

М.І.Лісяний, В.А.Руденко,
І.О.Гнедкова, О.М.Лісяний, О.В.Горобець

Особливості імунних порушень при первинній та повторній черепно-мозковій травмі

В експерименте на крысах изучали изменение клеточного и гуморального иммунитета при первичной и повторной черепно-мозговой травме (ЧМТ). Установлено, что при обеих видах травмы происходят изменения в различных звеньях иммунной системы. Показано, что при первичной травме больше, чем при вторичной, угнетается функциональная активность Т-клеточного звена иммунитета, особенно в первые 14 сут после травмы. В то же время аутоиммунные реакции к нейронантигенам выявлялись при повторной ЧМТ раньше и с большей интенсивностью. Делается вывод о необходимости учитывать особенности иммунного статуса при повторной ЧМТ во время лечения больных с этой патологией.

Вступ

При черепно-мозковій травмі (ЧМТ) відбуваються зміни в імунній системі організму, які охоплюють як специфічні, так і неспецифічні імунні реакції [2, 6, 9]. Вторинна імунологічна недостатність, яка розвивається при ЧМТ, є одним із обтяжливих факторів і сприяє розвитку ранніх і пізніх інфекційно-запальних і неврологічних ускладнень після ЧМТ [6, 14, 15]. При повторній ЧМТ вивчення змін в імунній системі особливо важливе як для патофізіології, так і для клініки, оскільки вже після первинної травми у потерпілих зберігається значна нейросенсибілізація до антигенів мозку та спостерігається відхилення в регуляторній та ефекторній ланках імуногенезу [11, 14, 18]. У зв'язку з цим доцільним є дослідження та зіставлення змін в імунному статусі при первинній та повторній ЧМТ.

Методика

Дослідження проведено на білих безпородних щурах масою 130-160 г. ЧМТ середнього ступеня наносили тваринам в ділянку лівої півкулі мозку пружинним забійником за відпрацьованою методикою [7, 9]. Повторну ЧМТ наносили на 30-33-ту добу після первинної. Дослідження проводили на 1, 7, 14, 30-ту добу після травми. У дослідних тварин визначали тимічний індекс - відношення маси тимуса (міліграм) до маси тварин (грам), як інтегральне відображення впливу стрес- і травм-факторів на імунну систему [4, 5, 8]. Проліферативну здатність лімфоцитів оцінювали в реакції бласт-трансформації лімфоцитів (РБТЛ), виділених на градієнті фікола із селезінки з Т- і В-мітогенами - Конконаліну А (КонА, 10 мкг/мл), декстран

сульфатом (100 мкг/мл), згідно з рекомендаціями [10, 12]. Функціональну активність лейкоцитів визначали за кількісними змінами адгезивних властивостей нейтрофілів із реєстрацією результатів на АІФ-Ц-01С [1]. Активність лімфоцитів-супресорів визначали методом виявлення індометацинзалежних супресорів у реакції РБТЛ. Нейросенсибілізацію до антигенів мозку визначали в реакції бласттрансформації з мозковим антигеном (МА) [10].

Одержані результати обробляли статистично за допомогою пакета програм для ПЕОМ.

Результати

Результати досліджень змін тимічного індексу при первинній та повторній ЧМТ у щурів показують (табл. 1), що після первинної ЧМТ спостерігається більш значне зниження маси тимуса, ніж при повторній травмі. Особливо ці зміни помітні в першу добу після травми і в більш віддалені строки - 30-ту добу. При первинній ЧМТ має місце двохвильовий характер змін у тимічному індексі, що описано раніше [5, 9] - первинне пригнічення на 1-7-му добу зі значним відновленням на 14-ту добу і наступним зниженням на 30-ту добу. При повторній ЧМТ відбувається лише незначне зниження тимічного індексу на 1-шу добу після травми і значне відновлення на 7-му добу, а потім на 14-30-ту

Таблиця 1. Зміна тимічного індексу та адгезивних властивостей нейтрофілів тварин із первинною і повторною черепно-мозковою травмою ($M \pm m$)

