

АНАЛИЗ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Норка А.О.^{1,2}, Воробьев С.В.³, Кузнецова Р.Н.^{1,2},
Серебрякова М.К.⁴, Кудрявцев И.В.^{1,4}, Коваленко С.Н.⁵,
Монашенко Д.Н.⁶

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

⁶ СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В последние годы черепно-мозговая травма является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем, что обусловлено его распространенностью, поражением преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, высокой летальностью, инвалидизацией и экономическими затратами на лечение и последующую реабилитацию пациентов. В настоящее время доказано участие иммунной системы организма в развитии нейровоспалительного процесса в ответ на травматическое повреждение головного мозга. Важными факторами, определяющими исход заболевания, являются популяции Treg, участвующие в индукции иммунологической толерантности, в качестве значимого компонента иммунорегуляции. В результате нашего исследования было обнаружено снижение относительного содержания Treg в рамках общего лимфоцитарного пула, имеющего фенотип CD3⁺CD4⁺CD25^{bright} в периферической крови пациентов 3-й (УСТ) и 4-й (УТС) групп в сравнении с данными группы контроля, а также снижение уровня относительного содержания Treg (CD4⁺CD25⁺T-клетки), что обусловлено степенью повреждения нервной ткани и, как результат, их миграцией для подавления воспаления за счет продукции противовоспалительных цитокинов (TGF-β, IL-10). Популяция Treg неоднородна, поэтому в рамках исследования был проведен анализ распределения Treg по субпопуляциям, выявленным на основании экспрессии CD45RO и CD62L. При оценке субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов в рамках CD45RO и CD62L были установлены значимые изменения только у пациентов с ушибом головного мозга. Выявлены изменения в рамках пула «наивных» Т-регуляторных лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD39⁺ Treg,

Адрес для переписки:

Норка Анна Олеговна
ФБУН «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера»
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (911) 218-85-00.
E-mail: norka-anna@mail.ru

Address for correspondence:

Anna O. Norka
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (911) 218-85-00.
E-mail: norka-anna@mail.ru

Образец цитирования:

А.О. Норка, С.В. Воробьев, Р.Н. Кузнецова,
М.К. Серебрякова, И.В. Кудрявцев, С.Н. Коваленко,
Д.Н. Монашенко «Анализ регуляторных Т-лимфоцитов
у пациентов с черепно-мозговой травмой»
// Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26,
№ 4. С. 587-592.
doi: 10.46235/1028-7221-13981-AOR

© Норка А.О. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.O. Norka, S.V. Vorobyev, R.N. Kuznetsova,
M.K. Serebriakova, I.V. Kudryavtsev, S.N. Kovalenko,
D.N. Monashenko "Analysis of regulatory T lymphocytes
in patients with traumatic brain injury", *Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2023,
Vol. 26, no. 4, pp. 587-592.
doi: 10.46235/1028-7221-13981-AOR

© Norka A.O. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13981-AOR

способных к продукции широкого спектра цитокинов, специфичных для Th1, Th2, Th17, у пациентов с ушибом легкой, средней и тяжелой степени тяжести, в то время как уровень высокоактивных CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD73⁺ Treg был достоверно снижен у пациентов с ушибом средней и тяжелой степени тяжести. Данные изменения указывают на нарушение равновесия в иммунорегуляторных процессах как результат обширности повреждения тканей головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, субпопуляции лимфоцитов, регуляторные T-лимфоциты, воспаление, иммунофенотипирование, проточная цитофлуориметрия

ANALYSIS OF REGULATORY T LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

Norka A.O.^{a, b}, Vorobyev S.V.^c, Kuznetsova R.N.^{a, b}, Serebriakova M.K.^d, Kudryavtsev I.V.^{a, d}, Kovalenko S.N.^e, Monashenko D.N.^f

^a First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

^d Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^e S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

