

## КЛЕТЧНЫЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

© 2020 г. Е. В. Поповская, О. Е. Филиппова, Е. Ю. Шашкова, Л. С. Щёголева

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск

Эпидемиологические исследования указывают на неуклонный рост числа черепно-мозговых травм (ЧМТ), особенно в больших городах. Цель настоящего исследования – выявление клеточных иммунных реакций в первые сутки с момента получения ЧМТ у мужчин старше 40 лет. Методы: комплексное иммунологическое обследование мужчин в возрасте 41–60 лет в первые сутки после получения ЧМТ (г. Архангельск) с определением фенотипов лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>. Результаты: Повышение количества зрелых Т-лимфоцитов установлено пропорционально тяжести травмы: при лёгкой ЧМТ 11,1 %, при тяжелой – 37,5 %. У лиц со средней тяжестью травмы регистрируются низкие значения уровня концентраций клеток-активаторов (CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>): (0,23 ± 0,03); (0,24 ± 0,01); (0,26 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л соответственно на фоне выраженного дефицита всей Т-клеточной популяции. Содержание цитотоксических лимфоцитов CD8<sup>+</sup> и активация процессов апоптоза CD95<sup>+</sup> возрастает с утяжелением травмы: (0,64 ± 0,04)–(0,76 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л; (0,51 ± 0,02)–(0,56 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л соответственно. Вывод. Компенсаторным механизмом фонового дефицита Т-клеточной популяции (CD5<sup>+</sup>), зрелой ее субпопуляции (CD3<sup>+</sup>), дефицита клеток с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25<sup>+</sup>), трансферрину (CD71<sup>+</sup>) и клеток с рецепторами к анитгенам гистосовместимости 2-го класса (HLA-DR<sup>+</sup>) у 75,0 % обследуемых лиц является 8-кратное увеличение хелперно-супрессорного коэффициента (k > 2) за счет Т-хелперов (0,24 ± 0,02)–(0,03 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л, что может служить благоприятным прогнозом исхода травмы. При тяжелой ЧМТ снижение хелперно-супрессорного (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) коэффициента (k < 2) на фоне выраженного Т-клеточного дефицита (CD5<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>) обеспечивается повышенным уровнем содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) – (0,76 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л. Повышение значений цитотоксической активности в первые сутки после получения травмы свидетельствует о неблагоприятном прогнозе исхода травмы.

**Ключевые слова:** адаптивный иммунный ответ, фенотипы лимфоцитов, черепно-мозговая травма, мужчины старше 40 лет

## CELLULAR IMMUNE RESPONSE FOLLOWING HEAD INJURY

E. V. Popovskaya, O. E. Filippova, E. Yu. Shashkova, L. S. Shchegoleva

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The incidence of head injuries is increasing particularly in cities. The aim was to study cellular immune response during the first 24 hours following head injuries among men aged 41-60 years and older. Methods: Altogether, 90 men aged 41-60 years were enrolled within 24 hours after head injury. Phenotypes of lymphocytes CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup> were studied. Results: Proportion of mature T-lymphocytes increased in parallel with the increase of severity of trauma (11.1 % in mild traumas vs. 37.5 % in severe cases). In cases with average degree of trauma low concentrations of activators were detected (CD25<sup>+</sup> = 0,23 ± 0,03 · 10<sup>9</sup> c/l; CD71<sup>+</sup> = 0,24 ± 0,01 · 10<sup>9</sup> c/l and HLA-DR<sup>+</sup> = 0,26 ± 0,02 · 10<sup>9</sup> c/l) combined with T-cells deficiency. Concentrations of CD8<sup>+</sup> and CD95<sup>+</sup> increase with the severity of the trauma: (0,64 ± 0,04) – (0,76 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> c/l; (0,51 ± 0,02) – (0,56 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> c/l, respectively. Conclusions: An increase in helper-suppressor ratio (k > 2) due to T-helpers as a compensation for low concentrations of CD5<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup> seems to be associated with favorable prognosis. In severe head injuries a decrease in helper-suppressor ratio (k < 2) accompanied by CD5<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> deficiency can be explained by an increase in CD8<sup>+</sup>. An increase in cytotoxic activity of lymphocytes during the first 24 hours after trauma may be associated with unfavorable prognosis.

