

## Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття

DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.155107>

### Двойная роль иммунной системы в патогенезе черепно-мозговой травмы

Лисяный Н.И.

Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 25.01.2019  
Принята к публикации 18.02.2019

#### Адрес для переписки:

Лисяный Николай Иванович,  
Отдел нейроиммунологии,  
Институт нейрохирургии им. акад.  
А.П. Ромоданова, ул. Платона  
Майбороды, 32, Киев, Украина,  
04050, e-mail: [nimun.neuro@gmail.com](mailto:nimun.neuro@gmail.com)

В исследованиях, проведенных в последние 10–15 лет в области иммунологии, получены новые данные о структуре иммунной системы, функциях клеток врожденного и приобретенного иммунитета, механизмах развития как иммунопатологического действия, повреждающего мозг, так и защитного, стимулирующего восстановление тканей влияния иммунных реакций в организме в целом и в частности при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Рассмотрен механизм развития иммунного ответа на нейротравму, который охватывает: 1) первоначальную активацию клеток врожденного иммунитета, а именно микроглии в головном мозге, 2) синтез микроглией цитокинов и привлечение периферических иммунных клеток в паренхиму мозга, 3) развитие системных специфических иммунных и воспалительных реакции в организме. Показано, что иммунные реакции развиваются со временем после ЧМТ и могут оказывать двойственное влияние: 1) очищение мозга от погибших клеток и стимуляция репарации нейронов действием, 2) иммунопатологическое влияние на течение травмы, что может привести к ранней или отсроченной нейродегенерации после ЧМТ. С учетом этого необходимо дальнейшее изучение иммунных процессов при ЧМТ для разработки методов направленной иммуномодуляции, что может существенно улучшить результаты лечения острой ЧМТ и ее отдаленных последствий.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; иммунная система; аутоиммунные реакции; воспаление; регенерация

**Ukrainian Neurosurgical Journal. 2019;25(1):5-11**

### The dual role of the immune system in the pathogenesis of traumatic brain injury

Nikolay I. Lisianyi

Department of Neuroimmunology,  
Romodanov Neurosurgery Institute,  
Kyiv, Ukraine

Received: 25 January 2019  
Accepted: 18 February 2019

#### Address for correspondence:

Nikolay I. Lisianyi, Department of  
Neuroimmunology, Romodanov  
Neurosurgery Institute, 32 Platona  
Mayborody st., Kyiv, Ukraine, 04050,  
e-mail: [nimun.neuro@gmail.com](mailto:nimun.neuro@gmail.com)

Studies of the recent 10–15 years in the field of immunology have been obtained new data on the immune system structure, the functions of cells of innate and acquired immunity, the mechanisms of development of both immunopathological, damaging, and protective, stimulating tissue repair effect of immune reactions in the body as a whole including with TBI. The review examines the mechanism of development of the immune response to neurotrauma, which includes: 1) the initial activation of cells of innate immunity, namely microglia in the brain, 2) microglia synthesis of cytokines and attraction of peripheral immune cells into the brain parenchyma, 3) development of systemic specific immune and inflammatory reactions in the body. The article shows that immune reactions develop over time after TBI and may have a dual effect, namely, beneficial brain cleansing of dead cells and stimulating neuronal repair, and an immunopathological effect on the course of injury, which can lead to early or delayed neurodegeneration after TBI. Based on this duality of the influence of immune reactions on the course of neurotrauma, the review points to the need to further study of these immune processes during TBI, and to develop methods for targeted immunomodulation, which can significantly improve the results of treatment of acute TBI and its long-term effects.

**Keywords:** traumatic brain injury; immune system; autoimmune reactions; inflammation; regeneration

**Ukrainian Neurosurgical Journal. 2019;25(1):5-11**



## Подвійна роль імунної системи в патогенезі черепно-мозкової травми

Лісяний М.І.

Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 25.01.2019  
Прийнята до публікації 18.02.2019

### Адреса для листування:

Лісяний Микола Іванович,  
Відділ нейроімунології, Інститут  
нейрохірургії ім. акад. А.П.  
Ромоданова, вул. Платона  
Майбороди, 32, Київ, Україна,  
04050, e-mail: nitun.neuro@gmail.  
com

У дослідженнях, проведених в останні 10–15 років у галузі імунології, отримано нові дані про структуру імунної системи, функції клітин вродженого і набутого імунітету, механізми розвитку як імунопатологічної дії, яка ушкоджує мозок, так і стимулюючого відновлення тканин впливу імунних реакцій в організмі в цілому та зокрема при черепно-мозковій травмі (ЧМТ). Розглянуто механізм розвитку імунної відповіді на нейротравму, який охоплює: 1) початкову активацію клітин вродженого імунітету, а саме мікроглії в головному мозку, 2) синтез мікроглією цитокінів та залучення периферичних імунних клітин у паренхіму мозку, 3) розвиток системних специфічних імунних та запальних реакцій в організмі. Показано, що імунні реакції розвиваються з часом після ЧМТ і можуть мати подвійний вплив: 1) очищення мозку від загублених клітин і стимуляція репарації нейронів, 2) імунопатологічний вплив на перебіг травми, що може призвести до ранньої або відстроченої нейродегенерації після ЧМТ. З урахуванням цього необхідне подальше вивчення імунних процесів при ЧМТ для розробки методів спрямованої імуномодуляції, що може істотно поліпшити результати лікування гострої ЧМТ та її віддалених наслідків.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; імунна система; автомунні реакції; запалення; регенерація

