

ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СХС-ХЕМОКИНОВ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Норка А.О.^{1,2}, Воробьев С.В.^{3,4}, Кузнецова Р.Н.^{1,2}, Коробова З.Р.^{1,2},
Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к числу наиболее значимых форм патологии неврологического профиля. При ушибе головного мозга повреждение аксонов обусловлено не только прямым цитотоксическим межклеточным взаимодействием, но и активным синтезом провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые играют ключевую роль в развитии и поддержании нейровоспалительных процессов. Так, на ранних стадиях после травмы головного мозга происходит не только активация микроглии, но и формирование пула субпопуляций Т-лимфоцитов, способных синтезировать различные хемокины, оказывающие как протективное, так и повреждающее действие, что способствует ухудшению исходов заболевания. Целью исследования стала комплексная оценка концентрации хемокинов (CXCL8/MIG, CXCL9/IP-10, CXCL10/I-TAC) в цереброспинальной жидкости пациентов с ушибом головного мозга различной степени тяжести в первые сутки после поступления в стационар. В исследование было включено 86 пациентов с диагнозом «ЧМТ: ушиб головного мозга», которых в зависимости от степени тяжести разделили на три группы. Группу сравнения составили пациенты с сотрясением головного мозга (n = 24). Трудности получения

Адрес для переписки:

Норка Анна Олеговна
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого,
6-8.
Тел.: 8 (911) 218-85-00.
E-mail: norka-anna@mail.ru

Address for correspondence:

Anna O. Norka
First St. Petersburg Pavlov State Medical University
6-8 L. Tolstoy St
St. Petersburg
197022 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,
З.Р. Коробова, Арег А. Тотолян «Значимость
определения некоторых СХС-хемокинов
в цереброспинальной жидкости у пациентов с ушибом
головного мозга» // Российский иммунологический
журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 1023–1032.
doi: 10.46235/1028-7221-17284-EOC

© Норка А.О. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.O. Norka, S.V. Vorobyev, R.N. Kuznetsova, Z.R. Korobova,
Areg A. Totolian "Evaluation of CXC chemokine levels in
cerebrospinal fluid of patients with brain contusions", Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 1023–1032.
doi: 10.46235/1028-7221-17284-EOC

© Norka A.O. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17284-EOC

цереброспинальной жидкости у здоровых лиц связаны с отсутствием показаний для проведения люмбальной пункции. Концентрации хемокинов (пг/мл) определялись методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США), тест-системы Milliplex MAP (Millipore, США). По результатам оценки концентрации хемокинов в ЦСЖ была установлена тенденция к повышению с увеличением степени тяжести пациентов. Обращает на себя факт повышения CXCL9/MIG у всех пациентов с травмой головного мозга ($p < 0,05$) в отличие от таковых в концентрациях CXCL8/IL-8, значимое повышение которых установлено только в 4-й группе (УТС) и CXCL10/I-TAC, значимое повышение которых установлено в 3-й (УСС) и в 4-й группах (УТС). Так, согласно полученным данным, в 4-й группе пациентов (УТС) уровень CXCL8/IL-8 был повышен в 3,5 раза, CXCL9/MIG – в 9 раз, CXCL10/IP-10 – в 3 раза относительно значений в группе сравнения (1-я группа, СТГ). Для определения информативности найденных изменений был проведен ROC-анализ и установлены диагностические значимые уровни хемокинов, которые являются высокоинформативными маркерами повреждения нервной ткани. Таким образом, определение хемокинов CXCL8, CXCL9 и CXCL10 при ушибе головного мозга вносит вклад в понимание их роли в развитии заболевания – привлечении Т-хелперов и нейтрофилов из периферической крови в нервную ткань и поддержанию процессов нейровоспаления.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, хемокины, CXCL8-лиганды, CXCL9-лиганды, CXCL10-лиганды, CXCR3-лиганды, цереброспинальная жидкость

EVALUATION OF CXC CHEMOKINE LEVELS IN CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH BRAIN CONTUSIONS

Norka A.O.^{a, b}, Vorobyev S.V.^{c, d}, Kuznetsova R.N.^{a, b}, Korobova Z.R.^{a, b}, Totolian Areg A.^{a, b}

