

Статья поступила в редакцию 23.11.2018 г.

Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Кан С.Л., Филимонов С.Н.
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

РОЛЬ КАТЕХОЛАМИНОВ В РАЗВИТИИ ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Предмет исследования. Обследовано 45 пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой. Выделены две группы: первая группа – 20 выживших пациентов, вторая группа – 25 умерших пациентов.

Цель исследования – определить роль катехоламинов в развитии иммуносупрессии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Методы исследования. На 1-е, 3-и, 5-е сутки после получения травмы у пострадавших исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов по наличию на их поверхности клеточных антигенов методом непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами на цитофлуориметре «Citomix FC500». Определяли: CD3+ (маркер зрелых лимфоцитов); CD4+ (маркер Т-хелперов); CD8+ (маркер цитотоксических лимфоцитов); CD16+ (маркер естественных киллеров); CD20+ (маркер зрелых В-лимфоцитов). Вычисляли иммунорегуляторный индекс, как соотношение CD4+ /CD8+ лимфоцитов. Проводили определение уровней адреналина и норадреналина в моче на 1-е и 3-и сутки посттравматического периода набором CatCombi ELISA.

Основные результаты. В остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы выявлено наличие иммуносупрессии, проявляющейся выраженной Т-лимфопенией за счет снижения CD3+, CD4+, CD8+ CD16+-лимфоцитов. Установлено влияние адреналина и норадреналина на развитие посттравматической Т-лимфопении.

Область применения. Анестезиология-реанимация, нейрохирургия.

Выводы. Стресс-индуцированное повышение уровней адреналина и норадреналина при тяжелой черепно-мозговой травме обуславливает развитие недостаточности клеточного звена иммунитета, проявляющейся снижением субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD16+-лимфоцитов.

Ключевые слова: тяжёлая черепно-мозговая травма; иммуносупрессия; катехоламины.

Borshchikova T.I., Epifantseva N.N., Kan S.L., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors,

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

THE ROLE OF CATECHOLAMINES IN THE DEVELOPMENT OF IMMUNOSUPPRESSION IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Objective. In the study included 45 patients with isolated severe traumatic brain injury in the acute period of this disease. Two groups were identified: the first group – 20 surviving patients, the second group – 25 deceased patients. The study to shown the role of catecholamines in the development of immunosuppression in the acute period of the severe traumatic brain injury.

Methods. On the 1st, 3rd, 5th day after severe traumatic brain injury we determined the subpopulations of lymphocytes by the presence of surface cellular antigens. We used the method of indirect immunofluorescence with monoclonal antibodies on cytofluorimeter «Citomix FC500» for determining CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+-lymphocytes. We determined the levels of epinephrine and norepinephrine in urine by the kit «CatCombi» (ELISA) on the 1st and 3rd day of the post-traumatic period.

Conclusions. The raise of the levels epinephrine and norepinephrine in severe traumatic brain injury adduce to the failure of the cellular immunity with decrease the subpopulations of lymphocytes: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ lymphocytes.

Key words: severe traumatic brain injury; immunosuppression; catecholamines.

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) представляет собой мощное стрессовое воздействие на организм, проявляющееся активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadrenalовой систем организма [1, 2]. Выброс катехоламинов и глюкокортикостероидов из надпочечников и клеток симпатической нервной системы сопровождается изменением созревания, дифференцировки и пролиферации лимфоидных клеток, синтеза цитокинов, миграции иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения [3, 4]. При травматическом стрессе выявлено снижение реакции лимфоцитов на антигены и

цитотоксичности естественных киллерных клеток [4]. С повышением уровней катехоламинов связывают также снижение активности макрофагов и угнетение фагоцитоза, что способствует присоединению гнойно-воспалительных осложнений в посттравматическом периоде [4]. Об активации симпатико-адреналовой системы при ТЧМТ свидетельствует увеличение уровней адреналина и норадреналина в плазме крови и моче.