**Ukrainian Neurosurgical Journal. 2019;25(1):5-11**

### Вступлення

В последние годы растет интерес к роли, которую иммунная система играет в патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Классические представления об иммунопатологическом значении иммунных реакций, таких как вторичный посттравматический иммунодефицит, развитие аутоиммунных реакций на нейроантигены, индукция нейродегенерации, которые осложняют течение травмы [1], сменили идеи об иммуносупрессорном и репаративно-восстановительном действии иммунных процессов в организме. Такая трансформация представлений о роли иммунных реакций обусловлена данными, полученными в исследованиях, проведенных в последние 10–15 лет, о структуре иммунной системы, функциях клеток врожденного и приобретенного иммунитета, механизмах развития как повреждающего, так и защитного, стимулирующего регенерацию тканей влияния иммунных процессов в организме в целом и в частности при ЧМТ [2,3]. Иммунный ответ развивается в течение нескольких минут после ЧМТ и включает активацию клеток врожденного иммунитета, а именно микроглии в головном мозге, с последующим синтезом цитокинов и привлечением в паренхиму мозга периферических иммунных клеток, которые вызывают воспалительный каскад [3,4] и специфические иммунные реакции [1,5,6], развивающиеся со временем, и обладают как полезным, стимулирующим репарацию нейронов, так и патогенным действием на течение травмы, что может влиять на исход ЧМТ [6,7,8]. С учетом двойного возможного влияния иммунных реакций на течение нейротравмы важно понимать механизмы, лежащие в основе иммунной активации и функционирования врожденного и приобретенного иммунитета в ранние и поздние сроки после ЧМТ [2,9]. Предполагают, что активное управление иммунным процессом в посттравматический период и направленная иммуномодуляция могут существенно изменить как течение, так и клинический исход у пациентов с ЧМТ [9].

В патогенезе ЧМТ выделяют несколько периодов: а) первичное повреждение, вызванное прямым или косвенным ушибом, который приводит к сдвигу

или растяжению ткани головного мозга и немедленной (некротической) гибели клеток, субдуральной гематомой и церебральной ишемией, б) вторичное повреждение с диффузным поврещением аксонов, местными и системными воспалительными реакциями [1,8]. Ряд авторов выделяют еще третий период, который характеризуется регенерацией и восстановлением функции мозга или медленно прогрессирующими дегенеративными изменениями ЦНС [8,10,11].

Вторичная фаза, то есть фаза немеханического повреждения, является прогрессирующей и длится от нескольких часов до многих дней или месяцев, в значительной мере способствует развитию неврологических нарушений [12–14]. Повреждение сосудистой сети головного мозга в момент ЧМТ нарушает целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), приводит к быстрому проникновению иммунных клеток в паренхиму мозга и очаг повреждения и развитию местных и системных воспалительных реакций [4,13,14]. Острые и хронические воспалительные реакции, вызванные активацией местных и системных иммунных реакций, имеют двойственный характер и могут или усугубить патологические нарушения после травмы, или способствовать процессу восстановления и регенерации [2,8,14]. Отличительными признаками вторичных реакций повреждения головного мозга после ЧМТ могут быть разрушение ГЭБ, инфильтрация очага ушиба иммунными клетками, окислительный стресс, эксайтотоксичность глутамата и развитие нейровоспаления, которые могут развиваться сразу после первичного механического повреждения [2,15–17]. На продукцию медиаторов воспаления в норме оказывают влияние механизмы нейроэндокринной и иммунной регуляции по принципу обратной связи с гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системой и эфферентными клетками симпатической нервной системы [2,3,18]. При ЧМТ дисбаланс между этими регуляторными факторами может усиливать подавление иммунитета и приводить к иммунологической дисфункции, иммунной недостаточности или повышению восприимчивости к инфекции, с одной стороны, и к развитию нейро-

аутоиммунных реакций клеточного и гуморального типа – с другой [1,19,20]. Кроме того, ЧМТ вызывает системную воспалительную реакцию в организме на фоне поврежденного ГЭБ и это может привести к увеличению количества инфильтрирующих иммунных клеток в мозге и цитокинов в организме. Эти клетки и молекулы получают доступ к паренхиме мозга, в первую очередь, в зоне повреждения и ухудшают патогенез ЧМТ [3,4,22]. Так, в исследованиях на крысах [23] было показано системное и внутримозговое увеличение уровня нейтрофилов (нейтрофилия) на фоне повышенной проницаемости ГЭБ при травматическом повреждении коры головного мозга и введении животным гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора. Нарушение функции ГЭБ после ЧМТ может вызывать не только поступление в головной мозг воспалительных клеток и цитокинов, но и выход провоспалительных молекул, таких как цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, факторы комплемента, белки острой фазы и особенно аутоантигенов и белков поврежденных нервных клеток [24] через поврежденный ГЭБ из мозга в циркуляцию. Это может привести к развитию синдрома системного аутоиммунного и воспалительного ответа [22,23], для которого характерно возникновение гипер-воспалительной реакции в организме и выработка длительно существующих аутоантител к антигенам мозга [1,20], способных проникать в мозг и повреждать нервные клетки. При ЧМТ возможно выделение лимфоцитами и макрофагами периферической крови и головного мозга противовоспалительных молекул, способных блокировать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что может блокировать развитие воспалительной реакции и тормозить регенерацию нервных клеток в зоне повреждения мозга [8]. Неконтролируемое повышение содержания воспалительных цитокинов в крови и паренхиме мозга после ЧМТ может привести к синдрому полиорганной дисфункции и недостаточности вплоть до смерти [23,24]. Механизмы развития тех или иных иммунных реакций про- и противовоспалительной направленности при ЧМТ, несмотря на почти вековую историю изучения иммунологии нейротравмы, исследованы недостаточно. Вероятно, это обусловлено как характером и патогенезом самой ЧМТ, особенностями нарушения ГЭБ, так и постоянно меняющимися представлениями об иммунных реакциях, их роли в нейродегенеративных и регенеративных процессах в организме [2,3,12,13]. После первичного повреждения в мозге запускаются клеточные эндогенные воспалительные реакции для восстановления поврежденной ткани, однако часто чрезмерное производство провоспалительных цитокинов, вероятно, становится важной движущей силой патологического прогрессирования при ЧМТ [24].

