

УДК 612.017.1:616.831-001.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ В ПЕРВЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

© 2017 г. ^{1,3}Л. С. Щёголева, ^{1,2}Е. В. Поповская, ¹Е. Ю. Шашкова,
¹О. Е. Сидоровская, ¹С. Н. Балашова

¹Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики Российской академии наук,

²Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич,

³Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, г. Архангельск

Удельный вес черепно-мозговых травм (ЧМТ) составляет 25–40 % от всех видов травм в мире. Смертность при ЧМТ – 30 человек на 100 тысяч населения, причем свыше трети пострадавших умирают в лечебных учреждениях в первые трое суток после поступления. Исследование состояния иммунной системы и её роли в формировании клинических проявлений, возможных осложнений у пострадавших с ЧМТ до настоящего времени остаётся малоизученной проблемой. Немногочисленные литературные данные отражают результаты хирургических вмешательств на головном мозге или боевых (взрывных) травм на третьи – пятые сутки. Реакции адаптивного иммунитета и эксцезивные (компенсаторные) иммунные реакции в первые сутки после травмы представляют собой класс защитно-приспособительных явлений, которые развиваются только в экстремальных условиях, являются ответом на повреждение, могут быть реакциями каскадного типа, могут компенсировать неврологический ущерб. Комплексное иммунологическое исследование пострадавших в первые сутки после травмы позволит определить параметры, которые помогут прогнозировать характер возможных осложнений, снизить удельный вес инвалидизации. Повышенные значения иммунологических показателей отмечаются у 25,0–66,7 % лиц со средней степенью тяжести травмы (CD10⁺, CD16⁺, IL-2, CD8⁺, IgE, IL-6) и у 16,7–100 % пострадавших с тяжёлой степенью ЧМТ (CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺, CD95⁺, CD25⁺, IL-6, -10, IgE, IgM, HLA-DR⁺), при этом в адаптивный иммунный ответ вовлекается более широкий спектр показателей. В первые сутки после получения травмы повышение значений цитокиновой и цитотоксической активности свидетельствует о выраженном напряжении в системе иммунитета, что способствует сокращению резервных возможностей иммунного гомеостаза у пострадавших и развитию вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов в виде осложнений.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, адаптивный иммунитет, эксцезивные иммунные реакции, цитокиновая активность, резервные возможности иммунного гомеостаза, клеточноопосредованная цитотоксичность

IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN THE FIRST DAYS AFTER THE CRANIOCEREBRAL TRAUMA

^{1,3}L. S. Shchegoleva, ^{1,2}E. V. Popovskaya, ¹E. Yu. Shashkova, ¹O. E. Sidorovskaya,
¹S. N. Balashova

¹Federal Research Center of Complex Studying of the Arctic of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk

²First Municipal Clinical Hospital named after E. E. Volosevich, Arkhangelsk

³Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

The proportion of the craniocerebral injuries (CI) is 25-40 % of all kinds of injuries in the world. The mortality rate due to ChMT is 30 persons per 100 thousand of the population, and over a third of victims die in medical institutions in the first three days after entering. The research of immune system condition and its role in formation of clinical implications, possible complications in victims with ChMT remains a poorly studied problem. Few literary data reflect results of surgical interventions in a brain or fighting (explosive) injuries for 3-5 days. Reactions of adaptive immunity and compensatory immune reactions in the first days after a trauma represent a class of the protective and adaptive phenomena which develop only in extreme conditions, show response to damage and can be reactions of cascade type and can compensate a neurologic injury. The complex immunologic research of victims in the first days after a trauma will allow to determine parameters which will help to prognosticate character of possible complications, to lower disability percent. The increased values of immunologic indicators are marked in 25,0-66,7 % of persons with moderate trauma severity (CD10⁺, CD16⁺, IL-2, CD8⁺, IgE, IL-6) and in 16,7-100 % of victims with serious degree of ChMT (CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺, CD95⁺, CD25⁺, IL-6, -10, IgE, IgM, HLA-DR⁺), at the same time a wider range of indicators involve in the adaptive immune response. In the first days after getting injured rising of values of cytokine and cytotoxic activity testifies to the expressed tension in the immune system that promotes reduction of spare capacities of immune homeostasis in victims and development of secondary ecologically dependent immune imbalances in the form of complications.

Keywords: a craniocerebral trauma, adaptive immunity, compensatory immune reactions, cytokine activity, spare capacities of immune homeostasis, the cellular mediated cytotoxicity

Библиографическая ссылка:

Щёголева Л. С., Поповская Е. В., Шашкова Е. Ю., Сидоровская О. Е., Балашова С. Н. Иммунологическая реактивность в первые сутки после черепно-мозговой травмы // Экология человека. 2017. № 5. С. 47–53.

