

УДК 612.831:577.25:57.084.1

Цитокиновый профиль как маркер клеточного повреждения и иммунной дисфункции при травмах спинного мозга

Г. Б. Телегин^{1*}, А. С. Чернов¹, Н. А. Коновалов², А. А. Белогуров³, И. П. Балмасова⁴, А. Г. Габибов³

¹Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Пущино, 142290 Россия

²Национальный научно-практический медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, 125047 Россия

³Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, 127473 Россия

*E-mail: telegin@bibch.ru

Поступила в редакцию 20.07.2020

Принята к печати 08.09.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11096

РЕФЕРАТ Обобщены результаты экспериментальных исследований последних лет, посвященных изучению цитокинового профиля при травме спинного мозга. Проанализирована роль ведущих цитокинов в формировании клеточного ответа на травму. Рассмотрены данные иммунопатогенетических особенностей взаимодействия нервной и иммунной систем организма в остром и хроническом периодах после травмы. Показана целесообразность поэтапного подхода к оценке цитокинового профиля при травме спинного мозга, а также необходимость учета сочетания патогенетического и протективного компонентов в реализации регуляторных эффектов отдельных цитокинов, их интеграции в регенеративные процессы в поврежденном спинном мозге, что позволяет рационально подойти к организации лечебного процесса и разработке новых лекарственных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА травма спинного мозга, цитокины, клеточный ответ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ СМ – спинной мозг; ТСМ – травма спинного мозга; ЦНС – центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) – серьезная глобальная проблема здравоохранения, которая часто приводит к тяжелой пожизненной инвалидизации пациентов [1, 2]. По данным ВОЗ, ежегодно до 500 000 человек в мире, в том числе молодые люди в возрасте от 20 до 35 лет, получают повреждение спинного мозга (СМ) [3].

Широкие возможности изучения морфологических и патофизиологических изменений при ТСМ, необходимых для разработки подходов к рациональному лечению, открыли переход от клинических наблюдений к созданию экспериментальных моделей [4]. Такой подход позволил установить многие патогенетически значимые механизмы развития данной патологии, в том числе связанные с иммунными ре-

акциями на повреждение, которые привели к разграничению этих реакций на острые и хронические [5].

1. ИММУННОЕ И ЦИТОКИНОВОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА НА ЭТАПЕ ОСТРЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

В патогенезе травматического повреждения СМ в острый период развития выделяют две стадии, каждая из которых приводит к сложному патофизиологическому комплексу реакций в ответ на повреждение нервной ткани [6, 7].

Первая стадия травмы, в первые сутки от момента механического воздействия, включает механизмы самого повреждения и связанных с ним нарушений. Нейроны, астроциты, олигодендроциты и другие компоненты, необходимые для передачи нервного

сигнала, подвергаются физическому воздействию, им сопутствуют нарушения сосудистых компонентов, включая гематоэнцефалический барьер [8–10], что приводит к инфильтрации тканей воспалительными клетками [11–13].

Вторая стадия включает в себя эндогенно-индуцированную деградацию нервной ткани и связанные с ней последствия [14]. Увеличение содержания глутамата в поврежденной ткани спинного мозга приводит к нейрональной эксайтотоксичности (патологическому процессу, ведущему к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов) вследствие избытка внутриклеточного Ca^{2+} . Это способствует накоплению активных форм кислорода [15–17], которые, в свою очередь, повреждают клеточные компоненты, такие, как нуклеиновые кислоты, белки и фосфолипиды, вызывают значительную потерю клеток и последующую неврологическую дисфункцию [18, 19].

Воспалительный ответ, возникающий на первичные структурные изменения СМ, сопровождается высвобождением большого числа регуляторных пептидов, в том числе провоспалительного действия, и цитокинов [20, 21]. Цитокины синтезируются активированной макро- и микроглией, поврежденным эндотелием сосудов, а также клетками иммунной

системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу повреждения и в соседние с ним области вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера [22].

Основные патогенетические механизмы развития острого периода ТСМ, а также общая роль клеток иммунной системы и цитокинов в их развитии представлены на *рис. 1*.

Отмечено, что уже в течение нескольких минут после получения ТСМ происходит активация ряда иммунологически значимых молекул, включающих фактор некроза опухолей (TNF- α), индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), ядерный фактор (NF)- κ B, интерлейкин (IL)-1 β и/или лиганд фактора апоптоза (FasL) [23–25]. Следствием активности этих молекул в дальнейшем становится воспаление и другие формы важных неврологических нарушений [14].

Основным источником всех этих факторов являются активированные астроциты, на долю которых приходится около 30% клеточного состава, а одним из индукторов провоспалительных факторов и хемокинов (в первую очередь, TNF- α и IL-1 β) служит сверхэкспрессия микроРНК (miR-136-5p) в этих клетках, запускаемая при ТСМ [26–28]. В результате этого процесса развивается воспалительный иммунный ответ с участием Т-хелперов типа 17

