

Статья поступила в редакцию 27.06.2018 г.

Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Кан С.Л., Додонов М.В., Филимонов С.Н.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия,  
Кемеровский государственный университет,  
г. Кемерово, Россия

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВТОРИЧНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В статье представлен обзор патофизиологических механизмов формирования вторичной иммунологической недостаточности при тяжелой черепно-мозговой травме: стресс-индуцированное изменение функционирования нейрогуморальной оси, увеличение уровней катехоламинов, цитокинов, активация апоптоза лимфоидных клеток.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма; системная воспалительная реакция; иммуносупрессия; цитокины; апоптоз.

**Borshchikova T.I., Epifantseva N.N., Kan S.L., Dodonov M.V., Filimonov S.N.**

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine,  
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia  
Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

### MECHANISMS FOR THE FORMATION OF THE SECONDARY IMMUNOLOGICAL FAILURE IN SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY

The article presents the review of pathophysiological mechanisms for the formation of the secondary immunological failure in severe craniocerebral injury: a stress-induced change in the functioning the neurohumoral axis, increase in the levels of catecholamines, cytokines, and activation of apoptosis of lymphoid cells.

**Key words:** severe craniocerebral injury; systemic inflammatory reaction; immunosuppression; cytokines; apoptosis.

Развитие иммуносупрессии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) обуславливает формирование гнойно-воспалительных осложнений, способствующих вторичному повреждению головного мозга, ухудшению неврологического восстановления и повышению летальности [44]. Большинство аналитических статей, описывающих механизмы иммунологической недостаточности при ТЧМТ, рассматривают отдельные аспекты ее формирования. По современным представлениям, иммунологическую недостаточность при ТЧМТ нельзя рассматривать изолированно от системной воспалительной реакции, неизбежно развивающейся в ответ на любое травматическое воздействие [31]. Нейроэндокринная взаимосвязь между центральной нервной системой и иммунной системой осуществляется с помощью многочисленных гормональных факторов и медиаторов, которые одновременно принимают активное участие в развитии системной воспалительной реакции.

Нейровоспалительный ответ при ТЧМТ включает стереотипные реакции врожденной иммунной системы, направленные на ограничение распространения повреждения ткани и восстановление гомеостатического баланса организма [31]. Ранее мозг рассматри-

вали как иммунопривилегированный орган, но в последние годы подтверждена теория контроля воспаления в центральной нервной системе иммунокомпетентными клетками периферической крови, мигрирующими в ткань мозга через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Иммунокомпетентные клетки, проникая в ткань мозга, принимают активное участие в нейровоспалении. Пусковым моментом местной воспалительной реакции является поступление внутриклеточных компонентов поврежденных клеток (DAMPs – damage-associated molecular patterns) в паренхиму мозга. Эти молекулы «опасности» способствуют активации клеток микроглии и астроцитов, которые начинают активно синтезировать провоспалительные цитокины и запускают продукцию целого каскада медиаторов, вызывая развитие воспалительной реакции на местном и системном уровнях [16, 24].

Цитокины обладают аутокринным (влияние на саму клетку), паракринным (на рядом расположенные клетки) и эндокринным (дистантные или системные влияния) свойствами. Но в первую очередь они являются медиаторами межклеточного взаимодействия и способствуют привлечению периферических иммунных клеток в ткань мозга. В зависимости от степени участия в активации иммунокомпетентных клеток, цитокины принято подразделять на провоспалительные (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL12, IL18, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ), противовоспалительные (IL4, IL10, TGF- $\beta$ ) и регуляторные (IL2, IL4, IL5, IL7, IFN $\gamma$ ). Наиболее изучены эффекты провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8) [14, 21]. Так, синтез интерлейкина-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) повышается в ткани мозга в те-

#### Корреспонденцию адресовать:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна,  
654041, г. Новокузнецк, ул. Сеченова, д. 26,  
ГАУЗ КО Новокузнецкий перинатальный центр.  
Тел.: 8 (3843) 324-951; +7-905-961-97-37.  
E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

чение первых трех часов после травматического воздействия, в связи с чем его относят к «ключевому» цитокину цереброваскулярной воспалительной реакции. Пик синтеза интерлейкина-6 (IL6) выявлен через 2-8 часов, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) – через 3-8 часов после повреждения ткани мозга [6, 21, 30, 45]. Известно, что IL6 участвует в нейрогенезе, но он также необходим зрелым нейронам и глиальным клеткам в физиологических условиях их функционирования. В привлечении иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения важную роль отводят интерлейкину-8 (IL8), способствующему повышению проницаемости ГЭБ [22]. При увеличении его синтеза накопление макрофагов и иммунокомпетентных клеток в поврежденной ткани мозга происходит быстрыми темпами [4, 30].

В экспериментальном исследовании Czigner A. и соавторов было показано проникновение лимфоцитов в ткань мозга через 30 минут, с максимальным повышением проницаемости ГЭБ через 45 минут – 3 часа после травматического воздействия [7]. Контролирует поступление иммунных клеток и траекторию миграции лимфоцитов к очагу повреждения целая система сигнализирующих молекул – хемокинов, небольших катионных белков (5-20 кДа), синтезирующихся в ответ на повреждение ткани головного мозга. Хемокины активно экспрессируются всеми клетками центральной нервной системы, в том числе и нейронами головного мозга (CX3CL1, CXCL14/BRAK, CCL2059, CCL21, CXCL12/SDF-1 и CCL2/MCP-1) [5]. Таким образом, с помощью цитокинов и хемокинов в мозге формируется сложная коммуникационная сеть между нейронами и клетками микроокружения, способствующая привлечению иммунокомпетентных клеток, основная задача которых состоит в развитии местного воспаления, целью которого является регенерация поврежденной ткани мозга. Одновременно включаются механизмы ограничения избыточности воспалительной реакции, в которых важная роль принадлежит противовоспалительным цитокинам, в том числе интерлейкину-10 (IL10) [6].