Shchegoleva L. S., Popovskaya E. V., Shashkova E. Yu., Sidorovskaya O. E., Balashova S. N. Immunologic Reactivity in the First Days after the Craniocerebral Trauma. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 6, pp. 47-53.

Наиболее значимым фактором, обуславливающим актуальность проблемы, является растущая частота черепно-мозговых травм (ЧМТ) среди населения, они составляет 25–40 % от всех видов травм в мире. Смертность при ЧМТ составляет 30 человек на 100 тысяч населения [10], причем свыше трети пострадавших умирают в лечебных учреждениях в первые трое суток после поступления. Важно социальное значение ЧМТ: наиболее часто подвергаются травме люди трудоспособного возраста (20–50 лет), а общее количество инвалидов достигает 57,8–85,5 % от всех пострадавших [11, 16]. Учитывая цензорную функцию иммунной системы, важно отметить, что реакции адаптивного иммунитета и эксквизитные (компенсаторные) иммунные реакции представляют собой класс защитно-приспособительных явлений, которые развиваются только в экстремальных условиях, представляют собой ответную реакцию на повреждение [1, 2, 4, 6], носят характер запаздывающих реакций, могут быть реакциями каскадного типа и могут компенсировать неврологический ущерб. Комплексное исследование с определением фенотипов иммунокомпетентных клеток и их соотношения в иммунном ответе, а также медиаторов воспаления (цитокинов) у пострадавших позволит определить адаптационные и компенсаторно-приспособительные иммунные реакции. Полученные данные могут быть использованы специалистами в прогнозе вероятных осложнений, что в конечном итоге повысит эффект реабилитации.

Цель исследования — выявить реакции адаптивного иммунитета в первые сутки с момента получения травмы.

Методы

Проведен анализ иммунного статуса с определением клеточного иммунитета (зрелые функционально активные клетки CD3⁺, хелперы-индукторы CD4⁺, все Т-клетки CD5⁺, Т-супрессоры CD8⁺, нормальные киллеры CD16⁺, лимфоидная популяция клеток, отражающая уровень интерлейкина 2 (CD25⁺), трансферрина (CD71⁺), апоптоза (CD95⁺), антигенов гистосовместимости 2-го класса HLA-DR⁺), лимфопролиферации (CD10⁺), определено содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) и интерлейкинов (IL)-2, -6, -10 у 110 мужчин в возрасте 20–40 лет с ЧМТ лёгкой (39 человек), средней (38 человек) и тяжелой степени (33 человека), проходящих лечение на базе Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич и проживающих на территории г. Архангельска в период 2015–2016 годов.

Для анализа использовали периферическую венозную кровь, взятую в первые сутки после получения травмы. Фенотипирование лимфоцитов проводили с использованием непрямой иммунопероксидазной реакции с применением моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр» и ООО «Сорбент», г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная

капля». Приготовленные мазки рассматривались под микроскопом Nikon Eclipse 50i при иммерсионном увеличении объектива $\times 90$ и окуляра $\times 7$ с подсчетом 100 клеток на клавишных лабораторных счетчиках.

Содержание сывороточных IgA, IgM, IgG, IgE и IL-2, IL-6, IL-10 определяли методом иммуноферментного анализа. Полученные результаты измеряли на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100.

Все полученные результаты статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро — Уилка. Данные исследования представлены в виде их средних значений и средней ошибки ($M \pm m$). Статистическую значимость различий между выборками выявляли при помощи t-критерия Стьюдента и с использованием непараметрических методов Крускала — Уоллиса и Манна — Уитни. Различия сравниваемых показателей принимались значимыми при $p < 0,05$ – $0,001$. Уровень дисбалансов иммунологических показателей рассчитывался по данным частоты регистрации повышенных и пониженных их концентраций относительно нормативных пределов физиологических колебаний (%).

Обследование проводили с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации от 1964 года, с изменениями и дополнениями на 2008 год).

