

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ СОТряСЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

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

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

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

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Черепно-мозговая травма является одним из наиболее распространенных видов повреждений, при этом в общей структуре травмы преобладают ее легкие формы. В настоящее время известно, что в ответ на повреждение головного мозга запускается реакция иммунной системы, но его роль в формировании клинических проявлений, возможных осложнений и последствий остается малоизученной проблемой до настоящего времени. Что создает необходимость в оценке клеточного иммунитета у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде заболевания с последующим изучением взаимосвязи установленных изменений. В настоящее время считается, что иммунная система играет ведущую роль в функции головного мозга.

Основой для этого является то, что существует взаимосвязь между клетками иммунной системы на периферии и мозгом, и эта связь усиливается в ответ на иммунный ответ. Кроме того, воспаление, опосредованное клетками иммунитета, оказывает не только нейродеструктивные эффекты, но и участвует в восстановлении поврежденной нервной ткани.

С применением многоцветного цитометрического анализа в рамках данной работы было проведено исследование по определению количества основных субпопуляций CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, Т-хелперов центральной (СМ, CD45RA-CD62L⁺) и эффекторной (ЕМ, CD45RA-CD62L⁻) памяти.

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:

Norka Anna O.
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstoy str., 6-8.
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
«Особенности изменений показателей иммунного
статуса при сотрясении головного мозга в остром
периоде» // Российский иммунологический журнал,
2020. Т. 23, № 4. С. 529-536.
doi: 10.46235/1028-7221-529-FAI

© Норка А.О. и соавт., 2020

For citation:

A.O. Norka, S.V. Vorobyev, R.N. Kuznetsova,
M.K. Serebriakova, I.V. Kudryavtsev, S.N. Kovalenko
“Features of altered immune status in acute brain concussion”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 529-536.
doi: 10.46235/1028-7221-529-FAI

DOI: 10.46235/1028-7221-529-FAI

Относительное количество Th17 (CXCR5⁻CXCR3⁻CCR6⁺CCR4⁻), DP Th17 (CXCR5⁻CXCR3⁺CCR6⁺CCR4⁺) среди CD3⁺CD4⁺T-клеток достоверно повышено ($p < 0,05$) в сравнение с показателями в контрольной группе, с свою очередь субпопуляции Th1/Th17 (CXCR5⁻CXCR3⁺CCR6⁺CCR4⁻) достоверно повышены ($p < 0,05$) среди клеток EM и CM в сравнение с контрольной группой. Также выявлено достоверное снижение относительного количества Th1 (CXCR5⁻CXCR3⁺CCR6⁻CCR4⁻) среди CD3⁺CD4⁺, EM и CM T-лимфоцитов в сравнении с показателями условно здоровых доноров. Полученные на данный момент результаты позволяют рассматривать иммунные реакции в числе ключевых звеньев патогенеза ЧМТ в рамках сотрясения головного мозга и ее последствий.

Таким образом, сотрясение головного мозга оказывают воздействие на клеточный иммунный ответ, вызывая снижение или повышение определенных субпопуляций клеток в CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, T-хелперов центральной и эффекторной памяти.

Выявленные изменения у пациентов с сотрясением головного мозга в острый период возможно предопределяют течение заболевания и развития осложнений в отдаленном периоде, что требует усовершенствования лечебного и реабилитационного алгоритмов у данной категории больных.

Ключевые слова: проточная цитометрия, черепно-мозговая травма (ЧМТ), сотрясение головного мозга, воспаление, клеточное звено системы иммунитета, субпопуляции CD4⁺ лимфоцитов

FEATURES OF ALTERED IMMUNE STATUS IN ACUTE BRAIN CONCUSSION

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

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

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

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

^d St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

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

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

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is one of the most common type of injuries, so that its mild form prevails in overall injury pattern. Currently, it is known that brain injury triggers immune system response, but its role in translating into clinical manifestations, potential complications and sequelae remains poorly understood. It necessitates assessment of cellular immunity in patients with acute TBI of varying severity followed by investigating relationship between identified changes. It is now believed that immune system plays a lead role in brain functioning. It may be accounted for by interplay between peripheral immune cells and the brain, which may become augmented during developing immune response.