В результате повреждения ГЭБ первичные и вторичные медиаторы воспаления неизбежно поступают в кровотоки [6, 17, 28], способствуя развитию системной воспалительной реакции [29, 33]. Доказательства преимущественного синтеза провоспалительных цитокинов в очаге повреждения при травматическом повреждении головного мозга приведены в ряде исследований, выявивших больший уровень цитокинов в спинномозговой жидкости в сравнении с их концен-

трацией в сыворотке крови [17]. В экспериментальной работе Зяблицев С.В. и соавторы показали динамичное увеличение провоспалительных цитокинов в кровотоке, начиная с первых часов после травмы [50]. В то же время установлено формирование дополнительного экстракельного пула цитокинов за счет их синтеза иммунокомпетентными клетками. В исследовании De Simoni M.G. были выявлены перекрестные связи: интратекальное введение IL1 $\beta$  способствовало повышению IL6 в системном кровотоке [8]. В последующем были опубликованы научные исследования, подтверждающие экстракельный синтез про- и противовоспалительных цитокинов при ТЧМТ [17, 28, 45]. Попадая в систему циркуляции, цитокины одновременно запускают системную воспалительную реакцию и активацию неспецифического иммунного ответа: повышение белков острой фазы воспаления, увеличение уровня лейкоцитов и т.д. [25, 45]. В настоящее время накопилось большое количество убедительных фактов, указывающих на неизбежность развития персистирующей воспалительной реакции при ТЧМТ.

Адекватный и регулируемый воспалительный ответ необходим организму для защиты от инфекций в условиях нарушения целостности тканей и гематоэнцефалического барьера. В системном кровотоке при ТЧМТ выявлен гетерогенный набор белков DAMPs: митохондриальные белки (mtDAMPs), ДНК ткани головного мозга, нуклеарный протеин HMGB1 (high mobility group box-1), белок S100 [23, 24]. Поступление молекул DAMPs в кровотоки является ключевым связующим звеном между повреждением, системным воспалительным ответом и синдромом полиорганной недостаточности [49].

Множественные провоспалительные сигналы DAMPs путем связывания толл-подобных рецепторов клеток TLR4 и TLR2 (Toll-like receptor) обеспечивают активацию врожденного иммунного ответа. Эволюционно рецепторы клеток TLR4 возникли для связывания липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий, а TLR2 – для соединения с молекулярными структурами грамположительных бактерий, включая пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, а также зимозана клеточной стенки дрожжей. Но одновременно эти рецепторы принимают участие в связывании DAMPs и запускают сложный транскрипционный процесс ранних провоспалительных генов цитокинов. Кроме того, молекулы DAMPs выступают мощными активаторами нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, вызывают дегра-

#### Сведения об авторах:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

ЕПИФАНЦЕВА Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: n.epifanceva@gm-clinic

КАН Сергей Львович, доктор мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kansergey1980@mail.ru

ДОДОНОВ Максим Владимирович, канд. биол. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

нуляцию нейтрофилов и выброс активных форм кислорода, что объясняет наличие оксидативного стресса при ТЧМТ.

Особенностью иммуносупрессии при ТЧМТ является снижение преимущественно Т-лимфоцитов, маркеров активации лимфоидных клеток и синтеза IgG [3]. Развитие иммунологической недостаточности при травматическом повреждении головного мозга в первую очередь связано с изменением центральной регуляции иммунокомпетентных органов. Так, в течение первых суток после травмы была выявлена зависимость величины внутричерепного давления

с уровнем провоспалительных цитокинов и снижением числа лимфоидных клеток в кровотоке [3, 14, 18, 40]. При этом характерными особенностями иммуносупрессии при ТЧМТ являются снижение преимущественно Т-субпопуляций лимфоцитов, переключение иммунного ответа в направлении Th1>Th2. Объяснение этого феномена основывается на концепции баланса Th1/Th2 клеток, предложенной Mosmann T.R. и соавторами в 1986 году. В соответствии с этой теорией, тип иммунного ответа определяется активацией клонов Th1- и Th2-лимфоцитов (рис. 1), различающихся по синтезу регуляторных цитокинов,