Результаты

Исследование состояния иммунной системы и её роли в формировании клинических проявлений и возможных осложнений у пострадавших с ЧМТ до настоящего времени остаётся малоизученной проблемой. С одной стороны, это связано с трудоёмкостью и сложностью методик исследований, с другой — со сложностью внутренних процессов формирования иммунного ответа. Немногочисленные литературные данные чаще всего отражают результаты биохимических исследований [19–24] или отдельных параметров иммунной системы (иммуноглобулины) при хирургических вмешательствах на головном мозге или в результате боевых (взрывных) травм [16]. Так, по данным А. А. Старченко с соавт. [10, 11], гуморальный иммунитет у пострадавших со взрывными повреждениями мозга средней степени тяжести характеризуется повышенными уровнями белков ликвора, более сильной активацией острофазовых показателей на третьи — пятые сутки по сравнению с аналогичными у пострадавших с лёгкой степенью взрывной ЧМТ. Противоположные данные представлены авторами по содержанию иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): чем тяжелее травма, тем глубже и

длительнее иммунодепрессия. Отставание в активации синтеза указанных антител составляет трое – четверо суток. Указано, что у больных с благоприятным исходом отмечается активизация общей и местной иммунной системы, пропорциональная тяжести травмы. У лиц с крайне тяжёлыми повреждениями, заканчивающимися неблагоприятным исходом, авторами отмечено выраженное снижение показателей гуморального иммунитета в ЦСЖ. Способность иммунокомпетентных клеток к продукции IL-1, IL-2, IL-6 и др., а также возможность их проникновения в мозг обеспечивает активность функциональной цепи путем активирования Т-клеточных реакций, интенсивности иммуногенеза, хелперной активности, регуляции синтеза иммуноглобулинов [5, 8, 9, 13]. Кроме того, в более ранних наших исследованиях [6, 7, 12] среди мужчин 30–40 лет со средней степенью тяжести ЧМТ установлено, что у пострадавших с неблагоприятным исходом ЧМТ наблюдается развитие иммунологической недостаточности, появляющейся в результате как снижения хелперно-индукторной активности клеточного звена иммунной системы, так и подавления супрессорно-эффекторной активности Т-лимфоцитов, что также является неблагоприятным прогностическим признаком. Выявленная в ранних исследованиях [6, 7] повышенная Т-хелперная и Т-супрессорная активность у пострадавших мужчин на фоне регистрирующихся лейкоцитозов, повышенных уровней гемоглобина, лимфопении, низких концентраций эритроцитов и гематокрита может быть оценена как благоприятный прогноз с наименьшим риском развития осложнений при ЧМТ средней степени тяжести.

Представляло интерес выявить реакции адаптивно-го иммунитета в первые сутки с момента получения ЧМТ у мужчин 20–40 лет г. Архангельска. Применение комплексного и детального иммунологического исследования с определением фенотипов иммунокомпетентных клеток, цитокинов, иммуноглобулинов и их соотношения в иммунном ответе у пострадавших позволит решить актуальные задачи исследования: определить параметры, которые помогут прогнозировать характер возможных осложнений, снизить удельный вес инвалидизации.

Анализ показал, что в первые сутки после получения травмы концентрации всех Т-клеток (CD5⁺) и их зрелой функционально активной дифференцированной субпопуляции (CD3⁺) крайне низкие при норме 1–1,5 · 10⁹ кл/л и 1–2 · 10⁹ кл/л соответственно. При этом установлено, что уровень снижения содержания Т-клеточной популяции напрямую связан со степенью тяжести травмы у пострадавших (табл. 1).

Исследуя содержание Т-хелперов (CD4⁺) и Т-супрессоров (CD8⁺) в зависимости от тяжести травмы, выявили: концентрации Т-хелперов находятся в пределах физиологической нормы (0,4–0,8 · 10⁹ кл/л), при этом наименьшие их значения 0,45 · 10⁹ кл/л у лиц с тяжёлой степенью ушиба головного мозга. Супрессорная активность, напротив, превы-

Таблица 1

Средние данные показателей клеточного иммунитета у лиц с черепно-мозговой травмой в возрасте 20–40 лет в г. Архангельске (M ± m)

Показатель	ЧМТ лёгкой степени	ЧМТ средней степени	ЧМТ тяжёлой степени
CD3 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,49±0,03	0,40±0,06	0,36±0,01***
CD4 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,51±0,05	0,54±0,01	0,45±0,01
CD5 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,53±0,01	0,49±0,04	0,39±0,01
CD8 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,57±0,06	0,56±0,06	0,47±0,05***
CD10 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,51±0,02	0,48±0,03	0,39±0,04**
CD16 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,47±0,05	0,40±0,02	0,48±0,05
CD25 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,51±0,01	0,37±0,05	0,58±0,05***
CD71 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,53±0,08	0,33±0,01	0,57±0,01
CD95 ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,59±0,06	0,35±0,02	0,66±0,03***
HLA-DR ⁺ · 10 ⁹ кл/л	0,54±0,07	0,34±0,03	0,50±0,04

Примечание. *** – p < 0,001; ** – p < 0,01 при сравнении ЧМТ тяжёлой степени с ЧМТ лёгкой и средней степени.