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

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

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

^d St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is among the most common forms of neurological pathology. In traumatic brain injury, axonal damage occurs not only as a result of direct cytotoxic interactions, but also due to activation of pro-inflammatory cytokines and chemokines, which play a crucial role in development and maintenance of neuroinflammation. At the early terms after brain trauma, there occurs both activation of microglia, and formation of a pool of T cell subsets able to produce various chemokines. The aim of this study was to assess the contents of chemokines (CXCL8/MIG, CXCL9/IP-10, CXCL10/I-TAC) in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with brain contusion of varying severity within the first 24 hours after hospital admission. The study included 86 patients diagnosed with “TBI: brain contusion,” who were divided into three groups based on the injury severity. A comparison group consisted of patients with brain concussion ($n = 24$). Obtaining CSF from healthy individuals is challenging due to absence of clinical indications for lumbar puncture. Chemokine concentrations (pg/mL) were measured by means of multiplex analysis based on xMAP technology (Luminex, USA), using Milliplex MAP test systems (Millipore, USA). The results showed a trend toward increased chemokine levels correlating with more pronounced severity of brain injury. Notably, CXCL9/MIG levels were elevated in all patients with brain injury ($p < 0.05$), unlike CXCL8/IL-8, which showed significant increases only in the 4th group (severe TBI), and CXCL10/IP-10, which was significantly elevated in both the 3rd (moderate TBI) and 4th groups. Specifically, in the 4th group (severe TBI), levels of CXCL8/IL-8 were increased 3.5 times, CXCL9/MIG showed a 9-fold increase, and CXCL10/IP-10 was 3 times higher than in control group (1st group, mild TBI). To evaluate the diagnostic

value of these changes, ROC analysis was performed, establishing a clinically significant chemokine thresholds that serve as highly informative markers of neural tissue damage. In conclusion, assessment of CXCL8, CXCL9, and CXCL10 levels in CSF following brain contusion provides valuable insights into their role in disease progression, i.e., recruiting T helper cells and neutrophils from peripheral blood into neural tissue and sustaining neuroinflammatory processes.

Keywords: brain trauma, chemokines, CXCL8 ligands, CXCL9 ligands, CXCL10 ligands, CXCR3 ligands, cerebrospinal fluid

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает важное место среди наиболее значимых неврологических заболеваний. Несмотря на значительные достижения в лечении ЧМТ, на сегодняшний день не существует эффективных методов терапии, уровень заболеваемости и смертности остается высоким. Повреждение нервной ткани при травме головного мозга происходит не только в результате прямого механического воздействия, но и последующего запуска клеточных и молекулярных каскадов, ведущих к развитию вторичного повреждения и дополнительной гибели клеток. Вторичное повреждение опосредовано несколькими путями, которые включают глутаматную эксайтотоксичность, вызванную избытком глутамата и АТФ, метаболические нарушения и воспалительный ответ, который включает активацию клеток микроглии с дальнейшим вовлечением клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы – процесс, известный как нейровоспаление [1]. Важную роль в координации этих процессов играют цитокины – сигнальные молекулы, вырабатываемые различными клетками иммунной системы, а также микроглией и астроцитами. Цитокины выступают в качестве ключевых медиаторов при ряде патологий центральной нервной системы, регулируя как воспалительные реакции, так и процессы восстановления [2, 3, 11]. При этом одной из основных причин неблагоприятных исходов после травмы головного мозга является нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Этот барьер, образованный рядом анатомо-функциональных образований, включающих эндотелиальные клетки с их плотными контактами, базальную мембрану, астроцитарную муфту, трансмембранные белки и ряд других компонентов, обеспечивает селективный транспорт веществ. Ключевая функция ГЭБ – обеспечение избирательной проницаемости, которая поддерживает гомеостаз головного мозга и его окружения [1, 17]. В этих процессах основную роль выполняет цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), поскольку она является вну-