**Key words:** adaptive immune response, lymphocytes, head injury, men

### Библиографическая ссылка:

Поповская Е. В., Филиппова О. Е., Шашкова Е. Ю., Щёголева Л. С. Клеточные иммунные реакции при черепно-мозговой травме // Экология человека. 2020. № 11. С. 32–37.

### For citing:

Popovskaya E. V., Filippova O. E., Shashkova E. Yu., Shchegoleva L. S. Cellular Immune Response Following Head Injury. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 11, pp. 32-37.

Северные и арктические территории в настоящее время находятся под пристальным вниманием мирового сообщества, что требует особого внимания со стороны государства к главной составляющей, обеспечивающей успех в реализации самых грандиозных планов — человеческому ресурсу, который определяется состоянием здоровья людей и долгосрочным прогнозом соответствия здоровья выпол-

нению профессиональных требований. Проживание человека в дискомфортных условиях Севера приводит к развитию комплекса метаболических особенностей, связанных с воздействием факторов окружающей среды: метаболической недостаточности утилизации продуктов обмена [13].

При любом стрессе иммунные реакции занимают одно из центральных мест. Лимфоциты способны

изменять свои свойства в зависимости от природы действующего на организм экстремального фактора. Важно понимать и учитывать фоновые изменения параметров иммунного гомеостаза с учётом кооперации и координации активности различных фенотипов клеток, служащих предикторами развития вторичных экологически зависимых иммунодефицитов, формирования их клинических проявлений при адаптации человека к меняющимся условиям среды и возможного развития осложнений при патологии [11]. Воздействие неблагоприятных факторов дискомфортной среды Арктического региона включает длительную активацию иммунной системы: первоначально уменьшается активность Т-клеток, в дальнейшем формируется стойкое снижение содержания в крови зрелых Т-лимфоцитов, возникает дисбаланс соотношений иммунокомпетентных клеток, компенсируемых увеличением количества общего пула циркулирующих лимфопротерирующих лимфоцитов, активизацией интенсивности фагоцитоза. Известно, что хроническое течение воспалительных процессов на Севере очень распространено. С возрастом сокращаются резервные возможности сохранения здоровья, снижаются устойчивость и сопротивляемость организма, формируются предпосылки для преждевременного старения. На Севере иммунореактивность характеризуется короткими периодами антителообразования и снижением иммунного ответа [1, 2, 10].

Влияние социальных и экологических факторов внешней среды накладывает отпечаток на показатели здоровья мужчин на Севере, в частности на формирование адаптивного иммунного ответа. Иммунная система является индикатором адаптационных реакций организма, отражающих степень напряжения в ответ на любое стрессорное воздействие среды. Кроме того, обследуемая группа пострадавших с ЧМТ мужчин-северян 41–60 лет характеризуется длительным воздействием стрессорных факторов, таких как систематический приём алкоголя, наличием соматической патологии. Всё это создаёт фон для срыва компенсаторно-адаптационных механизмов иммунного гомеостаза при ЧМТ.

Инвалидизация при ЧМТ обусловлена как первичным поражением головного мозга, так и формированием в отдаленном периоде и периоде последствий новых клинических синдромов по механизмам дисрегуляции и снижения адаптационных резервов [4]. Однако до настоящего времени не проведены исследования, оценивающие связь адаптивных иммунных реакций с клинической картиной течения травматической болезни головного мозга. Таким образом, изучение особенностей иммунологической реактивности при ЧМТ является актуальной задачей современной иммунофизиологии, патофизиологии, нейрохирургии и др.

Реакции адаптивного иммунитета и эксклюзивные иммунные реакции в первые сутки после травмы представляют собой класс защитно-приспособительных явлений, которые развиваются только в экстремальных условиях, являются ответом на повреждение и не могут компенсировать неврологический ущерб.

Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии. Эпидемиологические исследования указывают на неуклонный рост числа ЧМТ, особенно в больших городах. В Российской Федерации (РФ) ЧМТ встречается с частотой 130–400 на 100 тысяч жителей [3, 6, 12].

У 45–72 % (в зависимости от степени тяжести травмы) пострадавших в дальнейшем развивается осложнение. Черепно-мозговые травмы имеют важное социальное значение, как правило, их получают мужчины трудоспособного возраста (20–60 лет), представители экстремальных профессий (например, оленеводы, вахтовики Арктического региона и другие). Общее количество инвалидов после перенесенной тяжёлой ЧМТ достигает 57,8–85,5 % от всех пострадавших [5, 14, 16].