шает общеизвестные пределы (0,2–0,4 · 10⁹ кл/л) и составляет в среднем (0,52 ± 0,05) · 10⁹ кл/л. Хелперно-супрессорный коэффициент (CD4/CD8, k = 2) у пострадавших независимо от тяжести травмы составляет единицу при норме два, что свидетельствует о выраженной цитотоксической реакции [3, 15]. Содержание нормальных киллеров (CD16⁺) фиксировали ближе к верхним значениям физиологической нормы (0,4 · 10⁹ кл/л).

Уровень лимфопролиферации (CD10⁺) у пострадавших (0,51 ± 0,02); (0,48 ± 0,03) и (0,39 ± 0,04) · 10⁹ кл/л соответственно, как видно из представленных данных, количество указанных лимфоидных клеток значимо уменьшается в зависимости от степени тяжести травмы.

Содержание лимфоидных популяций клеток-активаторов (CD25⁺ и CD71⁺) значимо увеличено среди пострадавших с тяжёлой степенью ЧМТ. Важно отметить, что именно у этих лиц выявлены самые высокие уровни содержания Т-супрессоров (CD8⁺) и Т-киллеров (CD16⁺). Кроме того, у лиц с тяжёлой степенью ЧМТ фиксировались повышенные значения клеток с рецептором к апоптозу (CD95⁺) – (0,66 ± 0,03) · 10⁹ кл/л и лимфоцитов с антигенной детерминантой к антигенам гистосовместимости II класса (HLA-DR⁺) – (0,50 ± 0,04) · 10⁹ кл/л.

Для выявления полноты иммунного ответа в первые сутки с момента получения травмы проведен анализ содержания иммуноглобулинов и цитокинов. Как видно из данных табл. 2, среднее содержание IL-6 повышено у лиц с лёгкой и тяжёлой степенью тяжести травмы. Обращает на себя внимание тот факт, что содержание IL-2 повышено у всех обследуемых групп независимо от степени тяжести ЧМТ. В то же время уровень содержания IL-10 в средних значениях во всех случаях невелик и составляет (4,44 ± 0,02) · 10⁹ кл/л.

Концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определены в пределах физиологических норм у всех

обследуемых пострадавших мужчин, исключение составил IgE: так, в наших исследованиях повышенные концентрации IgE (реагина), отвечающего за аллергический фон организма в целом, отмечены у 25,0 % лиц со средней ($104,06 \pm 0,03$ кл/л) и у 16,7 % с тяжёлой степенью тяжести ЧМТ.

Таблица 2
Средние данные показателей гуморального иммунитета и цитокинов у лиц с черепно-мозговой травмой в возрасте 20–40 лет в г. Архангельске ($M \pm m$)

Показатель	ЧМТ лёгкой степени	ЧМТ средней степени	ЧМТ тяжёлой степени
IL-6, пг/мл	$0,45 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,01$	$42,22 \pm 0,06^{**}$
IL-2, пг/мл	$110,41 \pm 0,02$	$66,77 \pm 0,01$	$740,22 \pm 0,07^{**}$
IL-10, пг/мл	$4,27 \pm 0,01$	$4,54 \pm 0,03$	$4,56 \pm 0,03$
IgM, г/л	$2,08 \pm 0,01$	$2,13 \pm 0,07$	$1,93 \pm 0,05$
IgA, г/л	$0,89 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,01$	$1,3 \pm 0,01$
IgE, МЕ/мл	$100,73 \pm 0,01$	$104,06 \pm 0,03$	$54,18 \pm 0,05$
IgG, г/л	$5,77 \pm 0,03$	$6,16 \pm 0,06$	$6,08 \pm 0,06$

Примечание. ** – $p < 0,01$ при сравнении ЧМТ тяжёлой степени с ЧМТ лёгкой и средней степени.