тренней средой головного и спинного мозга, а ее состав отражает происходящие в нервной системе биохимические и физиологические процессы [4, 7, 10]. При нарушении барьерной функции ГЭБ миграция Т-лимфоцитов из периферической крови в поврежденную область нервной ткани осуществляется через рецептор CXCR3 [9, 13]. Рецептор CXCR3 и его лиганды (CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10) занимают центральное место в процессе формирования клеточной воспалительной реакции, участвуя как в защитных ответах на проникновение патогенов, так и в различных патологических состояниях, связанных с аутоиммунными процессами [8, 9, 18]. CXCR3 – это хемокиновый рецептор, который экспрессируется на Т-лимфоцитах и связывается с хемокинами, такими как CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10. Эти хемокины относятся IFN γ -индуцибельным лигандам и могут синтезироваться различными типами клеток, включая глиальные клетки нервной системы [3].

При развитии иммунного ответа, инициируемого повреждением нервной ткани, происходит выработка большого количества цитокинов, которые способны оказывать как защитное, так и повреждающее действие, в частности опосредовать гибель клеток глии и поддерживать вторичное повреждение нервной ткани. Ранее было установлено нами, что концентрация IL-6 в цереброспинальной жидкости является высокоинформативным маркером повреждения нервной ткани и позволяет дифференцировать степень тяжести ушиба головного мозга [5]. Кроме того, цитокины стимулируют выработку хемокинов, которые регулируют миграцию клеток иммунной системы [8]. Так, лиганды для хемокинового рецептора CXCR3: CXCL10/IP-10 и CXCL9/MIG отвечают за миграцию Т-лимфоцитов. CXCL8/IL-8 является одним из ключевых хемоаттрактантов нейтрофилов и через рецепторы CXCR1 и CXCR2 взаимодействует с клетками [3].

Вместе с тем значение СХС-хемокинов в иммунопатогенезе ушиба головного мозга и их потенциал в качестве маркеров для оценки течения

заболевания и прогноза остаются предметом дискуссий.

Целью нашего исследования стало определение концентраций CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10 и CXCL9/MIG в ЦСЖ пациентов с различной степенью тяжести ушиба головного мозга.

Материалы и методы

В исследование было включено 110 пациентов (58% мужчин и 42% женщин), поступивших в 1-е сутки с момента получения травмы на нейрохирургическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница № 26». Материалом исследования выступала ЦСЖ пациентов с ушибом головного мозга различной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой). Все пациенты были разделены на четыре группы: 1-я группа — группа сравнения (пациенты с сотрясением головного мозга; $n = 25$); 2-я группа — ушиб головного мозга легкой степени тяжести ($n = 30$); 3-я группа — ушиб головного мозга средней степени тяжести ($n = 31$); 4-я группа — ушиб головного мозга тяжелой степени тяжести ($n = 24$). Трудности получения цереброспинальной жидкости у здоровых лиц обусловлены отсутствием показаний к проведению люмбальной пункции.

Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Для проведения данного исследования было получено одобрение Локального этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Перед включением в исследование все участники дали добровольное информированное согласие.

Для оценки проницаемости ГЭБ применяли расчет Q_{Albumin} (индекс альбумина):

$$Q_{\text{Albumin}} = (\text{Альбумин}_{\text{ЦСЖ}} / \text{Альбумин}_{\text{сыв}}) \times 10^3.$$

Увеличение индекса альбумина свидетельствует о нарушении целостности ГЭБ, что приводит к увеличению его проницаемости и ослаблению его защитных функций.

В ЦСЖ определяли концентрации следующих цитокинов (пг/мл): CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10. Исследование проводилось методом мультиплексного анализа по технологии

xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Milliplex Mag (Millipore, США), согласно инструкции фирмы-производителя. Обработку и интерпретацию результатов проводили на оборудовании Luminex MAGPIX (Luminex, США).