Here we quantitatively assessed composition of major peripheral blood helper T cell subsets in TBI patients by flow cytometry measuring percentage of central (CM, CD45RA⁻CD62L⁺) and effector (EM, CD45RA⁺CD62L⁻) memory Th cells. It was found that percentage of Th17 (CXCR5⁻CXCR3⁻CCR6⁺CCR4⁻), DP Th17 (CXCR5⁻CXCR3⁺CCR6⁺CCR4⁺) within CD3⁺CD4⁺T cell population were significantly increased ($p < 0.05$) compared to control group. Moreover, percentage of Th1/Th17 subset (CXCR5⁻CXCR3⁺CCR6⁺CCR4⁻) was significantly increased ($p < 0.05$) within EM and CM T cell subsets compared to control group. In addition, percentage of Th1 (CXCR5⁻CXCR3⁺CCR6⁻CCR4⁻) was also significantly elevated in CD3⁺CD4⁺, EM and CM T cells compared to apparently healthy subjects. Hence, the data obtained allow to consider immune reactions among crucial arms in TBI pathogenesis related to concussion and its consequences. Thus, brain

concussion affects cellular immune response triggering distortion in CD3⁺CD4⁺T cell composition as well as percentage of helper central and effector memory T cells.

Hence, the changes revealed in patients with acute brain concussion may predetermine disease course and developing long-term complications, which requires advancing therapeutic and rehabilitation protocols in such patients.

Keywords: flow cytometry, traumatic brain injury (TBI), concussion, inflammatory, cellular immune status, subpopulations of CD4⁺ lymphocytes

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее распространенных патологий центральной нервной системы в мире. При этом ее удельный вес составляет 25-40% от всех видов травм [5]. Применение рутинных методов структурной нейровизуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), зачастую не позволяет своевременно оценить тяжесть произошедшей травмы мозга. Это характерно, в первую очередь, для сотрясения головного мозга, при которой наблюдается субмикроскопический уровень повреждения [2, 3]. Данное положение предопределяет необходимость поиска новых методов диагностики ЧМТ и прогнозирования риска развития осложнений.

В настоящее время большое внимание уделяется поиску биологических маркеров, которые бы отражали протекающие в травмированном мозге патохимические и патофизиологические процессы. Одним из таких перспективных направлений является исследование иммунного статуса пациентов в остром периоде травмы. В настоящее время считается, что иммунная система играет ведущую роль в функции головного мозга [5, 11].

Основой для этого является то, что существует взаимосвязь между клетками иммунной системы на периферии и мозгом, и эта связь усиливается в ответ на иммунный ответ [7, 9].

Современные данные указывают, что Т-клетки играют роль как в формировании вторичных повреждений, так и в механизмах восстановления.

Чтобы проанализировать характер изменений субпопуляций Т-клеток при ЧМТ, методом проточной цитофлуориметрии были исследованы субпопуляции Т-лимфоцитов у больных с сотрясением головного мозга.

Актуальность исследования предопределяется необходимостью поиска новых методов диагностики ЧМТ и прогнозирования риска развития осложнений.

Материалы и методы

Объектом исследования служила венозная кровь условно здоровых доноров, полученная пу-

тем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием К₃ЭДТА. Все исследования проводились в день взятия крови. В рамках данного исследования было обследовано 52 практически здоровых человека (29 мужчин и 23 женщины) в возрасте 18-65 лет, не имеющих ЧМТ, а также любой патологии, способной приводить к изменению иммунологического статуса, и 22 пациента с диагнозом сотрясение головного мозга. Тяжесть ЧМТ устанавливалась в соответствии с установленными критериями. При этом наличие сопутствующей тяжелой повреждений иных органов и соматической патологии, а также сопутствующие интоксикации являются критерием исключения для набора в группу.

Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными Байдун и соавт. [4]. Для выявления Th использовали антитела против CD3 (клон UCST1) и CD4 (клон 13B8.2), для разделения CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов на отдельные субпопуляции использовали антитела против CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9 (2H4)) и CD62L (клон DREG56) с использованием описанной ранее «тактики гейтирования» основных субпопуляций [6]. Субпопуляция «наивных» (N) Th обладала фенотипом CD45RA⁺CD62L⁺, клетки с фенотипами CD45RA⁻CD62L⁺ и CD45RA⁻CD62L⁻ соответствовали Т-хелперам центральной (СМ) и эффекторной (ЕМ) памяти, а «терминально-дифференцированные» CD45RA⁺ позитивные эффекторные Т-хелперы (ТЕМРА) определялись как CD45RA⁺CD62L⁻. На всех указанных выше субпопуляциях Th, находившихся на разных стадиях дифференцировки, при помощи моноклональных антител анализировали уровень экспрессии следующих хемокиновых рецепторов: CCR4 (CD194, клон L291H4), CCR6 (CD196, клон G034E3), CXCR3 (CD183, клон G025H7) и CXCR5 (CD185, клон J252D4). Окраску антителами производили в соответствии с рекомендациями производителей. Подбор оптимальных комбинаций антител и конъюгированных с ними флуорохромов производили на основании принципов, изложенных в литературе [1].

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ CD3⁺CD4⁺Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ПОМОЩИ ПОЭТАПНОГО «ГЕЙТИРОВАНИЯ» НА ОСНОВАНИИ ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ CD45RA И CD62L

TABLE 1. MAIN SUBPOPULATIONS OF CD3⁺CD4⁺T LYMPHOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD OF CONVENTIONALLY HEALTHY DONORS OBTAINED BY STEP-BY-STEP GATING ON THE BASIS OF INITIAL ASSESSMENT OF EXPRESSION CD45RA AND CD62L

Показатели Indicators	Контроль Control n = 52	Пациенты с сотрясением головного мозга Patients with brain concussion n = 22	
	M±SD	M±SD	p
	1	2	3
Th17 (CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) abs	1,5460±0,6533	3,097±2,800	0,0019
Th17 CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) %	13,190±4,456	10,23±3,25	0,0129
Th1 CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) abs	13,190±4,456	10,23±3,25	0,0129
Th1/Th17 (CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) abs	4,329±4,329	11,190±5,385	0,0358
Th1/Th17 (CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) %	34,19±10,12	36,880±9,372	0,3802
DP Th17 (CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) abs	6,263±2,331	6,720±2,621	0,4887
DP Th17 (CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) %	6,263±2,331	23,22±5,928	0,0355

В рамках данной работы основное внимание было уделено Т-хелперам центральной (СМ, CD45RA⁺CD62L⁺), которые способны к рециркуляции в пределах лимфоидной ткани, что позволяет охарактеризовать процессы дифференцировки и «поляризации» CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, и эффекторной (ЕМ, CD45RA⁺CD62L⁻) памяти.

В работе использовали антитела против CD3, CD4, CD45RA и CD62L, конъюгированные с APC-AF750, Pacific Blue, FITC и PE соответственно (Beckman Coulter, США), а антитела против CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 были конъюгированы с PerCP/Cy5.5, PE/Cy7, APC и Brilliant Violet 510TM соответственно (Biolegend, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре NaviosTM (Beckman Coulter, США), оснащенный тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Обработку цитофлуориметри-

ческих данных проводили при помощи программ Navios Software v. 1.2 и KaluzaTM v.1.2 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 6.00 for MAC (GraphPad Prism Software Inc., США).

