

# НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: МЕХАНИЗМЫ И ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ ГИПОТЕРМИИ

ГРИГОРЬЕВ Е.В.<sup>1,2</sup>, ШУКЕВИЧ Д. Л.<sup>1,2</sup>, ПЛОТНИКОВ Г. П.<sup>2</sup>, ХУТОРНАЯ М.В.<sup>2</sup>, ЦЕПОКИНА А.В.<sup>2</sup>,  
РАДИВИЛКО А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

## REVIEW ARTICLE

### NEUROINFLAMMATION IN CRITICAL CARE: MECHANISMS AND PROTECTIVE ROLE OF HYPOTHERMIA

EVGENIY V. GRIGORIEV<sup>1,2</sup>, DMITRIY L. SHUKEVICH<sup>1,2</sup>, GEORGIY P. PLOTNIKOV<sup>2</sup>, MARIA V. KHUTORNAYA<sup>2</sup>,  
ANNA V. TSEPOKINA<sup>2</sup>, ARTEM S. RADIVILKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

#### Резюме

Факторы стерильного и неспецифического нейровоспаления как проявления системного воспалительного ответа наблюдаются во всех критических состояниях. Предложено множество прогностических и диагностических кандидатов-маркеров тяжести нейровоспаления, исходя из вовлечения в реализацию неспецифического нейровоспалительного ответа при инсульте, тяжелой травме, сепсисе. Как фокальное, так и глобальное повреждение головного мозга любого происхождения вызывает экспрессию генов воспалительного ответа, активацию микроглии, выброс и нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, активацию молекул межклеточной адгезии, клеток врожденного и адаптивного компонентов иммунитета.

Терапевтическая гипотермия демонстрирует эффективность в отношении воздействия на компоненты как собственно нейровоспаления, так и на другие факторы патогенеза критического состояния (нормализация функции нейроваскулярной единицы, снижением экспрессии молекул адгезии, стабилизация межклеточного матрикса, модуляция про- и противовоспалительных цитокинов). Терапевтические возможности гипотермии в условиях системного воспалительного ответа с целью его ограничения весьма привлекательны, что обуславливает потенциальные возможности использования индуцированной коррекции температурного режима в интенсивном лечении критических больных.

**Ключевые слова:** критические состояния, нейровоспаление, медиаторы, гипотермия

#### English ►

#### Abstract

Sterile and nonspecific neuroinflammation can be detected in all critical care conditions as a part of systemic inflammatory response. A large number of prognostic and diagnostic candidate markers of severe neuroinflammation have

been suggested for stroke, severe trauma and sepsis. Expression of inflammatory genes, glial activation, release of pro- and anti-inflammatory cytokines, and activation of cell adhesion molecules can be induced by both focal and diffuse brain injury.

Therapeutic hypothermia is now considered as an efficient way to control neuroinflammation, normalize neurovascular units, reduce expression of cell adhesion molecules, stabilize extracellular matrix, and adjust cytokine response. Therefore,

therapeutic hypothermia can be used for the treatment of systemic inflammatory response in intensive care units.

**Keywords:** critical care, neuroinflammation, mediators, hypothermia.

## Введение

Воспаление играет ведущую роль в защите организма как против инфекционных агентов или аларминов (так называемые pathogen-associated molecular patterns, PAMP), так и в отношении инфекционных активаторов воспаления (так называемые danger-associated molecular patterns, DAMP). Однако воспаление становится разрушающим в случае аутоагрессии против клеток и тканей. Инсульты и черепно-мозговая травма (ЧМТ), ассоциируются с воспалительным ответом различной степени интенсивности [1, 2, 3]. После локального повреждения головного мозга (ишемический инсульт) или при повреждении мозга вследствие глобальной аноксии (постгипоксическая или postanоксическая энцефалопатия), разрушенный цитоскелет клеток становится триггером воспаления, приводя к активации фагоцитарных клеток. Исследователями описан ряд особенностей подобного нейровоспалительного ответа: 1) воспалительный ответ в головном мозге необходим и обязателен для репарации после повреждения, 2) нейровоспалительный ответ может иметь повреждающий характер, в том числе и за счет нарушения центральной регуляции иммунного ответа [4, 5, 6, 7, 8].

Цель обзора – описать механизмы формирования нейровоспалительного ответа в критических состояниях и определить роль терапевтической гипотермии как вероятного способа интенсивной терапии нейровоспаления.

