эффектов уролитина А у пациентов с РС.

Цель исследования — изучить влияние уролитина А на цитокиновую продукцию у пациентов с РС и здоровых доноров.

Материал и методы

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) проводилась оценка влияния уролитина А на стимулированную цитокиновую продукцию (ИЛ-6, ИЛ-10) мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) и макрофагами (МФ) у пациентов с РС и здоровых доноров. С этой целью брались образцы крови как у здоровых доноров, так и у пациентов с РС. Все пациенты с РС имели подтвержденный диагноз ремиттирующей формы РС (РРС), согласно критериям Мак-Дональда 2017 г., и получали терапию интерферонами не менее 6 мес. Все образцы забиралась у участников в момент отсутствия признаков острого респираторного заболевания, а также в момент ремиссии хронических заболеваний.

После забора венозной крови МНПК выделялись на градиенте плотности фиколл-урографин, клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 (НПП «Панэко», Россия), содержащей 2 мМ L-глутамина (НПП «Панэко», Россия) и 10% сыворотки FBS (Biosera, ЮАР). МНПК в концентрации $5 \cdot 10^4$ на 200 мкл на лунку культивировали в 96-луночных планшетах с U-образным дном в присутствии (5 мкМ) и в отсутствии уролитина А. Для стимуляции цитокиновой продукции вносился липополисахарид (ЛПС, 0,1 мкг/мл). Культивация происходила в течение 24 ч. Супернатанты отбирались и замораживались при –80 °С до проведения анализа. Макрофаги культивировались из моноцитов (6 сут.), выделенных из МНПК при помощи метода залипания на поверхности, в дальнейшем все этапы проведения эксперимента были схожи с экспериментами для МНПК.

Для анализа уровня цитокинов проводился иммуноферментный анализ (использовались наборы «ИФА-Бест», Россия и Invitrogen).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения GraphPrism, версия 8.0. Для оценки нормальности распределения применялся критерий Шапиро—Уилка. Для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (для анализа относительной цитокиновой продукции) и критерий Манна—Уитни (для анализа абсолютной цитокиновой продукции).

Результаты

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ-6 и ИЛ-10 МНПК пациентов с РС и здоровых доноров

Нами исследован уровень спонтанной и ЛПС-стимулированной продукции исследуемых цитокинов МНПК пациентов с РС и здоровых доноров **(рис. 1)**. Выявлено, что спонтанная продукция ИЛ-10 значительно выше у здоровых доноров (203 (73; 453) пг/мл), чем у пациентов с РС (52 (0; 101) пг/мл) ($p<0,01$) (здесь и далее данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей). Стимуляция ЛПС сглаживает различия в уровне продук-

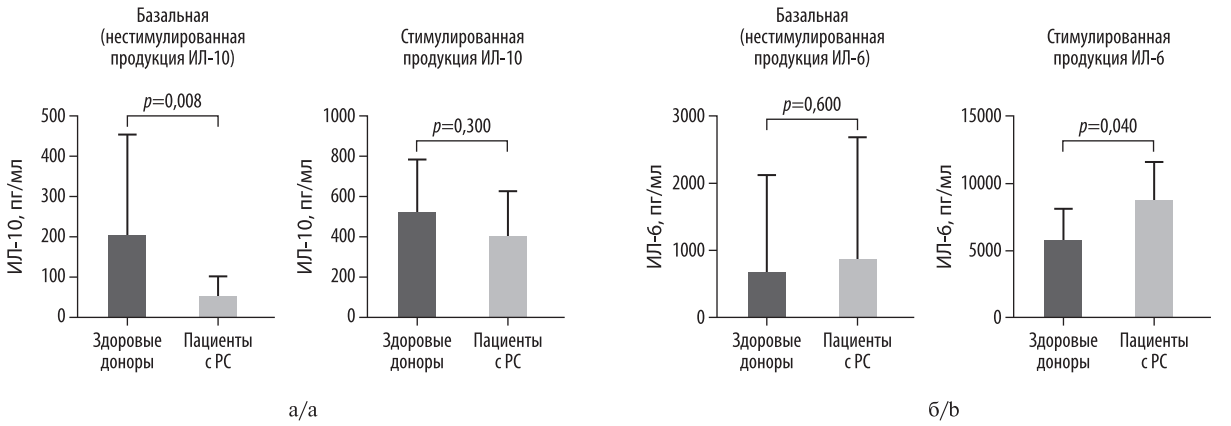


Рис. 1. **Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ-10 и ИЛ-6 у пациентов с РС (*n*=15) и здоровых доноров (*n*=9).**
Здесь и на **рис. 2** и **3** представлены абсолютные значения в пг/мл. Столбцы — медиана и межквартильный размах.