^f St. Petersburg City Hospital No. 26, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. In recent years, traumatic brain injury (TBI) has been one of the most urgent medical and social problems due to its prevalence, predominantly affecting young people of working age, causing high mortality, disability and economic costs for treatment and subsequent rehabilitation of patients. At present, the role of patients' immune system in evolving neuroinflammation after traumatic brain injury has been proven. Treg cell populations represent an important factor determining the outcome of the disease due to promoting induction of immunological tolerance, being a significant component of immunoregulation. As a result of our study, we found a decrease in the relative content of Treg within the total lymphocyte pool of peripheral blood, which has the CD3⁺CD4⁺CD25^{bright} phenotype in patients of the 3rd and 4th groups, in comparison with the data from control group. Moreover, a decreased relative content of Tregs (CD4⁺CD25⁺T cells) was revealed which is due to the degree of brain tissue damage and, as a result, their migration to suppress inflammation due to production of anti-inflammatory cytokines (TGF-β, IL-10). The Treg population is heterogeneous, thus prompting us for analysis of the Treg subpopulations profile based on the expression of CD45R0 and CD62L. When assessing subpopulations of regulatory T lymphocytes within CD45R0 and CD62L, significant changes were found only in patients with brain contusion. The changes were revealed within the pool of "naive" T regulatory lymphocytes with the CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD39⁺ Treg phenotype, capable of producing a wide range of cytokines specific for Th1, Th2, Th17, in patients with mild, moderate and severe TBI. Meanwhile, the level of highly active CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD73⁺ Tregs was significantly reduced in patients with moderate and severe TBI. These changes indicate an imbalance in immunoregulatory processes resulting from extensive damage to brain tissues.

Keywords: traumatic brain injury, subpopulations of lymphocytes, Treg, inflammatory, multicolor immunophenotyping, flow cytometry

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем и относится к числу наиболее часто встречаемых форм патологии неврологического профиля. Частота ее возникновения достигает 100-749 человек в расчете на 100 тысяч населения [4, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди всех травматиче-

ских повреждений ЧМТ характеризуется высоким уровнем летального исхода и инвалидизации (30-77%) [4], а гетерогенность вариантов предопределяет возникновение трудностей в оценке степени тяжести и прогнозировании раннего исхода заболевания.

При этом в последние годы доказано участие иммунной системы организма в развитии нейровоспалительного процесса в ответ на травматическое и другое повреждение мозга [5, 6].

Воспаление играет ключевую роль в патогенезе травматической болезни. Клетки иммунной системы вовлечены на всех стадиях нейровоспалительного каскада, начиная от процессов повреждения и репарации. При этом ключевой популяцией, обладающей супрессивной активностью, тем самым защищая нервную ткань от травматического повреждения, обладает популяция Treg [8].

Treg секретируют цитокины с противовоспалительной активностью (IL-10, TGF- β), ингибируют активность субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток локально и на периферии. Так, усиление активности Treg приводит к уменьшению размеров поражения нервной ткани [7]. Протективный эффект Treg обусловлен как подавлением нейровоспалительного процесса, так и усилением нейрогенеза путем стимуляции процессов посттравматической неоваскуляризации.

Таким образом, одним из ключевых механизмов сдерживания гиперактивных иммунологических ответов после травматического повреждения головного мозга является активация FoxP3⁺Treg. Однако в настоящее время, несмотря на накопленный объем знаний, не существует окончательной парадигмы о вовлечении субпопуляций FoxP3⁺Treg в иммунопатогенезе травматической болезни в остром периоде.

Целью исследования является изучение роли регуляторных Т-лимфоцитов в патогенезе черепно-мозговой травмы различной степени тяжести.

Материалы и методы

Объектом исследования служила венозная кровь больных с ЧМТ различной степени тяжести ($n = 110$) в возрасте от 20 до 55 лет. Согласно международной классификации, все пациенты были разделены на 4 группы [3]: 1-я группа – больные с сотрясением головного мозга (СТГ); 2-я группа – с ушибом головного мозга легкой степени тяжести (УЛС); 3-я группа – с ушибом головного мозга средней степени тяжести (УСС); 4-я группа – с ушибом тяжелой степени тяжести (УТС). В контрольную группу вошли 48 практически здоровых лиц (женщины – 26 человек, мужчины – 22 человека) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $42,3 \pm 11,3$ года), которые были донорами отделения переливания крови Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова.