### Нейровоспалительный ответ

Церебральное повреждение приводит к активации микроглии и астроцитов последовательной продукции воспалительных медиаторов в головном мозге [9, 10, 11, 12]. Медиаторы приводят к повреждению гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем стимулируют клеточную гибель и глиоз [13, 14, 15, 16, 17]. Более того, цитокины стимулируют экспрессию молекул адгезии, потенцируют адгезию и экстравазацию нейтрофилов и моноцитов в ишемизированные ткани [18, 19]. Локальная продукция хемокинов усиливает экстравазацию лейкоцитов в ишемизированных тканях [20, 21].

### Цитокины

В норме цитокиновая сеть в головном мозге не выражена [22, 23, 24]. Хотя цитокиновые рецепторы и экспрессируются, но на весьма низком уровне. После повреждения мозга про- и противовоспалительные цитокины быстро и интенсивно активируются. Однако пространственная и временная характеристики активации цитокинов и их рецепторов зависят от вида и тяжести исходного повреждения [25]. Наиболее значимыми из провоспалительных цитокинов являются *IL-1*, *TNF- $\alpha$* , *IL-6*. Параллельно секретируемые противовоспалительные цитокины ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов и снижают выраженность воспаления. Кроме того, ряд цитокинов не может быть четко разделен на классы, что обуславливает как нейротоксичный, так и нейропротективный их эффекты.

Активированная микроглия приводит к увеличению продукции *IL-1* и вызывает первичный пик (час с момента повреждения) и вторичный пики активности (от 6 часов до суток с момента повреждения) [24, 26]. В ЦНС *IL-1* стимулирует свою собственную продукцию по механизму прямой положительной связи, кроме того, *IL-1* стимулирует экспрессию других провоспалительных медиаторов (цитокины и молекулы адгезии) [27], отвечая также за активацию и пролиферацию микроглии и астроцитов. Подобная реакция приводит к активации генов, кодирующих другие медиаторы нейротоксичности, замыкая порочный круг. *IL-1* стимулирует входящий поток кальция в нейроны, увеличивая чувствительность клетки к ишемии. Данный цитокин индуцирует отек мозга и потенцирует адгезивные свойства эндотелия. Однако *IL-1* также вызывает и экспрессию *IL-1* рецепторного антагониста, тем самым стимулируя противовоспалительный эффект. Именно баланс между *IL-1* и его рецепторным антагонистом является наиболее значимым в определении результирующего эффекта данного цитокина [9].

В противоположность *IL-1*, *TNF- $\alpha$*  – более плейотропный цитокин с нейротоксичным и

нейропротективным эффектами [23]. Он также демонстрирует два пика экспрессии: первый пик – на первом-третьем часу повреждения и вторичный пик – через сутки с момента повреждения мозга. Активированная микроглия и макрофаги – основные продуценты растворимого *TNF- $\alpha$*  в первые 6 часов с момента ишемии. Хотя *IL-1* и *TNF- $\alpha$*  работают синергично, они продуцируются разными компонентами глиии макрофагов [28]. *TNF- $\alpha$*  способен потенцировать эксайтотоксичность *in vitro* за счет ингибирования обратного захвата глутамата. *TNF- $\alpha$*  также активирует глию, активируя как собственную продукцию, так и продукцию других нейротоксичных медиаторов [29]. Подобная активация приводит к продукции нейротрофических факторов, таких как сосудисто-эндотелиальный фактор роста (*vascular-endothelial growth factor, VEGF*). Более того, *TNF- $\alpha$*  может увеличивать уязвимость нейронов за счет стимуляции внутринейронального тока кальция и стимулировать апоптоз эндотелиоцитов и вазогенный отек головного мозга. С другой стороны, *TNF- $\alpha$*  активирует процессы репарации церебральных сосудов и потенцирует процессы нейрональной пластичности. Кроме того, *TNF- $\alpha$*  способен активировать ядерный фактор транскрипции (*NF- $\kappa$ B*), вовлекаемый в процесс как апоптоза, так и репарации. Вероятно, что соотношение между двумя типами сигналов может детерминировать отрицательные эффекты *NF- $\kappa$ B* [29]. Авторы считают, что повреждающий компонент реализуется в начале воспаления, тогда как в позднюю стадию – репарационный эффект [30].

*IL-6* определяется спустя четыре часа с момента первичного повреждения с пиком концентрации на первые сутки и с сохранением увеличенной концентрации до 14 суток. *IL-6* может активировать рецепторный антагонист *IL-1*, демонстрируя таким образом защитную функцию. В клинике *IL-6* ассоциируется с тяжестью острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [31].