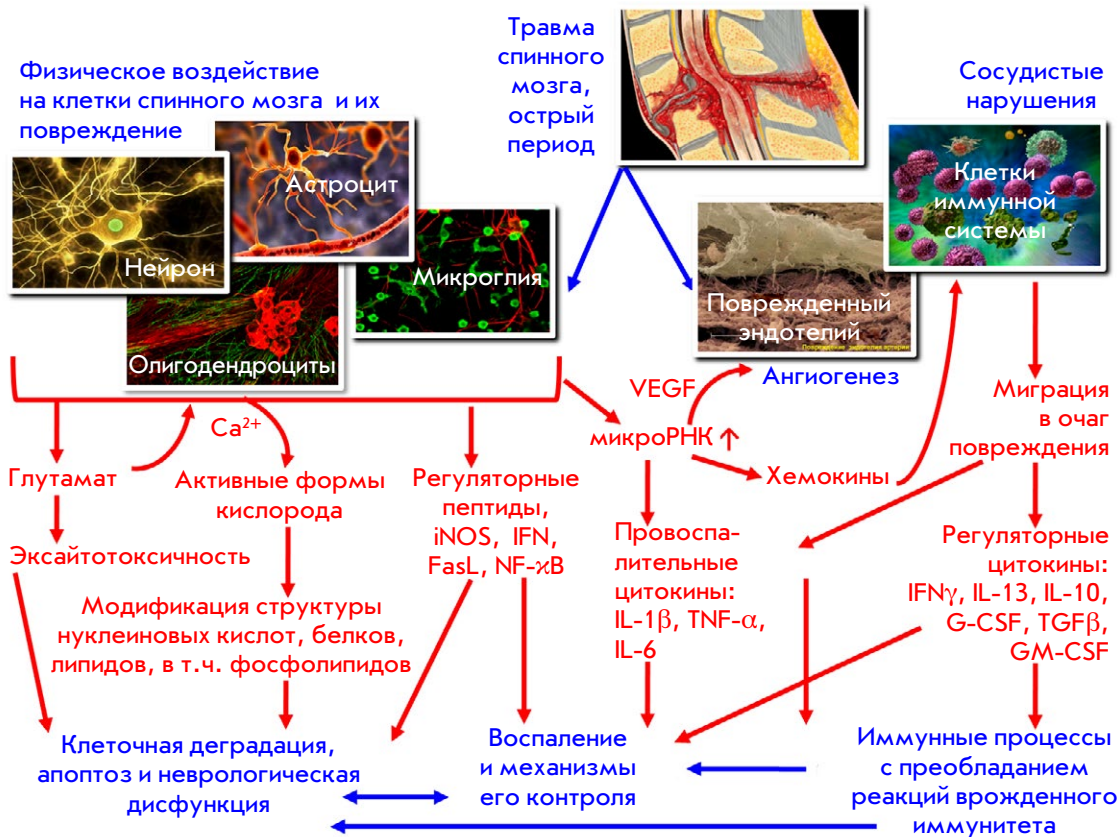


Рис. 1. Патогенетические механизмы острой фазы травмы спинного мозга, индуцирующие реакции врожденного иммунного ответа

[29]. Сопутствующим эффектом ТСМ, реализуемым с участием микроРНК (miR-210), служит ангиогенез [30, 31].

Следует особо подчеркнуть, что эндогенные клетки (нейроны, глиальные клетки) спинного мозга человека, но не лейкоциты крови, способствуют ранней продукции IL-1 β , IL-6 и TNF- α в посттравматической воспалительной реакции [32–34].

В то же время не следует игнорировать и роль клеток иммунной системы как источника провоспалительных цитокинов при ТСМ. Этому способствуют кровоизлияния в ткань СМ при его повреждении [35, 36], которые обеспечивают инфильтрацию пораженных участков нейтрофилами, моноцитами/макрофагами, Т-лимфоцитами [37–40], т.е. клетками, высвобождающими все те же TNF- α , IL-1 α , IL-1 β и IL-6 [41, 42].

В целом отмечается, что указанные цитокины достигают своего пика через 6–12 ч после травмы, дополнительно индуцируя воспалительную реакцию в период от острой до подострой фазы и расширяя очаг поражения в ростральном и каудальном направлении [43–45]. При этом показано, что активированная микроглия и инфильтрирующие спинной мозг макрофаги ответственны за последующие некроз и апоптоз нейронов, астроцитов и олигодендроцитов, находящихся вблизи очага поражения [46, 47], ухудшая неврологический исход [48, 49].

Что касается сигналов высвобождения цитокинов, то они могут поступать в клетки через Toll-подобные рецепторы (TLR) СМ [50, 51]. TLR наиболее известны как структуры для распознавания патогенов и инициации врожденного иммунного ответа [52, 53]. Однако они также способны обнаруживать повреждение тканей и вызывать стерильное воспаление при связывании эндогенных лигандов, присущих стрессовым или поврежденным клеткам. Помимо клеток, связанных с иммунной системой, TLR идентифицированы в нейронах центральной нервной системы (ЦНС) и глиальных компонентах, включая микроглию, астроциты и олигодендроциты [54, 55]. Учитывая сказанное, роль Toll-подобных рецепторов при ТСМ может быть как прямой, так и опосредованной [56]. Косвенные эффекты, скорее всего, опосредованы микроглией или клетками иммунной системы, которые проникают в поврежденную ЦНС [57]. Установлено также, что восстановительные реакции при ишемических нарушениях в случае повреждения СМ реализуются с преимущественным участием Toll-подобных рецепторов типа 3 и последующей регуляцией при посредстве TLR4 [58].

Модуляция провоспалительных и иммунных эффектов в самой ткани СМ при его травме происходит с участием интерферонов благодаря росту в ней

содержания стимуляторов гена интерферона (Sting) [59, 60].

В течение первых 24 ч после ТСМ наблюдается еще один иммунологический эффект: происходит значительное увеличение числа натуральных киллеров (NK-клеток) с активированным фенотипом, что проявляется усиленной экспрессией CD69, HLA-DR, NKG2D и NKp30 на их мембране и ростом цитотоксической активности [61]. При этом в образцах плазмы пациентов был повышен уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который может вырабатываться клетками эндотелия сосудов, и на этой стадии ТСМ сильно коррелировал с процентным содержанием NK-клеток, а также с экспрессией на их поверхности активирующих молекул CD69 и NKp30 [62].

Ранние меры по снижению воспаления и предотвращению апоптоза уже давно являются общепринятой тактикой целевого вмешательства медиков при травме спинного мозга, но рост знаний в этой области свидетельствует о том, что у воспалительного процесса есть несомненные защитные аспекты, которые не следует игнорировать при лечении [63].

Один из механизмов врожденной иммунной защиты в ходе воспалительной реакции при ТСМ связан с уникальной ролью тучных клеток [64]. Тучные клетки в избытке встречаются в ЦНС и играют довольно сложную роль в развитии нейровоспалительных состояний. В частности, показано, что у мышей с дефицитом тучных клеток увеличены астроглиоз и Т-клеточная инфильтрация, а также значительно снижено функциональное восстановление после ТСМ [65]. Кроме того, у таких мышей в СМ значительно повышены уровни цитокинов MCP-1, NF α , IL-10 и IL-13. Получены данные о связи этих явлений с тем, что при сохраненных количествах и функциях тучных клеток их химазы расщепляют MCP-1, IL-6 и IL-13, что указывает на защитную роль этих клеточных элементов в развитии воспалительных изменений в нервной ткани при травмах СМ [66].

Характер продукции цитокинов и гормонов при ТСМ во многом зависит не только от состояния индуцирующих и иммунных механизмов, но и от уровня повреждения. Так, на крысиной модели очень четко выявлялись подобные различия в продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), лептина, индуцируемый интерфероном- γ хемокина IP-10, IL-10, IL-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и хемокина фракталкина в плазме крови. При этом травме шейного отдела сопутствует пониженная экспрессия названных медиаторов в отличие от травмы грудного отдела, что, вероятно, возникало из-за симпатической дисрегуляции, связанной с более высоким уровнем