Цель исследования – определить влияние адреналина и норадреналина на развитие клеточного иммунодефицита в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи было обследовано 45 пострадавших с изолированной ТЧМТ в возрасте от 17 лет до 65 лет (39,10 ± 11,30 лет), муж-

Корреспонденцию адресовать:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна,

654066, г. Новокузнецк, ул. Сеченова, д. 26,

ГАУЗ КО Новокузнецкий перинатальный центр.

Тел.: 8 (3843) 32-49-51.

E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

чин было 41 (91,1 %), женщин — 4 (8,8 %). Тяжесть травмы оценивали в соответствии с «Классификацией черепно-мозговой травмы», для оценки состояния сознания использовали шкалу ком Глазго (ШКГ). Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа (I_B) — 20 выживших пострадавших, 2-я группа (I_Y) — 25 умерших пациентов. Степень нарушения сознания в первые сутки после травмы в группах I_B и I_Y по ШКГ была $8,01 \pm 0,2$ и $6,2 \pm 0,2$ баллов, соответственно. В исследование не были включены пострадавшие с сочетанной травмой, наличием сахарного диабета, болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний. Структура интракраниальных повреждений при ТЧМТ: субдуральные гематомы были у 24 (53,3 %), внутримозговые кровоизлияния — у 8 (17,7 %), эпидуральные гематомы — у 2 (4,4 %), эпи- и субдуральные гематомы — у 2 (4,4 %), тяжелый изолированный ушиб головного мозга — у 9 (20 %) пострадавших.

В динамике исследовали показатели клеточного иммунитета на 1-е, 3-и, 5-е сутки после травмы. Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали по наличию на них поверхностных клеточных антигенов методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами на цитофлюориметре «Cytomix FC500»: CD3+ (маркер зрелых лимфоцитов); CD4+ (маркер Т-хелперов / индукторов); CD8+ (маркер цитотоксических лимфоцитов); CD16+ (маркер естественных киллеров); CD20+ (маркер зрелых В-лимфоцитов). Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ), как соотношение CD4+/CD8+-лимфоцитов. Определение уровней адреналина и норадреналина в моче проводили на 1-е и 3-и сутки посттравматического периода набором (CatCombi ELISA) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием «сэндвич» принципа.

Контрольную группу представляли 23 практически здоровых человека, мужчин — 20 (86,9 %), женщин — 3 (13,1 %). Средний возраст в контрольной группе составил $40,3 \pm 12,4$ лет.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы «Statistica-7». Для изучаемых показателей рассчитывали средние арифметические значения, стандартную ошибку среднего значения ($\bar{X} \pm m$), критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ Спирмана. Результат считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Феномен катехоламин-индуцированного лейкоцитоза известен с начала столетия [4]. Увеличение уровня гранулоцитов связывали со стимуляцией α -адренорецепторов и поступлением мигрирующего пула лейкоцитов из селезенки в кровотоки [4]. В нашем исследовании с 1-х суток в группах выживших и умерших пациентов с ТЧМТ увеличивалось количество лейкоцитов и уменьшалось относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови (табл. 1). На 5-е сутки в обеих группах отмечено достоверное снижение абсолютного числа лейкоцитов относительно значений показателя в 1-е сутки исследования ($p < 0,05$).

В группах I_B и I_Y относительное число лимфоцитов достоверно увеличивалось на 3-и и 5-е сутки ($p < 0,05$). В обеих группах пациентов в 1-е сутки отмечено достоверное уменьшение абсолютного числа всех субпопуляций лимфоцитов по сравнению со значениями показателей в контрольной группе. При этом в группе I_B уровень лимфоцитов был достоверно выше в сравнении с показателем в группе I_Y ($p < 0,05$).

В группе I_B на 5-е сутки отмечено достоверное увеличение абсолютного числа CD3+, CD4+-лимфоцитов в сравнении со значением показателей в 1-е сутки исследования ($p < 0,05$). В группе I_Y абсолютное число CD4+ и CD8+-лимфоцитов на 5-е сутки было достоверно ниже в сравнении с их уровнями в группе I_B ($p < 0,05$).