#### **Состояние местного иммунитета центральной нервной системы после черепно-мозговой травмы**

В последние годы особое внимание уделяют изучению роли локальных иммунных процессов в головном мозге после нейротравмы, особенно микроглиальных клеток, в формировании иммунных реакций, воспаления, нейродегенерации при ЧМТ. Микроглия, на долю которой приходится от 15 до

20% от общего количества клеток головного мозга, выполняет разные функции. В здоровом и молодом мозге она активно контролирует работу нейронов и аксонов, реагирует на изменения гомеостаза и микроокружения в мозге, выполняет защитную функцию, удаляя клеточный детрит и фрагменты погибших клеток и измененных белков. При нарушении функционирования нейронов или их повреждении, в том числе при ЧМТ, микроглия активизируется и реагирует на патологические события, выступая индуктором нейровоспаления, секретируя цитокины и хемокины, привлекает в очаг повреждения иммунные клетки из крови, а также может выполнять антиген-презентирующие функции для Т-лимфоцитов и таким образом участвовать в развитии специфического иммунного ответа на антигены поврежденных нервных клеток [26,27]. Физическая связь микроглии с синапсами и аксонами нейронов достигается путем непрерывной переработки специфических сигналов, исходящих из нейронов и астроцитов к многочисленным рецепторам, расположенным на микроглии [3,4,27]. Передача сигналов через эти рецепторы может вызывать изменения мембранного потенциала, внутриклеточного кальция нейронов, клеточной подвижности и высвобождения цитокинов микроглией, что сопровождается изменениями ее фенотипа (переход от относительно спокойного состояния к активированному). Микроглия может проявлять провоспалительный фенотип M1, который наблюдается сразу же после ЧМТ и способен индуцировать нейродегенерацию и гибель нейронов, и противовоспалительный фенотип M2, который образуется из M1-фенотипа и отвечает за торможение воспаления и восстановление поврежденных клеток после ЧМТ [26]. К цитокинам, которые синтезируются M1-микроглией после ЧМТ, относятся (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 [28,29], ИЛ-4 [30] и ИЛ-18 [31]. Свободно-радикальный оксид азота (NO) синтезируется при участии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [32], которая является важным медиатором воспаления после травмы [33]. Особая роль играет хемокин CCL20. Он специфически взаимодействует с рецептором хемокинов CC-6 (CCR6) и индуцирует хемотаксис дендритных клеток, Т-клеток и В-клеток в головной мозг [25,34], которые вызывают нейровоспаление и специфические аутоиммунные реакции к антигенам головного мозга, повторно активируют синтез медиаторов воспаления и усугубляют повреждение нервных клеток [14,34,35]. Повышенная экспрессия CCL20 наряду с другими цитокинами наблюдалась у людей через сутки после тяжелой ЧМТ [35]. Кроме того, имеются сообщения, что CCL20 является хемокином двойного действия с возможностью стимуляции и ингибирования воспалительных и иммунных реакций,

M2-микроглиальные клетки могут быть индуцированы ИЛ-4 и синтезировать противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10 и  $\beta$ -трансформирующий фактор, а также ряд трофических факторов (инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста нервов, инкретин GLP-1 [36] и др.), что в конечном итоге стимулирует регенерацию и восстановление [26,27]. Способность микроглии к изменению фенотипа зависит от микроокружения, тяжести и времени после травматического повреждения мозга [14,26].

Таким образом, после нейротравмы микроглиальные клетки являются первыми клетками, реагирующими на повреждение, которые переходят из спокойного в активированное состояние, проявляют

фагоцитарную и цитокинсинтезирующую активность и в зависимости от фенотипа могут оказывать как защитное, так и повреждающее действие на нейроны.