Група тварин	Тимічний індекс	Адгезія нейтрофілів крові
Інтактні тварини		
(контроль, $n = 11$)	$3,13 \pm 0,25$	$29,0 \pm 5,5$
Тварини з первинною черепно-мозковою травмою через		
1 добу ($n = 7$)	$1,06 \pm 0,25^*$	$44,2 \pm 12,0$
7 діб ($n = 5$)	$1,45 \pm 0,2^*$	$58,2 \pm 10,0$
14 діб ($n = 6$)	$1,92 \pm 6,2$	$24,5 \pm 2,2$
30 діб ($n = 6$)	$1,09 \pm 0,12^*$	$27,1 \pm 3,6$
Тварини з повторною черепно-мозковою травмою		
1 добу ($n = 8$)	$1,11 \pm 0,18^*$	$43,6 \pm 8,6$
7 діб ($n = 6$)	$2,65 \pm 0,29$	$80,2 \pm 16,6^*$
14 діб ($n = 6$)	$2,0 \pm 0,3^*$	$29,0 \pm 3,3$
30 діб ($n = 6$)	$2,0 \pm 0,29^*$	$67,2 \pm 14,2$

* $P < 0,05$.

добу відмічається подальше зниження. В цілому ЧМТ нагадує зміни характером.

У тварин, які перенесли ЧМТ, активність у системі кровообігу, а саме адгезивність ЧМТ уже зменшується. Активність клітин, призначених до підвищення адгезивності зберігаються підвищення первинною і повторною ЧМТ нейтрофілів знижують. На 30-ту добу відновлення показники спостерігається підвищення вірогідні зміни адгезивності повторній ЧМТ.

Дослідження проліферації і В-мітогенами виявили зниження проліферативної активності (рис. 1). Максимальне зниження було на 7-му добу після травми, а потім на 14-30-ту добу показники блас-тотрансформації до норми. Проліферативна активність декстран сульфату, яка зменшується на 1-шу і 14-ту добу після повторної травми не спостерігається. Т- і В-лімфоцитів невірогідне пригнічення індометацинзалежних супресорів значно знижувалася після ЧМТ відмічено вірогідно (рис. 2).

Таким чином, після ЧМТ розбіжності в діяльності лімфоцитів селезінки тварин більш значне, ніж у тварин ланки імунітету.

Значних відмінностей у системі кровообігу виявлено. В той же час після травми. Розв'язують як вказують багаторазово ЧМТ [2, 9, 14]

мендаціями [10, 12].
начали за кількісними
реєстрацією результатів
ресорів визначали мето-
у реакції РБТЛ. Ней-
в реакції бласттранс-

за допомогою пакета
при первинній та по-
що після первинної
я маси тимуса, ніж
омітні в першу добу
30-ту добу. При пер-
ер змін у тимічному
не пригнічення на 1-
гу добу і наступним
МТ відбувається ли-
на 1-шу добу після
а потім на 14-30-ту
остей нейтрофілів тварин із

Адгезія нейтрофілів крові

29,0±5,5

44,2±12,0

58,2±10,0

24,5±2,2

27,1±3,6

43,6±8,6

80,2±16,6*

29,0±3,3

67,2±14,2

добу відмічається подальше, менш виражене, ніж при первинній травмі зниження. В цілому динаміка змін тимічного індексу при повторній ЧМТ нагадує зміни при первинній ЧМТ, але з менше вираженим характером.

У тварин, які перенесли первинну і повторну ЧМТ змінюється активність у системі неспецифічних фагоцитуючих клітин імунної системи, а саме адгезивних властивостей нейтрофілів. Так, при первинній ЧМТ уже через добу дещо підвищується адгезивна активність клітин, при повторній ЧМТ також відмічається тенденція до підвищення адгезивних властивостей нейтрофілів. На 7-му добу зберігаються підвищені адгезивні властивості нейтрофілів у тварин з первинною і повторною ЧМТ. На 14-ту добу адгезивні властивості нейтрофілів знижуються відносно до значень показників інтактних тварин. На 30-ту добу первинної травми помітна тенденція до відновлення показників, тоді як при повторній ЧМТ спостерігається підвищення показників адгезії. В той же час вірогідні зміни адгезії реєструються лише на 7-му добу при повторній ЧМТ.