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 5.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Так как полученные данные не соответствовали нормальному распределению, для анализа выборок применялись методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для сравнения парных выборок использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Перед проведением анализа концентрации хемокинов в ЦСЖ была выполнена оценка состояния ГЭБ, основанного на измерении уровня альбумина (г/л) в ЦСЖ и сыворотке крови с дальнейшим вычислением индекса альбумина (Q_{Albumin}). Результаты представлены в таблице 1. Таким образом, продемонстрировано, что у пациентов в 3-й (УСС) и 4-й группах (УТС) наблюдается статистически значимое повышение индекса альбумина по сравнению с результатами, полученными в 1-й группе (ГС). В результате нашего исследования прослеживается тенденция к увеличению проницаемости ГЭБ с увеличением степени тяжести повреждения, что указывает на нарушение его барьерной функции.

Исходя из оценки проницаемости ГЭБ, был выполнен анализ уровней хемокинов в ЦСЖ, по результатам которого была установлена тенденция к повышению уровня лигандов CXCR3 (CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10) и CXCL8/IL-8 с увеличением степени тяжести ушиба головного мозга (табл. 2):

— CXCL9/MIG во всех группах: 96,8 пг/мл (25,3–514,5) у больных во 2-й группе (УЛС) ($p = 0,0371$), 117,5 пг/мл (38,3–212,4) у пациентов в 3-й группе (УСС) ($p = 0,0022$) и 164,5 пг/мл (122,6–1108,0) у пациентов в 4-й группе (УТС) ($p = 0,0001$) относительно 18,4 пг/мл (8,2–53,3) в группе сравнения (ГС).

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КОЭФФИЦИЕНТА ПРОНИЦАЕМОСТИ АЛЬБУМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

TABLE 1. ALBUMIN PERMEABILITY COEFFICIENT VALUES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

Показатель Indicator	1-я группа ГС Group 1 CG (n = 25)	2-я группа УЛС Group 2 Mild HI (n = 30)	3-я группа УСС Group 3 Moderate HI (n = 31)	4-я группа УТС Group 4 SHI (n = 24)	Значимость различий (p) Statistically significant (p)
Q (Alb)	21,7 (18,8-21,0)	21,4 (19,26-23,70)	29,8 (26,3-35,5)	50,8 (43,0-87,0)	p ₁₋₃ = 0,014 p ₁₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,017

Примечание. ГС – группа сравнения, УЛС – ушиб легкой степени тяжести, УСС – ушиб средней степени тяжести, УТС – ушиб тяжелой степени тяжести; p₁₋₃, p₁₋₄, p₃₋₄ – различия между соответствующими группами.

Note. CG, comparison group; mild HI, mild head injury; moderate HI, moderate head injury; SHI, severe head injury; p₁₋₃, p₁₋₄, p₃₋₄, differences between the corresponding groups.

– CXCL10/IP-10 в группах с УСС и УТС: 911,4 пг/мл (382,7-1366,0) (p = 0,0171) и 1172 пг/мл (495,4-4000) (p = 0,0409) соответственно против группы сравнения (ГС) – 393,1 пг/мл (272,3-592,0).

– CXCL8/IL-8 у пациентов в 4-й группе (УТС) – 154,5 пг/мл (85,0-1875,0) (p = 0,0007) относительно группы сравнения (ГС) – 44,2 пг/мл (18,7-64,8).

Для определения информативности найденных результатов был проведен ROC-анализ исследуемых СХС-хемокинов – CXCL9, CXCL10 и CXCL8 (рис. 1, 2, 3 соответственно) у пациентов во 2-й (УЛС), 3-й (УСС) и 4-й группах (УТС). Результаты представлены в таблице 3.

Многочисленные исследования как российских, так и зарубежных ученых подтверждают, что нарушение барьерной функции ГЭБ после

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ХЕМОКИНОВ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