Уровни только двух из пяти цитокинов семейства трансформирующего фактора роста (*transforming growth factor - TGF $\beta$* ) повышаются при повреждении головного мозга. *TGF $\beta$ 1* первично продуцируется активированной микроглией и макрофагами, *TGF $\beta$ 2* – астроцитами и нейронами. *TGF* контролирует клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференциация, апоптоз и миграция. Более специфич-

ным для данного цитокина является снижение активации глиии, уменьшение экспрессии других цитокинов, подавление активности продуктов свободно-радикального окисления, потенцирование неангиогенеза в зоне полутени (пенумбры), что приводит к меньшей выраженности отека мозга со снижением адгезии нейтрофилов к эндотелиоцитам. Однако *TGF* может ингибировать апоптоз нейронов, что лимитирует протективный эффект зоной пенумбры. Несмотря на то, что данное семейство демонстрирует защитные свойства, концентрация цитокинов слишком мала для создания достаточного противодействия провоспалительной агрессии [19, 30].

Пиковая концентрация *IL-10* наблюдается на третьи сутки после повреждения. Первичным источником данного медиатора является микроглия и астроциты. *IL-10* ингибирует продукцию цитокинов и экспрессию рецепторов и истощает активацию астроцитов, способен снизить интенсивность ишемического повреждения головного мозга [30].

Нейровоспаление также может активироваться за счет семейства HMGB семейства. Семейство данных белков экспрессируется во многих клетках, и отвечает за ограничение клеточного повреждения [32]. Ряд цитоструктур обеспечивают прямую связь белков данного семейства с ДНК и внутриклеточными белками (гистоны и факторы транскрипции) для регуляции структуры, репарации и транскрипции ДНК. Выброс HMGB происходит в ответ на действие PAMP или DAMP. Источником HMGB1 в мозге являются нейроны и клетки иммунной системы, пассивно выбрасывающиеся из некротически измененных тканей. Белки транслоцируются из ядер клеток в цитоплазму в течение часа с момента действия фактора нейрональной агрессии. Хотя апоптотически измененные клетки выбрасывают небольшое количество белков семейства, нельзя недооценивать возможность выброса HMGB при фагоцитозе апоптотически измененных клеток [33]. В культуре глиальных клеток HMGB1 индуцирует экспрессию индуцибельной NO-синтазы, *IL-1* и *TNF- $\alpha$* , тем самым вызывая эффект эксайтотоксичности и индуцируя микроглиальную активацию. Три поверхностных рецептора могут связывать внеклеточный HMGB1 и активировать *NF- $\kappa$ B*: toll-подобные рецепторы 2, 4 и рецепторы RAGE (рецепторы конечных продуктов гликирования). Соединения HMGB с RAGE

рецепторами стимулирует хемотаксис [34, 35].

Хемокины – семейство молекул массой 8-10 кД, функционально связанных с цитокинами. Согласно современной классификации, известные в настоящее время хемокины разделены на 4 подсемейства: *CXC*, *CC*, *C* и *CX3C*. У представителей *CXC*-подсемейства на N-конце молекулы между первым и вторым цистеиновыми остатками расположена одна аминокислота. У *CC*-подсемейства хемокинов на N-конце молекулы два первых цистеиновых остатка непосредственно связаны друг с другом [20].

Хемокины в обычных условиях экспрессируются в небольших количествах. Цитокины стимулируют продукцию хемокинов в условиях ишемии и реперфузии. Активация хемокинов наблюдается в ближайшие три часа и сохраняется в течение ближайших 6 часов. Первые молекулы хемокинов приписываются активированной микроглии, далее следуют активированные астроциты и поврежденные нейроны. В нормальных условиях хемокины контролируют расположение клеток в ткани и рекрутирование лейкоцитов в локус воспаления. После повреждения головного мозга хемокины играют роль сигнальных молекул во внеклеточной жидкости и цереброспинальной жидкости для мобилизации глиальных клеток, нейтрофилов и моноцитов. Для усиления этого процесса хемокины кооперируются с молекулами адгезии, усиливая проницаемость гематоэнцефалического барьера, стимулируя апоптоз и фагоцитоз [6].

Оксидативный стресс повреждает клетки и ткани в случае нарушения физиологического баланса между про- и антиоксидантами [18]. Оксидативный стресс индуцируется повреждающими головной мозг факторами через несколько путей, и воспаление и реперфузия особенно активно влияют на подобный дисбаланс. Ключевым радикалом является супероксид-анион, продуцируемый ксантин-оксидазой и НАДФ-Ноксидазой. L-аргинин превращается в оксид азота с вовлечением трех видов NO-синтаз: нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной (соответственно n-, e-, i-) [36]. Концентрация и активность синтаз увеличивается в мозге в момент первичного повреждения. С одной стороны, может наблюдаться снижение объема поражения нейронов за счет восстановления кровотока в области вероятной ишемии, с другой стороны, формирование супероксид-аниона является мощным фактором

поражения нейронов. Такие радикалы ведут к липидной перекиссации и разрушению белковой структуры. Кроме того, NO стимулирует экспрессию медиаторов воспаления и молекул адгезии и ингибирует ферменты репликации ДНК. Выраженность повреждения зависит от того, какие клетки активируются больше, от уровня концентрации оксида азота и соотношения его синтаз [37].