Вопрос об адаптивном иммунном ответе у пострадавших с ЧМТ в первые сутки с момента получения травмы остаётся открытым. Выяснение характера адаптивного иммунного ответа у таких пострадавших необходимо для своевременного выявления лиц с напряжением иммунной регуляции, прогноза и профилактики осложнений в посттравматическом периоде. На данный момент среди исследовательских работ по ЧМТ иммунологическая составляющая представлена в основном иммуноглобулинами и цитокинами.

Цель исследования – выявление клеточных иммунных реакций в первые сутки с момента получения черепно-мозговой травмы у мужчин старше 40 лет.

### Методы

На базе Первой городской клинической больницы им. Е. Волосевич г. Архангельска обследованы 90 мужчин в возрасте 41–60 лет с ЧМТ в первые сутки с момента получения травмы (40 человек с ЧМТ легкой степени, 30 – с ЧМТ средней степени тяжести, 20 – с тяжелой ЧМТ). Диагноз выставлялся согласно стандартам диагностики и лечения ЧМТ, утверждённым на XXXXIII пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России, г. Санкт-Петербург, 15 апреля 2016 г.. Комплекс иммунологического обследования людей включал изучение содержания в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов и их фенотипов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). Кровь для исследования брали из локтевой вены в объёме 6 мл при госпитализации. Процентное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля», подсчет проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i. Результаты исследования обработаны статистически с определением средних величин и представлены как средняя арифметическая  $\pm$  ошибка средней ( $M \pm m$ ). Статистическая достоверность присваивалась при значении  $p < 0,05$ . Использовался пакет компьютерной программы Statistica 6.0. Работа выполнена в

лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН в соответствии с направлением 65.12 программы фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. – применение интегративного подхода в анализе молекулярных процессов и их регуляции у живых существ при адаптации организма человека и животных к меняющимся условиям среды обитания; использование полученных результатов в медицине, номер Государственного задания АААА-А15-115122810184-6 (с 09.12.2019 номер государственной регистрации АААА-А15-1151122810184-6 изменён на АААА-А19-119120990059-4), с учетом критических технологий РФ согласно Указу Президента РФ от 07.07.2011 № 899 – технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний. Выбор территорий, на которых проводятся исследования, обусловлен значимостью территорий, входящих в перечень сухопутных территорий Арктической зоны РФ согласно Указу Президента РФ от 02.05 2014 г. – г. Архангельск, Приморский муниципальный район (Архангельская область), Ненецкий автономный округ, Кольский полуостров Мурманской области, Ямало-Ненецкий автономный округ.

**Результаты**

Средние уровни содержания клеток CD3<sup>+</sup> крайне низки и равняются при лёгкой травме (0,55 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л; при ЧМТ средней степени тяжести (0,19 ± 0,04) · 10<sup>9</sup> кл/л, а при тяжелой ЧМТ (0,64 ± 0,06) · 10<sup>9</sup> кл/л. При исследовании Т-популяции CD5<sup>+</sup> выявлен выраженный дефицит их содержания со средней концентрацией в периферической крови у лиц с лёгкой степенью тяжести ЧМТ – (0,68 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> и тяжелой ЧМТ – (0,69 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л соответственно, а при ЧМТ средней степени тяжести зафиксированы наименьшие показатели – (0,21 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л (табл. 1).

При лёгкой ЧМТ средний показатель Т-хелперов определяется как (0,74 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> и находится ближе к верхней границе нормальных физиологических значений, при этом концентрация клеток CD8<sup>+</sup> составляет (0,64 ± 0,04) · 10<sup>9</sup> кл/л, что в 1,5 раза превышает норму. В случаях с тяжелой ЧМТ указанная особенность сохраняется: параметры CD4<sup>+</sup> составляют нормальные значения (0,76 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л, показатель CD8<sup>+</sup> превышает верхнюю границу нормы и достигает (0,76 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л. Низкий уровень иммунорегуляторного коэффициента достигается за счёт высоких цифр цитотоксической активности. Для ЧМТ средней степени тяжести наблюдается противоположная картина: показатель CD4<sup>+</sup> равняется (0,24 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л, что в два раза ниже нормы, а уровень супрессорной активности составляет (0,03 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л, то есть ниже физиологической нормы в 6,7 раза, что способствует развитию вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов и может провоцировать риск посттравматического осложнения.