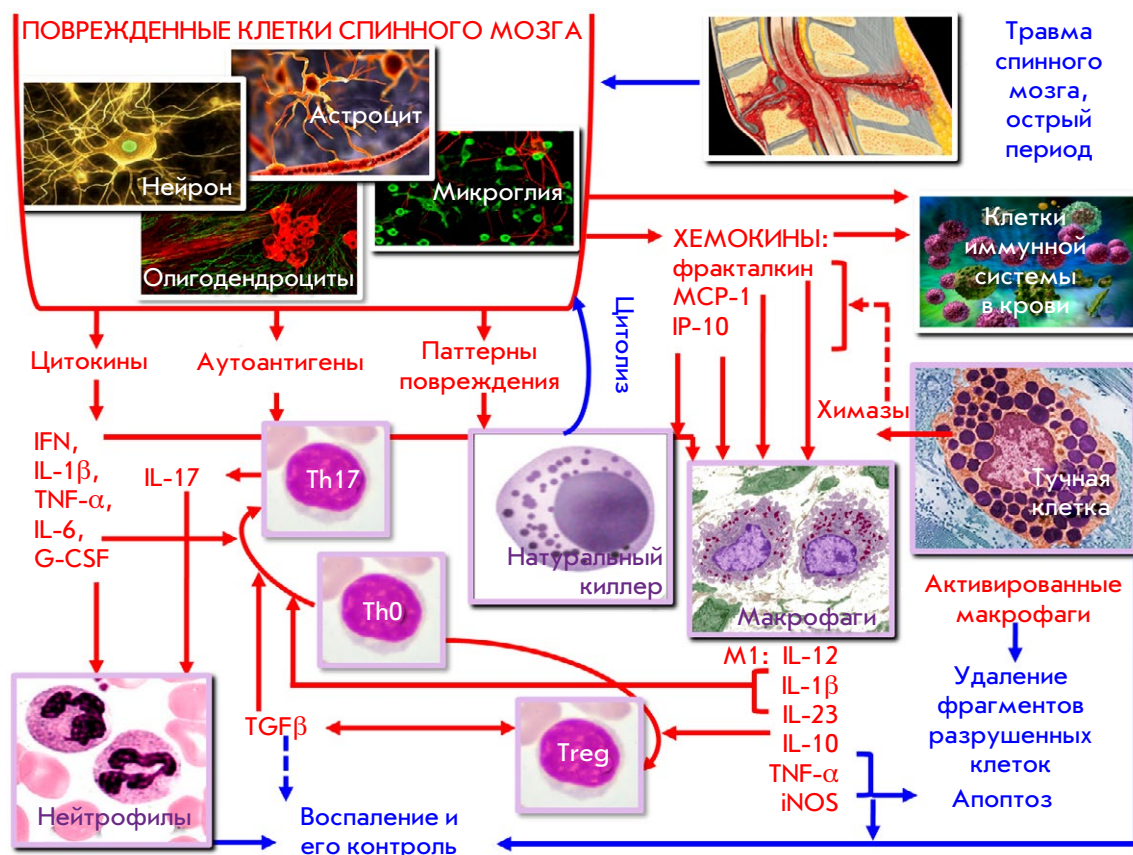


Рис. 2. Особенности иммунного ответа в острую фазу травмы спинного мозга

нанесения травмы [67, 68]. В экспериментах на мышах также показано, что вовлеченность цитокинового профиля в системные изменения после травмы спинного мозга в нижнегрудном отделе (Th9/10) таких интерлейкинов, как IL-3, IL-6, IL-10, IL-13, G-CSF, сопутствовала активации Т-лимфоцитов и нейтрофилов в острую фазу наблюдаемых изменений [69].

Стоит отметить, что в дополнение к астроцитам и микроглия, IL-10 продуцируется макрофагами, В-клетками и клетками Th2 [70, 71]. Будучи иммуномодулятором, IL-10 стимулирует образование регуляторных Т-клеток, подавляет активность Th1 и NK-клеток [72].

Таким образом, в острую фазу ТСМ реализуются иммунопатогенетические механизмы, связанные, в первую очередь, с клетками врожденного иммунитета и преимущественно провоспалительными цитокинами. Попытка обобщить связующие механизмы этих патогенетически значимых реакций иммунной системы на ТСМ, описанные в современной научной литературе, представлена на рис. 2. Комментируя эту схему, можно добавить следующие сведения, касающиеся собственно взаимодействия иммуноцитов.

Поврежденные нейроны и нейроглиальные клетки при ТСМ служат источником хемокинов – фрактал-

кина, MCP-1, IP-10 [67, 69], адресованные моноцитам/макрофагам, а также лимфоцитам и способствующие их поступлению в очаг повреждения. В очаге повреждения одними из первых (среди клеток врожденного иммунитета) свое действие проявляют тучные клетки, которые, как уже упоминалось, могут контролировать процесс продукции хемокинов, однако роль тучных клеток далеко неоднозначна. Эти клетки сами по себе могут служить источником цитокинов и других медиаторов, способствующих воспалению [73], с другой стороны, химазы тучных клеток, выделяющиеся в процессе их активации и сопутствующей ей дегрануляции, могут разрушать хемокины и провоспалительные цитокины, ограничивая интенсивность воспалительных реакций [66].

Большинство хемокинов, продуцируемых клетками травмированного спинного мозга, способствуют привлечению моноцитов/макрофагов [74], удаляющих фрагменты поврежденных клеток, а хемокин IP-10 – еще и натуральных киллеров [75]. Вовлечению NK-клеток во врожденный иммунный ответ способствует и то обстоятельство, что клетки СМ при травме экспрессируют паттерны повреждения, в частности, стресс-индуцированные молекулы (MICA, MICB), служащие лигандами для рецепторов NKG2D [76], высокий уровень экспрессии которых натураль-

ными киллерами показан при травме спинного мозга [60]. Проявления цитотоксической активности НК-клеток, направленные при ТСМ на нервную ткань, на первый взгляд, значительно усугубляют деструктивные процессы при травме [60]. Однако участие натуральных киллеров в элиминации только тех клеток, что несут паттерны повреждения, способствует более быстрому устранению деструктивных явлений в очаге поражения СМ.

Исследование другого важного «игрока» – макрофагов – в условиях тканевого повреждения показало, что их активация происходит в два этапа: на первом этапе эти клетки под влиянием эндогенных молекул, высвобождаемых в процессе клеточного повреждения, приобретают воспалительный (M1) фенотип, на более поздних этапах, когда реакция на повреждение переходит в стадию репаративных процессов, активированные макрофаги поляризуются в резидентный (M2) фенотип [77]. В связи с этим можно предполагать, что в острую фазу ТСМ будут формироваться преимущественно макрофаги фенотипа M1, индукции которого способствуют, в частности, интерфероны [78], накапливающиеся, как уже сообщалось, в поврежденных тканях при травме спинного мозга [59]. Эти макрофаги секретируют характерные для данного фенотипа IL-12, IL-10, IL-1 β , IL-6, IL-23, IL-21, TNF- α , iNOS, высокий уровень которых зарегистрирован при данной патологии [67, 69, 77].

Функции этих цитокинов неравнозначны. IL-12 способствует дальнейшему запуску адаптивных клеточных реакций; IL-10 обладает иммуносупрессорным действием и участвует в индукции регуляторных Т-клеток; IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23, TNF- α обеспечивают провоспалительный эффект; TNF- α и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) провоцируют реакции клеточного повреждения [78, 79].