Дослідження проліферативної активності лімфоцитів селезінки з Т- і В-мітогенами виявили вже через 24 год після травми, достовірне зниження проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на КонаА (рис. 1). Максимальне зниження проліферативної активності лімфоцитів було на 7-му добу з відновленням її на 30-ту добу до практично вихідних значень. При повторній ЧМТ відмічено зниження проліферації лімфоцитів лише на 1-шу добу, а в подальшому на 7-му добу показники бласттрансформуючої активності відновлювались уже до норми. Проліферативна активність В-лімфоцитів у відповідь на дію декстран сульфату, як мітогена, при первинній ЧМТ дещо знижувалася на 1-шу і 14-ту добу і відновлювалася на 30-ту добу. При повторній травмі не спостерігалось гальмування проліферативної активності Т- і В-лімфоцитів і лише на 30-ту добу виявлялося дещо невірогідне пригнічення проліферативної активності. Активність індометацинзалежних супресорів у тварин з первинною ЧМТ незначно знижувалася на 7, 14 і 30-ту добу, тоді як при повторній ЧМТ відмічено вірогідне зниження їх активності на 7-му добу (рис. 2).

Таким чином, при первинній і повторній ЧМТ виявляються розбіжності в динаміці змін функціональної активності лімфоцитів селезінки. При первинній ЧМТ реєструється у тварин більш значне, ніж при повторній, пригнічення Т-клітинної ланки імунітету.

Значних відмінностей у функціональній активності В-лімфоцитів не виявлено. В той же час супресорна здатність лімфоцитів значною мірою зазнає змін при повторній ЧМТ, особливо на 7-му добу після травми. Розвиток нейросенсибілізації до антигенів мозку, як вказують багато авторів, є однією із головних реакцій при ЧМТ [2, 9, 14]. Дослідження проліферативної активності

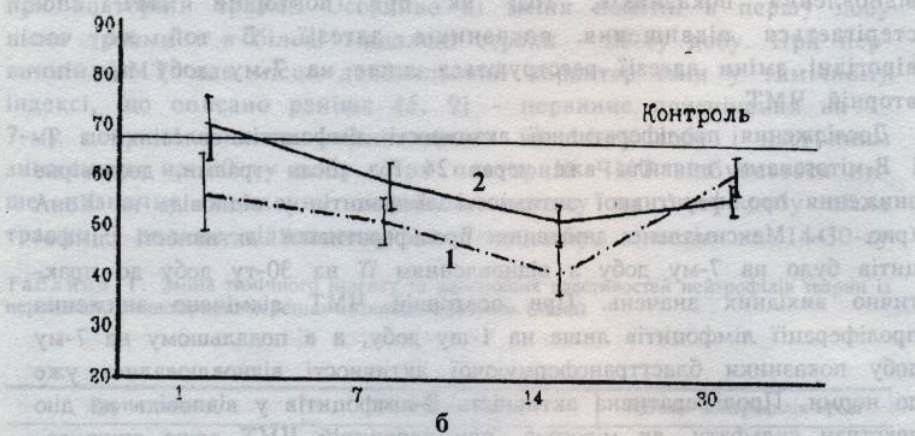
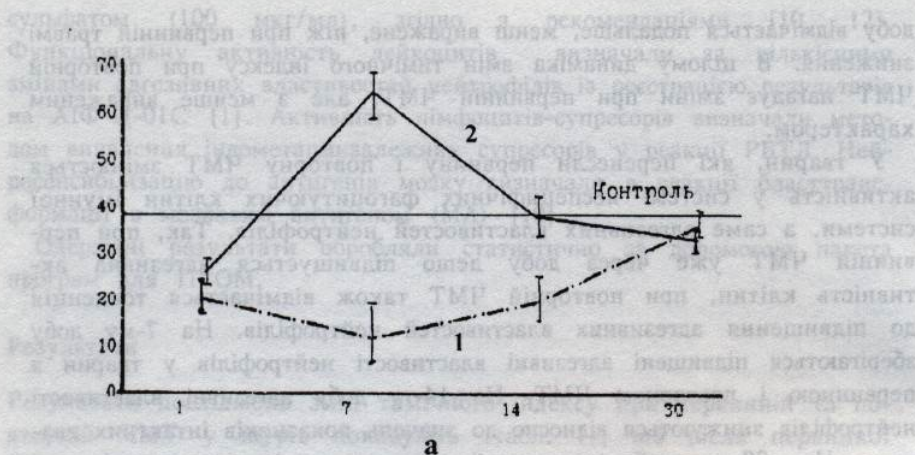