Нейтрофилы – это первые иммунные клетки из периферической крови, которые привлекаются в мозг в ответ на травму [36,38]. Они появляются в субарахноидальном и сосудистом пространстве вокруг места повреждения ткани в течение нескольких часов после травмы. Через 24 ч их выявляют в поврежденной паренхиме головного мозга [39]. Считается, что они играют критическую роль в сдерживании и ограничении повреждения ткани мозга после травмы и удалении клеточного детрита и поврежденных клеток [36,38]. Количество нейтрофилов в мозге преобладает в первые дни после травмы, однако в период с 3-х по 5-е сутки после травмы их число значительно уменьшается. В это время происходит проникновение других периферических иммунных клеток, в первую очередь, моноцитов в мозг. Моноциты, экспрессирующие CCR2, представляют собой основную популяцию иммунных клеток, которая проникает в поврежденную ткань через 3–5 дней после травмы, хотя Т-клетки, естественные киллеры (NK) и дендритные клетки (DC) также могут быть обнаружены вокруг места повреждения [3,39,40]. Через 2 нед после травмы в мозге практически не определяются инфильтрирующие иммунные клетки периферической крови. Тем не менее, активированные микроглия и астроциты и повышенный уровень воспалительных цитокинов могут быть обнаружены в течение нескольких месяцев или лет после повреждения головного мозга [43,44]. Длительное существование активированных глиальных клеток и неуправляемая экспрессия цитокинов в течение нескольких месяцев или лет после ЧМТ позволяют предположить, что иммунный ответ на ЧМТ может сохраняться в течение длительного периода после первоначальной травмы, что подтверждается существованием в течение продолжительное время высокого уровня аутоантител к нейробелкам в крови после ЧМТ [45].

Кинетика инфильтрации в паренхиму мозга лимфоцитов крови описана у пациентов с ЧМТ и на экспериментальных моделях травмы [46–48]. Показано развитие аутоиммунного, специфического иммунного ответа на антигены нервных клеток, который формируется с участием Т-клеток после ЧМТ, но до сих пор не ясно, какую роль они играют в реакциях заживления ран, связанных с травмой головного мозга. Наличие аутоиммунного ответа на антигены мозга у мышей с ЧМТ не оказало заметного влияния на неврологический исход, целостность ГЭБ, про- или антиапоптотические медиаторы, архитектуру гиппокампа или активацию астроглии [48]. Искусственное ингибирование миграции Т-клеток в мозг после ЧМТ уменьшало количество циркулирующих лимфоцитов в крови, но у животных с ЧМТ не влияло на объем поражения, количество апоптотических нейронов, восстановление ГЭБ или размер отека [48,49]. В то же время введение мышам после спинальной нейротравмы иммуносупрессивного ИЛ-4 тормозило накопление Т-лимфоцитов в паренхиме мозга и замедляло восстановление функций спинного мозга [50–52], что косвенно указывает на нейропротекторное действие Т-лимфоцитов.

Известно о существовании большого количества субпопуляций Т- и В лимфоцитов, таких как Т-киллеры, Т-хелперы 1 и 2 типа, В-лимфоциты, Т-супрессоры, Т-регуляторные лимфоциты и др., которые играют разную роль в иммунном ответе и секретии

руют цитокины, обладающие как цитотоксическими, так и стимулирующими регенерацию свойствами. Недостаточно данных о роли этих субпопуляций лимфоцитов в патогенезе ЧМТ, индукции воспаления и нейродегенерации, восстановлении и регенерации клеток мозга после травмы.

### **Состояние системного иммунитета после черепно-мозговой травмы**

Состояние иммунной системы у пациентов с ЧМТ изучено достаточно детально. Этому вопросу посвящено много исследований как у нас в стране, так и за рубежом [1,8 и др.], в которых показано развитие посттравматической иммуносупрессии, нарушение функции иммунных органов, особенно тимуса, и развитие аутоиммунных реакций к антигенам поврежденных клеток головного мозга. Установлено, что подавление иммунитета после ЧМТ приводит к замедлению процессов заживления в инфраструктуре мозга [1,53]. Так, после тяжелой ЧМТ наблюдается сильное подавление иммунитета. Через 18–72 ч после травмы головы количество циркулирующих Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров [54,55] и NK-клеток снижалось, а количество В-лимфоцитов оставалось нормальным [54]. Также наблюдали увеличение CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup>-клеток [53,55]. В эксперименте на крысах показано, что уже через 24 ч после проникающей закрытой ЧМТ уменьшается содержание лимфоцитов в иммунных органах, особенно в тимусе. Такой уровень сохраняется в течение 2 мес [56]. Также снижается пролиферативная способность Т-лимфоцитов в селезенке и лимфатических узлах в тесте бласттрансформации с Т-митогеном – фитогемагглютинином на фоне сохранения пролиферативной активности В-лимфоцитов при стимуляции В-митогенами – декстрана сульфатом или митогеном лаконоса. В экспериментальных исследованиях на животных с ЧМТ и в клинике у пострадавших с ЧМТ наблюдается изменение не только функции Т-лимфоцитов, но и фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов [57]. Изменения показателей иммунной системы у пациентов с ЧМТ зависели от тяжести травмы. Так, наибольшее нарушение функции иммунных клеток выявлено при тяжелой ЧМТ и сотрясении головного мозга, тогда как при ушибах головного мозга отмечено угнетение функции Т-лимфоцитов при сохранении уровня В-лимфоцитов и иммуноглобулинов в периферической крови. Дисбаланс в составе лимфоцитов и иммуноглобулинов в крови сохранялся у больных длительное время, что указывает на формирование посттравматического вторичного иммунодефицита, требующего иммунокорректирующей терапии, в частности стимуляторами Т-клеточного звена иммунитета [58]. Системные нарушения иммунной системе наблюдаются не только при первичной, но и при повторной ЧМТ, и характеризуются преимущественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета и увеличением содержания в крови провоспалительных цитокинов [45]. Сравнение изменений в иммунной системе при первичной и повторной травме выявило более значительное снижение показателей при повторной травме [45]. Особо следует отметить отдаленные иммунные изменения после многократной легкой ЧМТ, полученной на тренировках или соревнованиях, у спортсменов, которые профессионально занимались боксом 10 лет и более [59].