Преобладающий цитокиновый профиль, а также присутствие продуцентов макрофагов M1 в сочетании с воздействием аутоантигенов поврежденного СМ позволяют предположить, что в состав популяции Т-лимфоцитов, участвующих в иммунном ответе на начальном этапе иммунного процесса, входят клетки Th17, функциональное значение которых в острый период ТСМ в настоящее время доказано. Дело в том, что функциональная роль этой субпопуляции тесно связана с формированием баланса Т-хелперы-17/регуляторные Т-клетки (Th17/Treg). В своей работе Q. Fu и соавт. [29] описывают эти процессы следующим образом. Баланс клеток Th17/Treg регулируется соответственно молекулами, ROR γ T и FoxP3, при этом экспрессия FoxP3 может быть ингибирована экспрессией ROR γ T. Как показано выше, ТСМ сопровождается миграцией макрофагов M1 в очаг поражения и выделением провоспалительных

цитокинов, в том числе IL-6 и IL-21, что позволяет Т-хелперам (CD4+ Т-лимфоцитам) дифференцироваться именно в направлении CD4+IL-17A+ Th17, которые способствуют развитию воспалительной реакции путем вовлечения в процесс нейтрофильных гранулоцитов. В сочетании с провоспалительными цитокинами, продуцируемыми в очаге поражения макрофагами, нейронами, клетками нейроглии, продукты Th17 и нейтрофилов в значительной степени усиливают воспалительные явления, что расценивается исследователями как весьма нежелательный компонент патогенеза посттравматических изменений в СМ.

Следует также подчеркнуть, что индукция Th17 на начальном этапе требует еще одного цитокина – трансформирующего фактора роста β (TGF β), основным продуцентом которого являются Treg. Эти клетки, как составная часть баланса Th17/Treg, формируются преимущественно под влиянием IL-10, также продуцируемым макрофагами M1 в относительно небольшом количестве на начальном этапе тканевого повреждения. IL-10, как и TGF β , обладает еще и иммуносупрессорными свойствами, несколько ограничивая избыточность воспалительного процесса аутоиммунной природы при травме спинного мозга [77, 80].

Таким образом, реакции врожденного иммунитета и Т-клеточные реакции, преобладающие в острую фазу ТСМ, следует оценивать неравнозначно. С одной стороны, они направлены на деструкцию клеток в поврежденной ткани СМ либо через их апоптоз, либо через цитолиз, а также индукцию воспалительных реакций, усиливающих неврологическую дисфункцию. С другой стороны, эти реакции способствуют удалению разрушенных клеточных элементов вместе с присущими им аутоантигенами, паттернами повреждения, медиаторами воспаления, а также включают механизмы контроля воспалительных реакций. Эти выводы не позволяют упрощенно подходить к оценке роли иммунных процессов при травме спинного мозга и влияют на тактику лечебных мероприятий в острый период, поскольку требуют оценки не отдельных показателей, а баланса преобладающих в каждой конкретной ситуации иммунных механизмов, имеющих протективную или патогенетическую направленность.

2. ИММУННОЕ И ЦИТОКИНОВОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА НА ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Травматическое повреждение СМ еще в острую фазу вызывает сильную воспалительную реакцию [81] и столь же мощный иммунный ответ, который реализуется как внутри, так и за пределами повреж-

дения [82], не проявляя склонности к разрешению. Связано это с тем, что в данном случае наблюдается взаимодействие между ЦНС и иммунной системой, т.е. между двумя основными системами, регулирующими гомеостаз во всем организме. По этой причине процесс не ограничивается реакцией клеток иммунной системы в очаге поражения СМ, а распространяется на всю иммунную систему в целом [83].

Функции иммунной системы претерпевают значительные изменения по мере того, как травма переходит из острого состояния в хроническое. Потеря или дисфункция вегетативной иннервации в лимфатических и эндокринных тканях приводит к нарушениям иммунного ответа еще долгое время после первоначальной травмы [84]. Основными проявлениями подобных нарушений служат иммунная депрессия и аутоиммунный процесс [83], хотя воспалительные реакции в полной мере сохраняют свое патогенетическое значение.

Так, начиная с 7 дня после нанесения ТСМ и далее регистрировались признаки процесса восстановления миелиновой оболочки нейронов на фоне биохимически регистрируемой активности олигодендроглии с продукцией провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 [85]. При этом отмечено, что чем выше уровень провоспалительных цитокинов в хроническую фазу, тем быстрее наступает период ремиссии после ТСМ [86].

Дело в том, что именно провоспалительные цитокины служат сигналом активации для астроцитов глиальной ткани СМ [87]. Астроциты подвергаются пролиферации и приобретают один из двух фенотипов. Астроциты одного фенотипа активно продуцируют глиально-фибрилярный кислый белок (GFAP), который способствует восстановлению нейронов, тогда как астроциты другого фенотипа, наоборот, секретируют глутаминсинтазу, которая участвует в накоплении глутамата, что тормозит восстановление нейронов в пораженном участке спинного мозга. Баланс астроцитов двух фенотипов и определяет эффективность репаративных процессов в нейрональной ткани [88]. Нейроны продуцируют нейрегулин-1 (Nrg-1), который стимулирует восстановление клеток, способствует сохранению белого вещества спинного мозга, позитивно регулирует функции макрофагов, Т-лимфоцитов, В-клеток и в настоящее время рекомендуется даже в качестве лечебного препарата при ТСМ [89].

Несмотря на возможность такой положительной регуляции, следует учитывать, что все описанные события происходят в ЦНС и поэтому могут иметь не только местные, но и системные проявления.

Системные изменения на уровне клеточных популяций и субпопуляций лимфоцитов в хрониче-

ческую стадию ТСМ затрагивают, прежде всего, Т-клеточные адаптивные иммунные реакции. Так, показано снижение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+) и субпопуляции Т-хелперов (CD3+ CD4+) в крови, хотя число активированных CD4+ Т-клеток (HLA-DR+CD4+) оставалось повышенным [90]. Такой вариант возможен, например, если снижение числа Т-хелперов в крови происходит вследствие их миграции в орган поражения.

Особый интерес в этой ситуации представляют регуляторные Т-клетки (Treg) с их супрессорными свойствами, которые характеризуются фенотипом CD3+CD4+CD25+CD127lo при преобладании активированной фракции CCR4+HLA-Dr+. Значительно повышается при ТСМ и уровень основного цитокина этих клеток – трансформирующего фактора роста β (TGF β), что во многом объясняет наблюдаемую иммунную дисфункцию и ее последствия в виде снижения защиты от инфекций и/или персистенции хронического воспаления [5, 38].

Дефицит Т-клеточного звена иммунного ответа на системном уровне сопровождается и значительным снижением числа NK-клеток в хроническую фазу ТСМ, что, в конечном итоге, нередко проявляется развитием инфекционных процессов с летальным исходом [91].