Рис. 1. Зміна проліферативної активності лімфоцитів селезінки щурів на КОНА (а) і на декстран сульфат (б) з первинною (1) і повторною (2) черепно-мозковою травмою. По осі абсцисс — реакція бласттрансформації лімфоцитів (%); по осі ординат — термін дослідження (доба).

лімфоцитів при наявності мозкового антигену показало (табл. 2), що, вже з 7-ї доби відмічається її вірогідне збільшення, що свідчить про розвиток нейросенсибілізації, яка триває протягом усього строку досліджень при первинній травмі. Нейросенсибілізація виявляється уже в першу добу після повторної травми, а потім починає підвищуватися. На 7-14-ту добу вона значно вища, ніж при первинній травмі та в 4-5 рази більша, ніж у інтактних тварин. Високий рівень нейросенсибілізації у тварин з повторною ЧМТ корелює зі зниженням функціональної активності супресорних клітин, і зі збереженням високої функціональної здатності В-лімфоцитів, що створює умови для активації аутоімунних ре-

Таблиця. 2. Вплив мозкового антигену на проліферативну активність лімфоцитів селезінки при первинній і повторній травмі.

Група тварин
Інтактні тварини (контроль, n = 7)
Тварини з первинною травмою
1 добу (n = 7)
7 днів (n = 5)
14 днів (n = 5)
30 днів (n = 8)
Тварини з повторною травмою
1 добу (n = 7)
7 днів (n = 5)
14 днів (n = 6)
30 днів (n = 6)

* $P < 0,05$ відносно до контролю і повторній травмі.

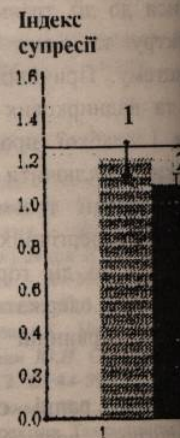


Рис. 2. Зміна індексу індометацину у щурів з первинною (1) і повторною (2) черепно-мозковою травмою.

акцій до нейроантигенів.

Обговорення

Проведені дослідження повторної ЧМТ значно темі при первинній травмі.

Таблиця. 2. Вплив мозкового антигену на бласттрансформуючу активність лімфоцитів селезінки при первинній і повторній черепно-мозковій травмі

Група тварин	Бласттрансформуюча активність, %
Інтактні тварини (контроль, n=10)	4,2±0,6
Тварини з первинною травмою через	
1 добу (n = 7)	1,0±0,02*
7 діб (n = 5)	6,3±0,3
14 діб (n = 5)	11,7±2,2*
30 діб (n = 8)	12,0±6,1*
Тварини з повторною травмою через	
1 добу (n = 7)	6,6±2,0**
7 діб (n = 5)	27,7±4,2**
14 діб (n = 6)	18,0±5,6*
30 діб (n = 6)	12,01±3,2*

* P < 0,05 відносно до контролю, ** P < 0,05 вірогідна відмінність результатів при первинній і повторній травмах.

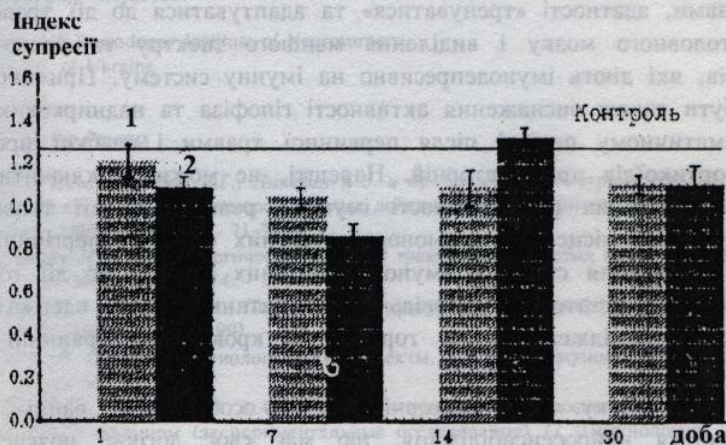


Рис. 2. Зміна індекса індометацин-залежної супресорної активності лімфоцитів селезінки щурів з первинною (1) і повторною (2) черепно-мозковою травмою.