Сведения об авторах:

БОРШЧИКОВА 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

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

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

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

Таблица 1
Иммунологические показатели у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в зависимости от исхода заболевания

Table 1
Immunological indicators in patients with in severe traumatic brain injury in depending on the outcome of the disease

Показатели	Контрольная группа (n = 20)	Динамика показателей иммунного статуса в группах умерших и выживших пациентов с ТЧМТ, $\bar{X} \pm m$					
		1 сутки		3 сутки		5 сутки	
		I _B (n = 20)	I _Y (n = 25)	I _B (n = 20)	I _Y (n = 25)	I _B (n = 20)	I _Y (n = 16)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,46 ± 0,52	13,83 ± 1,54**	13,72 ± 1,78**	10,39 ± 1,19**	11,68 ± 1,04**	9,34 ± 0,96***	9,55 ± 1,20***
Лимфоциты, %	34,08 ± 0,82	9,71 ± 1,20**	8,00 ± 1,11**	14,91 ± 1,834**	14,85 ± 1,90***	17,69 ± 1,51***	17,00 ± 2,79***
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,22 ± 0,09	1,36 ± 0,19**	0,89 ± 0,14**	1,28 ± 0,17**	1,29 ± 0,16**	1,69 ± 0,19**	1,30 ± 0,24**
CD3, %	64,39 ± 1,76	48,38 ± 2,79**	49,96 ± 2,61**	55,95 ± 3,16**	58,11 ± 2,60*	59,92 ± 1,50*	59,50 ± 1,52*
CD3, 10 ⁹ /л	1,39 ± 0,11	0,55 ± 0,06**	0,48 ± 0,08**	0,75 ± 0,09**	0,76 ± 0,11**	1,01 ± 0,10**	0,81 ± 0,18**
CD4, %	31,74 ± 1,57	26,52 ± 1,08**	25,13 ± 1,74**	26,38 ± 1,98*	33,89 ± 2,11*	31,53 ± 1,69*	30,83 ± 2,00*
CD4, 10 ⁹ /л	0,70 ± 0,07	0,28 ± 0,03**	0,24 ± 0,04**	0,35 ± 0,05**	0,41 ± 0,05***	0,57 ± 0,07*	0,39 ± 0,06***
CD8, %	23,76 ± 1,86	18,50 ± 1,63*	18,03 ± 1,58**	15,80 ± 1,44**	17,46 ± 1,18**	18,00 ± 1,46**	15,33 ± 1,13**
CD8, 10 ⁹ /л	0,50 ± 0,05	0,21 ± 0,03**	0,16 ± 0,03**	0,22 ± 0,03**	0,21 ± 0,02**	0,32 ± 0,04**	0,18 ± 0,03**
ИРИ, отн.	1,62 ± 0,10	1,45 ± 0,13	2,05 ± 0,19**	1,75 ± 0,18	2,21 ± 0,26*	1,72 ± 0,15	2,26 ± 0,22**
CD16, %	18,22 ± 1,37	18,57 ± 3,55	16,77 ± 2,01*	10,83 ± 1,54***	10,69 ± 1,10***	10,09 ± 2,20***	11,45 ± 1,53***
CD16, 10 ⁹ /л	0,38 ± 0,03	0,18 ± 0,02**	0,14 ± 0,02**	0,17 ± 0,04**	0,15 ± 0,02**	0,17 ± 0,03**	0,13 ± 0,02**
CD20, %	8,55 ± 0,95	9,60 ± 1,13	7,85 ± 0,81	7,19 ± 1,05	9,35 ± 1,36	8,38 ± 1,11	6,33 ± 0,72
CD20, 10 ⁹ /л	0,17 ± 0,02	0,10 ± 0,01**	0,09 ± 0,02**	0,09 ± 0,02**	0,11 ± 0,02**	0,14 ± 0,02	0,09 ± 0,02**

Примечание: * - статистическая достоверность различий показателей в сравнении с группой контроля по критерию Стьюдента (* p < 0,05; ** p < 0,02; *** p < 0,01; **** p < 0,001); * - статистическая достоверность различий между группами выживших (I_B) и умерших (I_Y) пациентов, p < 0,05; * - статистическая достоверность различий показателя по сравнению с 1-ми сутками исследования, p < 0,05.