Результаты и обсуждение

Т-хелперы (Th) с фенотипом CD3⁺CD4⁺ играют ведущую роль в регуляции реакций врожденного и приобретенного иммунитета человека как на локальном, так и на системном уровнях, что выражается в высокой гетерогенности данной популяции. Их клиническая значимость показана при весьма широком круге заболеваний, когда их содержание может являться значимым маркером для определения тяжести патоло-

ТАБЛИЦА 2. ОСНОВНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ СМ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ПОМОЩИ ПОЭТАПНОГО «ГЕЙТИРОВАНИЯ» НА ОСНОВАНИИ ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ CD45RA И CD62L

TABLE 2. MAIN SUBPOPULATIONS OF CM T-LYMPHOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD OF CONDITIONALLY HEALTHY DONORS OBTAINED BY STEP-BY-STEP GATE BASED ON INITIAL ASSESSMENT OF EXPRESSION CD45RA AND CD62L

Показатели Indicators	Контроль Control n = 52	Пациенты с сотрясением головного мозга Patients with brain concussion n = 22	
	M±SD	M±SD	p
	1	2	3
Th17 (CXCR5-CXCR3-CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) abs	2,3960±0,9754	3,275±1,341	0,0209
Th17 CXCR5-CXCR3-CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) %	35,880±9,298	34,210±8,550	0,6168
Th1 CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁻ CCR4 ⁻) abs	13,190±4,456	10,23±3,25	0,0129
Th1/Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) abs	10,510±4,357	14,370±4,591	0,002
Th1/Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) %	28,640±9,143	32,490±8,008	0,2556
DP Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) abs	10,47±2,21	36,880±9,372	0,8637
DP Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) %	28,840±5,489	25,460±5,889	0,0454

гических состояний и оценки эффективности применяемой терапии. Так, нами были выявлены изменения субпопуляционного состава Т-клеток среди CD3⁺CD4⁺, EM- и CM-клеток у больных сотрясением головного мозга, что позволили поставить вопрос о значимости определения этих клеточных субпопуляций в клинической практике.

Относительное количество Th17 (CXCR5-CXCR3-CCR6⁺CCR4⁻), DP Th17 (CXCR5-CXCR3⁺CCR6⁺CCR4⁺) среди CD3⁺CD4⁺Т-клеток (табл. 1), среди EM-клеток (табл. 2) и CM-клеток (табл. 3) достоверно повышено (p < 0,05) в сравнение с показателями в контрольной группе. В случае субпопуляции Th1/Th17 (CXCR5-CXCR3⁺CCR6⁺CCR4⁻) среди клеток EM и CM выявлено достоверное повышение (p < 0,05) в сравнении с контрольной группой. Известно,

что Th17 способны к секреции широкого спектра цитокинов (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-25, IL-26, TNFα) и хемокинов. Следует отметить, что именно под действием IL-17 и IL-22, рецепторы для которых представлены на эндотелиальных клетках, входящих в состав гемато-энцефалического барьера, нарушается структура плотных контактов. Кроме того, большая часть цитокинов, секретируемая Th17, имеет провоспалительную активность. Отмечена их роль в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [10]. Учитывая, что миелинизация нервных волокон играет важную роль в обеспечении двигательной активности и нейропластичности, аутоиммунное повреждение миелина может негативно влиять на восстановление после ЧМТ, обуславливая развитие когнитивных расстройств и церебральной атрофии. Ряд авторов склоняются к мнению, что

ТАБЛИЦА 3. ОСНОВНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ EM T-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ПОМОЩИ ПОЭТАПНОГО «ГЕЙТИРОВАНИЯ» НА ОСНОВАНИИ ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ CD45RA И CD62L

TABLE 3. MAIN SUBPOPULATIONS OF EM T LYMPHOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD OF CONDITIONALLY HEALTHY DONORS OBTAINED BY STEP-BY-STEP GATING BASED ON INITIAL ASSESSMENT OF EXPRESSION CD45RA AND CD62L