акцій до нейроантигенів при збільшенні вмісту в крові аутоантигенів.

Обговорення

Проведені дослідження свідчать, що характер імунних порушень при повторній ЧМТ значною мірою відрізняється від змін в імунній системі при первинній травмі. Встановлено, що реакції тимуса як органа,

що має відношення до імунної та ендокринної систем [3, 4, 13] менш виражені при повторній травмі, що можна пояснити тривалими змінами в нейрогуморальній, нейроендокринній регуляції після первинної ЧМТ [6]. Адгезивні характеристики нейтрофілів крові значно збільшуються в ранні терміни після первинної і повторної травми, що свідчить про наявність їх активації та зміну локомоторних властивостей [1].

Якщо порівнювати проліферативну відповідь Т- і В-лімфоцитів, то при повторній травмі, менше виражені зміни Т-клітинної активності, ніж при первинній ЧМТ, де спостерігається тривале стійке пригнічення їх активності, що показано раніше багатьма авторами [6-8]. У той же час при повторній травмі, особливо на 1-7-му добу відмічається зниження активності індометацинчутливих супресорів, що створює умови для формування аутоімунних реакцій, про що свідчить висока проліферативна активність лімфоцитів у відповідь на стимуляцію мозковим антигеном на 1-14-ту добу після повторної травми. Чим викликана така реакція імунної системи на повторну ЧМТ відповісти однозначно важко. Однією з причин можуть бути зміни у виділенні при повторній ЧМТ стрес-гормонів, а саме глюкокортикоїдів, високий рівень яких при первинній травмі багато в чому визначає зміни в тимусі і в функціональній активності лімфоцитів у селезінці [9, 17]. Інше пояснення цього розходження в динаміці при первинній та повторній ЧМТ може бути пов'язане зі змінами в патофізіології повторної травми, здатності «тренуватися» та адаптуватися до дії травм-факторів головного мозку і виділення меншого спектру та рівня стрес-факторів, які діють імунодепресивно на імунну систему. Причиною можуть бути також виснаження активності гіпофіза та надниркових залоз у травматичному періоді після первинної травми і слабкої продукції глюкокортикоїдів при повторній. Нарешті, не можна виключити можливість придбання резистентності імунних реакцій до дії травм-факторів, що має місце при гормонорезистентних формах алергічних процесів і придбання стійкості імунопатологічних реакцій до дії гормонів [13]. Мабуть, остаточну відповідь на це питання можна одержати при зіставленні досліджень вмісту гормонів у крові при первинній і повторній ЧМТ.

З іншого боку при повторній ЧМТ особливо в ранні строки підвищується нейросенсибілізація, що має своє логічне пояснення в зв'язку зі збереженням функціональної активності В-лімфоцитів і зниження супресорних, цензорних функцій лімфоцитів. Висока аутоімунізація призводить до продукції аутоантитіл і сенсibilізованих лімфоцитів, які можуть обтяжувати протікання патологічного процесу в головному мозку після повторної ЧМТ.

Висновки

1. При первинній і повторній черепно-мозковій травмі (ЧМТ) виникають зрушення в різних ланках імунної системи, що викликає зміни

фагоцитарної, імуннокомпетентних клітин

2. При первинній пригнічення функції лімфоцитів, тоді як а дещо більше при повт

3. Аутоімунні реакції раніше і значно більш

N.I.Lisyani, V.A.Rudenko, I.O.

PECULIARITIES OF IMMUNE AND RECURRENT CRANIOC

The immune shifts induced were studied experimentally after initial injury the inhibition on the 1-st posttraumatic 30-40 days after an injury immunity were less pronounced antigens were more intense as soon as on the 1-st results of this study and recurrent injuries.