Таким образом, анализируя изменения иммунных показателей крови после ЧМТ, можно сделать вывод о том, что в организме происходят разнонаправлен-

ные нарушения в определенных звеньях иммунной системы. Наблюдается достаточно длительное и глубокое угнетение Т-клеточного звена иммунитета, уменьшение концентрации отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов при незначительных изменениях содержания В-клеточного звена иммунитета. Выявленные отклонения в системном иммунитете свидетельствуют о формировании у пациентов после ЧМТ вторичного посттравматического иммунодефицита, тяжесть которого зависит как от степени повреждения при травме, так и от повторности травмы [1], что, с одной стороны, ограничивает интенсивность иммунопатологических реакций, а с другой – является неблагоприятным прогностическим фактором и может осложнять течение посттравматического периода. Известно, что прямое инфицирование раны при открытой ЧМТ или трансмиграция кишечных бактерий после закрытой травмы головы могут вызвать менингоэнцефалиты, пневмонию и сепсис, которые могут быть опасными для жизни больных с ЧМТ с ослабленным иммунитетом [53]. Повреждение нейронов и глии после ЧМТ приводит к активации микроглии и астроцитов и презентации нейроантигенов Т-клеткам, что индуцирует специфический аутоиммунный процесс и может способствовать патологии ЧМТ [5,45]. Способность нейроантиген-реактивных Т-клеток специфически проникать в ЦНС может приводить к усилению реакции восстановления поврежденных нервных клеток ЦНС [60].

После ЧМТ изменяется реакция периферических иммунных органов, особенно селезенки и тимуса. Селезенка является резервуаром периферических макрофагов и других иммунных клеток в организме. Известно, что эти клетки способствуют повреждению разных тканей, например, после ишемического инсульта [62,63] или ЧМТ в эксперименте [56]. Показано [63], что спленэктомия сразу после тяжелой ЧМТ у крыс снижает выработку провоспалительных цитокинов в организме, уменьшает посттравматическую смертность и улучшает когнитивные функции животных, а спленэктомия сразу после индукции легкой ЧМТ ослабляла развитие нейродегенерации и экспрессию хемокинов в мозге [64]. Хотя механизм взаимодействия селезенки с мозгом при ЧМТ не ясен [60,61], установлено, что селезенка участвует в воспалении головного мозга после внутримозгового кровоизлияния на модели инсульта, так как спленэктомия уменьшала отек мозга и количество воспалительных клеток в паренхиме мозга [63].

Тимус является основным источником созревания Т-клеток в организме. Хотя много исследований проведено для выяснения взаимосвязи между травмой головного мозга и иммунной системой, функция вилочковой железы после ЧМТ изучена мало, установлены лишь посттравматическая инволюция тимуса в ранние сроки после травмы и нарушение синтеза тимусных гормонов [65]. В исследовании на крысах обнаружена повышенная экспрессия хемокина CCL20 в тимусе после ЧМТ [65]. На модели политравмы в сочетании с шоком наблюдали апоптоз клеток в тимусе, селезенке, легком, печени и кишечнике, который может вызвать повреждение органов и недостаточность органов у пациентов с политравмой [66]. Введение гомонов тимуса, в частности β-тимозина, крысам после ЧМТ вызывало усиление нейрогенеза в коре мозга и гиппокампе, стимулировало образование олигодендроцитов и улучшало когнитивные функции [67].

Установлено, что на острую травму головного мозга реагирует также печень [68]. Так, истощение клондронатом клеток Купфера в печени снижало нейтрофильную и макрофагальную инфильтрацию в паренхиме мозга при ушибе спинного мозга. Подавление пролиферации клеток Купфера может уменьшить вторичное повреждение головного и спинного мозга после ЧМТ. Печеночные цитокины или хемокины, полученные в результате острого повреждения печени, могут ингибировать миграцию нейтрофилов в ЦНС [69,70]. Это свидетельствует о сложных каталитических процессах в разных органах после ЧМТ, которые, с одной стороны, могут формировать прогрессирующий системный воспалительный синдром в организме и развитие нейродегенерации в головном мозге после травмы, а с другой – индуцировать иммунную недостаточность и снижать инфекционную резистентность [70,71].

Таким образом, после ЧМТ несмотря на посттравматическую иммуносупрессию, происходит активация клеток системного иммунитета и локального иммунитета головного мозга, усиленная секреция большого количества медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины, которые участвуют в реализации воспалительной реакции и взаимодействии между врожденным и приобретенным звеном иммунитета. Точная роль цитокинов и характер иммунных процессов при ЧМТ не установлены. Приведенные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что синтезируемые иммунными клетками цитокины играют регулируемую роль в определении как патологического, так и защитного действия местных и системных иммунных процессов при травме.