Рисунок 1

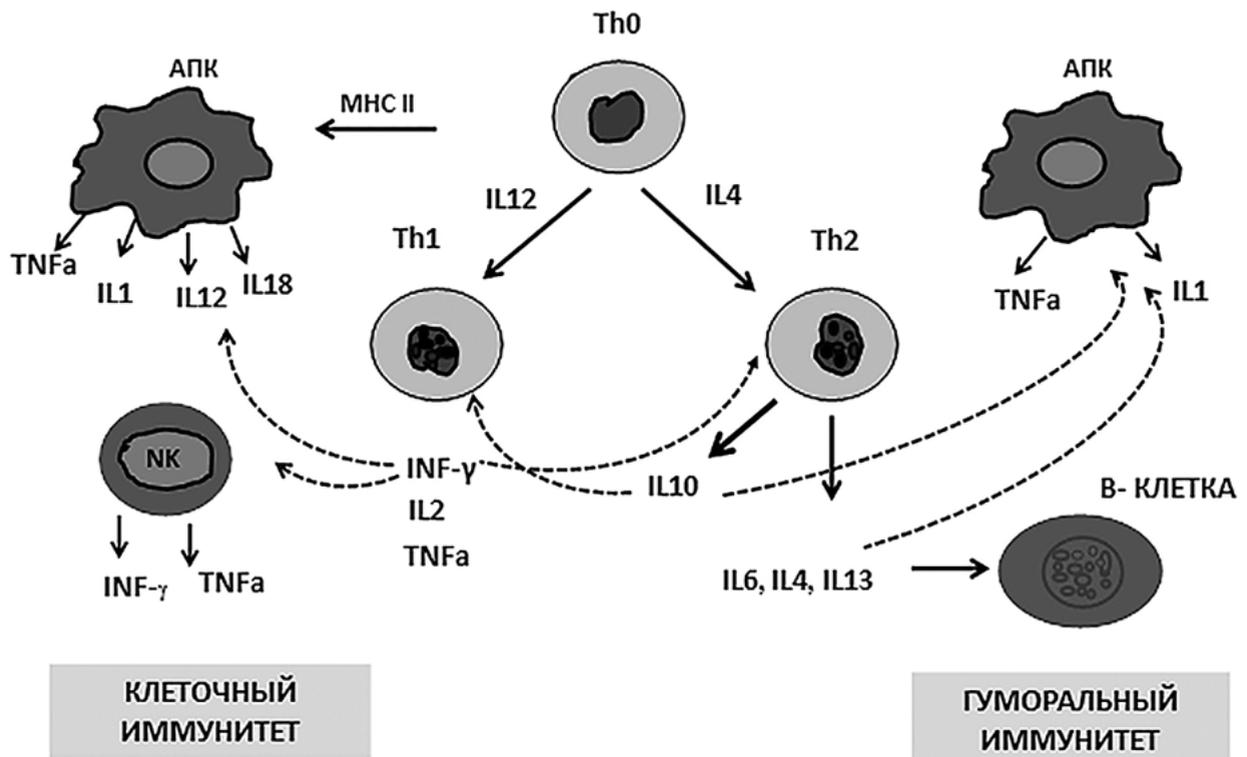
**Роль цитокинов в дифференцировке лимфоцитов при развитии Th1 и Th2 иммунного ответа**

Примечания: сплошная линия - индикатор стимулирующего влияния; прерывистая линия - индикатор ингибирующего влияния; АПК - антигенпрезентирующая клетка; Th0 - не дифференцированная Th1-клетка; HLA-II - главный комплекс гистосовместимости.

Figure 1

**The role of cytokines in the differentiation of lymphocytes in the development of Th1 and Th2 immune response**

Notes: a continuous line is the indicator of stimulating effect; a discontinuous line is the indicator of inhibitory effect; APC means antigen-presenting cell; Th0 is non-differentiated Th1-cell; HLA-II is the main histocompatibility complex.



**Information about authors:**

BORSHCHIKOVA Tamara Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru  
 EPIFANTSEVA Natalya Nikolaevna, candidate of medical sciences, assistant, chair for clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: n.epifanceva@gm-clinic  
 KAN Sergey Lyudovikovich, doctor of medical sciences, head of the chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kansergey1980@mail.ru  
 DODONOV Maxim Vladimirovich, candidate of biological sciences, docent, chair of pathological anatomy, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.  
 FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

обеспечивающих направление иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [31]. Активация Th1-лимфоцитов, секретирующих IL2 и IFN $\gamma$ , способствует развитию клеточного иммунного ответа, тогда как синтез Th2-цитокинов стимулирует гуморальное звено иммунитета. При этом Th1- и Th2-цитокины обладают взаимоингибирующим влиянием [31]. Интерлейкин-12 является чрезвычайно сильным индуктором синтеза IFN $\gamma$  и ингибирует синтез IL4, важного для дифференцировки и созревания Th2-клеток. В нормально функционирующем организме имеется баланс во взаимодействии между Th1- и Th2-цитокинами, но при ТЧМТ он смещается в направлении Th1>Th2 [41]. Изменение синтеза регуляторных цитокинов приводит к неблагоприятным последствиям функционирования иммунной системы в целом. При ТЧМТ в первые сутки у умерших пациентов отмечалось увеличение уровня IL12 в сыворотке крови [1], в то время как у выживших пациентов, напротив, отмечалось снижение IL12 наряду с IFN $\gamma$  [38]. Таоуфик У. и соавторы выявили при ТЧМТ преимущественный синтез IL12 в клетках микроглии [46].

Снижение регуляторных цитокинов при ТЧМТ ограничивает способность Th-лимфоцитов к дифференцировке, а снижение уровня IL2 включает программы апоптоза зрелых Т-клеток [12]. В исследовании Шолкиной М.Н. на второй неделе посттравматического периода не удавалось обнаружить в сыворотке крови IFN $\gamma$  и IL10 [40]. В исследовании Масловой Н.Н. и соавторов выявлено снижение синтеза IL4 [28]. В ранее опубликованной нами статье было показано, что недостаточность Т- и В-клеточного звеньев иммунитета опосредована повышением провоспалительных и недостаточностью Th1- и Th2-регуляторных цитокинов [3]. Поскольку в защите организма от инфекций ведущая роль принадлежит Th1-хелперам и моноцитам/макрофагам, то переключение пролиферации лимфоцитов в направлении Th1>Th2 не является оптимальным при ТЧМТ, так как ведет к понижению функциональной активности фагоцитарных клеток. Поскольку последние играют ведущую роль в элиминации условно-патогенных бактерий, изменение условий их функционирования является причиной развития гнойно-воспалительных осложнений при критических состояниях.