Academician A.P.Romodanov In Acad. Med.Sci. of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутаков А.А., Оганезов адгезивной способности п нология. - 1991. - № 5. -
2. Ганнушкина И.В. Иммуно мозга. - М.: Медицина, 1
3. Гриневич Ю.А., Ярилин цитов. - К.: Наук. думка,
4. Зимин Ю.И. Стресс. Им Т. 12. С. 44-59.
5. Лисяний Н.И., Радзиевск коррекция Тактивином № 5. - С. 87-89.
6. Педаченко Е.Г., Васильев генезе черепно-мозговой
7. Радзиевский А.А., Лисяний популяционного состава л мы с помощью препара стимуляции.* Тез.сбор. -
8. Ромоданов А.П., Лисяний возникающих после ЧМ - С. 231-233.
9. Ромоданов А.П., Лисяний ность. - К.: Здоров'я, 19
10. Руденко В.А., Лисяний травмы // Вопр. нейрох



і систем [3, 4, 13] менш на пояснити тривалими і регуляції після первин-ейтрофілів крові значно ної і повторної травми, зміну локомоторних вла-

ь Т- і В-лімфоцитів, то Т-клітинної активності, ивале стійке пригнічення авторами [6-8]. У той 1-7-му добу відмічається ресорів, що створює умо-ро що свідчить висока відь на стимуляцію моз-орної травми. Чим вик-орну ЧМТ відповісти од-и зміни у виділенні при юкокортикоїдів, високий чому визначає зміни в атів у селезінці [9, 17]. ії при первинній та по- в патофізіології повтор-ватися до дії травм-фак-спектру та рівня стрес-систему. Причиною мо-іза та надниркових залоз вми і слабкої продукції можна виключити мож-акцій до дії травм-фак-формах алергічних про-реакцій до дії гормонів ня можна одержати при ві при первинній і по-

обливо в ранні строки де логічне пояснення в ості В-лімфоцитів і зни-лімфоцитів. Висока титіл і сенсibilізованих я патологічного процесу

ій травмі (ЧМТ) вини-еми, що викликає зміни

фагоцитарної, імунорегуляторної проліферативної активності імункомпетентних клітин.

2. При первинній ЧМТ більше ніж при повторній, виявляється пригнічення функції тимуса та проліферативної активності Т-лімфоцитів, тоді як активність імуносупресорних клітин порушується дещо більше при повторній ЧМТ.

3. Аутоімунні реакції до антигенів головного мозку розвиваються раніше і значно більше при повторній, ніж при первинній ЧМТ.

N.I.Lisyani, V.A.Rudenko, I.O.Gnedkova, O.N.Lisyani, O.B.Gorobets

PECULIARITIES OF IMMUNE SHIFTS AFTER INITIAL AND RECURRENT CRANIOCEREBRAL INJURIES

The immune shifts induced by initial and recurrent craniocerebral injuries were studied experimentally on white rats. It was found that in an initial injury the inhibition of cellular and humoral immunity occurred on the 1-st posttraumatic day. In case of a recurrent injury taking place 30-40 days after an initial one, the alterations in cellular and humoral immunity were less pronounced. Autoimmune responses to the brain antigens were more intensive in a recurrent injury and could be revealed as soon as on the 1-st posttraumatic day. It follows therefore that the results of this study evidence for the immune difference between initial and recurrent injuries.