Таблица 1

Средние данные показателей иммунного статуса у жителей Архангельска с черепно-мозговой травмой в возрасте 41–60 лет (M ± m)

Показатель, · 10 <sup>9</sup> кл/л	ЧМТ лёгкой степени (n = 40)	ЧМТ средней степени (n = 30)	ЧМТ тяжёлой степени (n = 20)
CD3 <sup>+</sup>	0,55±0,01	0,19±0,04	0,64±0,06
CD4 <sup>+</sup>	0,74±0,01	0,24±0,02	0,76±0,01
CD5 <sup>+</sup>	0,68±0,02	0,21±0,01	0,69±0,02
CD8 <sup>+</sup>	0,64±0,04	0,03±0,01	0,76±0,01
CD10 <sup>+</sup>	0,58±0,06	0,21±0,01	0,68±0,02
CD16 <sup>+</sup>	0,48±0,01	0,22±0,02	0,36±0,05
CD25 <sup>+</sup>	0,55±0,02	0,23±0,03	0,47±0,03
CD71 <sup>+</sup>	0,49±0,03	0,24±0,01	0,51±0,04
CD95 <sup>+</sup>	0,51±0,02	0,23±0,02	0,56±0,01
HLA-DR <sup>+</sup>	0,50±0,02	0,26±0,02	0,47±0,06

При этом у пожилых лиц со средней степенью тяжести травмы хелперно-супрессорное (CD4/CD8) соотношение резко возрастает до 8, что превышает норму в 4 раза. Стоит отметить, что высокий иммунорегуляторный коэффициент в группе мужчин 41–60 лет с ЧМТ средней степени тяжести обусловлен резко сниженной супрессорной активностью, при этом именно у лиц со средней степенью тяжести ЧМТ и хелперно-супрессорным коэффициентом 8 отмечено наибольшее количество посттравматических осложнений, (см. табл. 1).

При определении содержания лимфоцитов с рецепторами CD10<sup>+</sup> среди пострадавших с лёгкой степенью ЧМТ мужчин 41–60 лет отмечены значения (0,58 ± 0,06) · 10<sup>9</sup> кл/л и ЧМТ средней степени тяжести значения (0,21 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л, что входит в рамки общепринятых физиологических норм, а при ЧМТ тяжёлой степени этот показатель превышает норму и составляет (0,68 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л.

Содержание нормальных киллеров CD16<sup>+</sup> при ЧМТ лёгкой степени составляет (0,48 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л, при ЧМТ средней степени тяжести этот показатель достигает минимальных значений – (0,22 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л и повышается при тяжелой ЧМТ до (0,36 ± 0,05) · 10<sup>9</sup> кл/л.

Концентрации клеток с маркером CD25<sup>+</sup> при лёгкой ЧМТ определяются в нормальных физиологических пределах (0,55 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л. Однако с утяжелением травмы их содержание снижается и для ЧМТ средней степени тяжести составляет (0,23 ± 0,03) · 10<sup>9</sup> кл/л, а при тяжелой ЧМТ – (0,47 ± 0,03) · 10<sup>9</sup> кл/л.

Концентрации клеток с рецептором к трансферрину (CD71<sup>+</sup>) при лёгкой ЧМТ и ЧМТ средней степени тяжести ниже общепринятых физиологических значений: (0,49 ± 0,03) и (0,24 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л; при тяжелой степени ЧМТ – (0,51 ± 0,04) · 10<sup>9</sup> кл/л. Количество клеток, отвечающих за процессы апоптоза (CD95<sup>+</sup>), составляет (0,51 ± 0,02) и (0,56 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л соответственно у лёгких и тяжёлых больных. При ЧМТ средней степени тяжести зарегистрированы снижения данного показателя ниже нормы – (0,23 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л (см. табл. 1).

Концентрация антигенов гистосовместимости II класса HLA-DR<sup>+</sup> у 60,0 % лиц с лёгкой степенью ЧМТ находится на нижней границе общепринятой нормы –  $(0,50 \pm 0,02) \cdot 10^9$  кл/л. Его минимальные значения зафиксированы  $(0,26 \pm 0,02) \cdot 10^9$  кл/л (100,0 % при средней степени) и  $(0,47 \pm 0,06) \cdot 10^9$  кл/л в группе мужчин с тяжелой ЧМТ (62,5 % случаев).

**Обсуждение результатов**

Представляло интерес оценить уровень иммунологических дисбалансов и частоту их встречаемости среди обследуемого контингента. Анализ показал, что уровни лейкоцитов возрастают прямо пропорционально тяжести травмы, что, возможно, связано с развитием гнойно-септических осложнений, таких как пневмония, гнойный трахеобронхит и прочее.