Fig. 1. **Spontaneous and stimulated IL-10 and IL-6 production in MS patients (*n*=15) and healthy donors (*n*=9).**
Here and in **Fig. 2** and **3** are absolute values in pg/mL. The columns indicate median and interquartile range.

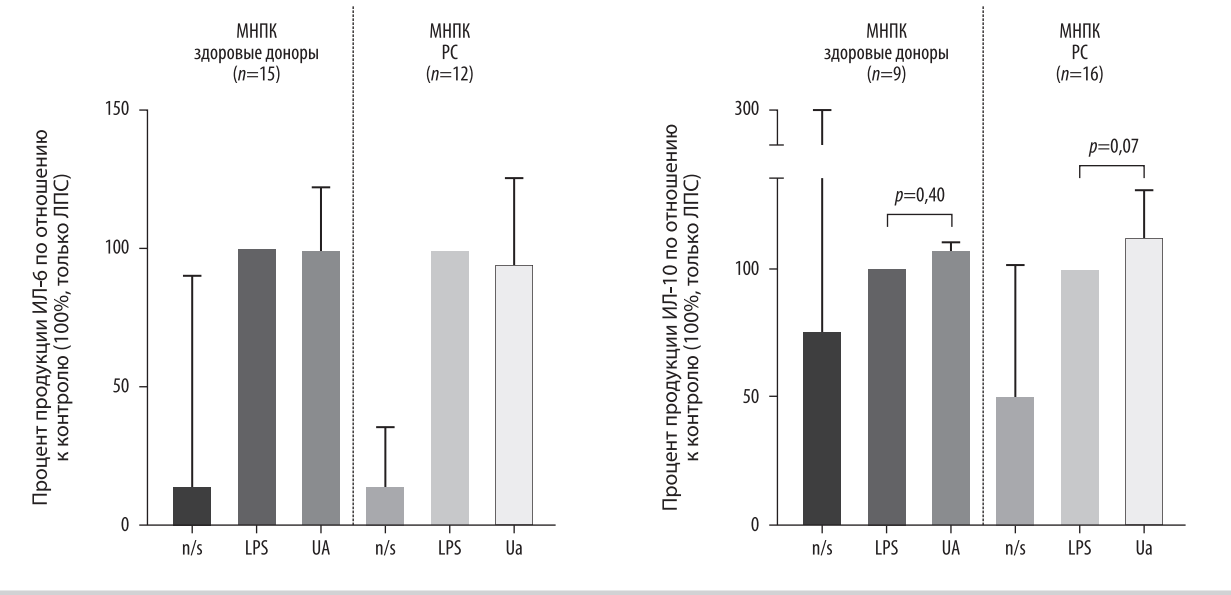


Рис. 2. **Уровень ИЛ-6 и ИЛ 10 МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров после добавления уролитина А (5 мкМ).**
Здесь и на **рис. 3**: UA 5 — уролитин А (5 мкМ), ns — нестимулированная продукция, LPS — липополисахарид.

Fig. 2. **The level of IL-6 and IL-10 produced by PBMC in patients with MS and healthy donors after the addition of urolithin A (5 μM).**
Here and in **Fig. 3**: UA 5, urolithin A (5 μM); ns, non-stimulated production; LPS, lipopolysaccharide.

ции ИЛ-10, хотя тенденция к более высокой продукции ИЛ-10 у здоровых доноров сохраняется.

