



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ЧЕРЕПНО- МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ (обзор литературы)

**С.Б.Парпиева,
Э.А.Василевский, О.Т.Дадабаев,
Н.Г.Камалов**

*Андижанский государственный
медицинский институт
Андижан, Узбекистан*

Annotatsiya

В данном обзоре рассматриваются современные представления о патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с акцентом на роль иммунной системы. Анализируется каскад вторичных повреждений, инициируемый нейровоспалением, с участием клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Освещается значение ключевых биомаркеров, цитокинов и хемокинов в диагностике, прогнозировании исходов и развитии осложнений ЧМТ. Обсуждаются сложности, связанные с гетерогенностью патофизиологических процессов, и подчеркивается необходимость дальнейшего изучения иммунологических механизмов для разработки новых терапевтических стратегий.

Kalit so'zlar: черепно-мозговая травма, нейровоспаление, иммунный ответ, цитокины, биомаркеры, Т-хелперы, микроглия.

Annotatsiya

Ushbu sharhda bosh miya jarohati (BMJ) patogenezi haqidagi zamonaviy tushunchalar, asosan, immun tizimining rolini hisobga olgan holda ko'rib chiqiladi. Neyroyallig'lanish natijasida kelib chiqadigan ikkilamchi shikastlanishlar kaskadi, tug'ma va moslashuvchan immunitet hujayralarining ishtiroki tahlil qilinadi. Asosiy biomarkerlar, sitokinlar va xemokinlarning BMJ diagnostikasi, natijalarini bashorat qilish va asoratlarini rivojlantirishdagi ahamiyati yoritilgan. Patofiziologik jarayonlarning geterogenligi bilan bog'liq murakkabliklar muhokama qilinib, yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun immunologik mexanizmlarni yanada chuqurroq o'rganish zarurligi ta'kidlanadi.

Kalit so'zlar: bosh miya jarohati, neyroyallig'lanish, immun javob, sitokinlar, biomarkerlar, T-xelperlar, mikroqliya.

Abstract

This review examines modern concepts of the pathogenesis of traumatic brain injury (TBI), with a focus on the role of the immune system. The cascade of secondary injuries initiated by neuroinflammation, involving cells of the innate and adaptive immune systems, is analyzed. The significance of key biomarkers, cytokines, and

chemokines in the diagnosis, outcome prediction, and development of TBI complications is highlighted. The complexities associated with the heterogeneity of pathophysiological processes are discussed, emphasizing the need for further study of immunological mechanisms to develop new therapeutic strategies.

Keywords: traumatic brain injury, neuroinflammation, immune response, cytokines, biomarkers, T-helpers, microglia.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) определяется как результат одномоментного воздействия общего травмирующего фактора, приводящего к сочетанному повреждению мозговых структур и костей черепа. Анатомический субстрат данного состояния включает мягкие ткани головы, кости черепа и лицевого скелета, а также непосредственно головной мозг и его оболочки. В подавляющем большинстве случаев травматическим агентом выступает механическая энергия [16]. ЧМТ представляет собой глобальную проблему здравоохранения, являясь одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире, особенно среди лиц молодого и трудоспособного возраста. Статистика показывает, что пики заболеваемости приходятся на три возрастные группы: дети младшего возраста (0-4 года), подростки и молодые люди (15-24 года) и пожилые люди (старше 65 лет). Основными причинами травм являются дорожно-транспортные происшествия, падения, производственные и спортивные травмы, а также насильственные действия [3,18]. Социально-экономическое бремя ЧМТ колоссально, оно складывается из прямых затрат на экстренную помощь, длительное стационарное лечение и последующую реабилитацию, а также косвенных потерь, связанных с временной или постоянной утратой трудоспособности, что наносит огромный ущерб как отдельным семьям, так и экономике государств в целом [8,14].