Для пострадавших с ЧМТ в возрасте 41–60 лет характерна активизация Т-клеточного звена иммунитета, так, в наших исследованиях выявлено повышение уровня зрелых Т-лимфоцитов пропорционально тяжести травмы, и частота повышенных значений CD3<sup>+</sup> составила при лёгкой ЧМТ 11,1 %, а при тяжелой достигает 37,5 %, (табл. 2). Кроме того, в группе мужчин 41–60 лет с ЧМТ средней степени тяжести ушиб головного мозга в 82,0 % случаев осложнился листовидной субдуральной и эпидуральной гематомой и травматическим субарахноидальным кровоизлиянием, то есть скоплением крови в межоболочечном пространстве. Среди этих 82,0 % пострадавших у 76,0 % диагностирована посттравматическая энцефалопатия 2-й степени, что значительно снижало качество жизни и требовало длительного амбулаторного лечения. У 12,0 % энцефалопатия сопровождалась выраженным мнестико-интеллектуальным снижением, и эти больные нуждались в уходе. При лёгкой ЧМТ в данной группе осложнения зафиксированы в 2,0 % случаев и выражались субкомпенсацией энцефалопатии смешанного генеза [7, 9].

Обращает на себя внимание тот факт, что среди популяции Т-хелперов чаще регистрируются дисбалансы в сторону снижения показателя. При лёгкой ЧМТ уровень Т-клеток CD4<sup>+</sup> уменьшается в 11,1 % случаев, при ЧМТ средней степени в 75,0 %, а при тяжелой травме мозга в 50,0 %. Повышенные значения CD4<sup>+</sup> зарегистрированы в 22,2 % случаев при ЧМТ лёгкой степени, при ЧМТ средней степени тяжести повышенных значений не выявлено, при тяжелой ЧМТ повышения уровня CD4<sup>+</sup> отмечены в 37,5 % случаев. При этом дисбалансы цитотоксических клеток CD8<sup>+</sup> регистрируются только в сторону увеличения: при лёгкой и тяжелой ЧМТ повышенные значения встречаются в 50,0 % случаев, при ЧМТ средней степени тяжести повышенных значений не зарегистрировано (см. табл. 2). Таким образом, в соотношении CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> определяется явный сдвиг в сторону цитотоксических клеток. Из литературы известно, что цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор CD8<sup>+</sup>, а также натуральные киллеры, осуществляют

Таблица 2

**Частота регистрации дисбалансов иммунологических параметров у жителей Архангельска с черепно-мозговой травмой в возрасте 41–60 лет, %**

Показатель, · 10 <sup>9</sup> кл/л	ЧМТ лёгкой степени (n = 40)	ЧМТ средней степени (n = 30)	ЧМТ тяжелой степени (n = 20)
CD3 <sup>+</sup> > 1,5	11,1	Нет	37,5
CD4 <sup>+</sup> < 0,4	11,1	75,0	50,0
CD4 <sup>+</sup> > 0,8	22,2	Нет	37,5
CD5 <sup>+</sup> < 1,5	100,0	100,0	100,0
CD8 <sup>+</sup> > 0,4	50,0	Нет	50,0
CD10 <sup>+</sup> > 0,5	20,0	Нет	37,5
CD16 <sup>+</sup> > 0,5	30,0	20,0	37,5
CD71 <sup>+</sup> < 0,8	36,4	100,0	62,5
CD95 <sup>+</sup> > 0,5	40,0	Нет	Нет
HLA-DR <sup>+</sup> < 0,80	60,0	100,0	62,5
HLA-DR <sup>+</sup> > 0,80	12,0	Нет	12,5
CD25 <sup>+</sup> < 0,5	40,0	80,0	62,5

защиту организма от патогенных микроорганизмов и трансформированных опухолевых клеток путем непосредственного контакта с клеткой-мишенью. В случае отсутствия на мембране клетки-мишени «своих», присущих данному организму молекул МНС I класса запускается механизм цитолиза. Данный механизм включает образование в месте контактного взаимодействия отграниченной синаптической зоны, куда клетки-эффекторы высвобождают гранулы с перфорином. Перфорин в присутствии Ca<sup>2+</sup> полимеризуется и делает в мембране клетки-мишени поры, через которые внутрь цитоплазмы поступает белок гранзим. Именно гранзим вызывает ферментативный клеточный лизис мишени путем активизации распада её ДНК на фрагменты [15]. Результаты исследования показали, что выявление хелперно-супрессорного коэффициента ниже единицы (<1) в первые сутки после получения ЧМТ у обследованных лиц мужского пола в возрасте 41–60 лет косвенно свидетельствует о возможном развитии посттравматической церебральной патологии, влияющей в дальнейшем на качество жизни.