Различия в продукции ИЛ-6 МНПК между здоровыми донорами и пациентами с РС представляют собой обратную картину по сравнению с ИЛ-10. Так, у здоровых доноров имеется тенденция к меньшей нестимулированной продукции ИЛ-6 по сравнению с пациентами с РС. Также нами показано значимо меньшая ЛПС-стимулированная продукция ИЛ-6 у здоровых доноров (5800 (2800;8100) пг/мл) по сравнению с пациентами с РС (8700 (5500;11600) пг/мл).

Влияние уролитина А на продукцию ИЛ-6 и ИЛ-10 МНПК пациентов с РС и здоровых доноров

Мы оценили влияние уролитина А на уровень ИЛ-10 у пациентов с РС (*n*=16) и здоровых доноров (*n*=9) **(рис. 2)**. После стимуляции образцов с уролитином А (5 мкМ) отмечена тенденция к повышению уровня данного цитокина до 112 (93; 130) пг/мл у пациентов с РС, и до 106 (101; 110) пг/мл у здоровых доноров (данные приведены в виде относительных значений, в процентах относительно ЛПС-стимулированного контроля).

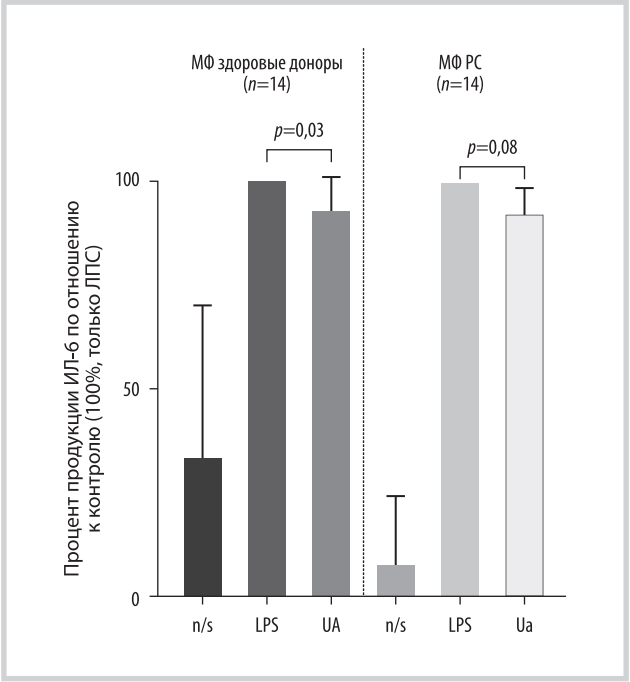


Рис. 3. **Уровень ИЛ-6 МФ у пациентов с РС и здоровых доноров после добавления уролитина А (5 мкМ).**

Fig. 3. **Levels of IL-6 produced by macrophages in MS patients and healthy donors after addition of urolithin A (5 μM).**

Влияние уролитина А на продукцию ИЛ-6 и ИЛ-10 макрофагами пациентов с РС и здоровых доноров

Также мы исследовали влияние уролитина А на функциональную активность МФ от пациентов с РС и здоровых доноров. К показателям, отражающим функциональную активность МФ, можно также отнести продукцию цитокинов, в частности, ИЛ-6 и ИЛ-10.

После добавления уролитина А отмечено подавление стимулированной активности МФ **(рис. 3)** — снижение уровня ИЛ-6 до 92 (88; 98) пг/мл у пациентов с РС и до 93 (79; 101) пг/мл у здоровых доноров (данные приведены в виде относительных значений, в процентах относительно ЛПС-стимулированного контроля).

В отношении продукции ИЛ-10 МФ не отмечено существенных отличий после добавления уролитина А по сравнению с ЛПС-стимулированным контролем.

Обсуждение

Нами показано, что базальный и стимулированный уровень продукции ИЛ-10 МНПК выше у здоровых доноров по сравнению с пациентами с РС. Уролитин А повышает стимулированную продукцию ИЛ-10 МНПК пациентов с РС. Уровень ИЛ-6 изменяется в противоположную сторону по сравнению с уровнем ИЛ-10: у здоровых доноров базальный и стимулированный уровень ИЛ-6 ниже, чем у пациентов с РС. Уролитин А снижает ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-6 макрофагами пациентов с РС и здоровых доноров.