*ММР* – группа как минимум 28 цинк-зависимых эндопептидаз, которые способны протеолитически разрушать молекулы, составляющие внеклеточный матрикс [38]. В физиологических условиях данные протеазы вовлечены в естественные процессы развития тканей, репарации и ангиогенеза. После травмы головного мозга, *ММР* активируются после отщепления от проформ под действием медиаторов воспаления. *ММР 9* экспрессирует эндотелиальными клетками в головном мозге, что является ключевым фактором повреждения стенки сосуда. *ММР 2* и *9* вызывают деградацию коллагена тип IV, ламинина и фибронектина, которые являются основными компонентами базальной мембраны сосудов головного мозга и внеклеточного матрикса [39].

Селектины – мембран-связанные гликопротеины, разделены на три вида: E-эндотелиальная, P-тромбоцитарная, L-лейкоцитарная. Селектины связываются нейтрофилами и моноцитами, обеспечивая первичную связь с эндотелием, что необходимо для снижения скорости движения нейтрофилов и моноцитов и инициации роллинга клеток по эндотелию в раннюю стадию активации. E-селектин продуцируется стимулированным эндотелием и лейкоцитами, P-селектин – тромбоцитами. Стимуляция осуществляется посредством воспалительных медиаторов. Наиболее быстро активируется экспрессия P-селектина, имеющего двухфазную реакцию [39].

Клеточные молекулы адгезии – относятся к суперсемейству иммуноглобулинов, представлены межклеточной молекулой адгезии (*ICAM-1* и *2*), васкулярной молекулой адгезии (*VCAM-1*) и тромбоцитарно-эндотелиальной клеточной молекулой адгезии (*PECAM-1*). Обеспечивая плотный контакт нейтрофилов и моноцитов с эндотелием, данные молекулы стимулируют диапедез в области повреждения. Экспрессируют на клеточной мембране эндотелиальных клеток, лейкоцитов, эпителиальных клеток, лейкоцитов, эпителиоцитов, фи-

бробластов. Активация происходит с участием провоспалительных цитокинов [39].

Клеточные молекулы адгезии связываются с интегринами на поверхности нейтрофилов и моноцитов. *CD-18* или  $\beta$ -2интегрин активируются, разделенные на три основных рецептора (*CD11a/CD18*, *CD11b/CD18*, *CD11c/CD18*). Первый фиксируется к *ICAM-1* и 2, второй – к *ICAM-1* и третий к фрагментам комплемента. Первый рецептор экспрессируется на лимфоцитах периферической крови. Второй рецептор на лейкоцитах и трансформируется в активную конформацию на эндотелиальных клетках. В физиологических условиях интегрин соединяют эндотелиоциты и компоненты базальной мембраны. Продукция интегрин *CD18* может быть усилена цитокинами (особенно *TNF- $\alpha$* ), хемокинами и адгезией нейтрофилов к E-селектину. Таким образом, большее количество нейтрофилов будет адгезироваться к стенке сосуда и вызывать конформацию ГЭБ [40].

Микроглия отвечает за реализацию ключевых медиаторов иммунного ответа в ЦНС. Клетки микроглии в норме находятся в состоянии активного мониторинга окружающей среды. В условиях действия повреждающего агента форма клеток меняется, напоминая макрофаг. В условиях ишемии и реперфузии активность глиальных клеток обращается против собственных клеток ЦНС [23]. Вероятно, при повреждении нейронов наружу выбрасываются специфические внутриклеточные элементы, которые захватываются глиальными клетками. Свободные радикалы играют ведущую роль в активации и пролиферации микроглии. Резидентные макрофаги проявляют свою активность в течение пары часов с момента действия повреждающего фактора, тогда как макрофаги из кровотока проникают в ЦНС только через 10 часов и более. В условиях повреждения микроглиальные клетки/макрофаги окружают нейроны с формированием плотных контактов, что обеспечивает быстрейшую элиминацию поврежденных компонентов клетки. В условиях активации микроглия продуцирует воспалительные и цитотоксические медиаторы, приводящие к клеточному повреждению. С другой стороны, микроглия – основной продуцент *TGF- $\beta$ 1*, что обуславливает отношение к микроглии как элементу нейропротекции [41]. Микроглия продуцирует нейротрофические факторы, стимулирующие нейрогенез и нейропластичность. Фагоцитоз нейтрофилов активированной глией пре-

пятствует повреждению свободными радикалами клеток. Резидентные макрофаги собирают и утилизируют некротический дебрис. Таким образом, ранняя активация глии является повреждающим процессом, поздняя активация обла- дает эффектом защиты.