Показатели Indicators	Контроль Control n = 52	Пациенты с сотрясением головного мозга Patients with brain concussion n = 22	
	M±SD	M±SD	p
	1	2	3
Th17 (CXCR5-CXCR3-CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) abs	2,3960±0,9754	3,275±1,341	0,0209
Th17 (CXCR5-CXCR3-CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) %	35,880±9,298	34,210±8,550	0,6168
Th1 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6-CCR4 ⁻) abs	13,190±4,456	10,23±3,25	0,0129
Th1/Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) abs	10,510±4,357	14,370±4,591	0,002
Th1/Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁻) %	28,640±9,143	32,490±8,008	0,2556
DP Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) abs	10,47±2,21	36,880±9,372	0,8637
DP Th17 (CXCR5-CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ CCR4 ⁺) %	28,840±5,489	25,460±5,889	0,0454

клетки Th17-типа являются не столько провоспалительными, сколько выступают в роли модуляторов иммунного ответа [12]. Относительное количество Th1 (CXCR5-CXCR3⁺CCR6-CCR4) среди CD3⁺CD4⁺, EM и CM T-лимфоцитов достоверно снижено в сравнении с показателями условно здоровых доноров. Следует отметить, что Th1 отвечают за хроническое воспаление, обеспечивая тем самым помощь тканевым макрофагам и цитотоксическим T-клеткам, и синтезируют

ряд цитокинов (IFN γ , IL-2, TNF α , TNF β), имеющих провоспалительный характер.

Таким образом, сотрясение головного мозга оказывает воздействие на клеточный иммунный ответ и, возможно, эти изменения могут быть предиктором формирования клинической картины посттравматической энцефалопатии в отдаленном периоде, что требует усовершенствования лечебного и реабилитационного алгоритмов у данной категории больных.

Список литературы / References

1. Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Арсентьев Н.А., Басин В.В., Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т. 160, № 8. С. 204-208. [Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Arsentyev N.A., Basin V.V., Esaulenko E.V., Semenov A.V., Totolyan A.A. Analysis of populations of memory T-helper cells expressing CXCR3 and CCR6 chemokine receptors in peripheral blood of patients with chronic viral hepatitis C.

Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2015, Vol. 60, no. 2, pp. 238-242.

2. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2013. 552 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in medicine and biology]. Yekaterinburg: RIO UrB RAS, 2013. 552 p.

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

4. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Корниенко В.Н., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Филатов М.М. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2010. Т. 4, № 1. С. 4-12. [Potapov A.A., Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Kornienko V.N., Zakharova N.E., Oshorov A.V., Filatova M.M. Modern approaches to the management of traumatic brain injury. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2010, Vol. 4, no. 1, pp. 4-12. (In Russ.)]

5. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.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. [Khaidukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolian Areg A. Standardized technology “study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers” (project). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3, pp. 255-268. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.

6. Щеголева Л.С., Поповская Е.В., Пашкова Е.Ю. Иммунологическая реактивность в первые сутки после черепно-мозговой травмы // *Экология человека*, 2017. № 5. С. 47-53. [Shchegoleva L.S., Popovskaya E.V., Shashkova E.Yu. Immunologic reactivity in the first days after the craniocerebral trauma. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2017, no. 5, pp. 47-53. (In Russ.)]

7. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, pp. 1849-1861.

8. Afzali B., Lombardi G., Lecher R.I., Lord G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *J. Clin. Exp. Immunol.*, 2007, Vol. 148, pp. 32-46.

9. 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.

10. Melikyan Z.A., Mikadze Yu.V., Potapov A.A. Neurovisualization and neuropsychological studies in the clinic of traumatic and brain injuries of mild to medium severity. *J. Nevrol. and Psychiatrist*, 2010., Vol. 110, no. 12, pp. 100-111.

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

12. Schwartz M., Shechter R. Protective autoimmunity functions by intracranial immunosurveillance to support the mind: the missing link between health and disease. *Mol. Psychiatry*, 2010, Vol. 15, pp. 342-354.

Авторы:

Норка А.О. — старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; ординатор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 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; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Norka A.O., Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Resident, Department of Neonatology with courses of neurology and obstetrics-gynecology at FP and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 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; Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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, отдел 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 ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

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 Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Serebriakova M.K., Graduate 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

Поступила 14.09.2020
Принята к печати 16.09.2020

Received 14.09.2020
Accepted 16.09.2020