Биомеханика повреждения определяет тип и тяжесть ЧМТ. Выделяют два основных механизма: ударный (прямой контакт с объектом) и инерционный (резкое ускорение или замедление головы). Ударный механизм часто приводит к очаговым повреждениям, таким как ушибы и гематомы, в точке приложения силы (удар) и на противоположной стороне (противоудар). Инерционные силы, особенно ротационные (угловые), вызывают диффузное растяжение и скручивание аксонов, что лежит в основе диффузного аксонального повреждения (ДАП) — одной из самых тяжелых форм ЧМТ, часто приводящей к длительной коме и тяжелой инвалидизации [13].

Фундаментом для классификации клинических форм ЧМТ служат характер и степень повреждения головного мозга, так как именно эти факторы преимущественно определяют течение патологического процесса и его конечные исходы. В клинической практике широкое применение нашла классификация, основанная на биомеханике, типе, характере, форме и тяжести повреждения. Согласно ей, выделяются такие основные формы, как сотрясение мозга, ушиб мозга (классифицируемый по степеням тяжести: легкая, средняя, тяжелая), диффузное аксональное повреждение, а также сдавление головного мозга и головы [21]. Первичная оценка тяжести состояния пациента на

догоспитальном и госпитальном этапах проводится с использованием Шкалы комы Глазго (ШКГ), которая оценивает уровень сознания по трем параметрам: открывание глаз, речевой и двигательный ответы [9].

Ограниченные возможности традиционных методов диагностики, обусловленные их низкой чувствительностью и специфичностью, стали толчком для активного поиска и внедрения новых биомаркеров для оценки и прогнозирования течения ЧМТ [5]. Стандартные методы нейровизуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), являются золотым стандартом для выявления макроструктурных повреждений — гематом, переломов, отека. Однако их диагностическая ценность может быть недостаточной при легких формах ЧМТ или при ДАП, где повреждения происходят на микроскопическом уровне и не всегда видны на стандартных снимках [21, 19]. Это создает "слепую зону" в диагностике, когда пациент с серьезными функциональными нарушениями может иметь "чистую" КТ. Для преодоления этих ограничений разрабатываются и внедряются передовые методы нейровизуализации, такие как диффузионно-тензорная МРТ (ДТИ), которая позволяет оценить целостность проводящих путей белого вещества, и функциональная МРТ (фМРТ), регистрирующая изменения в активности различных зон мозга [7,19].

Концепция биомаркеров в диагностике ЧМТ

Биомаркер — это объективно измеряемый показатель, который отражает физиологические или патологические процессы в организме. Учитывая гетерогенную природу патогенетических механизмов травмы, в последние годы особое внимание уделяется исследованию новых прогностических маркеров повреждения нервной ткани [2,8,15]. В контексте ЧМТ биомаркеры могут быть разделены на несколько категорий:

Диагностические: помогают подтвердить наличие повреждения мозга. Примером может служить белок S100B, повышение которого в крови может указывать на необходимость проведения КТ.

Прогностические: позволяют предсказать исход заболевания (смертность, степень инвалидизации). Например, высокие уровни нейрофиламентов (NfL) в крови коррелируют с худшим долгосрочным прогнозом.

Мониторинговые: отражают динамику патологического процесса и ответ на терапию. Повторные измерения глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) могут отслеживать разрешение или нарастание астроглиоза [17].

Идеальный биомаркер должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, быть доступным для измерения в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна), быстро реагировать на изменения состояния и быть экономически эффективным. Многие авторы сходятся во мнении, что совершенствование прогнозирования исходов напрямую зависит от улучшения технических средств диагностики и от более глубокой расшифровки патофизиологических и патохимических процессов, запускаемых травмой [3,9,11,18].

Современные научные данные указывают на сложный каскад событий в патогенезе ЧМТ, включающий активацию системы комплемента, генерацию

активных форм кислорода (оксидативный стресс), а также дисбаланс нейротрансмиттеров с повышением уровня глутамата/аспартата (эксайтотоксичность) и активацией матриксных металлопротеиназ, что в совокупности усугубляет повреждение нервных клеток [13]. Сложная природа ЧМТ затрудняет полное понимание всех биохимических и патофизиологических сдвигов. Тем не менее исследования последних лет позволили идентифицировать ряд молекул, которые могут служить потенциальными биомаркерами, отражая степень повреждения нейронов (например, нейрон-специфическая енолаза, UCH-L1), глии (S100B, GFAP) и аксонов (тау-протеин), а также интенсивность процессов нейровоспаления [4,18,22].