Данные литературы свидетельствуют о нейрогуморальной регуляции иммунного ответа по нескольким каналам: 1) нейроэндокринный канал, который осуществляется за счет кортикостероидов и адренокортикотропного гормона; 2) нейротрансмиттеры (ацетилхолин, катехоламины, нейропептиды); 3) катехоламины надпочечников. Повышение внутричерепного давления и церебральная ишемия приводят к увеличению уровня глюкокортикоидов и катехоламинов в сыворотке крови за счет активации симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Boddie D.E. и соавторы установили зависимость степени повреждения симпаго-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем с выраженностью иммуносупрессии [2]. Этот феномен объясняет анатомические особенности ве-

гетативной иннервации лимфоидных органов (тимус, селезенка, костный мозг, лимфатические узлы, Пейеровы бляшки) симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами [9]. В течение первых суток после травмы было выявлено клеточное опустошение тимуса и селезенки, сопровождающееся дистрофическими и метаболическими (угнетение синтеза ДНК и белка) изменениями в стромальных клетках. При этом количество «полюценных» лимфоцитов оставалось сниженным в течение продолжительного периода вследствие нарушения созревания их бластных форм. Изучение костномозгового лимфопоэза показало, что в первые сутки после травмы увеличивалось количество лимфобластов, но при осложненном течении травматической болезни активация лимфопоэза резко замедлялась, число «активных» Т-лимфоцитов существенно снижалось, и эта тенденция сохранялась длительное время [9].

Включение механизмов активации апоптоза зрелых лимфоидных клеток объясняет значимое снижение числа лимфоидных клеток при ТЧМТ [48]. В условиях прорыва ГЭБ и поступления «забарьерных» белков в кровотоки активация апоптотических процессов лимфоцитов направлена на ограничение иммунного ответа на мозговые антигены и неспецифической системной воспалительной реакции, несущих деструктивный потенциал для организма в целом. Попадание нейроспецифических аутоантигенов из поврежденной ткани головного мозга в кровь (молекул белка миелина и нейронов) и увеличение их концентрации к 5-6 суткам после травмы способствуют длительному поддержанию вторичного иммунодефицита и формированию «иммунологического паралича» [44]. Было показано, что титр противомозговых антител при ТЧМТ был повышенным в течение 2-3 недель посттравматического периода [44]. Таким образом, при ТЧМТ иммунная система функционирует в сложных условиях, когда наряду с преодолением механизмов толерантности ей необходимо инициировать раннюю фазу активации лимфоцитов с целью обеспечения выживаемости [44].

Немаловажную роль в регуляции числа лимфоидных клеток при ТЧМТ отводят гормональному влиянию. Высокие уровни кортизола и глюкокортикоидных гормонов также приводят к развитию иммуносупрессии. Накопленные в прошлые десятилетия знания указывают на важную роль катехоламинов в модуляции созревания и активации лимфоидных клеток. Катехоламины оказывают прямое влияние не только на дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов, но также на синтез цитокинов и выраженность миграции иммунокомпетентных клеток. Были выявлены различия в степени иммуносупрессирующего потенциала для Т- и В-лимфоцитов, связанные с неравномерностью симпатической иннервации лимфатических органов: зоны созревания Т-клеток хорошо иннервированы, а фолликулярные области развития В-лимфоцитов иннервированы в меньшей степени [9]. Открытие воспринимающих рецепторов на мембране лимфоцитов объяснило суть механизма регулирования их функциональной активности катехоламинами.

Норадреналин и адреналин проявляют свои эффекты на лимфоидные клетки через адренергические рецепторы  $\alpha$  и  $\beta$  ( $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР). Установлено, что  $\beta$ -АР имеют три подтипа ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ), тогда как  $\alpha$ -АР — два подтипа ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ). Цитотоксический эффект катехоламинов на лимфоциты обусловлен их взаимодействием с  $\beta$ -АР [13], оказывая влияние на динамику созревания лимфоидных клеток, вплоть до включения процессов апоптоза через NF- $\kappa$ B-зависимые механизмы. Плотность расположения  $\beta$ -АР на лимфоцитах располагается в следующем порядке: НК-клетки > моноциты/макрофаги > Т-супрессоры ~ В-клетки > Th-клетки [25]. В экспериментальном исследовании Sanders V.M. и соавт. показана экспрессия  $\beta 2$ -АР на Th1-клетках, но не на Th2-лимфоцитах [36]. Вышеперечисленные феномены объясняют модуляцию лимфоцитов в направлении Th1→Th2 в ответ на повышение уровня катехоламинов при ТЧМТ. Кроме того, блокирование катехоламинами экспрессии IL12 является еще одним фактором направления дифференцировки Th1→Th2 иммунного ответа [32]. По мнению Elenkov I.J. и соавт., ведущим механизмом блокирования синтеза IL12 и IL10 при ТЧМТ является стресс-индуцированный выброс глюкокортикоидов и катехоламинов [10]. От уровня катехоламинов зависит также скорость миграции лимфоидных клеток в очаг повреждения, запуск программы апоптоза лимфоцитов [43], экспрессия генов раннего реагирования на стресс, сопровождающаяся синтезом белков острой фазы воспаления и цитокинов [47].