Что касается одного из основных механизмов индукции наблюдаемых сдвигов, то можно привести следующие данные С.Ж. Ferrante и S.Ж. Leibovich [77], которые отметили, что после острой фазы тканевого повреждения фенотип макрофагов резко изменился с M1 на M2, который значительно отличается по продукции цитокинов от типичных клеток M2. Эта разновидность названа ангиогенным M2d-фенотипом. Основными продуктами секреции макрофагов M2d были фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и IL-10, индуцирующий образование регуляторных Т-клеток, – отсюда и преобладание ангиогенных и иммуносупрессорных эффектов (см. рис. 3). Аналогичные преобразования касались и макрофагальных клеток микроглии [92].

Особого внимания заслуживают аутоиммунные процессы, ассоциированные с ТСМ. D.P. Ankeny и соавт. [93] показали, что травма спинного мозга и сопутствующая ей иммунодепрессия вызывают глубокие и длительные изменения функций В-клеток в периферической лимфоидной ткани (костный мозг и селезенка) и поврежденном спинном мозге. В частности, активированные В-клетки приобретают способность после дифференцировки продуцировать аутоантитела, которые связывают белки ЦНС и ядерные антигены, включая ДНК и РНК. Известно, что при системной красной волчанке, анти-ДНК-антитела перекрестно реагируют с рецепторами к глутамату,

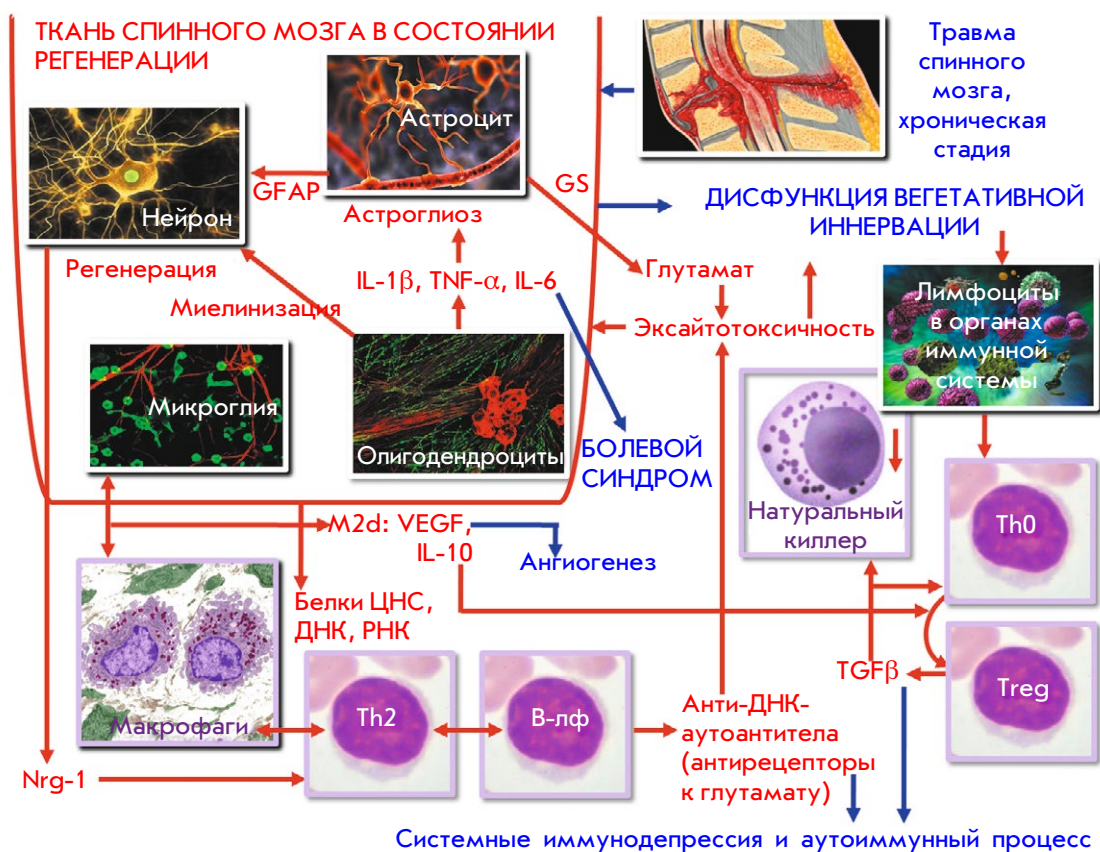


Рис. 3. Иммунопатогенетические особенности хронической стадии травмы спинного мозга

вызывая эксайтотоксичность [94]. Аналогичный эффект оказывают и аутоантитела, продуцируемые после ТСМ и обладающие сходными свойствами нейротоксичности.

При травме спинного мозга аутоиммунитет может также способствовать восстановлению ЦНС и/или нейропротекции, несмотря на тенденцию к проявлению нейротоксичности. Подобное нейропротекторное действие в модели ТСМ у крыс проявляют миелинреактивные Т-клетки [95]. Противоречивость данных о роли аутоантител связана со способностью антител против белков ЦНС способствовать регенерации аксонов и ремиелинизации [96], а также и процессам демиелинизации, вследствие возможности формирования с участием антимиелиновых антител своеобразного «мостика» между миелином нервных волокон и олигодендроцитами [97]. Во всяком случае, несмотря на неоднозначность эффектов и их трактовок, факт инфильтрации пораженного спинного мозга В-лимфоцитами в хроническую фазу считается подтвержденным [93].

Представленный анализ показывает, что сложность интерпретации результатов проистекает из того, что совокупность местных и системных эффектов при ТСМ довольно трудно дифференцировать. С этой

точки зрения определенную перспективу открывает возможность разграничения местных и системных проявлений иммунных реакций. Например, значительные изменения цитокинового профиля при ТСМ, особенно в хронический период, наблюдались не только в крови. Еще более информативными изменениями цитокинового профиля были в ликворе. Так А.Р. Taylor и соавт. [98] в качестве критериев интенсивности хронического воспаления определяли уровни IL-2, -6, -7, -8, -10, -15, -18, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона-γ (IFNγ), хемоаттрактанта кератиноцитов (КС-подобного белка), IFNγ-индуцируемого белка-10 (IP-10), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли α (TNF-α) в спинномозговой жидкости. Концентрация большинства цитокинов и хемокинов в ликворе животных с ТСМ коррелировала с длительностью поражения, показателями тяжести травмы на момент взятия пробы и неврологическим исходом в отдаленный период после получения травмы. Например, концентрация IL-8 при травме спинного мозга была значимо выше, чем в здоровом контроле, но отрицательно коррелировала с длительностью травмы, а концентрации колониестимулирующих факторов и MCP-1 были отрица-

тельно связаны с позитивным исходом в отдаленный период после травмы.