При РС ИЛ-10 способствует снижению воспаления и препятствует прогрессированию заболевания. Напротив, многие работы свидетельствуют о связи повышения ИЛ-6 при РС с неблагоприятным прогнозом [1, 6]. В литературе имеются данные, что МНПК пациентов с РС *in vitro* выделяют меньше ИЛ-10 и больше ИЛ-6 по сравнению с МНПК здоровых доноров. Точные механизмы этого дисбаланса пока неясны, но результаты исследований указывают на изменения в сигнальных путях ИЛ-6 и ИЛ-10, усугубляющие нарушение их баланса при РС [1].

Известно, что ИЛ-6 связывается с рецептором ИЛ-6R, активируя сигнальный путь через гомодимеризацию гликопротеина gp130, что приводит к фосфорилированию STAT3, его ядерной транслокации и регуляции генов. Также ИЛ-6 активирует MAPK-каскад и индуцирует экспрессию множества генов. Существует сложный механизм обратной связи, регулирующий продукцию ИЛ-6 посредством SOCS1 (супрессор цитокиновой передачи 1), SOCS3 и PIAS (протеиновый ингибитор активированных STAT). Важную роль играет и растворимая форма рецептора к ИЛ-6 (sIL-6R), которая обеспечивает «транс-сигнализацию» путем связывания с ИЛ-6 и только затем — с мембранным gp130, что, в частности, вносит значительный вклад в патогенез волчаночного нефрита. ИЛ-6 снижает уровень железа (посредством гепцидина, снижающего его всасывание), опосредует синтез белков острой фазы, усиливает иммунный ответ, в том числе дифференцировку клеток Th-17 [1, 7].

ИЛ-10 связывается со специфическим рецептором IL-10R, состоящим из двух α- и двух β-субъединиц. Рецептор IL-10Rα экспрессируется на большинстве гемопоэтических клеток, особенно высок его уровень на антигенпрезентирующих клетках и микроглии, тогда как в наивных CD4+ Т-клетках его экспрессия возрастает только после активации. После связывания ИЛ-10 активируются тирозинкиназы Jak1 и Tyk2, фосфорилирующие IL-10Rα, что приводит к рекрутированию и фосфорилированию STAT3, который затем перемещается в ядро, активируя транскрипцию генов, таких как SOCS3, подавляющих по механизму отрицательной обратной связи экспрессию провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-6 и ФНО) [8]. Также активируется транскрипция Bcl3 и Ddit4, ингибирующих NF-ϰB и mTOR, что способствует подавлению воспалительного ответа и разрешению воспаления [8, 9]. ИЛ-10 стимулирует митофагию, устраняя дисфункциональные митохондрии, характеризующиеся низким мембранным потенциалом и высоким уровнем активных форм кислорода [9].

У пациентов с РС показана сниженная экспрессия гена ИЛ-10 по сравнению со здоровыми донорами [10]. Важная противовоспалительная роль ИЛ-10 в патогенезе и терапии РС может подчеркиваться тем фактом, что введение глюкокортикоидов пациентам с РС с обострениями увеличивает экспрессию и продукцию ИЛ-10 МНПК [11]. В целом повышение уровня ИЛ-10 связано с положительным ответом на терапию ПИТРС [8].

Способность уролитина А повышать продукцию ИЛ-10 МНПК пациентов с РС свидетельствует о перспективности этого полифенола как потенциального средства для терапии РС. Также имеются данные, что уролитин А облегчает симптомы экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита — животной модели РС [5]. Снижение продукции ИЛ-6 макрофагами под влиянием уролитина А, показанное в настоящей работе, также может иметь важное значение как потенциальный терапевтический эффект, заключаю-

щийся в модуляции поляризации макрофагов для перевода их более противовоспалительное и репаративное состояние при РС [12]. Как известно, в патогенезе РС важную роль играют клетки микроглии, являющиеся резидентными макрофагами ЦНС. С результатами нашей работы согласуются данные исследований на клетках микроглии BV2, которые выявили, что уролитин А подавляет провоспалительные цитокины (ФНО-α и ИЛ-6) посредством ингибирования фосфорилирования и ацетилирования *p*65 NFκB, что вносит вклад в его нейропротекторный эффект [13].