С целью оценки субпопуляционного состава регуляторных Т-лимфоцитов собирались образцы венозной крови в вакуумные пробирки с содержанием КЗЭДТА. Все исследования проводились в день взятия крови. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного

цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными Байдуном и соавторами [1]. Для выявления основных субпопуляций Т-лимфоцитов и оценки уровня экспрессии ими CD39 и CD73 применялась панель моноклональных антител. К образцам периферической крови пациентов (100 мкл) вносили АТ в соответствии с рекомендациями производителя, после чего инкубировали 15 мин при комнатной температуре в защищенном от света месте [2]. Удаление эритроцитов из образцов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse, к 975 мкл которого ex tempore добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOtest 3 Fixative Solution, методом проточной цитофлуориметрии с использованием диагностического прибора Navios (Beckman Coulter, США), оснащенного тремя лазерами с длинами волн излучения 405, 488 и 638 нм. Обработка данных проводилась с использованием программ: Navios Software v.1.2, KaluzaГМ v.2.0 (Beckman Coulter, США). Результаты содержания лимфоцитов представлены в виде: % – процента содержания от общего числа лимфоцитов или исследуемой популяции лимфоцитов; абсолютного (кл/мкл, количество клеток в 1 мкл периферической крови) числа лимфоцитов. Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 6.00 (GraphPad Prism for Mac, США). Результаты были выражены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Для сравнения парных количественных значений полученных выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования относительного содержания Treg в рамках общего лимфоцитарного пула, имеющих фенотип CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}, в периферической крови выявлен пониженный уровень: с 3,3% (2,8-3,8) до 2,8% (2,5-3,3) у пациентов в 3-й (УСС) и до 2,6% (2,0-3,3) в 4-й группе (УТС), что логично согласуется с концепцией о перераспределении и последующей миграции клеток эффекторов в очаг воспаления.

Необходимо отметить, что популяция Treg неоднородна, поэтому в рамках исследования был проведен анализ распределения Treg по субпопуляциям, выявленным на основании экспрессии CD45RO и CD62L.

При оценке субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов в рамках CD45RO и CD62L были установлены значимые изменения только у пациентов с ушибом головного мозга. Это свидетельствует о том, что, возможно, степень тяжести травмы обуславливает степень активации Treg. Проведенный анализ показал достоверно по-

ниженный уровень относительного количества «наивных» Treg: 19,8% (13,0-32,4) при $p = 0,008$ во 2-й группе (УЛС), 21,1% (14,0-29,0) при $p = 0,002$ в 3-й группе (УСС) и 14,9% (12,4-30,0) при $p = 0,0004$ в 4-й группе (УТС) против 32,4% (26,6-37,8). Схожие изменения были выявлены в рамках абсолютных значений в виде пониженного уровня у всех пациентов с ушибом головного мозга ($p < 0,05$). При этом Treg «эффektorной памяти» имели достоверно повышенный относительный уровень в 3-й (УСС) ($p = 0,003$) и 4-й группах (УТС): 63,3% (63,0-81,6) при $p = 0,003$ и 61,7% (53,5-73,4) при $p = 0,016$, соответственно, против 55,5% (47,7-59,6). Абсолютное содержание также было повышено в 3-й (УСС) ($p = 0,013$) и 4-й группах (УТС) ($p = 0,033$): 5,4 кл/мкл (2,4-6,4) при $p = 0,013$ и 4,2 кл/мкл (2,42,8-7,4) при $p = 0,033$, соответственно, против 8,8 кл/мкл (4,4-9,2). Достоверных изменений абсолютного и относительного количества Treg «центральной памяти» обнаружено не было ($p > 0,05$) ни в од-

ной из обследованных групп. Результаты приведены в таблице 1.