Предварительный анализ показал, что у мужчин 20–40 лет выявлены однотипные реакции при лёгкой и тяжёлой ЧМТ, а именно повышенные концентрации супрессоров CD8⁺, натуральных киллеров CD16⁺, IL-2 (CD25⁺), клеток с рецепторами к трансферрину CD71⁺, к апоптозу CD95⁺, IL-2, -6, -10 в сыворотке крови. Концентрации хелперов CD4⁺ находятся на нижней границе физиологической нормы. Кроме того, независимо от вида травмы в первые сутки у пострадавших регистрируется выраженный дефицит всей Т-клеточной популяции CD5⁺ и зрелых функциональных лимфоцитов CD3⁺. Однако у мужчин с ЧМТ средней степени тяжести натуральные киллеры CD16⁺, цитокины CD25⁺, клетки с рецепторами к трансферрину, апоптозу и антигенам гистосовместимости II класса регистрируются в крайне низких концентрациях на фоне повышенных значений IgE. Таким образом, отличительной особенностью иммунного ответа у мужчин 20–40 лет с ЧМТ является повышенная цитокиновая активность при ЧМТ средней и тяжёлой степени, а именно IL-2, -6, повышенный IgE.

Представляло интерес определить долевое соотношение иммунных дисбалансов и частоту их регистрации у обследуемых лиц в зависимости от тяжести травмы.

Известно, что количество клеток, пределы их содержания, в том числе отдельных фенотипов лимфоцитов, иммуноглобулинов отражают состояние иммунного фона. Однако количественная оценка концентраций иммунокомпетентных клеток информативна только в крайних случаях – дефицита или повышения относительно нормы их содержания [14]. В то же время процессы кооперации и координации клеточного взаимодействия имеют основное значение в формировании иммунного статуса и иммунных реакций, поскольку и медиаторы, и цитокины, и

рецепторы являются продуктами жизнедеятельности тех же клеток [1].

На данный момент нет сведений о фоновых изменениях параметров иммунного гомеостаза у лиц с ЧМТ с учётом кооперации и координации активности различных фенотипов клеток, служащих предикторами развития вторичных экологически зависимых иммунодефицитов и формирования их клинических проявлений, а также возможных осложнений после травм. В то время как фон и начальные этапы иммунных реакций являются определяющими для формирования эффективной иммунной защиты или ответа с развитием последующих функциональных расстройств [3]. В одних и тех же ситуациях регистрируют и повышение, и снижение содержания в крови цитотоксических клеток, хелперов и нормальных киллеров; имеются данные и о синхронных параллельных изменениях их концентраций [14, 18].

Различные комплексы факторов длительного действия, способные оказывать неблагоприятное влияние на организм человека, обуславливают фактически однотипные реакции, характерные для хронического стресса. Иммунная система отвечает при этом повышенным фоновым уровнем активизации клеточноопосредованных и антителозависимых реакций, системы комплемента альтернативным и классическим путем [1] с последующим сокращением резервных возможностей иммунной системы [17] и формированием экологически зависимого вторичного иммунодефицита. [12].

Так, в наших исследованиях частота встречаемости дефицитов уровней содержания иммунологических параметров регистрировалась значительно чаще у лиц с лёгкой степенью тяжести травмы, чем повышенное их содержание у пострадавших. Следует отметить, что основным дефектом иммунной защиты у лиц с лёгкой степенью тяжести ЧМТ в долевом соотношении является дефицит содержания тех или иных параметров: от 10,0 % (IgE) до 80,0 % (IgG) случаев в зависимости от показателя. Повышенные значения отдельных фенотипов лимфоцитов и иммуноглобулинов встречались в пределах от 5,6 % (CD3⁺, CD8⁺) до 55,0 % (IgM, IL-2) случаев, что свидетельствует об активации как клеточного, так и гуморального звена адаптивного иммунитета.

С возрастанием степени тяжести травмы у пострадавших меняется спектр иммунологических дисбалансов: так, у лиц со средней степенью тяжести (исключая характерный для всех северян дефицит клеток CD5⁺) дефицит содержания иммунологических показателей встречается уже от 37,5 % (CD4⁺) до 77,8 % (CD95⁺; CD25⁺; IgG) случаев [8, 11]. Аналогичная ситуация у лиц с тяжёлой степенью ЧМТ: дефицит содержания иммунологических показателей встречается от 50,0 % (CD4⁺) до 83,3 % (CD3⁺, CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺, IgG) случаев.

Частота встречаемости повышенных значений иммунологических показателей увеличивается ($p < 0,01$) среди лиц со средней степенью тяжести травмы от

25,0 % респондентов (CD10⁺, CD16⁺, IL-2, CD8⁺) до 66,7 % (IgE, IL-2, IL-6); среди лиц с тяжёлой степенью ЧМТ у 16,7 % пострадавших до 100,0 % (CD8⁺, CD16⁺, CD71⁺, CD95⁺, CD25⁺, IL-6, IL-10, IgE, IgM, HLA-DR⁺), при этом изменяется их разнообразие, в адаптивный иммунный ответ вовлекается более широкий спектр показателей. Выявлено, что в чрезвычайных ситуациях в ответ на повреждающее действие активируется механизм иммунологической компенсации путём увеличения рецепторно-антигенного аппарата лимфоидных популяций, замещения синтеза одних иммуноглобулинов другими: IgE и IgM замещают соответственно IgA и IgG. Выраженная иммуносупрессия, лимфопролиферация, апоптоз и цитокиновая активность встречаются от 20,0 до 80,0 % случаев в зависимости от показателя и степени тяжести травмы.