Характерными особенностями иммуносупрессии при ТЧМТ являются: большее снижение экспрессии молекул дифференцировки на CD4+ -клетках (Т-хелперы) в сравнении с CD8+ -лимфоцитами (Т-супрессоры) [44, 45], изменение экспрессии главного комплекса гистосовместимости I и II типа на мембранах клеток, большая чувствительность к процессам апоптоза Т-хелперов [40]. Наряду с количественным изменением Т-клеток, были выявлены и их функциональные дефекты [35]. Quattrocchi и соавт. продемонстрировали снижение цитотоксической активности лимфокин-активированных киллеров (ЛАК-клеток) при ТЧМТ [35].

Самыми «чувствительными» клетками иммунной системы к экстремальным воздействиям признаны НК-клетки, что объясняется наибольшим числом  $\beta 2$ -АР на их поверхности. Поскольку на ранних стадиях воспаления НК-лимфоциты обладают способностью лизировать измененные клетки при отсутствии молекул гистосовместимости HLA-I (Human leukocyte antigens-I) и независимо от наличия антител и комплемента, то их снижение обуславливает повышенную восприимчивость пациентов к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи [42]. При ТЧМТ выявлено абсолютное и относительное снижение количества НК-лимфоцитов в кровотоке [19, 42]. Kong X.D. и соавт. показали проникновение НК-клеток через ГЭБ, где они ограничивают способность микроглии представить антигены Т-лимфоцитам [19]. Кроме того, активность НК-клеток регулируется синтезом IL12 и IFN $\gamma$ , которые крайне важны для их жизнеспособности.

Последние годы характеризуются накоплением новых данных о механизмах развития иммуносупрессии при ТЧМТ. На рисунке 2 представлена схема, объединяющая известные механизмы иммунологической недостаточности, наряду с новыми открытиями в этой области. В патогенезе иммуносупрессии при ТЧМТ отводится немаловажная роль супрессорным клеткам миелоидного происхождения (MDSC — myeloid-derived suppressor cells) [15]. Повышение уровня хемокинов и цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$ , IL6 и TGF- $\beta$ ) способствует ускорению экспансии MDSC в костном мозге и приводит к их накоплению на периферии. Эта гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток обладает супрессорной активностью в отношении Т-лимфоцитов, дендритных и натуральных киллерных клеток. Выброс глюкокортикоидов и катехоламинов стимулирует пролиферацию и накопление миелоидных супрессорных клеток в кровотоке, которые способны снижать функциональную способность Т-лимфоцитов путем уменьшения аргинина и синтеза активных форм кислорода при ТЧМТ [15].

Изучение НК-лимфоцитов показало их гетерогенность и функциональную неоднородность. Функциональная активность НК-клеток зависит от экспрессии CD16+ -рецептора на их поверхности. В соответствии с его уровнем популяцию НК-лимфоцитов подразделяют на клетки с высоким, средним и низким уровнем экспрессии CD16+ рецептора (CD16<sup>BRIGHT</sup>, CD16<sup>DIM</sup>, CD16<sup>REG</sup> соответственно). Клетки CD16<sup>BRIGHT</sup> и CD16<sup>DIM</sup> путем генерации активных форм кислорода подавляют пролиферацию Т-клеток и за счет прямой цитотоксичности, вызывают апоптоз Т-лимфоцитов, что приводит к развитию лимфопении [15]. Феномен выброса гранулоцитов в ответ на стресс обеспечивает появление в системе циркуляции незрелых форм лимфоцитов, что приводит к образованию пула нейтрофилов, содержащего цитотоксические CD16<sup>BRIGHT</sup>- и иммунорегуляторные CD16<sup>DIM</sup>-клетки, обладающие супрессирующим потенциалом [15]. Таким образом, циркулирующие нейтрофилы характеризуются низкой антимикробной активностью, что приводит к повышенной восприимчивости к госпитальной инфекции и риску неблагоприятного исхода. В свою очередь наличие гнойно-воспалительных осложнений на фоне иммуносупрессии способствует усугублению посттравматического иммунодефицита [14].

В исследовании Черных В.А. и соавт. описан феномен мобилизации костномозговых предшественников CD34+CD45+ в кровотоки при ТЧМТ. Была выявлена взаимосвязь появления этих клеток в кровотоке с функционированием клеточного звена иммунитета и уровнем провоспалительных медиаторов [4]. Пациенты с ранней мобилизацией CD34+CD45+ клеток характеризовались меньшим содержанием в сыворотке крови провоспалительных медиаторов, большим абсолютным содержанием лимфоцитов (CD3+, CD4+, НК-клеток), более высоким уровнем пролиферативной активности Т-лимфоцитов и меньшей частотой гнойно-воспалительных осложнений [4].