Note: * - statistical significance of differences in performance compared with the control group by student's criterion (* p < 0.05; ** p < 0.02;

*** p < 0.01; **** p < 0.001); * - statistical significance of differences between the groups of surviving (I_B) and deceased (I_Y) patients, p < 0.05;

* - statistical significance of differences in the index compared with the first day of the study, p < 0.05.

Иммунорегуляторный индекс был повышен на 1-е и на 5-е сутки в группе I_Y. Причина увеличения иммунорегуляторного индекса заключалась в большем снижении числа CD8+ клеток в сравнении с CD4+ лимфоцитами (p < 0,05). Эта характерная особенность для ТЧМТ описана рядом авторов и объяснялась большей чувствительностью Т-хелперов к процессам апоптоза [5-7].

При ТЧМТ достоверно низкие значения абсолютного и относительного числа CD16+ лимфоцитов выявлены на протяжении всего периода наблюдения в анализируемых группах. При этом, различий абсолютного и относительного количества CD16+ клеток в группах I_B и I_Y не было выявлено во все сроки исследования.

В 1-е сутки после травмы уровень абсолютного количества CD20+ лимфоцитов был достоверно снижен в группах I_B и I_Y. В последующем, на 5-е сутки у выживших пациентов число CD20+ лимфоцитов не отличались от их уровня в контрольной группе, а в группе умерших пострадавших число этих клеток оставались достоверно ниже контрольных значений (p < 0,05). Различий абсолютного числа CD20+ лимфоцитов в группах сравнения I_B и I_Y не было выявлено (p < 0,05).

Теоретическим обоснованием феномена модуляции лимфоцитов в направлении Th1 → Th2 является повышение уровня катехоламинов [8]. Выбросом катехоламинов в результате травматического стресса объясняли выраженный дефицит циркулирующего

пула зрелых Т-лимфоцитов при сохранении относительного количества В-лимфоцитов [4]. По данным Elenkov I.J. и соавт. (2000), в условиях «симпатического стресса» катехоламины обеспечивают развитие Т-клеточного иммунодефицита путем влияния на β-адренорецепторы (β-АР) Th1-лимфоидных клеток [4]. Выявленная особенность строения клеточных мембран Th1-лимфоцитов, а именно наличие большого числа β-АР на их поверхности в сравнении с В-лимфоцитами, объясняла быстрое снижение Т-клеток при стрессовом уровне катехоламинов [8]. Кроме того, блокирование катехоламинами экспрессии IL12 является еще одним объяснением значимого снижения числа Т-лимфоцитов в сравнении с В-лимфоцитами после получения травмы [7]. По нашему мнению, стресс-индуцированный выброс глюкокортикоидов и катехоламинов при ТЧМТ имеет важную роль в генезе иммуносупрессии после травматического воздействия на головной мозг.

Следующим этапом нашего исследования было определение уровней адреналина и норадреналина, выявление их корреляционных взаимосвязей с показателями клеточного иммунитета. По данным Rizoli S.V. и соавт. (2017), максимальная концентрация катехоламинов при ТЧМТ наблюдалась в первые сутки после травмы, а выраженность их повышения являлась прогностическим фактором длительности коматозного состояния у травмированных пациентов [9]. В нашем исследовании в первые сутки после травмы было выявлено повышение уровней катехоламинов:

норадреналина (НА) в 9,2 раз ($p < 0,01$), адреналина (АДР) в 8,7 раз ($p < 0,001$) по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 2). На 3-и сутки отмечено динамичное снижение обоих катехоламинов. Между значениями АДР и НА выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь, АДР-НА: ($r = 0,848$ при $p < 0,001$). Известно, что в норме надпочечники синтезируют главным образом адреналин и в меньшей степени норадреналин (приблизительное отношение АДР / НА = 4 : 1), в отличие от постганглионарных симпатических ганглиев [4]. Изменение этого соотношения в 1-е сутки после ТЧМТ указывает на выброс НА не только из надпочечников, но и из клеток симпатической и центральной нервной системы. Динамика катехоламинов в группах I_в и I_у показана на рисунке 1. В 1-е сутки после травмы у