Важно подчеркнуть, что с возрастанием степени тяжести травмы значимо увеличивается цитокиновая активность со стороны IL-2, IL-6, IL-10. Основными продуцентами IL-2 являются Т-хелперы. Около 20,0 % цитотоксических Т-клеток также способны к продукции данного цитокина. По результатам нашего исследования, именно у лиц с тяжёлой степенью ЧМТ отмечается увеличение концентраций как клеток с рецепторами CD4⁺, так и цитотоксических клеток CD8⁺ ($p < 0,01$). В результате получения сигнала клетка активируется, что проявляется, в частности, в усилении ее пролиферации (увеличение концентрации CD10⁺, отвечающих за лимфолиферацию, возрастает до 60–66,7 %). Одним из белков цитокинов является IL-6, выполняющий огромное количество функций. Он активирует продукцию белков острой фазы воспаления, участвуя в иммунной защите организма, а также участвует в пролиферации и дифференцировке В- и Т-клеток. Интерлейкин-10 является важнейшим регулятором цитокинов, во многом определяющим направленность иммунной реакции: под действием IL-10 угнетается клеточный ответ (регулируется Т-хелперами 1-го типа) и усиливается гуморальный ответ (Т-хелперы 2-го типа). Важно отметить, что в первые сутки после получения травмы повышение значений цитокиновой и цитотоксической активности свидетельствует о выраженном напряжении в системе иммунитета, подобная адаптивная и приспособительная реакция в дальнейшем способствует сокращению резервных возможностей иммунного гомеостаза у пострадавших и развитию вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов.

Обсуждение результатов

Таким образом, в первые сутки после получения травмы независимо от степени её тяжести среди мужчин 20–40 лет повышенная клеточноопосредованная цитотоксичность за счёт фенотипов лимфоцитов CD8⁺ и CD16⁺, вероятно, является компенсаторно-приспособительной иммунной реакцией при выраженном дефиците Т-клеточной популяции (CD5⁺), дефиците её зрелой функци-

ональной активной субпопуляции (CD3⁺). Характерной особенностью для пострадавших с тяжёлой степенью ЧМТ является повышенное содержание клеток-активаторов CD25⁺, CD71⁺, стимулирующих иммунные реакции по классическому пути, повышенные уровни апоптоза CD95⁺ и В-клеточной активации HLA-DR⁺, цитокинов IL-2, IL-6, IL-10 на фоне высокой цитотоксической активности и общего дефицита Т-клеточной популяции. Физиологическая регуляция иммунного ответа характеризуется вовлечённостью минимального количества фенотипов лимфоцитов и других иммунологических показателей, меньшим удельным весом их от общего количества лимфоцитов и минимальным количеством жёстких корреляционных взаимосвязей [14]. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что увеличение разнообразия вовлечённости фенотипов лимфоцитов, больший удельный вес их от общего количества лимфоцитов, иммуноглобулинов и цитокинов, множество жёстких корреляционных связей у пострадавших в первые сутки после получения травмы независимо от степени тяжести способствуют формированию иммунных дисбалансов, что в конечном итоге может проявиться развитием вторичных экологически зависимых иммунодефицитов как посттравматического осложнения.

Работа поддержана грантами: №12-У-4-1021 УрО РАН; №12-4-5-025-АРКТИКА УрО РАН; №15-3-4-46 УрО РАН; №0409-2014-0217, № гос. регистрации АААА-А15-115122810184-6.

Список литературы

1. Добродеева Л. К., Филиппова О. Е., Балашова С. Н. Соотношение содержания иммунокомпетентных клеток в регуляции иммунного статуса человека, проживающего на Севере // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2 (48). С. 132–134.
2. Красовский Г. Н., Рахманин Ю. А., Егорова Н. А. и др. Принцип суммации – требование безопасности // Методы оценки соответствия. 2011. № 7. С. 19–48.
3. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике: Введение в прикладную иммунологию. М.: Наука, 1990. 223 с.
4. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам М.: Медицина, 1988. 256 с.
5. Патракеева В. П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови // Экология человека. 2015. № 12. С. 28–33.
6. Поповская Е. В., Щёголева Л. С., Шашкова Е. Ю., Порохин В. Г. Иммунные реакции при черепно-мозговых травмах у мужчин-северян трудоспособного возраста // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2016. № 1. С. 102–109.
7. Поповская Е. В., Морозова О. С., Щёголева Л. С. Особенности иммунного статуса после перенесенных оперативных вмешательств у мужчин в условиях Арктики // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 97–99.
8. Самодова А. В., Цытышева А. В. Соотношение внеклеточного пула рецепторов и уровня иммунных реакций у

людей, проживающих в условиях Заполярья // Экология человека. 2015. № 12. С. 21–27.