Дополнительными факторами, вносящими свой вклад в пролонгирование посттравматического им-

Рисунок 2

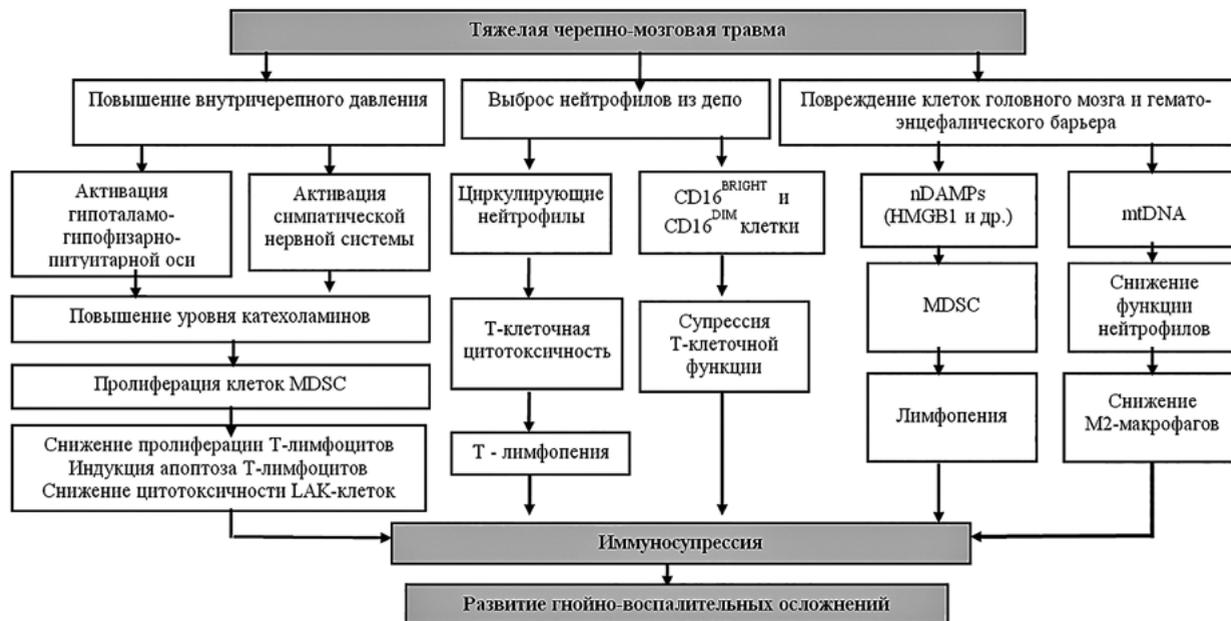
**Механизмы развития иммуносупрессии при тяжелой черепно-мозговой травме**

Примечания: CD16<sup>BRIGHT</sup> - иммунорегуляторные CD16-лимфоциты; CD16<sup>DIM</sup> - цитотоксические CD16-лимфоциты; DAMPs - молекулы поврежденных клеток; MDSC - миелоидная супрессорная клетка; mtDNA - митохондриальная ДНК; HMGB1 - нуклеарный протеин; LAK-клетки - лимфокин-активированные киллеры; M2 - противовоспалительные макрофаги.

Figure 2

**The mechanisms of development of immunosuppression in severe craniocerebral injury**

Notes: CD16<sup>BRIGHT</sup> - immunoregulatory CD16-lymphocytes; CD16<sup>DIM</sup> - cytotoxic CD16-lymphocytes; DAMPs - means molecules of the damaged cells; MDSC - means myeloid suppressor cell; mtDNA - denotes mitochondrial DNA; HMGB1 - a nuclear protein; LAK-cells - mean lymphokine-activated killer cells; M2 - anti-inflammatory macrophages.



мунодефицита при ТЧМТ, являются: действие анестетиков, переливание крови и ее компонентов, недостаточность послеоперационного питания.

Воспалительная реакция при ТЧМТ играет двойственную роль. С одной стороны, адекватный и контролируемый воспалительный ответ необходим для удаления клеточного детрита и запуска репаративных процессов в ткани мозга, с другой – персистирующая системная воспалительная реакция приводит к прогрессированию вторичных повреждений и развитию полиорганной недостаточности. Ограничение избыточности воспалительного ответа является важным патогенетическим условием для функционального восстановления организма. Поэтому в ответ на развитие системной воспалительной реакции активируются противовоспалительные механизмы, направленные на защиту клеток от влияния медиаторов воспаления, имеющих тканевой разрушительный потенциал [9, 20]. Активация парасимпатической нервной системы при ТЧМТ вносит свой вклад в поддержание иммуносупрессии [20]. В исследовании Shimonkevitz R. и соавт. показано уменьшение способности к антигенной презентации моноцитов и синтеза ими IL10 при ТЧМТ [39]. В работе Csuka E. и соавт. продемонстрировано отсутствие повышения IL10 в сыворотке крови при ТЧМТ [6]. Снижение способности моноцитов крови к антигенной презентации и уменьшение синтеза противовоспалительно-

го цитокина IL10 способствуют поддержанию воспалительного потенциала. Уровень IL10 при ТЧМТ можно рассматривать в качестве критерия выживаемости пациентов с травмой головного мозга [11, 37]. В целом быстрое развитие иммуносупрессии, высокий уровень провоспалительных и низкий уровень противовоспалительных цитокинов способствуют формированию гнойно-воспалительных осложнений и неблагоприятному исходу [26, 37, 45]. С этих позиций, увеличение активности n. vagus в результате повышения внутричерепного давления при ТЧМТ несет в себе механизм отрицательной обратной связи, обеспечивая поддержание иммуносупрессии и одновременно ограничивая развитие системного воспалительного ответа [20].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Механизмы развития иммуносупрессии при ТЧМТ многофакторны и включают стресс-индуцирующее изменение регуляции нейрогуморальной оси «центральная нервная система – иммунная система». Выброс катехоламинов способствует не только уменьшению циркулирующего пула лимфоцитов в кровотоке, но и изменению их функциональной активности. В целом снижение числа лимфоцитов при ТЧМТ обусловлено их миграцией в очаг повреждения, гибелью клеток путем апоптоза и замедлением их созревания