Установление двойной роли иммунных реакций при ЧМТ расширяет наши представления о патогенезе нейротравмы. Можно условно выделить несколько этапов их формирования: 1) первоначальная активация клеток врожденного иммунитета, а именно микроглии в головном мозге и удаление (фагоцитоз) поврежденной ткани, 2) синтез микроглией цитокинов и привлечение периферических иммунных клеток в паренхиму мозга, 3) развитие системных, специфических иммунных и воспалительных реакции в организме. На каждом из этих этапов возможно проявление «двойственности» и переключение направленности иммунных реакций с провоспалительных на противовоспалительные, с иммунопатологических на иммуносупрессивные, с нейродегенеративных на стимулирующие регенерацию поврежденной ткани головного мозга иммунные процессы. Расширение представлений о функциях иммунных клеток и их разном влиянии на головной мозг позволяет шире подходить к оценке значения иммунных реакций в патогенезе ЧМТ. Дальнейшее изучение разнонаправленности иммунных реакций при ЧМТ позволит уточнить их патогенетическое и компенсаторное значение, найти методы их иммуномодуляции, что будет способствовать уменьшению нейродегенерации, инвалидизации пациентов и улучшению результатов лечения нейротравмы.

#### **Раскрытие информации**

##### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## References

- Romodanov AP, Lisiany NI. Traumatic brain injury and immunological reactivity. Kiev: Zdorov'ya; 1991. Russian.
- Das M, Mohapatra S, Mohapatra SS. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2012 Oct 12;9:236. doi: 10.1186/1742-2094-9-236. PubMed PMID: 23061919; PubMed Central PMCID: PMC3526406.
- Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. 2015 Mar;72(3):355-62. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558. PubMed PMID: 25599342; PubMed Central PMCID: PMC5001842.
- Chiu CC, Liao YE, Yang LY, Wang JY, Tweedie D, Karnati HK, Greig NH, Wang JY. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *J Neurosci Methods*. 2016 Oct;272:38-49. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.06.018. PubMed PMID: 27382003; PubMed Central PMCID: PMC5201203.
- Lisiany II, Cherenko TM, Komissarenko SV, Berezhno GA, Tukhtiev NK, Arustamian RS. [The determination of neurospecific proteins in the blood of patients with closed craniocerebral trauma and their diagnostic significance]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1993;93(2):50-3. Russian. PubMed PMID: 7519386.
- Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed B, Farrell B, Fernandes J, Gogichaisvili T, Golden N, Hartzenberg B. Final results of MRC CRASH, a randomised placebocontrolled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005 Jun;365(9475):1957-1959. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66552-X. PubMed PMID: 15936423.
- Roberts DJ, Jenne CN, Léger C, Kramer AH, Gallagher CN, Todd S, Parney IF, Doig CJ, Yong VW, Kubes P, Zygun DA. A prospective evaluation of the temporal matrix metalloproteinase response after severe traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*. 2013 Oct 15;30(20):1717-26. doi: 10.1089/neu.2012.2841. PubMed PMID: 23725031.
- Pedachenko EG, editor. [Modern ideas about the pathogenesis of closed traumatic brain injury]. Kyiv: Zadruga; 1996. 282 p. Russian.
- Bergold PJ. Treatment of traumatic brain injury with anti-inflammatory drugs. *Exp Neurol*. 2016 Jan; 275(Pt 3):367-380. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.05.024. PubMed PMID: 26112314; PubMed Central PMCID: PMC6007860.
- McIntosh TK, Smith DH, Meaney DF, Kotapka MJ, Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathological sequelae of traumatic brain injury: relationship to neurochemical and biomechanical mechanisms. *Lab Invest*. 1996 Feb;74(2):315-42. PubMed PMID: 8780153.
- Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx*. 2005 Jul;2(3):410-22. doi: 10.1602/neurorx.2.3.410. PubMed PMID: 16389305; PubMed Central PMCID: PMC1144485.
- DeKosky ST, Kochanek PM, Clark RS, Ciallella JR, Dixon CE. Secondary injury after head trauma: subacute and long-term mechanisms. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1998 Jul;3(3):176-185. PubMed PMID:10085205.
- Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1:S232-40. doi: 10.1038/sj.bjp.0706400. PubMed PMID: 16402109; PubMed Central PMCID: PMC1760754.
- Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):4-9. doi: 10.1093/bja/aem131. PubMed PMID:17573392.
- Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1822(5):675-84. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.10.017. PubMed PMID: 22080976; PubMed Central PMCID: PMC4134010.
- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):728-41. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70164-9. PubMed PMID: 18635021.