Отдельного внимания заслуживает роль фактора некроза опухолей α в хроническую фазу травмы спинного мозга. Дело в том, что в этот период снижается содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в гиппокампе и возрастает в латеральной части спинного мозга. Делеция гена рецептора к TNF- α отменяет этот эффект, но в присутствии данного цитокина эффект восстанавливается. Полученные данные позволили предположить, что различные структурные синаптические изменения в нейронах спинного мозга и гиппокампа опосредованы перепроизводством TNF- α активированными клетками микроглии, что при травме спинного мозга может быть связано с развитием хронической нейропатической боли и дефицита памяти [99].

К развитию нейропатической боли причастен и IL-1 β , снижающий эффективность работы кальциевого насоса в нейронах [100].

Таким образом, цитокины играют довольно значительную роль в патогенезе травматической болезни, связанной с повреждением спинного мозга, и определяют многие ее проявления. При этом источником секретируемых цитокинов могут быть клетки иммунной системы, но основными продуцентами этих биологически активных веществ служат нейроны поврежденного спинного мозга. В связи с этим цитокиновый профиль при ТСМ имеет особое диагностическое и прогностическое значение и характеризует не только состояние иммунной системы при данной патологии, но и неврологический статус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор публикаций, посвященных проблеме иммунного, в том числе цитокинового, сопровождения ТСМ, показывает неоднозначность имеющихся сведений и определенную трудность их трактовки.

Сложность проблемы связана, в первую очередь, с тем, что и нервная, и иммунная системы выполняют в организме важнейшие регуляторные функции и тесно связаны между собой при высоком разнообразии механизмов такой взаимосвязи. При этом предполагаются как местные, так и системные эффекты, сопровождающие изменения неврологического и иммунного характера при травме спинного мозга.

Помимо этих общих позиций, необходимо учитывать поэтапность местных и системных изменений в центральной нервной системе и иммунных процессах, ассоциированных с ТСМ [101, 102]. На каждом из этих этапов преобладает свой патогенетический механизм, который сначала связан с реакцией на повреждение и направлен на устранение поврежденных клеток, затем акцент перемещается в сторону воспалительных реакций с их функцией ограничения очага поражения. Наконец, на поздних этапах происходит переход от местных реакций к системным процессам, эффективность которых и определяет исход патологического процесса. Каждому этапу сопутствует своя категория реакций со стороны иммунной системы, маркерами которых могут служить как различные субпопуляции клеток, характеризующих врожденный и адаптивный иммунный ответ, так и секреторные продукты этих клеток – цитокины [103, 104].

Особенность цитокинов как маркеров патологических изменений при ТСМ заключается в том, что они продуцируются не только клетками иммунной системы, но и клетками пораженного спинного мозга. На модели цитокинового профиля в наибольшей степени можно проследить процесс взаимодействия нервной и иммунной систем, что представляет не только теоретический интерес, но и имеет важное диагностическое значение, позволяет наметить основные мишени терапевтических воздействий. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Karsy M., Hawryluk G. // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2017. V. 28. № 1. P. 49–62.
- La Placa M.C., Simon C.M., Prado G.R., Cullen D.K. // *Prog. Brain Res.* 2007. V. 161. P. 13–26.
- Bracken M.B. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. V. 1. CD001046.
- Minakov A.N., Chernov A.S., Asutin D.S., Konovalov N.A., Telegin G.B. // *Acta Nature.* 2018. V. 10. № 3. P. 4–10.
- Monahan R., Stein A., Gibbs K., Bank M., Bloom O. // *Immunol. Res.* 2015. V. 63. № 1–3. P. 3–10.
- Oyinbo C.A. // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*. 2011. V. 71. № 2. P. 281–299.
- Zhang N., Yin Y., Xu S.J., Wu Y.P., Chen W.S. // *Indian J. Med. Res.* 2012. V. 135. № 3. P. 287–296.
- Wilcox J.T., Satkunendrarajah K., Nasirzadeh Y., Laliberte A.M., Lip A., Cadotte D.W., Foltz W.D., Fehling M.G. // *Neurobiol. Dis.* 2017. V. 105. P. 194–212.
- Cruz C.D., Coelho A., Antunes-Lopes T., Cruz F. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015. V. 82–83. P. 153–159.
- Figley S.A., Khosravi R., Legasto J.M., Tseng Y.-F., Fehlings M.G. // *J. Neurotrauma.* 2014. V. 31. № 6. P. 541–552.
- Kunis G., Baruch K., Rosenzweig N., Kertser A., Miller O., Berkutzki T., Schwartz M. // *Brain.* 2013. V. 136. № 11. P. 3427–3440.
- Li Y., Lucas-Osma A.M., Black S., Bandet M.V., Stephens M.J., Vavrek R., Sanelli L., Fenrich K.K., Di Narzo A.F., Dracheva S., et al. // *Nat. Med.* 2017. V. 23. № 6. P. 733–741.
- Shechter R., Miller O., Yovel O.G., Rosenzweig N., London A., Ruckh J., Kim K.-W., Klein E., Kalchenko V., Bendel P., et al. //