Важно отметить, что ЧМТ рассматривается не просто как изолированное событие, а как долгосрочный патологический процесс. Она является установленным фактором риска для развития таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона и Альцгеймера [3, 15]. Кроме того, в отдаленном периоде травмы часто формируются поведенческие и эмоционально-волевые нарушения — тревога, агрессия, депрессия, — которые серьезно влияют на качество жизни пострадавших [1].

Патологические изменения при ЧМТ принято делить на первичные и вторичные. Первичное повреждение является прямым следствием механического воздействия. Вслед за ним разворачивается каскад вторичных повреждений, включающий сложные метаболические и нейрохимические события. Именно всестороннее понимание этих вторичных процессов является ключевой задачей для разработки эффективных нейропротекторных и терапевтических стратегий [19].

Гематоэнцефалический барьер и системные биомаркеры

Комплексный подход, объединяющий клиническую картину, данные о биомаркерах и результаты нейровизуализации, позволяет наиболее точно установить тяжесть травмы и спрогнозировать ее исход. Однако отсутствие надежных биомаркеров, уверенно коррелирующих с прогрессированием заболевания, часто приводит к несвоевременной диагностике осложнений [4]. Анализ традиционных биомаркеров в сыворотке крови также сопряжен с трудностями из-за их низких концентраций и ограниченного проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). ГЭБ — это высокоселективная структура, образованная эндотелиальными клетками, астроцитами и перицитами, которая защищает мозг от токсинов и патогенов. При ЧМТ его целостность нарушается, что, с одной стороны, способствует проникновению маркеров в кровь, а с другой — усугубляет отек и воспаление. Это диктует необходимость поиска новых, более эффективных маркеров для оценки тяжести ЧМТ [20, 22].

Современные представления о роли иммунологических параметров в патогенезе ЧМТ

Нейровоспаление выступает одним из центральных компонентов патофизиологии ЧМТ, оказывая двойственное влияние: с одной стороны, оно способствует формированию вторичных повреждений, а с другой — участвует в механизмах репарации [7,21]. Иммунный ответ, инициируемый первичным

структурным повреждением мозга, характеризуется массивным высвобождением регуляторных пептидов, включая цитокины. Разные фазы воспалительного процесса сопровождаются сменой типов клеточных взаимодействий и доминирующих клеточных популяций в очаге поражения [20].

Разработка эффективных методов лечения ЧМТ требует глубокого понимания точных механизмов, лежащих в основе первичной и вторичной патологии. Вторичное повреждение опосредовано несколькими сигнальными путями, среди которых ключевую роль играет глутаматная эксайтотоксичность [11, 15]. В первые минуты после травмы происходит высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), таких как белок HMGB1 [13]. Эти молекулы взаимодействуют с рецепторами врожденного иммунитета (TLR, NLR), инициируя немедленную активацию резидентных клеток, таких как микроглия, и сборку инфламмасом. Этот процесс ведет к синтезу провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18) и последующему рекрутированию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в зону повреждения [13]. Таким образом, имеющиеся данные повышают интерес к роли иммунной системы в патогенезе ЧМТ, а иммуотропная терапия рассматривается как потенциально эффективный подход для улучшения клинических исходов [7].

Роль врожденного иммунитета в патогенезе ЧМТ

Иммунная реакция, инициируемая повреждением нервной ткани, вовлекает в первую очередь клетки врожденного иммунитета. Происходит активация микроглии и астроглии, что сопровождается усиленной продукцией цитокинов и хемокинов и привлечением моноцитов и нейтрофилов в зону повреждения [6, 12]. Поврежденные нейроны высвобождают так называемые сигналы опасности, или алармины (DAMPs) [13]. Эти молекулы, включающие белки (HMGB1, S100B), АТФ, нуклеиновые кислоты и другие, распознаются паттерн-распознающими рецепторами (PRR), что запускает каскад сигнальных путей, ведущих к синтезу провоспалительных медиаторов [5, 13]. Нарушение проницаемости ГЭБ под действием этих медиаторов способствует миграции циркулирующих иммунных клеток в нервную ткань [9].