TABLE 2. CHEMOKINE LEVELS IN CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH BRAIN INJURY OF VARIOUS SEVERITY

Хемокины Chemokines	Концентрация в цереброспинальной жидкости, пг/мл Cerebrospinal fluid level, pg/ml				Значимость различий (p) Statistically significant (p)
	1-я группа ГС Group 1 CG (n = 25)	2-я группа УЛС Group 2 Mild HI (n = 30)	3-я группа УСС Group 3 Moderate HI (n = 31)	4-я группа УТС Group 4 SHI (n = 24)	
CXCL8/IL-8	44,2 (18,7-64,8)	154,0 (18,2-227,5)	59,0 (39,6-316,4)	154,5 (85,0-1875,0)	p ₁₋₄ = 0,0007
CXCL9/MIG	18,4 (8,2-53,3)	96,8 (25,3-514,5)	117,5 (38,3-212,4)	164,5 (122,6-1108,0)	p ₁₋₂ = 0,037 p ₁₋₃ = 0,002 p ₁₋₄ = 0,0001
CXCL10/IP-10	393,1 (272,3-592,0)	679 (248,0-1125,0)	911,4 (382,7-1366,0)	1172,0 (495,4-4000,0)	p ₁₋₃ = 0,017 p ₁₋₄ = 0,040

Примечание. См. примечание к таблице 1. p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄ – различия между соответствующими группами.

Note. As for Table 1. p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄, differences between the corresponding groups.

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛОЩАДИ ПОД КРИВОЙ (ППК), СПЕЦИФИЧНОСТИ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ПОРОГОВОГО ЗНАЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИССЛЕДОВАННЫХ ХЕМОКИНОВ (ПГ/МЛ)

TABLE 3. RESULTS OF DETERMINING THE AREA UNDER THE CURVE (AUC), SPECIFICITY, SENSITIVITY AND THRESHOLD VALUE OF CONCENTRATIONS OF THE STUDIED CHEMOKINES (PG/ML)

Цитокины Cytokines	Степень Тяжести Degree of severity	ППК AUC	Пороговое значение, пг/мл Cut-off, pg/ml	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	p
CXCL9/MIG	УЛС	0,761	27	78	67	0,03
	УСС	0,823	43,1	67	64	0,04
	УТС	0,951	86,22	87	93	0,0001
CXCL9/MIG	УСС	0,750	394,8	75	54	0,02
	УТС	0,755	717,6	78	87	0,02
CXCL8/IL-8	УТС	0,881	59,43	88	73	0,0007

ЧМТ является одним из ключевых факторов, способствующих ухудшению прогноза заболевания [6]. Увеличение концентрации нейроспецифических белков, альбумина и цитокинов в ЦСЖ служит индикатором степени тяжести повреждения головного мозга [16, 17]. Так, в нашем исследовании было показано, что у пациентов с более

обширными повреждениями головного мозга (группы с ушибом средней и тяжелой степени тяжести) статистически значимо повышен уровень индекса альбумина (Q_{Albumin}) как следствие нарушения целостности ГЭБ. Стоит отметить, что полученные данные являются следствием не только гемодинамического фактора, но и степени раз-