Астроциты активно пролиферируют и дифференцируются после повреждения, что сопровождается увеличением продукции глиального кислого фибриллярного белка (*glial fibrillary acid protein, GFAP*). Астроглиоз может быть потенциально повреждающим фактором. Астроциты участвуют в снабжении нейронов энергией и метаболитами, участвует в формировании ГЭБ. Активация же их приводит к продукции воспалительных медиаторов, цитотоксических молекул (*NO*, протеазы). Они экспрессируют хемокины и цитокины. Астроциты формируют глиальный рубец, который обладает эффектом изоляции поврежденных тканей [42].

Основная цель существования ГЭБ – создание изолированной микросреды с сохранением и выполнением ряда точных функций клеток. ГЭБ выполняет защиту нейронов от потенциально токсичных протеаз плазмы крови, с другой стороны – ГЭБ обеспечивает мозг метаболитами [43]. Для объяснения функции ГЭБ была создана теория нейроваскулярной единицы (НВЕ) [2]. НВЕ состоит из: микрососудов, которые связаны с астроцитами, в свою очередь связанных с нейронами и их аксонами. Микроглия создает условия стабильности НВЕ. Каждый из компонентов НВЕ кооперирует друг с другом. Тяжесть расстройства функции НВЕ зависит от степени первичного повреждения головного мозга. Транзиторное повреждение ГЭБ проходит в два этапа: 1) первичный этап в первые 2-3 часа, 2) реперфузионное повреждение спустя 2-48 часов. Более того, подобное повреждение стимулируется провоспалительными цитокинами и молекулами адгезии. Все перечисленное приводит к быстрому и значимому нарушению взаимоотношений между астроцитами и микроваскулярному внеклеточному матриксу, что нарушает функцию метаболизма нейронов [44].

Нейтрофилы попадают в очаг повреждения, следуя за моноцитами. В силу активации молекул адгезии, нейтрофилы вызывают конформацию клеточного цитоскелета и мигрируют через стенку сосуда. Далее хемокины привлекают нейтрофилы за счет хемотаксиса. Таким образом, нейтрофилы реализуют вторичное повреждение нейронов путем выброса провоспа-

лительных медиаторов и иных цитотоксичных продуктов (свободные радикалы, протеазы, матриксные металлопротеиназы). Выброс протеаз повреждает эндотелиальную выстилку микрососудов и базальную мембрану, увеличивает проницаемость ГЭБ и приводит к отеку мозга. Нейтрофильная активация также нарушает реактивность церебральных артерий. Более того, за счет адгезии к стенке сосуда, нейтрофилы создают вторичную обструкцию церебральных микрососудов [11,46].

### Гипотермия

Нейропротекция в отношении повреждения головного мозга (как при ЧМТ, так и при ОНМК) может быть реализована на разных уровнях. При формировании стратегий защиты головного мозга следует помнить о возможности как ингибирования повреждающих механизмов, так и активации эндогенной репарации [47]. Гипотермия может быть реальным способом защиты головного мозга, так как действует на всех этапах повреждающего каскада [48].

Собственно механизмы положительного действия ГТ окончательно не ясны. ГТ не действует на церебральной кровотоке в пенумбре при ишемическом ОНМК, однако способна ограничивать гиперперфузию при реперфузии. Кроме того эффективность ГТ не может быть объяснена только лишь снижением метаболических потребностей [49,50,51,52].