Не менее важным является анализ, основанный на уровне экспрессии CD39 и CD73 (2 основные нуклеотидазы, осуществляющие расщепление АТФ до АДФ, пирофосвата и АМФ, а также аденозина и фосфата соответственно). Так, были проанализированы субпопуляции Treg, ко-экспрессирующие CD39 или CD73 на мембранах. Среди «наивных» Treg был выявлен повышенный уровень CD39-позитивных лимфоцитов: 0,2% (0,02-0,4) при $p = 0,015$ во 2-й (УЛС), 0,2% (0,01-0,7) при $p = 0,027$ в 3-й (УСС) и 0,09% (0,01-0,3) при $p = 0,006$ в 4-й группах (УТС) против 0,7% (0,2-1,2). Относительное содержание «наивных» Treg, экспрессирующих CD73, было установлено повышенное содержание в 3-й (УСС) и 4-й группах (УТС): 1,3% (0,2-3,7) при $p = 0,022$ и 1,5% (0,002-5,1) при $p = 0,048$, соответственно, против 4,2% (2,6-5,5). Результаты приведены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ И АБСОЛЮТНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ СОЗРЕВАНИЯ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. RELATIVE AND THE ABSOLUTE NUMBER OF REGULATORY T CELL SUBSETS IN PERIPHERAL BLOOD FROM PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Популяция Treg Treg population	Фенотип Phenotype		Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	Группа 5 Group 5	p
«Наивные» Treg "Naive" Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁺	%	26,7 (20,7-37,8)	19,8 (13,0-32,4)	21,1 (14,0-29,0)	14,9 (12,4-30,0)	32,4 (26,6-37,8)	$p_{1-4} = 0,005$ $p_{2-5} = 0,008$ $p_{3-5} = 0,002$ $p_{4-5} = 0,0004$
		кл/мл cell/mL	13,6 (3,6-22,4)	4,8 (2,8-16,5)	8,6 (3,8-15,4)	7,9 (3,8-13,6)	19,0 (12,8-25,5)	$p_{1-2} = 0,024$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,007$ $p_{4-5} = 0,001$
Treg центральной памяти Central memory Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁺	%	57,9 (53,8-65,0)	61,1 (49,0-76,0)	63,3 (37,0-74,0)	61,7 (53,0-73,4)	55,5 (48,0-59,6)	
		кл/мл cell/mL	29,0 (21,5-33,2)	23,1 (15,3-38,1)	17,2 (12,8-36,7)	21,3 (11,5-42,1)	29,0 (24,8-45,0)	
Treg эффektorной памяти Effector memory Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁻	%	57,9 (53,8-65,0)	61,1 (49,0-76,0)	63,3 (63,0-81,6)	61,7 (53,5-73,4)	55,5 (47,7-59,6)	$p_{1-3} = 0,015$ $p_{3-5} = 0,03$ $p_{4-5} = 0,016$
		кл/мл cell/mL	4,8 (2,5-15,5)	3,8 (2,8-11,9)	5,4 (2,4-6,4)	4,2 (2,8-7,4)	8,8 (4,4-9,2)	$p_{3-5} = 0,013$ $p_{4-5} = 0,033$

Примечание. % – процент содержания от общей популяции регуляторных Т-лимфоцитов; группа 1 – сотрясение головного мозга; группа 2 – ушиб легкой степени тяжести; группа 3 – ушиб средней степени тяжести; группа 4 – ушиб тяжелой степени тяжести; группа 5 – контрольная группа; $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}, p_{1-5}, p_{2-3}, p_{2-4}, p_{2-5}, p_{3-4}, p_{3-5}, p_{4-5}$ – различия между соответствующими группами.

Note. % Tregs out of total lymphocyte count; group 1 – concussion; group 2 – mild brain contusion; group 3 – moderate brain contusion; group 4 – severe brain contusion; group 5 – control group; $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}, p_{1-5}, p_{2-3}, p_{2-4}, p_{2-5}, p_{3-4}, p_{3-5}, p_{4-5}$ – differences between the respective groups.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ CD39- И CD73- ПОЗИТИВНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. RELATIVE NUMBER OF REGULATORY T CELL SUBSETS IN PERIPHERAL BLOOD FROM PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Популяция Treg Treg population	Фенотип Phenotype	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	Группа 5 Group 5	р
CD39-позитивные регуляторные Т-лимфоциты CD39-positive regulatory T cells							
«Наивные» Treg "Naive" Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁺	% 0,6 (0,2-1,3)	% 0,2 (0,02-0,40)	% 0,2 (0,01-0,70)	% 0,09 (0,01-0,30)	% 0,7 (0,2-1,2)	p ₁₋₃ = 0,027 p ₁₋₄ = 0,0433 p ₂₋₅ = 0,015 p ₃₋₅ = 0,027 p ₄₋₅ = 0,0006
Treg центральной памяти Central memory Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁺	% 1,7 (0,3-1,7)	% 1,6 (0,8-1,6)	% 1,0 (0,3-1,9)	% 0,7 (0,5-2,3)	% 1,9 (0,5-2,7)	
Treg эффекторной памяти Effector memory Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁻	% 57,9 (53,8-65,0)	% 61,1 (49,0-76,0)	% 63,3 (63,0-81,6)	% 61,7 (53,5-73,4)	% 55,5 (47,7-59,6)	
CD73-позитивные регуляторные Т-лимфоциты CD73-positive regulatory T cells							
«Наивные» Treg "Naive" Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁺	% 2,6 (1,3-6,2)	% 2,4 (0,9-6,1)	% 1,3 (0,2-3,7)	% 1,5 (0,002-5,100)	% 4,2 (2,6-5,5)	p ₃₋₅ = 0,002 p ₄₋₅ = 0,048
Treg центральной памяти Central memory Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁺	% 1,7 (0,8-3,6)	% 2,2 (0,9-3,0)	% 2,0 (0,7-4,7)	% 3,4 (1,1-5,6)	% 2,3 (1,4-3,9)	
Treg эффекторной памяти Effector memory Treg	CD45RO ⁺ CD62L ⁻	% 3,9 (1,6-6,8)	% 3,4 (1,3-4,7)	% 2,3 (0,6-5,3)	% 1,8 (0,9-5,4)	% 2,5 (1,6-4,2)	