- Immunity. 2013. V. 38. № 3. P. 555–569.
14. Jorge A., Taylor T., Agarwal N., Hamilton D.K. // *World Neurosurg.* 2019. V. 132. P. 138–147.
 15. Breckwoldt M.O., Pfister F.M., Bradley P.M., Marinković P., Williams P.R., Brill M.S., Plomer B., Schmalz A., St Clair D.K., Naumann R., et al. // *Nat. Med.* 2014. V. 20. № 5. P. 555–560.
 16. Ouardouz M., Coderre E., Basak A., Chen A., Zamponi G.W., Hameed S., Rehak R., Yin X., Trapp B.D., Stys P.K. // *Ann. Neurol.* 2009. V. 65. № 2. P. 151–159.
 17. Yin H.Z., Hsu C.I., Yu S., Rao S.D., Sorkin L.S., Weiss J.H. // *Exp. Neurol.* 2012. V. 238. № 2. P. 93–102.
 18. Khayrullina G., Bermudez S., Byrnes K.R. // *J. Neuroinflammation.* 2015. V. 12. P. 172–182.
 19. von Leden R.E., Khayrullina G., Moritz K.E., Byrnes K.R. // *J. Neuroinflammation.* 2017. V. 14. № 1. P. 161–174.
 20. Goss J.R., Taffe K.M., Kochanek P.M., DeKosky S.T. // *Exp. Neurol.* 1997. V. 146. № 1. P. 291–294.
 21. Ren H., Chen X., Tian M., Zhou J., Ouyang H., Zhang Z. // *Adv. Sci.* 2018. V. 5. № 11. P. 1800529.
 22. Sutherland T.C., Mathews K.J., Mao Y., Nguyen T., Gorrie C.A. // *Front. Cell Neurosci.* 2017. V. 10. P. 310.
 23. Shohami E., Bass R., Wallach D., Yamin A., Gallily R. // *J. Cereb. Blood Metabol.* 1996. V. 16. № 3. P. 378–384.
 24. Yu W.R., Fehlings M.G. // *Acta Neuropathol.* 2011. V. 122. № 6. P. 747–761.
 25. Chen S., Ye J., Chen X., Shi J., Wu W., Lin W., Lin W., Li Y., Fu H., Li S. // *J. Neuroinflammation.* 2018. V. 15. № 1. P. 150–163.
 26. Deng G., Gao Y., Cen Z., He J., Cao B., Zeng G., Zong S. // *Cell Biochem.* 2018. V. 50. № 2. P. 512–524.
 27. He J., Zhao J., Peng X., Shi X., Zong S., Zeng G. // *Cell Physiol. Biochem.* 2017. V. 44. № 3. P. 1224–1241.
 28. Бейлерли О.А., Азизова Ш.Т., Коновалов Н.А., Ахмедов А.Д., Гареев И.Ф., Белогуров А.А. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2020. Т. 84. № 4. С. 104–110.
 29. Fu Q., Liu Y., Liu X., Zhang Q., Chen L., Peng J., Ao J., Li Y., Wang S., Song G., et al. // *Am. J. Transl. Res.* 2017. V. 9. № 9. P. 3950–3966.
 30. Cao Y., Wu T.D., Wu H., Lang Y., Li D.Z., Ni S.F., Lu H.B., Hu J.Z. // *Brain Res.* 2017. V. 1655. P. 55–65.
 31. Ujigo S., Kamei N., Hadoush H., Fujioka Y., Miyaki S., Nakasa T., Tanaka N., Nakanishi K., Eguchi A., Sunagawa T., et al. // *Spine.* 2014. V. 39. № 14. P. 1099–1107.
 32. Pineau I., Lacroix S. // *J. Comp. Neurol.* 2007. V. 500. № 2. P. 267–285.
 33. Yang L., Blumbergs P.C., Jones N.R., Manavis J., Sarvestani G.T., Ghabriel M.N. // *Spine.* 2004. V. 29. № 9. P. 966–971.
 34. Yang L., Jones N.R., Blumbergs P.C., van den Heuvel C., Moore E.J., Manavis J., Sarvestani G.T., Ghabriel M.N. // *J. Clin. Neurosci.* 2005. V. 12. № 3. P. 276–284.
 35. Saiwai H., Ohkawa Y., Yamada H., Kumamaru H., Harada A., Okano H., Yokomizo T., Iwamoto Y., Okada S. // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 176. № 5. P. 2352–2366.
 36. Yokota K., Saito T., Kobayakawa K., Kubota K., Hara M., Murata M., Ohkawa Y., Iwamoto Y., Okada S. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 25673–25684.
 37. Ankeny D.P., Guan Z., Popovich P.G. // *J. Clin. Invest.* 2009. V. 119. № 10. P. 2990–2999.
 38. Beck K.D., Nguyen H.X., Galvan M.D., Salazar D.L., Woodruff T.M., Anderson A.J. // *Brain.* 2010. V. 133. Pt. 2. P. 433–447.
 39. Raposo C., Graubardt N., Cohen M., Eitan C., London A., Berkutzki T., Schwartz M. // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 31. P. 10141–10155.
 40. Saiwai H., Kumamaru H., Ohkawa Y., Kubota K., Kobayakawa K., Yamada H., Yokomizo T., Iwamoto Y., Okada S. // *J. Neurochem.* 2013. V. 125. № 1. P. 74–88.
 41. Kumamaru H., Saiwai H., Ohkawa Y., Yamada H., Iwamoto Y., Okada S. // *J. Cell Physiol.* 2012. V. 227. № 4. P. 1335–1346.
 42. Nguyen D.H., Cho N., Satkunendrarajah K., Austin J.W., Wang J., Fehlings M.G. // *J. Neuroinflammation.* 2012. V. 9. P. 224–237.
 43. Min K.J., Jeong H.K., Kim B., Hwang D.H., Shin H.Y., Nguyen A.T., Kim J.H., Jou I., Kim B.G., Joe E.H. // *J. Neuroinflammation.* 2012. V. 9. P. 100–112.
 44. Smith P.D., Puskas F., Meng X., Lee J.H., Cleveland J.C. Jr., Weyant M.J., Fullerton D.A., Reece T.B. // *Circulation.* 2012. V. 126. № 11(1). P. 110–117.
 45. Zhu P., Li J.X., Fujino M., Zhuang J., Li X.K. // *Mediators Inflamm.* 2013. V. 2013. P. 701970.
 46. Akhmetzyanova E., Kletenkov K., Mukhamedshina Y., Rizvanov A. // *Front. Syst. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 37–48.
 47. Chu G.K., Yu W., Fehlings M.G. // *Neuroscience.* 2007. V. 148. № 3. P. 668–682.
 48. Floriddia E.M., Rathore K.I., Tedeschi A., Quadrato G., Wuttke A., Lueckmann J.M., Kigerl K.A., Popovich P.G., Di Giovanni S. // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 40. P. 13956–13970.
 49. Horn K.P., Busch S.A., Hawthorne A.L., van Rooijen N., Silver J. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 38. P. 9330–9341.
 50. Azam S., Jakaria M., Kim I.S., Kim J., Haque M.E., Choi D.K. // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 1000.
 51. Kigerl K.A., Popovich P.G. // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2009. V. 336. P. 121–136.
 52. Hug H., Mohajeri M.H., La Fata G. // *Nutrients.* 2018. V. 10. № 2. P. 203.
 53. Kawasaki T., Kawai T. // *Front. Immunol.* 2014. V. 5. P. 461.
 54. Marinelli C., Di Liddo R., Facci L., Bertalot T., Conconi M.T., Zusso M., Skaper S.D., Giusti P. // *J. Neuroinflammation.* 2015. V. 12. P. 244.
 55. Trudler D., Farfara D., Frenkel D. // *Mediators Inflamm.* 2010. V. 2010. P. 497987.
 56. Lacagnina M.J., Watkins L.R., Grace P.M. // *Pharmacol. Ther.* 2018. V. 184. P. 145–158.
 57. Heiman A., Pallotie A., Heary R.F., Elkabes S. // *Brain Behav. Immun.* 2014. V. 42. P. 232–245.
 58. Lobenwein D., Tepekoylu C., Kozarin R. // *J. Am. Heart. Assoc.* 2015. V. 4. № 10. e002440.
 59. Roselli F., Chandrasekar A., Morganti-Kossmann M.C. // *Front. Neurol.* 2018. V. 9. P. 458.
 60. Wang Y.Y., Shen D., Zhao L.J., Zeng N., Hu T.H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. V. 517. № 4. P. 741–748.
 61. Laginha I., Kopp M.A., Druschel C., Schaser K.D., Brommer B., Hellmann R.C., Watzlawick R., Ossami-Saidi R.R., Prüss H., Failli V., et al. // *BMC Neurol.* 2016. V. 16. № 1. P. 170.
 62. Xu L., Zhang Y., Zhang R., Zhang H., Song P., Ma T., Li Y., Wang X., Hou X., Li Q., et al. // *Int. Immunopharmacol.* 2019. V. 74. P. 105722.
 63. Rust R., Kaiser J. // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 18. P. 4658–4660.
 64. Mittal A., Sagi V., Gupta M., Gupta K. // *Front. Cell Neurosci.* 2019. V. 13. P. 110–115.
 65. Vanganswinkel T., Geurts N., Quanten K., Nelissen S., Lemmens S., Geboes L., Dooley D., Vidal P.M., Pejler G., Hendrix S. // *FASEB J.* 2016. V. 30. № 5. P. 2040–2057.
 66. Nelissen S., Vanganswinkel T., Geurts N., Geboes L., Lemmens E., Vidal P.M., Lemmens S., Willems L., Boato F.,