- Zhang YB, Li SX, Chen XP, Yang L, Zhang YG, Liu R, Tao LY. Autophagy is activated and might protect neurons from degeneration after traumatic brain injury. *Neurosci Bull*. 2008 Jun;24(3):143-149. doi: 10.1007/s12264-008-1108-0. PubMed PMID: 18500386; PubMed Central PMCID: PMC5552539.
- Zozulya YuP, Lisiany MI. Clinical significance of neuroimmune disorders in neurosurgical pathology. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 1996;(4):592-610. Ukrainian.
- Biloshytsky VV. The principles of experimental traumatic brain injury modelling. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2008;(4):9-16. doi: 10.25305/unj.1082325
- Lisiany NI, Cherenko TM. Kletochnyy immunnyy otvet na neyrospecificheskie belki u bol'nykh s zakrytoy cherepno-mozgoy travmoy. *Immunologiya i Allergologiya: Respublikanskiy Sbornik*. 1986;22:93-95. Russian.
- Smrcka M, Mrlan A, Karlsson-Valik J, Klabusay M. The effect of head injury upon the immune system. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(3):144-8. PubMed PMID: 17682542.
- Utawaga A, Truettner JS, Dietrich WD, Bramlett HM. Systemic inflammation exacerbates behavioral and histopathological consequences of isolated traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol*. 2008 May;211(1):283-91. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.02.001. PubMed PMID: 18355811; PubMed Central PMCID: PMC2435258.
- Lu J, Goh SJ, Tng PY, Deng YY, Ling EA, Mochhala S. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan;14:3795-813. PubMed PMID: 19273311.
- Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005 Jun;36(6):691-709. doi: 10.1016/j.injury.2004.12.037. PubMed PMID:15910820.
- Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013 Mar;4:18. doi: 10.3389/fneur.2013.00018. PubMed PMID: 23459929; PubMed Central PMCID: PMC3586682.
- Harry GJ. Microglia during development and aging. *Pharmacol Ther*. 2013 Sep;139(3):313-26. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.013. PubMed PMID: 23644076; PubMed Central PMCID: PMC3737416.
- Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx*. 2005;2:410-422. doi: 10.1602/neurorx.2.3.410. PubMed PMID:27382003; PubMed Central PMCID:PMC5201203.
- Smrcka M, Mrlan A, Karlsson-Valik J, Klabusay M. The effect of head injury upon the immune system. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(3):144-8. PubMed PMID: 17682542.
- Smith RM, Giannoudis PV. Trauma and the immune response. *J R Soc Med*. 1998 Aug; 91(8):417-420. PubMed PMID: 9816356; PubMed Central PMCID: PMC1296840.
- DiPiro JT, Howdieshell TR, Goddard JK, Callaway DB, Hamilton RG, Mansberger AR Jr. Association of interleukin-4 plasma levels with traumatic injury and clinical course. *Arch Surg*. 1995 Nov;130(11):1159-62; discussion 1162-3. doi: 10.1001/archsurg.1995.01430110017004. PubMed PMID: 7487457.
- Marcu AC, Paccione KE, Barbee RW, Diegelmann RF, Ivatury RR, Ward KR, Loria RM. Androgenetriol immunomodulation improves survival in a severe trauma hemorrhage shock model. *J Trauma*. 2007 Sep;63(3):662-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31802e70d9. PubMed PMID: 18073617.
- Zamora R, Vodovotz Y, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Mol Med*. 2000 May;6(5):347-73. PubMed PMID: 10952018; PubMed Central PMCID: PMC1949959.
- Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, Kane J, MacMicking J, Nathan CF, Peitzman AB, Billiar TR, Tweardy DJ. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med*. 1998 Mar;187(6):917-28. doi: 10.1084/jem.187.6.917. PubMed PMID: 9500794; PubMed Central PMCID: PMC2212185.
- Schutyser E, Struyf S, Van Damme J. The CC chemokine CCL20 and its receptor CCR6. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Oct;14(5):409-26. doi: 10.1016/S1359-6101(03)00049-2. PubMed PMID: 12948524.
- Das M, Leonardo CC, Rangooni S, Pennypacker KR, Mohapatra S, Mohapatra SS. Lateral fluid percussion injury of the brain induces CCL20 inflammatory chemokine expression in rats. *J Neuroinflammation*. 2011 Oct;8:148. doi: 10.1186/1742-2094-8-148. PubMed PMID: 22040257; PubMed Central PMCID: PMC3231817.
- Kappe C, Tracy LM, Patrone C, Iverfeldt K, Sjöholm Å. GLP-1 secretion by microglial cells and decreased CNS expression in obesity. *J Neuroinflammation*. 2012 Dec;9:276. doi: 10.1186/1742-2094-9-276. PubMed PMID: 23259618; PubMed Central PMCID: PMC3546916.
- Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):159-75. doi: 10.1038/nri3399. PubMed PMID: 23435331.
- Soares HD, Hicks RR, Smith D, McIntosh TK. Inflammatory leukocytic recruitment and diffuse neuronal degeneration are separate pathological processes resulting from traumatic brain injury. *J Neurosci*. 1995 Dec;15(12):8223-33. PubMed PMID:8613756.
- Carlos TM, Clark RS, Francica-Higgins D, Schiding JK,