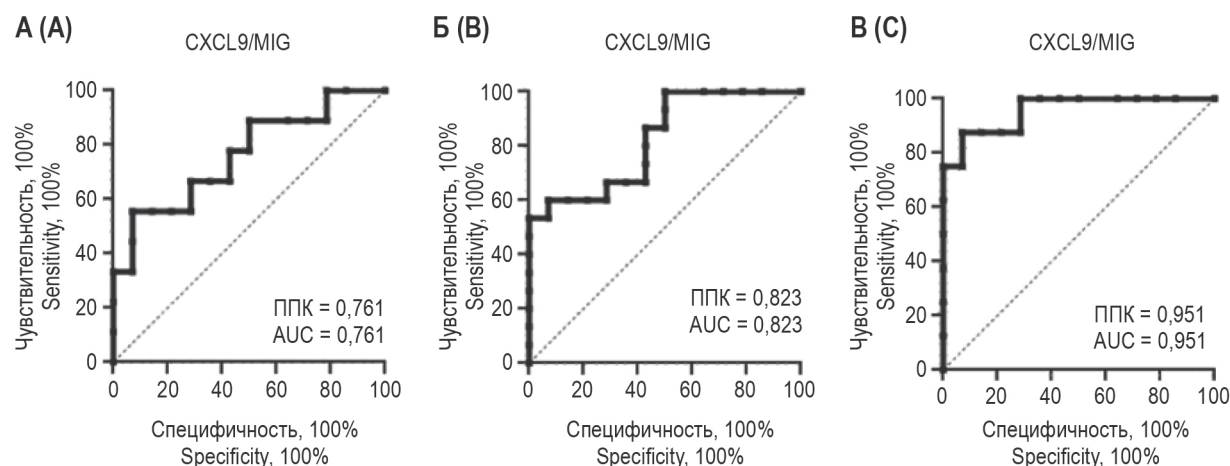


Рисунок 1. ROC-кривые, характеризующие показатели чувствительности и специфичности определения хемокина CXCL9/MIG (пг/мл) в цереброспинальной жидкости

Примечание. А – ушиб легкой степени тяжести, Б – ушиб средней степени тяжести, В – ушиб тяжелой степени тяжести.

Figure 1. ROC curves and AUC of CXCL9/MIG (pg/mL) in the cerebrospinal fluid

Note. A, mild head injury; B, moderate head injury; C, severe head injury.

вития нейровоспаления с вовлечением резидентных глиальных клеток, направленной миграцией Т-лимфоцитов и последующим синтезом цитокинов и хемокинов, в т. ч. СХС-хемокинов (CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10) [11, 14, 15]. Данные результаты согласуются с нашими более ранними исследованиями, свидетельствующими о формировании пула Т-хелперов 1-го, 2-го и 17-го типа (Th1, Th2, Th17), «неклассической» популяции клеток (Th1/Th17) в зависимости от степени тяжести ЧМТ [6]. Такая динамика указывает на ключевую роль этих клеток в патогенезе и поддержании посттравматической нейродегенерации через продукцию цитокинов и хемокинов.

Особое внимание по результатам исследования вызывает концентрация CXCL8/IL-8: у пациентов в 3-й группе (УСС) показатели совпадают с таковыми в 4-й группе (УТС). Мы предполагаем, что данные изменения связаны с компенсаторными процессами направленными на восстановление нервной ткани и последующего ограничения развития вторичного повреждения при ушибе головного мозга легкой степени тяжести. Эти выводы подтверждаются исследованием Т. Hayashi и соавт., которые установили, что CXCL8/IL-8 играет важную роль в центральной нервной системе, выступая в качестве положительного регулятора процесса миелинизации аксонов [11]. При увеличении степени тяжести травмы головного мозга наблюдается нарушение компенсаторных механизмов, направленных на восстановление, а также усиленная гиперпродукция CXCL8/IL-8, что может служить прогностическим маркером тяжелой дисфункции гематоэнцефалического барьера и повышенного риска летального исхода.

Заключение

Цитокины имеют важное значение в поддержании нейровоспаления после перенесенной травмы головного мозга. В настоящем исследовании был проведен анализ СХС-хемокинов (CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10) в зависимости от степени тяжести перенесенной травмы. Обнаруженное в настоящей работе повышенное содержание CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 в ЦСЖ, вероятно, может свидетельствовать об усилении процессов нейровоспаления после перенесенного ушиба головного мозга. Среди исследованных нами хемокинов только концентрация CXCL9/MIG была повышена в ЦСЖ у всех пациентов с ушибом головного мозга ($p < 0,05$). Вероятно, хемокин

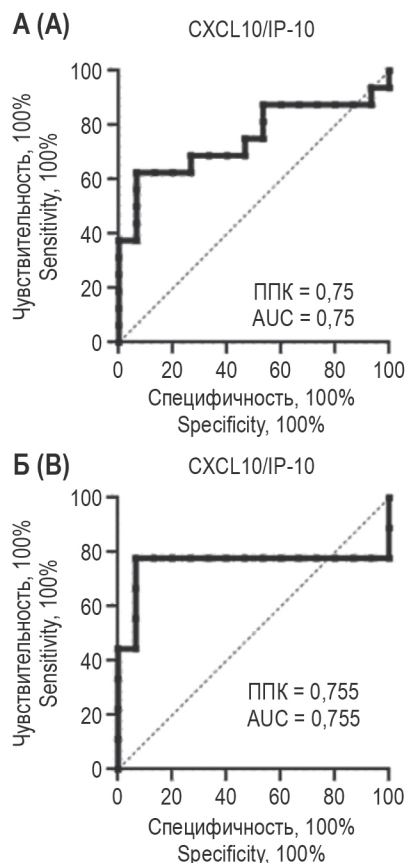


Рисунок 2. ROC-кривые, характеризующие чувствительности и специфичности определения CXCL10/IP-10 (пг/мл) в цереброспинальной жидкости показателя хемокина