Academician A.P.Romodanov Institute of Neurosurgery,
Acad. Med.Sci. of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутаков А.А., Оганезов В.Г., Пинегин Б.Б. и др. Спектросфотометрическое определение адгезивной способности полиморфоядерных лейкоцитов периферической крови // Иммунология. - 1991. - № 5. - С. 71-73.
2. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. - М.: Медицина, 1974. - 200 с.
3. Гриневич Ю.А., Ярилин А.А., Пинчук В.Г. Структура тимуса и дифференцировка лимфоцитов. - К.: Наук. думка, 1991. - 248 с.
4. Зимин Ю.И. Стресс. Иммунологические аспекты. - В кн.: Иммунология. - 1983. - М. - Т. 12. С. 44-59.
5. Лисяный Н.И., Радзиевский А.А. Развитие иммунодефицита после тяжелой ЧМТ и его коррекция Тактивном (экспериментальные исследования) // Иммунология. - 1988. - № 5. - С. 87-89.
6. Педаченко Е.Г., Васильева И.Г., Васильев А.Н. и др. Современные представления о патогенезе черепно-мозговой травмы. - К.: За друга, 1996. - 282 с.
7. Радзиевский А.А., Лисяный Н.И., Арион В.Я., Михайлова А.А. Изучение клеточного и субпопуляционного состава лимфоидных органов крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы с помощью препаратов лимфоидного ряда. - В кн.: Респ. конф. «Механизмы иммуностимуляции». Тез.сбор. - К, 1985. - С. 125-127.
8. Ромоданов А.П., Лисяный Н.И., Курянова А.В. Коррекция нарушений иммунитета возникающих после ЧМТ // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1989. - № 8. - С. 231-233.
9. Ромоданов А.П., Лисяный Н.И. Черепно-мозговая травма и иммунологическая реактивность. - К.: Здоров'я, 1991. - 143 с.
10. Руденко В.А., Лисяный Н.И., Черенко Т.М. и др. Диагностика легкой черепно-мозговой травмы // Вопр. нейрохирургии. - 1990. - № 2. - С. 7-9.

11. Руденко В.А., Лисяний Н.И., Педаченко Е.Г., Костюк М.Р. Клинико-иммунологические сопоставления в отдаленном периоде после черепно-мозговой травмы // Клин. хирургия. - 1995. - № 7-8. - С. 21-25.
12. Хоробрых В.В., Пронин А.В., Киркин А.Ф., Санин А.В. Методы постановки реакции бласттрансформации в микромодификации // Иммунология. - 1983. - № 3. - С. 76-79.
13. Чеботарев В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза. - К.: Здоров'я, 1979. - 159 с.
14. Dehaut F., Haddad K., Alhayek G., Pouplard Barthelaix. Autoantibodies against H and M subunits of neurofilaments are induced by PC-12 cell grafts of lesions into different sites of rat brain // Neuroscience Letters. - 1994. - 165, № 1-2. - P. 59-62.
15. Giulian D., Corpuz H., Chapman S. et al. Reactive mononuclear phagocytes release neurotoxins after ischemic and traumatic injury to the central nervous system // Jour. of Neuroscience Research. - 1993. - 36, № 6. - P. 681-693.
16. Keskil S., Baykaner M.K., Ceyiker N., Aykol S. Head trauma and leucocytes // Acta Neurochirurgica. - 1994. - 131, № 3-4. - P. 211-214.
17. Pousset F. Cytokines as mediators in the central nervous system // Biomedicine and Pharmacotherapy. - 1994. - 48, № 10. - P. 425-431.
18. Teasdale G.M. Head injury (Review) // Jour. of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. - 1995. - 58, № 5. - P. 526-539.

Ин-т нейрохірургії ім. акад. А.Р.Ромоданова
АМН України

Матеріал надійшов
до редакції 10.02.97

УДК 612.127-008.9-097.3-085.273.3

Р.І.Янчій

Активуючий ефект на скоротливі реакції

В опытах на гиперпродовали влияние антимакции. Сделано предположения напряжения при их кальцийсвобождающего ретикула се

Вступ

З'ясування механізмів детермінантами має значення. Це пов'язано з розкриттям при аутоімунних захворюваннях систем [3-5]. Нашими дослідженнями виявлено, що кардіальні антитіла збільшують проникливість кардіоміоцитів [8]. Показано, що внаслідок взаємодії з антитілом відбувається налив і, відповідно, підвищення напруження. Але остання ранньої проникливості до впливу антитіл на внутрішні специфічних антитіл. перфоративного пошкодження, зокрема сапоніном саркоплазматичного ретикула специфічні до мембран кальційвивільняючу функцію дослідження.

Методика

Досліди проводили на папілярних м'язах поніну папілярних м'язів тодам, описаним раніше барбіталової анестезії і перфузували розчином кальцію залишків крові папілярні м'язи діаметром переносили в експеримент Тіроде. Один кінець

ISSN 0201-8489. Фізіол. журн.