Для уровня клеток CD16<sup>+</sup> пониженных значений не выявлено, а повышенные значения выявлены в 30,0 % случаев при лёгкой ЧМТ, в 37,5 % при тяжелой ЧМТ, при травме средней степени тяжести – у 20,0 % пострадавших (см. табл. 2). Следует отметить, что наряду с общим механизмом поражающего действия у цитотоксических клеток есть и свои отличия. Так, натуральные киллеры относятся к клеткам врожденного иммунитета, и в их развитии в отличие от Т-лимфоцитов не требуется участия тимуса (лишь микроокружение костного мозга). Вместо антигенраспознающего Т-клеточного рецептора на поверхностной мембране НК клеток локализуются молекулы CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>. Последняя представляет собой гомофильную адгезивную молекулу из семейства молекул адгезии клеток нервной системы (N-CAM) суперсемейства иммуноглобулинов. Рецептор CD16<sup>+</sup> (FcγRIII), в свою очередь, выполняет функцию низкоаффинного рецептора для Fc-фрагмента IgG. Цитотоксические Т-лимфоциты распознают клетки-ми-

шени за счет молекулы CD8 (LT8, ICO-31), имеющей принадлежность к суперсемейству иммуноглобулинов. Распознавание осуществляется строго специфически, то есть под действием цитотоксических лимфоцитов гибнут только клетки, несущие определенный антиген. Для этого Т-лимфоцитам приходится увеличивать свою популяцию путем пролиферации и последующей дифференцировки. Для NK клеток цитолитическая активность неспецифична и может реализовываться в отношении различных антигенов [8]. Учитывая вышесказанное, следует предположить, что основная регуляторная роль адаптивного иммунного ответа на фоне крайне низких концентраций клеток-активаторов у пожилых пострадавших принадлежит именно клеточно-опосредованной цитотоксичности и является неэффективной, более того, усугубляет состояние и посттравматические последствия.

Пониженные значения клеток с рецепторами CD25<sup>+</sup> определяются у 40,0 % пострадавших с лёгкой ЧМТ, при средней тяжести ЧМТ пониженные значения достигают 80,0 %, при тяжелой ЧМТ — 62,5 %.

Повышенных значений лимфоидных клеток CD71<sup>+</sup> в наших исследованиях среди пострадавших с ЧМТ 41–60 лет выявлено не было, снижение показателя регистрируется в 36,4 % случаев при лёгкой травме, при тяжёлой травме мозга в 62,5 %, при ЧМТ средней степени тяжести достигает 100 %. Известно, что трансферрин-гликопротеин выполняет железосвязывающую физиологическую функцию в организме, установлено, что трансферрин стимулирует не только лимфопролиферацию, но и дифференцировку Т-лимфоцитов [2]. Следовательно, для всех пострадавших с ЧМТ 41–60 лет характерна выраженная некомпенсируемая тканевая гипоксия, что, вероятно, требует дополнительной коррекции медикаментозного лечения с целью профилактики посттравматических осложнений.

Активность апоптоза (CD95<sup>+</sup>) выявлена в 40,0 % случаев исключительно при ЧМТ лёгкой степени, при тяжёлой и средней травме мозга повышения значений указанного показателя не установлено.

Низкие уровни концентрации клеток с рецепторами к антигену гистосовместимости II класса (HLA-DR) у пострадавших северян выявлены в 60,0 и 62,5 % случаев соответственно при лёгкой и тяжёлой ЧМТ. При средней тяжести ЧМТ пониженные значения выявлены в 100 % случаев. Повышенные значения данного показателя определены у 12,0 % лиц с лёгкой и у 12,5 % пострадавших с тяжелой травмой.