выживших пациентов уровень АДР был достоверно ниже в сравнении с его значениями в группе умерших пострадавших – $66,60 \pm 9,81$ мкг/сутки и $116,50 \pm 12,66$ мкг/сутки соответственно ($p < 0,05$). На третьи сутки уровень АДР не имел различий в группах сравнения ($26,00 \pm 5,67$ мкг/сутки и $26,74 \pm 5,02$ мкг/сутки соответственно), но он оставался выше значений показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

Повышение уровня НА отмечено в 1-е сутки посттравматического периода, его значения были в группе I_в – $229,24 \pm 29,95$ мкг/сутки, в группе I_у – $454,40 \pm 65,11$ мкг/сутки, достоверно превышая значения показателя в контрольной группе ($p < 0,001$). Различий величины НА в группах I_в и I_у не выявлено. На третьи сутки уровень НА в группах сравнения не

Таблица 2
Динамика адреналина и норадреналина при тяжелой черепно-мозговой травме
Table 2
Dynamics of the epinephrine and the norepinephrine in severe traumatic brain injury

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Динамика показателей при ТЧМТ	
		1 сутки (n = 17)	3 сутки (n = 15)
Норадреналин, мкг/сутки	46,22 ± 8,04	424,50 ± 124,81*	51,25 ± 14,81
Адреналин, мкг/сутки	11,49 ± 2,02	100,73 ± 21,55**	22,18 ± 5,30

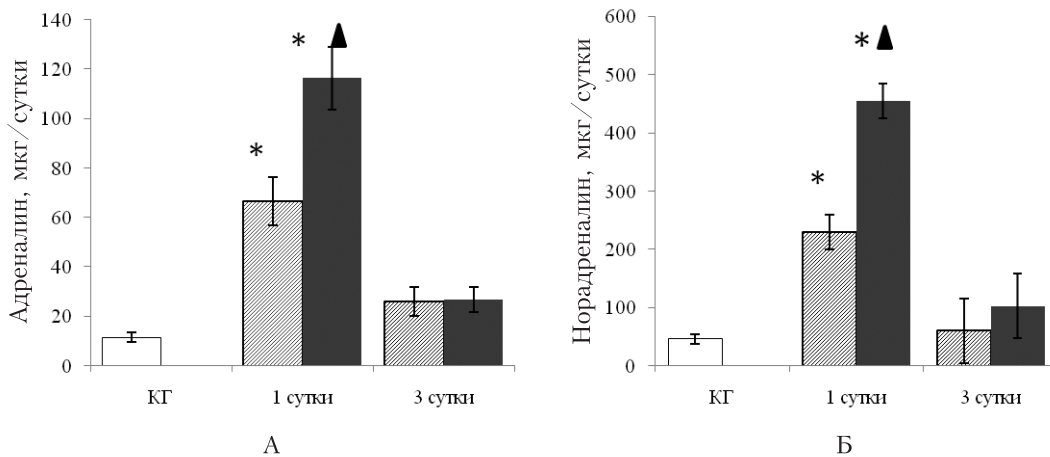
Примечание: статистическая достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$.

Note: the statistical significance of differences in performance compared with the control group:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$.

Рисунок 1
Динамика адреналина и норадреналина при тяжелой черепно-мозговой травме
Figure 1
The dynamics of the epinephrine and the norepinephrine in severe traumatic brain injury (STBI)



Примечание (Note):