- Dooley D., et al // *Neurobiol. Dis.* 2014. V. 62. P. 260–272.
67. Hong J., Chang A., Zavvarian M.M., Wang J., Liu Y., Fehlings M.G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 8. P. 2167–2178.
68. Hong J., Chang A., Liu Y., Wang J., Fehlings M.G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 15. P. 3762.
69. Yuan X., Wu Q., Tang Y., Jing Y., Li Z., Xiu R. // *Life Sci.* 2019. V. 221. P. 47–55.
70. Rutz S., Ouyang W. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 941. P. 89–116.
71. Rutz S., Ouyang W. // *Curr. Opin. Immunol.* 2011. V. 23. № 5. P. 605–612.
72. Lobo-Silva D., Carriche G.M., Castro A.G., Roque S., Saraiva M. // *J. Neuroinflammation.* 2016. V. 13. № 1. P. 297.
73. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2017. № 2 (49). С. 4–11.
74. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. // *Гены и клетки.* 2016. Т. XI. № 1. С. 9–17.
75. Zhang Y., Gao Z., Wang D., Zhang T., Sun B., Mu L., Wang J., Liu Y., Kong Q., Liu X., et al. // *J. Neuroinflammation.* 2014. V. 11. P. 79.
76. Балмасова И.П., Шмелева Е.В., Еремина О.Ф., Дунда Н.И. // *Аллергология и иммунология.* 2009. Т. 10. № 2. С. 169.
77. Ferrante C.J., Leibovich S.J. // *Adv. Wound Care (New Rochelle).* 2012. V. 1. № 1. P. 10–16.
78. Балмасова И.П., Нестерова И.В., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Структурно-функциональная организация иммунной системы. М.: Практическая медицина, 2019. 72 с.
79. Чубенко В.А. // *Практическая онкология.* 2016. Т. 17. № 2. С. 99–109.
80. Fasching P., Stradner M., Graninger W., Dejaco C., Fessler J. // *Molecules.* 2017. V. 22. № 1. P. 134.
81. Rice T., Larsen J., Rivest S., Yong V.W. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007. V. 66. № 3. P. 184–195.
82. Irwin M.R., Cole S.W. // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. V. 11. № 9. P. 625–632.
83. Schwab J.M., Zhang Y., Kopp M.A., Brommer B., Popovich P.G. // *Exp. Neurol.* 2014. V. 258. P. 121–129.
84. Zhou Y., Li N., Zhu L., Lin Y., Cheng H. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. V. 14. P. 2401–2413.
85. Zhang Y., Guan Z., Reader B., Shawler T., Mandrekar-Colucci S., Huang K., Weil Z., Bratasz A., Wells J., Powell N.D., et al. // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 32. P. 12970–12981.
86. Moghaddam A., Child C., Bruckner T., Gerner H.J., Daniel V., Biglari B. // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. № 4. P. 7900–7916.
87. Sanz P., Garcia-Gimeno M.A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 11. P. 4096–4112.
88. Pekny M., Pekna M. // *Physiol. Rev.* 2014. V. 94. № 4. P. 1077–1098.
89. Alizadeh A., Santhosh K.T., Kataria H., Gounni A.S., Karimi-Abdolrezaee S. // *J. Neuroinflammation.* 2018. V. 15. № 1. P. 53–73.
90. Monahan R., Stein A., Gibbs K., Bank M., Bloom O. // *Immunol. Res.* 2015. V. 63. № 1–3. P. 3–10.
91. Herman P., Stein A., Gibbs K., Korsunsky I., Gregersen P., Bloom O. // *J. Neurotrauma.* 2018. V. 35. № 15. P. 1819–1829.
92. Gensel J.C., Zhang B. // *Brain Res.* 2015. V. 1619. P. 1–11.
93. Ankeny D.P., Lucin K.M., Sanders V.M., McGaughy V.M., Popovich P.G. // *J. Neurochem.* 2006. V. 99. P. 1073–1087.
94. DeGiorgio L.A., Konstantinov K.N., Lee S.C., Hardin J.A., Volpe B.T., Diamond B. // *Nat. Med.* 2001. V. 7. № 11. P. 1189–1193.
95. Hauben E., Butovsky O., Nevo U., Yoless E., Moalem G., Agranov E., Mor F., Leibowitz-Amit R., Pevsner E., Akselrod S., et al. // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. № 17. P. 6421–6430.
96. Huang D.W., McKerracher L., Braun P.E., David S. // *Neuron.* 1999. V. 24. № 3. P. 639–647.
97. Kotter M.R., Li W.W., Zhao C., Franklin R.J. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 1. P. 328–332.
98. Taylor A.R., Welsh C.J., Young C., Spoor E., Kerwin S.C., Griffin J.F., Levine G.J., Cohen N.D., Levine J.M. // *J. Neurotrauma.* 2014. V. 31. № 18. P. 1561–1569.
99. Liu Y., Zhou L.J., Wang J., Li D., Ren W.J., Peng J., Wei X., Xu T., Xin W.J., Pang R.P., et al. // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 4. P. 871–881.
100. Mirabelli E., Ni L., Li L., Acioglu C., Heary R.F., Elkabes S. // *J. Neuroinflammation.* 2019. V. 16. № 1. P. 207.
101. Bradbury E.J., Burnside E.R. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. P. 3879.
102. Telegin G.B., Minakov A.N., Chernov A.S., Manskikh V.N., Asyutin D.S., Konovalov N.A., Gabibov A.G. // *Acta Naturae.* 2019. V. 11. № 3(42). P. 75–81.
103. Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Гульятев М.М., Балмасова И.П. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2010. № 3. С. 27–31.
104. Белогуров А.А., Иванова О.М., Ломакин Я.А., Зиганшин Р.Х., Васькина М.И., Кнорре В.Д., Климова Е.А., Габитов А.Г., Иванов В.Т., Говорун В.М. // *Биохимия.* 2016. Т. 81. № 11. С. 1540–1552.