в лимфопрлиферативных органах. Развитие иммуносупрессии создает благоприятные условия для присоединения госпитальных инфекций и активации условно-патогенной микрофлоры в результате транслокации через поврежденную стенку кишечника.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о необходимости разработки новых терапевтических стратегий, направленных на повышение функциональной активности клеток иммунной системы при тяжелой черепно-мозговой травме, что может способ-

ствовать снижению числа гнойно-воспалительных осложнений, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи у этой категории больных.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Arand M, Melzner H, Kinzl L, Brückner UB, Gebhard F. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans. *Langenbecks Arch Surg.* 2001; 386(4): 241-248.
2. Boddie DE, Currie DG, Eremin O, Heys SD. Immune suppression and isolated severe head injury: a significant clinical problem. *British Journal of Neurosurgery.* 2003; 17(5): 405-417.
3. Borshchikova TI, Epifantseva NN, Churlyayev YuA., Klochkova-Abeljants SA, Shester IV, Osipova EA. Functional profile of cytokines and immunological dysfunction in neuroreanimation patients. *Cytokines and inflammation.* 2011; 10(2): 42-49. Russian (Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Чурляев Ю.А., Клочкова-Абельянц С.А., Шестера И.В., Осипова Е.А. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 2. С. 42-49.)
4. Chernykh VA, Pronkin NV, Shevelya EYa, Stupak VV, Rabinovich SS, Chernykh ER, Ostanin AA. Immunomodulating effect of circulating bone marrow progenitors as a possible mechanism of neuroprotection in case of craniocerebral trauma. *Medical immunology.* 2014; 16(6): 577-586. Russian (Черных В.А., Пронкина Н.В., Шевеля Е.Я., Ступак В.В., Рабинович С.С., Черных Е.Р., Останин А.А. Иммуномодулирующий эффект циркулирующих костномозговых предшественников как возможный механизм нейропротекции при черепно-мозговой травме // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 6. С. 577-586.)
5. Croitoru-Lamoury J, Guillemin GJ, Boussin FD, Moggetti B, Gigout LI, Chïret A et al. Expression of chemokines and their receptors in human and simian astrocytes: evidence for a central role of TNF alpha and IFN gamma in CXCR4 and CCR5 modulation. *Glia.* 2003; 41(4): 354-370.
6. Csuka E, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Joller H, Trentz O, Kossmann T. IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF alpha, TGF-beta1 and blood-brain barrier function. *J. Neuroimmunol.* 1999; 101: 211-221.
7. Czigler A, Mihaly A, Farkas O, Buki A, Krisztin-Peva B, Dobo E et al. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2007; 149(3): 281-289.
8. De Simoni MG, De Luigi A, Gemma L, Sironi M, Manfridi A, Ghezzi P. Modulation of systemic interleukin-6 induction by central interleukin-1. *Am J Physiol.* 1993; 265(4 Pt 2): R739-R742.
9. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000; 52(4): 595-638.
10. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1024: 138-146.
11. Ferreira LC, Regner A, Miotto KD, Moura Sd, Ikuta N, Vargas AE, et al. Increased levels of interleukin-6, -8 and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2014; 28(10): 1311-1316.
12. Fleischer A, Duhamel M, Lopez-Fernandez LA, Munoz M, Rebollo MP, Alvarez-Franco F et al. Cascade of transcriptional induction and repression during IL-2 deprivation-induced apoptosis. *Immunol Lett.* 2007; 112(1): 9-29.
13. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Chen AJ, Sarma JV, Zetoune FS et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature.* 2007; 449(7163): 721-725.
14. Griffin G.D. The injured brain: TBI, mTBI, the immune system, and infection: connecting the dots. *Mil Med.* 2011; 176(4): 364-368.
15. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic brain injury and peripheral immune suppression: primer and prospectus. *Front Neurol.* 2015; 6: 235.
16. Heil M, Land WG. Danger signals – damaged-self recognition across the tree of life. *Front Plant Sci.* 2014; 5: 578.
17. Helmy A, Carpenter KL, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJ. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(2): 658-670.
18. Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP Jr, Samsel L, Ward NH 3rd, Clifton GL, Dash PK. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2010; 7: 19.
19. Kong XD, Bai S, Chen X, Wei HJ, Jin WN, Li MS et al. Alterations of natural killer cells in traumatic brain injury. *Neurosci Bull.* 2014; 30(6): 903-912.
20. Kox M, Pompe JC, Pickkers P, Hoedemaekers CW, van Vugt AB, van der Hoeven JG. Increased vagal tone accounts for the observed immune paralysis in patients with traumatic brain injury. *Neurology.* 2008; 70(6): 480-485.
21. Kumar RG., Diamond ML, Boles JA, Berger RP, Tisherman SA, Kochanek PM et al. Acute CSF interleukin-6 trajectories after TBI: associations with neuroinflammation, polytrauma, and outcome. *Brain Behav Immun.* 2015; 45: 253-262.
22. Kushi H, Saito T, Makino K, Hayashi N. IL-8 is a key mediator of neuroinflammation in severe traumatic brain injuries. *Acta Neurochir.* 2003; 86: 347-350.
23. Liao Y, Liu P, Guo F, Zhang ZY, Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68963.
24. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci.* 2015; 5(2): 583-598.