Примечание. % – процент содержания среди субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов: «наивные» Treg (CD45RO⁺CD62L⁺), Treg центральной памяти (CD45RO⁺CD62L⁺) и Treg эффекторной памяти (CD45RO⁺CD62L⁻); группа 1 – сотрясение головного мозга; группа 2 – ушиб легкой степени тяжести; группа 3 – ушиб средней степени тяжести; группа 4 – ушиб тяжелой степени тяжести; группа 5 – контрольная группа.

Note. % Tregs out of total lymphocyte count: naive Tregs (CD45RO⁺CD62L⁺), central memory Tregs (CD45RO⁺CD62L⁺), effector memory Tregs (CD45RO⁺CD62L⁻); group 1 – concussion; group 2 – mild brain contusion; group 3 – moderate brain contusion; group 4 – severe brain contusion; group 5 – control group.

Заключение

Повышенный уровень CD39-позитивных лимфоцитов у пациентов с ушибом головного различной степени тяжести связан с механизмами иммуносупрессии за счет их способности к миграции в воспаленную ткань и последующим

синтезом противовоспалительного аденозина, оказывающего супрессивное действие на клетки врожденного (в т. ч. активированной микроглии) и адаптивного иммунитета, что важно для ограничения процессов, направленных на вторичное повреждение ткани.

Список литературы / References

1. Байдун Л.А., Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (проект) // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 3. С. 255-268. [Baidun L.A., Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Totolian Areg A. Methods. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometer-analyzers" (draft). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3. pp. 255-268. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.

2. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1.

С. 19-26. [Kudryavtsev I. V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 19-26. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26.

3. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 488 с. [Likhberman L.B. Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment]. Moscow. GEOTAR-Media, 2014. 488 pp.

4. Сабиров Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма // Вестник экстренной медицины, 2019. № 2. С. 61-65. [Sabirov D.M., Rosstalnaya A.L., Makhmudov M.A. Epidemiological features of craniocerebral traumatism. *Vestnik ekstreynoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine*, 2019, no. 2, pp. 61-65. (In Russ.)]

5. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008, Vol. 9, no. 1, pp. 46-56. doi: 10.1038/nrn2297.

6. Erickson M.A., Wilson M.L. *In vitro* modeling of blood-brain barrier and interface functions in neuroimmune communication. *Fluids Barriers CNS*, 2020, Vol. 17, no. 1, 26. doi: 10.1186/s12987-020-00187-3.

7. Langeh U.U., Singh S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. *Curr. Neuropharmacol.*, 2021, Vol. 9, no. 2, pp. 265-277.

8. Nizamutdinov D., Shapiro L.A. Overview of traumatic brain injury: an immunological context overview of traumatic brain injury: an immunological context. *Brain Sci.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 11. doi: 10.3390/brainsci7010011.

9. Peeters W.R., van den Brande R., Polinder S. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir. (Wien)*, 2015, Vol. 157, no. 10, pp. 1683-1696.

Авторы:

Норка А.О. — старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; врач-невролог медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Воробьев С.В. — д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Кузнецова Р.Н. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; врач — аллерголог-иммунолог медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Серебрякова М.К. — аспирант, научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Кудрявцев И.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Коваленко С.Н. — преподаватель кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Монашенко Д.Н. — к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий 1 НХО СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Norka A.O., Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Neurologist, Medical Centre, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Vorobyev S.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Kuznetsova R.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Allergist-Immunologist, Medical Centre, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Serebriakova M.K., Postgraduate Student, Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kovalenko S.N., Lecturer, Department of Neurosurgery, S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Monashenko D.N., PhD (Medicine), Neurosurgeon, St. Petersburg City Hospital No. 26, St. Petersburg, Russian Federation