Примечание. А – ушиб средней степени тяжести, Б – ушиб тяжелой степени тяжести.

Figure 2. ROC curves and AUC of CXCL10/IP-10 (pg/mL) in the cerebrospinal fluid

Note. A, moderate head injury; B, severe head injury.

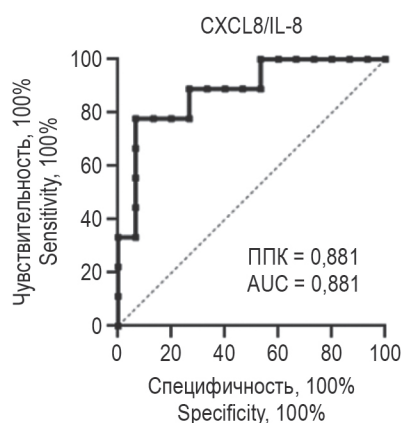


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая показатель чувствительности и специфичности определения хемокина CXCL8/IL-8 (пг/мл) в цереброспинальной жидкости у пациентов ушибом головного мозга тяжелой степени тяжести

Figure 3. ROC curve and AUC of CXCL8/IL-8 (pg/mL) in patients with severe head injury in the cerebrospinal fluid

CXCL9/MIG играет важную роль в привлечении CXCR3⁺T-хелперов в очаг повреждения при ушибе головного мозга. Исследование данных хемокинов имеет важное значение и помогает глубже понять механизмы направленной миграции клеток-эффекторов из периферической крови в нервную ткань в ответ на ушиб головного мозга различной степени тяжести. Поскольку при ЧМТ наблюдается нейровоспаление, вызванное гипе-

рактивностью клеток иммунной системы и выработкой ими цитокинов, мы считаем, что IFN γ -индуцированные хемокины (CXCL9, CXCL10) и CXCL8 являются высокоинформативными маркерами повреждения нервной ткани. Определение их концентрации в ЦСЖ с учетом оценки проницаемости ГЭБ у пациентов с ушибом головного мозга имеет важное значение и зависит от степени тяжести травмы.