Заключение

Нами показан меньший уровень продукции ИЛ-10 МНПК пациентов с РС по сравнению с МНПК здоровых доноров. ИЛ-6, напротив, продуцируется в большей степени МНПК пациентов с РС. Наши данные свидетельствуют о способности уролитина А повышать уровень продукции ИЛ-10 МНПК пациентов с РС и здоровых доноров. Среди ограничений данной работы стоит отметить малый объем выборки. В целом, результаты настоящей работы в комплексе с данными других исследований свидетельствуют о перспективности изучения уролитина А в качестве средства дополнительной терапии при РС. Принимая во внимание благоприятный профиль безопасности уролитина А, а также его сравнительно высокую биодоступность среди других полифенолов, можно рекомендовать уролитин А для клинических исследований в качестве средства дополнительной терапии РС. Также необходимы дальнейшие исследования иммунотропных эффектов уролитина А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ireland SJ, Monson NL, Davis LS. Seeking balance: Potentiation and inhibition of multiple sclerosis autoimmune responses by IL-6 and IL-10. *Cytokine*. 2015;73(2):236-244. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.009
2. Bobowska A, Granica S, Filipek A, et al. Comparative studies of urolithins and their phase II metabolites on macrophage and neutrophil functions. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):1957-1972. https://doi.org/10.1007/s00394-020-02386-y
3. Ronning SB, Voldvik V, Bergum SK, et al. Ellagic acid and urolithin A modulate the immune response in LPS-stimulated U937 monocytic cells and THP-1 differentiated macrophages. *Food Funct*. 2020;11(9):7946-7959. https://doi.org/10.1039/c9fo03008e
4. Singh A, D'Amico D, Andreux PA, et al. Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults. *Cell Rep Med*. 2022;3(5):100633. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100633
5. Shen PX, Li X, Deng SY, et al. Urolithin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor. *EBioMedicine*. 2021;64: 103227. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103227
6. Grunwald C, Kretowska-Grunwald A, Adamska-Patruno E, et al. The Role of Selected Interleukins in the Development and Progression of Multiple Sclerosis-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):34-39. https://doi.org/10.3390/ijms25052589
7. Goldstein I, Paakinaho V, Baek S, et al. Synergistic gene expression during the acute phase response is characterized by transcription factor assisted loading. *Nat Commun*. 2017;8(1):1849. https://doi.org/10.1038/s41467-017-02055-5
8. Bugbee E, Wang AA, Gommerman JL. Under the influence: environmental factors as modulators of neuroinflammation through the IL-10/IL-10R axis. *Front Immunol*. 2023;14: 1188750. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188750
9. Ip WKE, Hoshi N, Shouval D, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-519. https://doi.org/10.1126/science.aal3535
10. Glasnovic A, Stojic M, Dezmalj L, et al. RANKL/RANK/OPG Axis Is Deregulated in the Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients at Clinical Onset. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(1):23-33. https://doi.org/10.1159/000488988
11. Gayo A, Mozo L, Suarez A, et al. Glucocorticoids increase IL-10 expression in multiple sclerosis patients with acute relapse. *J Neuroimmunol*. 1998;85(2):122-30. https://doi.org/10.1016/s0165-5728(97)00262-2
12. Nally FK, De Santi C, McCoy CE. Nanomodulation of Macrophages in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019;8(6):45-49. https://doi.org/10.3390/cells8060543
13. Velagapudi R, Lepiarz I, El-Bakoush A, et al. Induction of Autophagy and Activation of SIRT-1 Deacetylation Mechanisms Mediate Neuroprotection by the Pomegranate Metabolite Urolithin A in BV2 Microglia and Differentiated 3D Human Neural Progenitor Cells. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(10):e1801237. https://doi.org/10.1002/mnfr.201801237

Поступила 07.06.2025
Received 07.06.2025
Принята к печати 13.06.2025
Accepted 13.06.2025