Врожденная иммунная система ЦНС, где ключевую роль играют микроглия и астроциты, первой реагирует на механическую травму, инициируя развитие нейровоспаления [10]. В физиологических условиях микроглия находится в неактивном состоянии (фенотип M0). Однако при появлении DAMPs происходит ее поляризация в провоспалительный фенотип M1, характеризующийся продукцией таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. По мере развития воспалительного ответа происходит альтернативная поляризация в противовоспалительный фенотип M2, который способствует восстановлению ткани путем выделения нейротрофических факторов (например, ИЛ-10, TGF- β), после чего клетки возвращаются в исходное состояние M0 [10, 13]. Исследования на моделях ЧМТ показывают усиление продукции цитокинов не только локально, но и на системном уровне, что может приводить к развитию инфекционных осложнений при избыточной реакции [21].

Роль адаптивного иммунитета в патогенезе ЧМТ

В последние годы особое внимание уделяется субпопуляциям Т-хелперов как ключевому звену клеточно-опосредованных реакций после ЧМТ. Высвобождение нейрональных антигенов в результате повреждения мозга приводит к их представлению Т-лимфоцитам в лимфоузлах. Роль образующихся аутореактивных Т-лимфоцитов и аутоантител до сих пор остается предметом дискуссий. Существуют две противоположные точки зрения: одна рассматривает этот процесс как "защитный аутоиммунитет", способствующий нейрорегенерации за счет синтеза нейротропных факторов, а другая — как аутореактивность, ведущую к нейродегенерации [2, 14]. Т-лимфоциты также способны стимулировать выживание нейронов, влияя на фенотип миелоидных клеток и обеспечивая их поляризацию в сторону М2 через продукцию IL-4 и IL-13. Эти М2-клетки, в свою очередь, активируют нейропротекцию [10]. В литературе также описана неоднородность субпопуляций Т-хелперов 17 типа (Th17), которые в силу высокой пластичности могут формировать "патогенные" подтипы, способствующие поддержанию нейровоспаления [2,13].

Цитокины в иммунопатогенезе ЧМТ

В условиях воспалительной реакции повреждение аксонов может быть результатом как прямого цитотоксического взаимодействия, так и действия провоспалительных цитокинов и хемокинов. Уже на ранних стадиях после травмы клетки микроглии начинают синтезировать IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-18. Например, IL-1 α , относящийся к семейству IL-1, связан с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии и ухудшением исходов из-за поддержания вазогенного и цитотоксического отека мозга [19]. Клинические исследования показывают, что применение антагониста рецептора IL-1 (IL-1 RA) у пациентов с тяжелым ушибом мозга может способствовать более благоприятному исходу. Другим важным медиатором является растворимый CD40L (sCD40L), обладающий прокоагулянтным и провоспалительным действием; его высокая концентрация в цереброспинальной жидкости ассоциирована с летальным исходом [18].

Заключение и перспективы

Таким образом, роль разнообразных цитокинов и хемокинов в развитии и поддержании нейровоспаления после ЧМТ является неоспоримой. С одной стороны, они активируют микроглию и обеспечивают миграцию Т-лимфоцитов в очаг повреждения [4,8,17]. С другой стороны, они нарушают барьерную функцию ГЭБ и поддерживают воспалительный процесс, способствуя ухудшению клинических исходов [19]. Для разработки новых терапевтических подходов необходимо дальнейшее, более детальное исследование этих патогенетических механизмов и их сопоставление с клиническим течением заболевания различной степени тяжести.