Список литературы / References

1. Зудова А.И., Сухоросова А.Г., Соломатина Л.В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров // *Acta Biomedica Scientifica*, 2020. Т. 5, № 5. С. 60-67. [Zudova A.I., Sukhorosova A.G., Solomatina L.V. Traumatic Brain Injury and Neuroinflammation: Review of the Main Biomarkers. *Acta Biomedica Scientifica* = *Acta Biomedica Scientifica*, 2020, Vol. 5, no. 5, pp. 60-67. (In Russ.)]
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. 550 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 550 p.
3. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян Арег А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 3. С. 239-250. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinec I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian Areg A. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. *Meditinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 239-250. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250.
4. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Роль нейровоспаления в развитии болезни Альцгеймера // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2010. Т. 4, № 1. С. 4-12. [Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu. The role of neuroinflammation in the development of Alzheimer's disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2010, Vol. 4, no. 1, pp. 4-12. (In Russ.)]
5. Норка А.О., Воробьев С.В., Кузнецова Р.Н., Лапин С.В., Коробова З.Р., Монашенко Д.Н., Тотолян А.А. Роль IL-6 в иммунопатогенезе ушиба головного мозга различной степени тяжести // *Медицинская иммунология*, 2023. Т. 25, № 5. С. 1219-1224. [Norka A.O., Vorobyev S.V., Kuznetsova R.N., Lapin S.V., Korobova Z.R., Monashenko D.N., Totolian A.A. Role of IL-6 in the immunopathogenesis of mild, moderate and severe TBI. *Meditinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 5, pp. 1219-1224. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-ROI-2805.
6. Норка А.О., Воробьев С.В., Кузнецова Р.Н., Серебрякова М.К., Кудрявцев И.В., Коваленко С.Н., Монашенко Д.Н. Изменения субпопуляционного состава Т-хелперов 17-го типа в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы // *Российский иммунологический журнал*, 2024. Т. 27, № 3. С. 613-620. [Norka A.O., Vorobyev S.V., Kuznetsova R.N., Serebriakova M.K., Kudryavtsev I.V., Kovalenko S.N., Monashenko D.N. Severity of traumatic brain injury governs alterations in type 17 T helper cell subset composition. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Immunology*, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 613-620. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-16629-SOT.
7. Arrer C., Otto F., Radlberger R.F., Moser T., Pilz G., Wipfler P., Harrer A. The CXCL13/CXCR5 Immune axis in health and disease-implications for intrathecal B cell activities in neuroinflammation. *Cells*, 2022, Vol. 11, no. 17, 2649. doi: 10.3390/cells11172649.
8. Cipollini V., Anrather J., Orzi F., Iadecola C. Th17 and cognitive impairment: possible mechanisms of action. *Front. Neuroanat.*, 2019, Vol. 13, 95. doi: 10.3389/fnana.2019.00095.
9. Gupta D.L., Bhoi S., Mohan T., Galwnkar S., Rao D.N. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with post traumatic sepsis. *Cytokine*, 2016, Vol. 88, pp. 214-221.
10. Derecki N.C., Cardani A.N., Yang C.H., Quinnes K.M., Criehtfield A., Lynch K.R., Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, no. 5, pp. 1067-1080.
11. Hayashi T., Ago K., Nakamae T., Higo E., Ogata M. Interleukin (IL-)8 immunoreactivity of injured axons and surrounding oligodendrocytes in traumatic head injury. *Forensic Sci. Int.*, 2016, Vol. 263, pp. 48-54.
12. Jassam Y.N., Izzy S., Whalen M., McGavern D.B., El Khoury J. Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shift. *Neuron*, 2017, Vol. 95, no. 6, pp. 1246-1265.

13. Lassarén P., Lindblad C., Frostell A., Carpenter K.L.H., Guilfoyle M.R., Hutchinson P.J.A., Helmy A., Thelin E.P. Systemic inflammation alters the neuroinflammatory response: a prospective clinical trial in traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation*, 2021, Vol. 18, no. 1, 221. doi: 10.1186/s12974-021-02264-2.
14. Ladak A.A., Enam S.A., Ibrahim M.T. A review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury. *World Neurosurg.*, 2019, Vol. 131, pp. 126-132.
15. Rodney T., Osier N., Gill J. Pro- and anti-inflammatory biomarkers and traumatic brain injury outcomes: A review. *Cytokine*, 2018, Vol. 110, pp. 248-256.
16. 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, no. 6, pp. 1595-1625.
17. Vliet E.A., Nnode-Ekane X.E., Lehto L.J., Gorter J.A., Andrade P., Aronica E., Gröhn O., Pitkänen A. Long-lasting blood-brain barrier dysfunction and neuroinflammation after traumatic brain injury. *Neurobiol. Dis.*, 2020, Vol. 145, 105080. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105080.
18. Shi Y., Wei B., Li L., Wang B., Sun M. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 932152. doi: 10.3389/fimmu.2022.932152.

Авторы:

Норка А.О. — к.м.н., ассистент кафедры иммунологии ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; врач-невролог медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Воробьев С.В. — д.м.н., доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 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» Министерства здравоохранения РФ; врач — аллерголог-иммунолог Медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Norka A.O., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg Pavlov State Medical University; Neurologist, Medical Centre, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Vorobyev S.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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

Коробова З.Р. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотолян Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Korobova Z.R., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute; Senior Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Science, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 18.06.2025
Принята к печати 22.06.2025

Received 18.06.2025
Accepted 22.06.2025