ГТ может влиять на нейровоспалительный ответ [53]. В отличие от фармакологических препаратов, ГТ действует по путям ингибции и активации воспалительного ответа. ГТ снижает повышенный уровень IL-1 после ОНМК. Также гипотермия работает в синергизме с рецепторным антагонистом IL-1. В отношении *TNF-α* нет единого мнения в плане влияния на уровень данного цитокина посредством ГТ. Большинство исследований демонстрируют снижение уровня *TNF* в процессе ГТ. Более интересным является тот факт, что ГТ снижает экспрессию *TNF-α*-рецепторов 1 и 2 и активацию *NF-κB* [53]. Однако, не так много литературы посвящено экспериментальному действию ГТ на рецепторы *HMGB1*. Рецепторы *TNF-α* и toll-подобные рецепторы известны как первично активирующие *NF-κB*. ГТ обладает антиапоптотическим эффектом, что также может быть связано с действием на *NF-κB*. В нормальном состоянии *NF-κB* локализуется в цитоплазме, однако находится в связанном состоянии с се-

мейством белков-ингибиторов. Чтобы стать активированным, *IκBкиназа* должна фосфорилировать ингибиторные протеазы для высвобождения *NF-κB*, чтобы позволить фактору зайти в ядро и индуцировать экспрессию генов [54]. Интра- и постишемическая ГТ на модели экспериментального ОНМК способна снизить экспрессию *IκBкиназы*, приводя к меньшей степени транслокации в ядро *NF-κB*. Данные свойства являются ключевыми, но, тем не менее, следует помнить и о наличии защитных свойств у самого ядерного фактора, что может объяснять противоречивые результаты использования ГТ в эксперименте в отношении нейропротекции [55].

ГТ влияет на уровень хемокинов *in vitro*, что, несомненно, требует подтверждения *in vivo*. ГТ оказывает влияние на уровень свободных радикалов в условиях экспериментального инсульта. Исследования показали, что постишемическая ГТ позволяет снизить активность свободно-радикального окисления, так как основной объем повреждения свободными радикалами происходит именно в фазу реперфузии [56]. Что касается *NOS*, было подтверждено, что ГТ снижает уровень активности *nNOS* на 50% в пенумбре, не влияя на *iNOS*. При индукции ГТ во время ишемии снижается уровень матриксных металлопротеиназ *MMP 9*. У пациентов имеет место снижение уровня *MMP*, что, вероятно, может быть объяснено фактом чувствительности данных протеаз к температуре. В исследованиях *in vitro* показано, что ГТ обратимо ингибирует активность *ICAM 1*, а также селектинов. ГТ способна также ингибировать, но вероятно отсрочено, активность глии. Данный процесс приводит к угнетению активности примерно 54% всех глиальных клеток в эксперименте, в случае если ГТ индуцируется в течение первых двух часов с момента повреждения мозга. ГТ также снижает степень повреждения ГЭБ, особенно проницаемость для больших молекул. Проницаемость для маленьких молекул сохраняется на прежнем уровне. Аналогичные результаты продемонстрированы и для травматического повреждения [57].

Индуцированная в процессе ишемии поверхностная ГТ позволяет достичь эффектов снижения интенсивности аноксической депolarизации, выброса глутамата, апоптоза, достичь стабильности ГЭБ, ингибирования повреждения белого мозгового вещества и блокирование некротических изменений [58, 59, 60].

## Заключение.

Нейровоспаление играет важную роль в формировании повреждения головного мозга

при фокальной ишемии и реперфузии), так и при прямом воздействии на мозг. ГТ является перспективным способом ограничения нейровоспаления.