### Вывод

Установлено, что при ЧМТ средней тяжести в течение первых суток с момента её получения у пострадавших старшей возрастной группы северян регистрируются низкие значения уровня концентраций клеток-активаторов (CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>): (0,23 ± 0,03); (0,24 ± 0,01); (0,26 ± 0,02) · 10<sup>9</sup> кл/л соответственно; компенсаторным механизмом фонового дефицита Т-клеточной популяции (CD5<sup>+</sup>), зрелой ее

субпопуляции (CD3<sup>+</sup>), дефицита клеток с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25<sup>+</sup>), трансферрину (CD71<sup>+</sup>) и клеток с рецепторами к антигенам гистосовместимости II класса (HLA-DR<sup>+</sup>) у 75,0 % обследуемых лиц указанной группы является 8-кратное увеличение хелперно-супрессорного коэффициента ( $k > 2$ ) за счет Т-хелперов (0,24 ± 0,02)–(0,03 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л, что может служить благоприятным прогнозом исхода травмы.

Определено, что при тяжелой ЧМТ снижение хелперно-супрессорного (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) коэффициента ( $k < 2$ ) на фоне выраженного Т-клеточного дефицита (CD5<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>) обеспечивается повышенным уровнем содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>): (0,76 ± 0,01) · 10<sup>9</sup> кл/л. Выявлен механизм компенсации выраженного дефицита всей Т-клеточной популяции (CD5<sup>+</sup>) и зрелой ее субпопуляции (CD3<sup>+</sup>) у тяжёлых пострадавших путем повышения уровня Т-клеток CD8<sup>+</sup> в 50,0 % случаев и Т-клеток CD16<sup>+</sup> в 37,5 % случаев. Повышение значений цитотоксической активности в первые сутки после получения травмы косвенно свидетельствует о неблагоприятном прогнозе исхода травмы, что требует дальнейшего исследования. Выраженная иммуносупрессия создаёт напряжение в системе иммунитета, подобная адаптивная приспособительная реакция в дальнейшем способствует сокращению резервных возможностей иммунного гомеостаза у пострадавших, формированию вторичного экологически зависимого иммунодефицита, проявляющегося развитием посттравматических последствий.

### Авторство

Поповская Е. В. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных; Шашкова Е. Ю. внесла вклад в разработку концепции статьи, в подготовку первого ее варианта; Щёголева Л. С. участвовала в анализе и интерпретации данных, утверждении рукописи; Филиппова О. Е. принимала участие в получении и анализе данных.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Поповская Екатерина Васильевна — ORCID 0000-0002-6306-1068

Филиппова Оксана Евгеньевна — ORCID 0000-0001-6117-0562; SPIN 8507-7525

Шашкова Елизавета Юрьевна — ORCID 0000-0002-1735-6690; SPIN 8137-0571

Щёголева Любовь Станиславовна — ORCID 0000-0003-4900-4021; SPIN 6859-2123

### Список литературы

1. Гудков А. Б. Адаптивные реакции организма вахтовых рабочих в Арктике // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Естественные науки. 2012. № 1. С. 65–70.

2. Добродеева Л. К., Сергеева Е. В. Состояние иммунной системы в процессе старения. Екатеринбург, 2014. 136 с.

3. Емелин А. Ю., Воробьев С. В., Коваленко А. П. Особенности клинической диагностики посттравматических когнитивных нарушений // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2009. № 5. С. 15–17.

4. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Коломенцев С. В. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 10. С. 42–46.

5. Михайленко А. А., Одинак М. М., Литвинцев С. В., Ильинский Н. С., Юрин А. А. Легкая черепно-мозговая травма: актуальные и дискуссионные вопросы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 1 (49). С. 199–203.

6. Овсянников Д. М., Чехонацкий А. А., Колесов В. Н., Бубашвили А. И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 777–785.

7. Пат. 2685552 Российская Федерация. Способ прогнозирования осложнения при черепно-мозговой травме / Щёголева Л. С., Поповская Е. В., Шашкова Е. Ю.; заявл. 30.05.2017; опубл. 22.04.2019. Бюл. № 12.

8. Пинегин Б. В., Дамбаева С. В. NK-клетки: свойства и функции // Иммунология. 2007. № 2. С. 105–113.

9. Поповская Е. В., Морозова О. С., Щёголева Л. С. Особенности иммунного статуса после перенесенных оперативных вмешательств у мужчин в условиях Арктики // Российский иммунологический журнал. Пермь. 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 97–99.

10. Старченко А. А. Клиническая нейрореаниматология / под ред. В. А. Хилько. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 944 с.

11. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г., Лебедева Е. В. Иммунофизиология. Екатеринбург, 2002. 260 с.