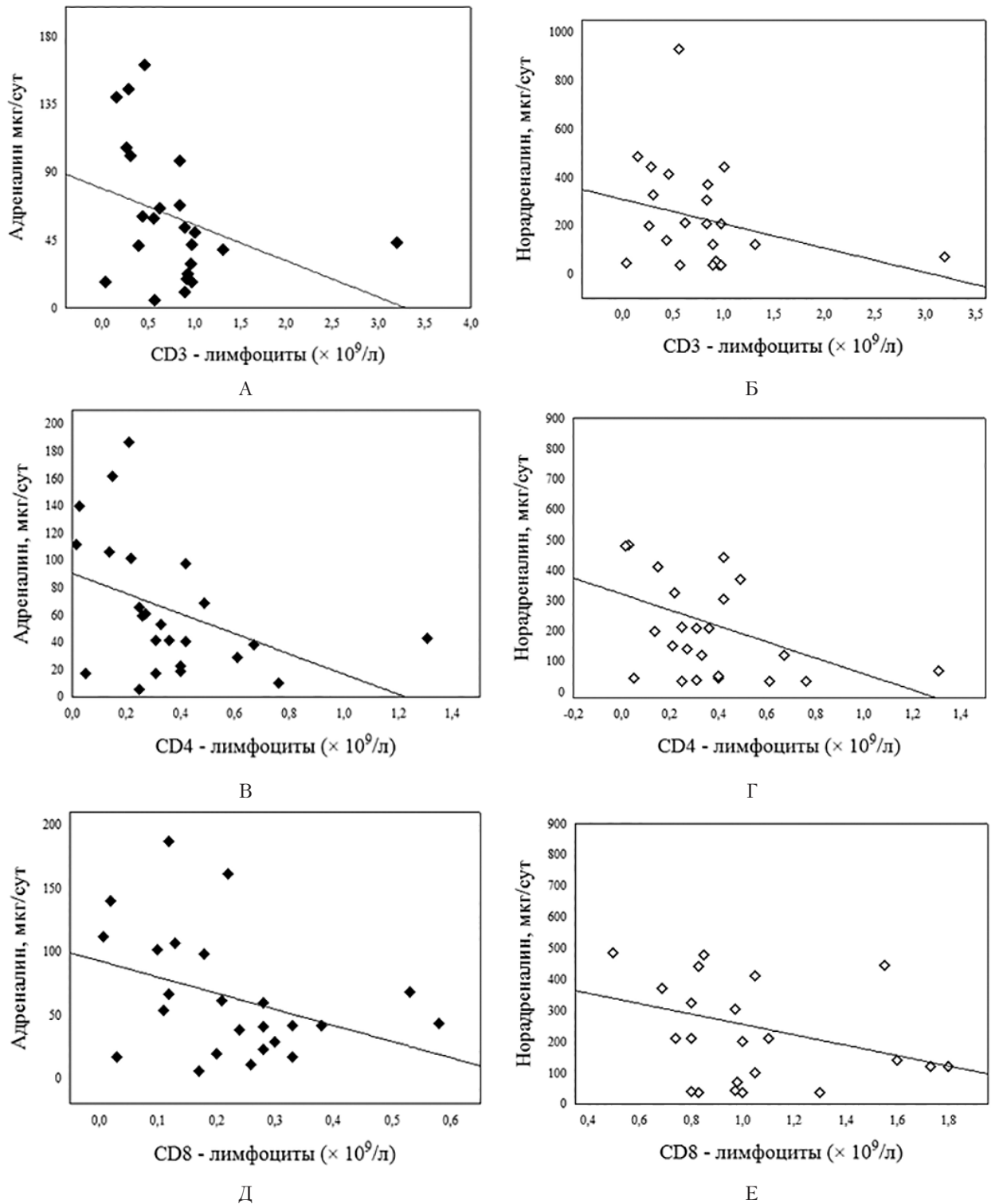
▨ - группа выживших пострадавших с ТЧМТ (survivors group with STBI);

■ - группа умерших пациентов с ТЧМТ (a group of deceased patients with STBI);

▲ - статистическая достоверность различий между группами выживших и умерших пострадавших, $p < 0,05$ (statistical significance of differences between surviving and deceased affected groups, $p < 0,05$); * статистическая достоверность различий показателей между 1 и 3 сутками

исследования, $p < 0,05$ (statistical significance of differences in performance between days 1 and 3 of the study, $p < 0,05$); А) динамика адреналина на 1-3 сутки после ТЧМТ (dynamics of adrenaline 1-3 days after STBI); Б) динамика норадреналина на 1-3 сутки после ТЧМТ (the dynamics of norepinephrine for 1-3 days after STBI).