9. Сергеева Е. В., Леванюк А. И. Иммунологическая реактивность людей пожилого и старческого возраста, проживающих на Севере // Экология человека. 2017. № 1. С. 34–40.

10. Старченко А. А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга (часть 1). СПб., 2001. 328 с.

11. Старченко А. А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга (часть 2). СПб., 2001. 324 с.

12. Сергеева Т. Б., Щёголева Л. С. Цитотоксическая активность у северян в физиологическом иммунном ответе // Аллергология и иммунология (Сочи). 2014. Т. 15, № 3. С. 234.

13. Филиппова О. Е. Соотношение лимфоидных субпопуляций в иммунном ответе // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 2 (48). С. 102–104.

14. Филиппова О. Е. Соотношение фенотипов лимфоцитов периферической крови у людей в процессе физиологической регуляции иммунного ответа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Архангельск, 2015. 18 с.

15. Цинкернагель Р. Основы иммунологии М.: Мир, 2008. 136 с.

16. Шевченко К. В. Механизмы дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем у мужчин при различных исходах острой тяжелой черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Пермь, 2010. 45 с.

17. Щёголева Л. С., Сергеева Т. Б., Шашкова Е. Ю., Филиппова О. Е., Поповская Е. В. Особенности иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп приполярного региона // Экология человека, 2016. № 8. С. 15–20.

18. Щёголева Л. С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 207 с.

19. Craig D. Winter, Geraldine F. Clough, Ashley K. Pringle, Martin K. Church. Outcome following severe traumatic brain injury TBI correlates with serum S100B but not brain extracellular fluid S100B: An intracerebral microdialysis study // World Journal of Neuroscience. 2013. Vol. 3. P. 93–99.

20. Egea-Guerrero J. J., Revuelto-Rey J., Murillo-Cabezas F., et al. Accuracy of the S100B protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury // Brain Inj. 2012. Vol. 5. P. 76–82.

21. Lange R. T., Iverson G. L., Brubacher J. R. Clinical Utility of the protein S100B to evaluate traumatic brain injury in the presence of acute alcohol intoxication // J Head Trauma Rehabil. 2012. Vol. 27. P. 30–34.

22. Walter A. Hall, MD, Peter D. Kim Neurosurgical Infectious Disease: Surgical and Nonsurgical Management. P. 1 // Immunology of the Central Nervous System, Pragati Nigam and Maciej S. Lesniak. 2014. P. 3–16.

23. Olga Calcagnile, Linda Undén and Johan Undén. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury // BMC Emergency Medicine 2012. Vol. 2. P. 12–19.

24. Townend W., Dibble C., Abid K., Vail A., Sherwood R., Lecky F. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma // J Neurotrauma. 2006. Vol. 3. P. 49–55.

References

1. Dobrodeeva L. K., Filippova O. E., Balashova S. N. Ratio of content of immunocompetent cages in regulation of

the immune status of the person living in the north. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Messenger of the Ural medical academic science]. 2014, 2 (48), pp. 132–134. [in Russian]

2. Krasovskii G. N., Rakhmanin Yu. A., Egorova N. A. i dr. The principle of a summation - safety requirement. *Metody otsenki sootvetstviya* [Compliance assessment methods]. 2011, 7, pp.19–48. [in Russian]

3. Lebedev K. A., Ponyakina I. D. *Immunogramma v klinicheskoi praktike: Vvedenie v prikl. immunologiyu* [Immunogram in clinical practice. Introduction in immunology]. Moscow, Nauka Publ., 1990, 223 p.

4. Meerson F. Z., Pshennikova M. G. *Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam* [Adaptation to stressorny situations and physical activities]. Moscow, Meditsina Publ., 1988, 256 p.