25. Lu J, Goh SJ, Tng PY, Deng YY, Ling EA, Moochhala S. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury. *Front Biosci.* 2009; 14: 3795-3813.
26. Maisel AS, Harris T, Rearden CA, Michel MC. Beta-adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1990; 82(6): 2003-2010.
27. Maskin B, Gammella D, Solari L, Videta W, Barboza MF, Geliz L, Rondina C. Early release of the antiinflammatory cytokine IL10 in traumatic brain injury. *Medicina (B Aires).* 2001; 6(5 Pt 1): 573-576.
28. Maslova NN, Semakova EV, Meshkova RYa. State of cytokine status of patients in different periods of traumatic brain disease. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2001; (3): 26-30. Russian (Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Мешкова Р.Я. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001. № 3. С. 26-30.)
29. Møllergaard P, Aneman O, Sjøgren F, Saberg C, Hillman J. Differences in cerebral extracellular response of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and interleukin-10 after subarachnoid hemorrhage or severe head trauma in humans. *Neurosurgery.* 2011; 68(1): P. 12-19.
30. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Injury.* 2007; 38(12): 1392-1400.
31. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986; 136(7): 2348-2357.
32. Nizamutdinov D, Shapiro LA. Overview of traumatic brain injury: An immunological context. *Brain Sci.* 2017; 7(1): 11.
33. Panina-Bordignon P, Mazzeo D, Lucia PD, D'Ambrosio D, Lang R, Fabbri L, et al. Beta2-agonists prevent Th1 development by selective inhibition of interleukin 12. *J Clin Invest.* 1997; 100(6): 1513-1519.
34. Perez-Barcena J, Ibanez J, Brell M, Crespi C, Frontera G, Llopart-Pou JA et al. Lack of correlation among intracerebral cytokines, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation in patients with traumatic brain injury and diffuse lesions. *Crit Care Med.* 2011; 39(3): 533-540.
35. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, Amin A, Isse BW, Wagner FC Jr. Impairment of helper T-cell function and lymphokine-activated killer cytotoxicity following severe head injury. *J Neurosurg.* 1991; 75(5): 766-773.
36. Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, Kasprovicz DJ, Fuchs BA, Street NE. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol.* 1997; 158(9): 4200-4210.
37. Schneider Soares FM, Menezes de Souza N, Liborio Schwarzbald M, Paim Diaz A, Costa Nunes J, Hohl A et al. Interleukin-10 is an independent biomarker of severe traumatic brain injury prognosis. *Neuroimmunomodulation.* 2012; 19(6): 377-385.
38. Schwulst SJ, Trahanas DM, Saber R, Perlman H. Traumatic brain injury-induced alterations in peripheral immunity. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75(5): 780-788.
39. Shimonkevitz R, Bar-Or D, Harris L, Dole K, McLaughlin L, Yukl R. Transient monocyte release of interleukin-10 in response to traumatic brain injury. *Shock.* 1999; 12: 10-16.
40. Sholkina MN. The state of cellular immunity in patients with severe craniocerebral trauma: cand. med. sci. abstracts diss. M., 2005. 32 p. Russian (Шолкина М.Н. Состояние клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 32 с.)
41. Smrcka M, Mrljan A, Klabusay M. Immune system status in the patients after severe brain injury. *Bratisl Lek Listy.* 2005; 106(3): 144-146.
42. Sotosek Tokmadzic V, Laskarin G, Mahmutefendic H, Lucin P, Mrakovcic-Sutic I, Zupan Z et al. Expression of cytolytic protein-perforin in peripheral blood lymphocytes in severe traumatic brain injured patients. *Injury.* 2012; 43(5): 624-631.
43. Spaggiari GM, Contini P, Carosio R, Arvigo M, Ghio M, Oddone D et al. Soluble HLA class I molecules induced natural killer cell apoptosis through the engagement of CD8 evidence for a negative regulation exerted by members of the inhibitory receptor super family. *Blood.* 2002; 99(3): 376-381.
44. Starchenko AA. Clinical neuroimmunology of surgical diseases of the brain. St. Petersburg, 2001. 327 p. Russian (Старченко А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга. СПб., 2001. 327 с.)
45. Sumnaya DB. Study of dynamics of pro- and anti-inflammatory humoral factors in cerebrospinal fluid and peripheral blood in an acute period of craniocerebral trauma (experimental and clinical study): Dr. med. sci. diss. Chelyabinsk, 2003. 320 p. Russian (Сумная Д.Б. Изучение динамики про- и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости и периферической крови в остром периоде черепно-мозговой травмы (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2003. 320 с.)
46. Taoufik Y, de Goer de Herve MG, Giron-Michel J, Durali D, Cazes E, Tardieu M et al. Human microglial cells express a functional IL-12 receptor and produce IL-12 following IL-12 stimulation. *Eur J Immunol.* 2001; 31(11): 3228-3239.
47. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(8): 1223-1228.
48. Wang HC, Yang TM, Lin YJ, Chen WF, Ho JT, Lin YT et al. Serial serum leukocyte apoptosis levels as predictors of outcome in acute traumatic brain injury. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 720870. Published online 2014 Apr 17. doi:10.1155/2014/720870.
49. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464(7285): 104-107.
50. Ziablitsev SV, Korovka SYa, Pischulina SV. Systemic manifestations of nonspecific inflammatory reaction in traumatic brain disease. *Trauma.* 2012; 13(4): 85-88. Russian (Зяблицев С.В., Коровка С.Я., Пищулина С.В. Системные проявления неспецифической воспалительной реакции при травматической болезни головного мозга //Травма. 2012. Т. 13, № 4. С. 85-91.)