12. Шебашева Е. В. Клинико-нейрофизиологические корреляты адаптационных нарушений у лиц, перенесших легкую боевую черепно-мозговую травму: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2009. 23 с.

13. Donaldson S. G., Oostdam J. Van., Tikhonov C. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic // *Sci Total Environ.* 2010. N 408 (22). P. 5165–5234.

14. Egea-Guerrero J. J., Revuelto-Rey J., Murillo-Cabezas F., Muñoz-Sánchez M. A., Vilches-Arenas A., Sánchez-Linares P. Accuracy of the S100B protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury // *Brain Inj.* 2012. Vol. 5. P. 76–82.

15. Lieberman J. Cell death and immunity: the ABCs of granule-mediated cytotoxicity. New weapons in the arsenal // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3. P. 361–370.

16. Walter A. Hall M. D., 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.

## References

1. Gudkov A. B. Adaptive reactions of shift workers in the Arctic. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki* [Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Natural Sciences]. 2012. 1, pp. 65-70. [In Russian]

2. Dobrodeeva L. K., Sergeeva E. V. *Sostoyanie immunnnoy sistemy v protsesse stareniya* [The immune system in the aging process]. Yekaterinburg, 2014, 136 p.

3. Emelin A. Yu., Vorob'ev S. V., Kovalenko A. P. Features of the clinical diagnosis of post-traumatic cognitive impairment. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh* [Biomedical and socio-psychological safety issues in emergency situations]. 2009, 5, pp. 15-17. [In Russian]

4. Zhivolupov S. A., Samartsev I. N., Kolomentsev S. V.

Pathogenetic mechanisms of traumatic brain disease and the main directions of their correction. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2009, 109 (10), pp. 42-46. [In Russian]

5. Mikhailenko A. A., Odinak M. M., Litvintsev S. V., Il'inskii N. S., Yurin A. A. Mild traumatic brain injury: current and debatable issues. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2015, 1 (49), pp. 199-203. [In Russian]

6. Ovsyannikov D. M., Chekhonatskii A. A., Kolesov V. N., Bubashvili A. I. Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2012, 8 (3), pp. 777-785. [In Russian]

7. Shchegoleva L. S., Popovskaya E. V., Shashkova E. Yu. *Sposob prognozirovaniya oslozhneniya pri cherepno-mozgovoï travme* [A method for predicting complications of traumatic brain injury]. Patent RF, no. 2685552, 2019.

8. Pinegin B. V., Dambaeva S. V. NK cells: properties and functions. *Immunologiya.* 2007, 2, pp. 105-113. [In Russian]

9. Popovskaya E. V., Morozova O. S., Shchegoleva L. S. Features of the immune status after surgery in men in the Arctic. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* [Russian immunological journal]. Perm, 2015, 9 (18), 2 (1), pp. 97-99. [In Russian]

10. Starchenko A. A. *Klinicheskaya neiroreanimatologiya* [Clinical neuroresuscitation], ed. V. A. Khilko. Moscow, MEDpress-inform, 2004, 944 p.

11. Chepeshnev V. A., Yushkov B. G., Klimin V. G., Lebedeva E. V. *Immunofiziologiya* [Immunophysiology]. Yekaterinburg, 2002, 260 p.

12. Shebasheva E. V. *Kliniko-neirofiziologicheskie korrelyaty adaptatsionnykh narushenii u lits, perenessikh legkuyu boevuyu cherepno-mozgovuyu travmu (avto-ref. kand. diss.)* [Clinical and neurophysiological correlates of adaptive disorders in individuals who have suffered a mild traumatic brain injury. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Kazan, 2009, 23 p.

13. Donaldson S. G., Oostdam J. Van., Tikhonov C. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Sci Total Environ.* 2010, 408 (22), pp. 5165-5234.

14. Egea-Guerrero J. J., Revuelto-Rey J., Murillo-Cabezas F., Muñoz-Sánchez M. A., Vilches-Arenas A., Sánchez-Linares P. Accuracy of the S100B protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2012, 5, pp. 76-82.

15. Lieberman J. Cell death and immunity: the ABCs of granule-mediated cytotoxicity. New weapons in the arsenal. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3, pp. 361–370.

16. 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.

## Контактная информация:

Щёголева Любовь Станиславовна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией, главный научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лаврёва Уральского отделения Российской академии наук»  
Адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249  
E-mail: shchegoleva60@mail.ru