5. Patrakeeva V. P. Tsitokinovy regulation of proliferative activity of cells of peripheral blood. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 28–33. [in Russian]

6. Popovskaya E. V., Shchegoleva L. S., Shashkova E. Yu., Porokhin V. G. Immune reactions at craniocerebral injuries at male northerners of working-age. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta, seriya: Mediko-biologicheskie nauki* [Bulletin of Northern (Arctic) Federal University, Medicobiological Sciences series]. 2016, 2, pp. 102–109. [in Russian]

7. Popovskaya E. V., Morozova O. S., Shchegoleva L. S. Features of the immune status after the postponed surgeries at men in the conditions of the Arctic. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* [Russian immunological magazine]. 2015, 9 (18), 2 (1), pp. 97–99. [in Russian]

8. Samodova A. V., Tsypysheva A. V. Ratio of an extracellular pool of receptors and level of immune reactions at the people living in polar region conditions. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 21–27. [in Russian]

9. Sergeeva E. V., Levanyuk A. I. Immunological reactivity of the people of advanced and senile age living in the north. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 1, pp. 34–40. [in Russian]

10. Starchenko A. A. *Klinicheskaya neuroimmunologiya khirurgicheskikh zabolevanii golovnogo mozga (chast' 1)* [Clinical neuroimmunology of surgical diseases of a brain (part 1)]. Saint Petersburg, 2001, 328 p.

11. Starchenko A. A. *Klinicheskaya neuroimmunologiya khirurgicheskikh zabolevanii golovnogo mozga (chast' 2)* [Clinical neuroimmunology of surgical diseases of a brain (part 2)]. Saint Petersburg, 2001, 324 p.

12. Sergeeva T. B., Shchegoleva L. S. Cytotoxic activity at northerners in the physiological immune answer. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology]. (Sochi). 2014, 15 (3), p. 234. [in Russian]

13. Filippova O. E. Ratio of lymphoid subpopulations in the immune answer. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Messenger of the Ural medical academic science]. 2014, 2 (48), pp. 102–104. [in Russian]

14. Filippova O. E. *Sootnoshenie fenotipov limfocitov perifericheskoi krovi u ljudej v processe fiziologicheskoi reguljacii immunnogo otveta (avtoref. kand. diss.)* [The ratio of phenotypes of peripheral blood lymphocytes of people in the physiological regulation of immune response. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Arkhangelsk, 2015, p. 18.

15. Tsinkernagel R. *Osnovy immunologii* [Fundamentals of immunology]. Moscow, Mir Publ., 2008, 136 p.

16. *Shevchenko K. V. Mekhanizmy disfunktsii gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoi i immunnioi*

sistem u muzhchin pri razlichnykh iskhodakh ostroi tyazheloi cherepno-mozgovoï travmy (avtoref. dokt. diss.) [Mechanisms of dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal and immune systems in men with different outcomes of acute severe craniocerebral trauma. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Perm, 2010, 45 p.

17. Shchegoleva L. S., Sergeeva T. B., Shashkova E. Yu., Filippova O. E., Popovskaya E. V. A feature of the immunological activity of peripheral blood in individuals of different age groups in the circumpolar region. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 8, pp. 15-20. [in Russian]

18. Shchegoleva L. S. *Rezervnye vozmozhnosti immunnogo gomeostaza u cheloveka na Severe* [A feature of the immunological activity of peripheral blood in individuals of different age groups in the circumpolar region]. Yekaterinburg, 2007, 207 p.

19. Craig D. Winter, Geraldine F. Clough, Ashley K. Pringle, Martin K. Church. Outcome following severe traumatic brain injury TBI correlates with serum S100B but not brain extracellular fluid S100B: An intracerebral microdialysis study. *World Journal of Neuroscience*. 2013, 3, pp. 93-99.

20. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, et al. Accuracy of the S100B protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2012, 5, pp. 76-82.

21. Lange RT, Iverson GL, Brubacher JR. Clinical Utility of the protein S100B to evaluate traumatic brain injury in the presence of acute alcohol intoxication. *J Head Trauma Rehabil*. 2012, 27, pp. 30-34.

22. Walter A. Hall, MD, Peter D. Kim *Neurosurgical Infectious Disease: Surgical and Nonsurgical Management*. P. 1. Immunology of the Central Nervous System, Pragati Nigam and Maciej S. Lesniak. 2014, pp. 3-16.

23. Olga Calcagnile, Linda Undén and Johan Undén. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emergency Medicine*. 2012, 2, pp. 12-19.

24. Townend W, Dibble C, Abid K, Vail A, Sherwood R, Lecky F. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma*. 2006, 3, pp. 49-55.

Контактная информация:

Щеголева Любовь Станиславовна — доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики Российской академии наук»

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: shchegoleva60@mail.ru