Рисунок 2
Влияние катехоламинов на уровень Т-лимфоцитов при тяжелой черепно-мозговой травме
Figure 2
The effect of the catecholamines on the level of the T-lymphocytes in severe traumatic brain injury



Примечание (Note): А) влияние адреналина на уровни CD3+ -лимфоцитов (effect of adrenaline on levels of CD3 + lymphocytes); Б) влияние норадреналина на уровни CD3+ -лимфоцитов (effect of norepinephrine on CD3 + lymphocyte levels); В) влияние адреналина на уровни CD4+ -лимфоцитов (effect of adrenaline on CD4 + lymphocyte levels); Г) влияние норадреналина на уровни CD4+ -лимфоцитов (effect of norepinephrine on CD4 + lymphocyte levels); Д) влияние адреналина на уровни CD8+ -лимфоцитов (effect of adrenaline on CD8 + lymphocyte levels); Е) влияние норадреналина на уровни CD8+ -лимфоцитов (effect of norepinephrine on CD8 + lymphocyte levels).

отличался от значений в контрольной группе, и был достоверно ниже уровня показателя в 1-е сутки исследования ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил отрицательную зависимость (рис. 2) между АДР и абсолютным числом лимфоцитов ($r = -0,655$ при $p < 0,021$); АДР и относительным числом лимфоцитов ($r = -0,688$ при $p < 0,014$). Наиболее выраженные корреляционные взаимосвязи были найдены между АДР и субпопуляциями лимфоидных клеток: CD3+-АДР: ($r = -0,687$ при $p < 0,014$); CD4+-АДР: ($r = -0,709$ при $p < 0,007$); CD8+-АДР: ($r = -0,633$ при $p < 0,020$). При этом, НА имел значимую отрицательную взаимосвязь только с относительным числом CD16+-клеток ($r = -0,615$ при $p < 0,044$).

Таким образом, можно утверждать, что одним из значимых механизмов развития иммуносупрессии при ТЧМТ является травматический стресс, в основе которого лежит повышение уровней адреналина и норадреналина. В первые сутки посттравматического периода повышение катехоламинов оказывало значимое влияние на снижение субпопуляций Т-лимфо-

цитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) и в меньшей степени – на уровень В-лимфоцитов. Развитие иммунологической недостаточности в первые сутки после ТЧМТ является патогенетической основой формирования персистирующего воспаления.

Полученные данные представляют интерес с точки зрения нейрогуморальных механизмов развития иммуносупрессии при ТЧМТ. Поскольку симпатическо-иммунные взаимодействия проявляются не только развитием Т-клеточного иммунодефицита, но и изменением структуры межклеточной кооперации с участием множества медиаторов, то требуются дальнейшие исследования механизмов иммуносупрессии на клеточном уровне при тяжелой черепно-мозговой травме.

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. Dunser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med.* 2009; 24(5): 293-316.
2. Aleksandrova EV, Tonoyan AS, Sychev AA, Kryukova KK. The Activity of Sympathoadrenal System in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: the Importance of Neuroanatomical Factors. *The RFFI Bulletin.* 2016; 2(90): 41-49. Russian (Александрова Е.В., Тоноян А.С., Сычев А.А., Крюкова К.К. Активность симпатoadреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: значение нейроанатомических факторов // Вестник РФФИ. 2016. № 2(90). С. 41-49.)
3. Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med.* 2005; 257(2): 156-166.
4. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun.* 1996; 10(2): 77-91.
5. 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.)
6. Kurbakov KM, Kosinets AN, Scrablo EI. Immunity state in neurosurgical patients with inflammatory complications. *Bulletin of VGMU.* 2008; 7: 3. Russian (Курбаков К.М., Косинец А.Н., Скребло Е.И. Состояние иммунитета у нейрохирургических больных с гнойно-воспалительными осложнениями // Вестник ВГМУ. 2008. № 7. С. 3.)
7. Tyukavkina SY. The role of apoptosis in the formation of immunopathological processes that contribute to the development of infectious diseases. *Immunology.* 2013; 34(1): 52-57. Russian (Тюкавкина С.Ю. Роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, способствующих развитию инфекционных заболеваний // Иммунология. 2013. Т. 34, № 1. С. 52-57.)
8. 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.
9. Rizoli SB, Jaja BN, Di Battista AP, Rhind SG, Neto AC, da Costa L et al. Catecholamines as outcome markers in isolated traumatic brain injury: the COMA-TBI study. *Crit Care.* 2017; 21(1): 37.