Будущие исследования должны быть направлены на идентификацию более специфичных биомаркеров, способных не только диагностировать, но и стратифицировать пациентов по риску осложнений, а также на разработку таргетной терапии, направленной на модуляцию иммунного ответа [2,16]. Перспективными направлениями являются использование моноклональных антител против ключевых провоспалительных цитокинов, разработка

препаратов, способствующих поляризации микроглии в репаративный фенотип M2, и изучение возможностей клеточной терапии для восстановления поврежденных тканей

Список литературы

1. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Холин А.А. и др. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019 – Т. 119, № 1. - С. 110–117.
2. Козлов В.А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний // Медицинская иммунология. – 2016 – Т. 18, № 1. - С. 7–14.
3. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. и др. Роль нейровоспаления в развитии болезни Альцгеймера // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2022 – Т. 41, № 4. - С. 50–56.
4. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю. и др. Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015 – № 3 (51). - С. 249–254.
5. Радьков И.В., Плехова Н.Г., Зиновьев С.В. и др. Клетки врожденного иммунитета в патогенезе черепно-мозговой травмы // Российский иммунологический журнал. – 2019 – Т. 13, № 22. - С. 480–481.
6. Цыган Н.В., Коваль Н.С., Яковлева В.А. и др. Обзор экспериментальных моделей черепно-мозговой травмы на лабораторных животных // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020 – Т. 39, № 2. - С.189–190.
7. Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Филатенкова Т.А. и др. Коррекция нарушений нейроиммунных взаимодействий при экспериментальной черепно-мозговой травме препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 // Медицинская иммунология. – 2018 – Т. 20, № 2. - С.171–178.
8. Brett B.L., Gardner R.C., Godbout J. et al. Traumatic Brain Injury and Risk of Neurodegenerative Disorder // Biol. Psychiatry. – 2022 – Vol. 9, № 5. - P. 498–507.
9. Cash A., Theus M.H. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Traumatic Brain Injury // Int. J. Mol. Sci. – 2020 – Vol. 21. - P. 3344.
10. Definition of a mouse microglial subset that regulates neuronal development and proinflammatory responses in the brain / X. Shen, Y. Qiu, A. E. Wight, [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2022. – Vol. 119, № 8. – P.e2116241119.
11. Dorsett C.R., McGuire J.L., DePasquale E.A. et al. Glutamate Neurotransmission in Rodent Models of Traumatic Brain Injury // J. Neurotrauma. – 2017 – Vol. 34. - P. 263–272.
12. Erickson M.A., Wilson M.L. In vitro modeling of blood-brain barrier and interface functions in neuroimmune communication // Fluids Barriers CNS. – 2020 – Vol. 1, № 17. - P. 26.

13. HMGB1 Inhibition to Ameliorate Organ Failure and Increase Survival in Trauma / Z. Yang, M. O. Simovic, P. R. Edsall, [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 101.
14. Ito M., Komai K., Mise-Omata S. et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2019 – Vol. 565. - P. 246–250.
15. Jassam Y.N., Izzy S., Whalen M. et al. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift // *Neuron*. – 2017 – Vol. 6. - P.1246–1265.
16. Ladak A.A., Enam S.A., Ibrahim M.T. A review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury // *World Neurosurg.* – 2019 – Vol. 131. - P.126–132.
17. Li Y.F., Ren X., Zhang L. et al. Microglial polarization in TBI: Signaling pathways and influencing pharmaceuticals // *Front Aging Neurosci.* – 2022 – Vol. 1, № 14. - P.901117.
18. Ots H.D., Tracz J.A., Vinokuroff K.E. et al. CD40-CD40L in Neurological Disease // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022 – Vol. 8, № 23. - P.4115.
19. Putatunda R.B., Wenhui J.H. Potential immunotherapies for traumatic brain and spinal cord injury // *Chinese Journal of Traumatology*. – 2018 – Vol. 21. - P. 125–136.
20. Rodney T., Osier N., Gill J. Pro- and anti-inflammatory biomarkers and traumatic brain injury outcomes: A review // *Cytokine*. – 2018 – Vol. 110. - P. 248–256.
21. Shin S.S., Bales J.W., Dixon C.E. et al. Structural imaging of mild traumatic brain injury may not be enough: overview of functional and metabolic imaging of mild traumatic brain injury // *Brain Imaging Behav.* – 2017 – Vol. 2, № 11. - P. 591–610.
22. Sowa J.E., Tokarski K. Cellular, synaptic, and network effects of chemokines in the central nervous system and their implications to behavior // *Pharmacol. Rep.* – 2021 – Vol. 73, № 6. - P. 1595–1625.