## Литература / References:

1. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feuerstein GZ. The role of inflammation and cytokines in brain injury. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996; 20: 445-452.
2. Khilazheva ED, Boytsova EB, Pozhilenkova EA, Solonchuk YuR, Salmina AB. Obtaining a three-cell model of a neurovascular unit in vitro. *Cell and Tissue Biology* 2015; 9 (6): 447-451.
3. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience.* 2009; 158 (3): 1021-1029.
4. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS J.* 2009; 276 (1):13-26.
5. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke.* 2007; 38 (2 Suppl): 770-773.
6. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg. Neurol.* 2006; 66 (3): 232-245.
7. Kadhim HJ, Duchateau J, Sebire G. Cytokines and brain injury: invited review. *J Intensive Care Med.* 2008; 23 (4): 236-249.
8. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007; 184 (1-2): 53-68.
9. del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol.* 2000; 10 (1):95-112.
10. del Zoppo GJ, Milner R, Mabuchi T, Hung S, Wang X, Berg GI et al. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2007; 38 (2 Suppl): 646-651.
11. Denes A, Vidyasagar R, Feng J, Narvainen J, McColl BW, Kauppinen RA et al. Allan SM. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27 (12): 1941-1953.
12. Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K et al. Post- ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *J Neuroimmunol.* 2000; 109 (2): 66-74.
13. Kaushal V, Schlichter LC. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *J Neurosci.* 2008; 28 (9): 2221-2230.
14. Lai AY, Todd KG. Microglia in cerebral ischemia: molecular actions and interactions. *Can J Physiol Pharmacol.* 2006; 84 (1): 49-59.
15. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6 (10): 775-786.
16. Neumann J, Gunzer M, Gutzeit HO, Ullrich O, Reymann KG, Dinkel K. Microglia provide neuroprotection after ischemia. *FASEB J.* 2006; 20 (6): 714-716.
17. Petty MA, Lo EH. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog. Neurobiol.* 2002; 68 (5): 311-323.
18. Christov A, Ottman JT, Grammas P. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurol Res.* 2004; 26 (5): 540-546.
19. Mennicken F, Maki R, de Souza EB, Quirion R. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: a possible role in neuroinflammation and patterning. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 20 (2): 73-78.
20. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, Florio T, Schettini G. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front Neuroendocrinol.* 2001; 22: 147-184.
21. Minami M, Satoh M. Chemokines and their receptors in the brain: pathophysiological roles in ischemic brain injury. *Life Sci.* 2003; 74 (2-3): 321-327.
22. Banwell V, Sena ES, Macleod MR. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18 (4): 269-276.
23. Clausen BH, Lambertsen KL, Babcock AA, Holm TH, Dagnaes-Hansen F, Finsen B. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation.* 2008; (5): 46.
24. Simi A, Tsakiri N, Wang P, Rothwell NJ. Interleukin-1 and inflammatory neurodegeneration. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35 (Pt 5): 1122-1126.
25. Nilupul Perera M, Ma HK, Arakawa S, Howells DW, Markus R, Rowe CC, Donnan GA. Inflammation following stroke. *J Clin Neurosci.* 2006; 13 (1): 1-8.
26. Clark SR, McMahon CJ, Gueorguieva I, Rowland M, Scarth S, Georgiou R, Georgiou R et al. Interleukin-1 receptor antagonist penetrates human brain at experimentally therapeutic concentrations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28 (2): 387-394.
27. Somera-Molina KC, Nair S, Van Eldik LJ, Watterson DM, Wainwright MS. Enhanced microglial activation and proinflammatory cytokine upregulation are linked to increased susceptibility to seizures and neurologic injury in a 'two-hit' seizure model. *Brain Res.* 2009; 1282: 162-172.
28. Hosomi N, Ban CR, Naya T, Takahashi T, Guo P, Song XY, et al. Tumor necrosis factor-alpha neutralization reduced cerebral edema through inhibition of matrix metalloproteinase production after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 959-967.

29. Sriram K, O'Callaghan JP. Divergent roles for tumor necrosis factor-alpha in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007; 2: 140-153.
30. Vitkovic L, Maeda S, Sternberg E. Anti-inflammatory cytokines: expression and action in the brain. *Neuroimmunomodulation.* 2001; 9(6): 295-312.
31. Orion D, Schwammenthal Y, Reshef T, Schwartz R, Tsabari R, Merzeliak O et al. Interleukin-6 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute brain ischaemia. *Eur J Neurol.* 2008; 15 (4): 323-328.
32. Faraco G, Fossati S, Bianchi ME, Patrone M, Pedrazzi M, Sparatore B et al. High mobility group box 1 protein is released by neural cells upon different stresses and worsens ischemic neurodegeneration in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 2007; 103 (2): 590-603.
33. Goldstein RS, Gallowitsch-Puerta M, Yang L, Rosas-Ballina M, Huston JM, Czura CJ et al. Elevated high-mobility group box 1 levels in patients with cerebral and myocardial ischemia. *Shock.* 2006; 25 (6): 571-574.
34. Kim JB, Sig Choi J, Yu YM, Nam K, Piao CS, Kim SW et al. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the posts ischemic brain. *J Neurosci.* 2006; 26 (24): 6413-6421.
35. Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, Murikinati S, Yang H, Tracey KJ et al. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. *J Neurosci.* 2008; 28: 12023-12031.
36. Han HS, Qiao Y, Karabiyikoglu M, Giffard RG, Yenari MA. Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. *J Neurosci.* 2002; 22 (10): 3921-3928.
37. Maier CM, Sun GH, Cheng D, Yenari MA, Chan PH, Steinberg GK. Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxide dismutase expression, and activity following transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2002; 11 (1): 28-42.
38. Justicia C, Panes J, Sole S, Cervera A, Deulofeu R, Chamorro A et al. Neutrophil infiltration increases matrix metalloproteinase-9 in the ischemic brain after occlusion/reperfusion of the middle cerebral artery in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23: 1430-1440.
39. Lee JE, Yoon YJ, Moseley ME, Yenari MA. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg.* 2005; 103 (2): 289-297.
40. Tsai NW, Chang WN, Shaw CF, Jan CR, Huang CR, Chen SD et al. The value of leukocyte adhesion molecules in patients after ischemic stroke. *J Neurol.* 2009; 256 (8): 1296-1302.
41. Van Hemelrijck A, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. Post- ischaemic mild hypothermia inhibits apoptosis in the penumbral region by reducing neuronal nitric oxide synthase activity and thereby preventing endothelin-1-induced hydroxyl radical formation. *Eur J Neurosci.* 2005; 22 (6): 1327-1337.
42. Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DN, Schiettecate J, Ebinger G, Michotte Y et al. The evolution of serum astroglial S-100 beta protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation.* 2005; 64 (2): 187-192.
43. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med.* 2009; 15 (2): 192-199.
44. Palumbo R, Galvez BG, Pusterla T, De Marchis F, Cossu G, Marcu KB et al. Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF-kappaB activation. *J Cell Biol.* 2007; 179 (1): 33-40.
45. Qiu J, Nishimura M, Wang Y, Sims JR, Qiu S, Savitz SI et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28: 927-938.
46. Wang GJ, Deg HY, Maier CM, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia reduces ICAM-1 expression, neutrophil infiltration and microglia monocyte accumulation following experimental stroke. *Neuroscience.* 2002; 114: 1081-1090.
47. Webster CM, Kelly S, Koike MA, Chock VY, Giffard RG, Yenari MA. Inflammation and NFkappaB activation is decreased by hypothermia following global cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2009; 33 (2): 301-312.
48. Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke.* 2003; 34 (10): 2495-2501.
49. Dietrich WD, Atkins CM, Bramlett HM. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia. *J Neurotrauma.* 2009; 26 (3): 301-312.
50. Kollmar R, Schwab S. Hypothermia in focal ischemia: implications of experiments and experience. *J Neurotrauma.* 2009; 26 (3): 377-386.
51. Usenko LV, Tzarev AV. Artificial hypothermia in current reanimatology. *General reanimatology.* 2009; 5 (1): 21-23. Russian (Усенко Л.В., Царев А.В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии // Общая реаниматология. 2009. Т. 5, №1. С. 21-23).
52. Shevelev O.A., Butrov A.V., Kalenova I.E., Sharinova I.A. Therapeutic hypothermia – the mode of neuroprotection in ischemic stroke. *Russian medical journal.* 2012; 20 (18): 893-895.
53. Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP. Therapeutic hypothermia – reality and perspective. *Clinical medicine.* 2014; 92 (9): 9-16. Russian (Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы // Клиническая медицина. 2014. Т.92, №9. С.9-16).
54. Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, Sobel RA, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23 (5): 589-598.
55. Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci.* 2007; 12:816-825.
56. Lyden PD, Krieger D, Yenari M, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Int J Stroke.* 2006; (1):9-19.
57. Ohta H, Terao Y, Shintani Y, Kiyota Y. Therapeutic time window of post-ischemic mild hypothermia and the gene expression associated with the neuroprotection in rat focal cerebral ischemia. *Neurosci Res.* 2007; 57 (3): 424-433.
58. Sakoh M, Gjedde A. Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285 (1): H17-25.
59. Tang XN, Liu L, Yenari MA. Combination therapy with hypothermia for treatment of cerebral ischemia. *J Neurotrauma.* 2009; 26 (3): 325-331.
60. Zhang H, Zhou M, Zhang J, Mei Y, Sun S, Tong E. Therapeutic effect of post-ischemic hypothermia duration on cerebral ischemic injury. *Neurol Res.* 2008; 30 (4): 332-334

## Сведения об авторах

**Григорьев Евгений Валерьевич** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель директора по научной и лечебной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

**Шукевич Дмитрий Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий лабораторией критических состояний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

**Плотников Георгий Павлович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

**Хуторная Мария Владимировна** – научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

**Цепочкина Анна Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

**Радивилко Артем Сергеевич** – младший научный сотрудник лаборатории критической медицины ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

## Authors

**Prof. Evgeniy V. Grigoriev**, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Deputy CEO, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation  
Contribution: conceived the review.

**Prof. Dmitriy L. Shukevich**, MD, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and edited the review.

**Dr. Georgiy P. Plotnikov**, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the article.

**Maria V. Khutorная**, MSc, Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis.

**Anna V. Tsepokina**, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis.

**Dr. Artem S. Radivilko**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the article.

**Acknowledgements:** There was no funding for this article.

## Корреспонденцию адресовать:

Григорьев Евгений Валерьевич  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6  
grigev@kemcardio.ru

## Corresponding author:

Prof. Evgeniy V. Grigoryev,  
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian  
Federation  
E-mail: grigev@kemcardio.ru