- Kochanek PM. Expression of endothelial adhesion molecules and recruitment of neutrophils after traumatic brain injury in rats. *J Leukoc Biol.* 1997 Mar;61(3):279-85. PubMed PMID:9060450.
40. Szmydynger-Chodobska J, Strazielle N, Gandy JR, Keefe TH, Zink BJ, Gherzi-Egea JF, Chodobski A. Posttraumatic invasion of monocytes across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(1):93-104. doi:10.1038/jcbfm.2011.111. PubMed PMID:21829211; PubMed Central PMCID:PMC3323293.
41. Schwarzmaier SM, Plesnila N. Contributions of the immune system to the pathophysiology of traumatic brain injury – evidence by intravital microscopy. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:358. doi: 10.3389/fncel.2014.00358. PubMed Central PMCID: PMC4219391; PubMed PMID: 25408636.
42. Russo MV, McGavern DB. Immune surveillance of the CNS following infection and injury. *Trends Immunol.* 2015; 36(10):637-50. doi: 10.1016/j.it.2015.08.002. PubMed PMID: 26431941. PubMed Central PMCID: PMC4592776.
43. Villapol S, Byrnes KR, Symes AJ. Temporal dynamics of cerebral blood flow, cortical damage, apoptosis, astrocyte-vasculature interaction and astrogliosis in the pericontusional region after traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2014;5:82. doi:10.3389/fneur.2014.00082. PubMed PMID: 24926283. PubMed Central PMCID: PMC4044679.
44. Ren Z, Iliff JJ, Yang L, Yang J, Chen X, Chen MJ, Giese RN, Wang B, Shi X, Nedergaard M. "Hit & Run" model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33(6):834-45. doi: 10.1038/jcbfm.2013.30. PubMed PMID: 23443171. PubMed Central PMCID: PMC3677112.
45. Lisiany NI, Pedachenko EG, Kadzhaya NV. Features of the development of autoimmune reactions with repeated TBI. *Immunology and Allergy.* 2006;(3): 50-53. Russian.
46. Czigner A, Mihály A, Farkas O, Büki A, Krisztin-Péva B, Dobó E, Barzó P. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(3):281-9. doi: 10.1007/s00701-006-1095-8. PubMed PMID: 17288002.
47. Clausen F, Lorant T, Lewén A, Hillered L. T lymphocyte trafficking: a novel target for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007 Aug;24(8):1295-307. doi: 10.1089/neu.2006.0258. PubMed PMID:17711391.
48. Weckbach S, Neher M, Losacco JT, Bolden AL, Kulik L, Flierl MA, Bell SE, Holers VM, Stahel PF. Challenging the role of adaptive immunity in neurotrauma: Rag1(-/-) mice lacking mature B and T cells do not show neuroprotection after closed head injury. *J Neurotrauma.* 2012 Apr;29(6):1233-42. doi: 10.1089/neu.2011.2169. PubMed PMID: 22335783; PubMed Central PMCID:PMC3325549.
49. Mencl S, Hennig N, Hopp S, Schuhmann MK, Albert-Weissenberger C, Siren AL, Kleinschnitz C. FTY720 does not protect from traumatic brain injury in mice despite reducing posttraumatic inflammation. *J Neuroimmunol.* 2014 Sep;274(1-2):125-31. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.010. PubMed PMID: 25081505.
50. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med.* 1999 Jan;5(1):49-55. doi: 10.1038/4734. PubMed PMID: 9883839.
51. Ellwardt E, Walsh JT, Kipnis J, Zipp F. Understanding the role of T cells in CNS homeostasis. *Trends Immunol.* 2016; 37(2):154-65. doi: 10.1016/j.it.2015.12.008. PubMed PMID: 26775912.
52. Walsh JT, Hendrix S, Boato F, Smirnov I, Zheng J, Lukens JR, Gadani S, Hechler D, Götz G, Rosenberger K, Kammertöns T, Vogt J, Vogelaar C, Siffrin V, Radjavi A, Fernandez-Castaneda A, Gaultier A, Gold R, Kanneganti TD, Nitsch R, Zipp F, Kipnis J. MHCII-independent CD4+ T cells protect injured CNS neurons via IL-4. *J Clin Invest.* 2015 Feb;125(2):699-714. doi: 10.1172/jci76210.
53. Griffin GD. The injured brain: TBI, mTBI, the immune system, and infection: connecting the dots. *Mil Med.* 2011 Apr;176(4):364-368. PubMed PMID:21539156.
54. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg.* 2001 May;94(5):706-11. doi: 10.3171/jns.2001.94.5.706. PubMed PMID:11354400.
55. Dziejczak T, Slowik A, Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit Care.* 2004;8(4):266-70. doi: 10.1186/cc2828. PubMed PMID: 15312209; PubMed Central PMCID: PMC522830.
56. Lisiany NI, Prikhodchenko IA, Rudenko VA. [B-immunity system indices of patients with closed craniocerebral injury]. *Fiziol Zh.* 1984 Jul-Aug;30(4):463-7. Russian. PubMed PMID: 6332036.
57. Lisiany NI, Cherenko TM, Terletskaia YT. Dynamics of Revealing Antibodies to Main Myelin Protein in Patients with Closed Head Injury. *Vrachebno Delo.* 1987;(10):101-104. Russian.
58. Lisiany MI, Nosov AT, Kadzaya MV. Pathogenetic bases of the recurrent craniocerebral trauma. *Integrative Anthropology.* 2010;1(15):57-61. Ukrainian.
59. Muravskiy AV, Lisiany MI, Belska LM. Effect of mild craniocerebral injury of boxers on the development of autoimmune reactions and their clinical and prognostic significance. *Hospital Surgery.* 2012;(4):37-42. Ukrainian. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir\\_2012\\_4\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2012_4_10)
60. Becher B, Prat A, Antel JP. Brain-immune connection: immuno-regulatory properties of CNS-resident cells. *Glia.* 2000 Feb;29(4):293-304. doi: 10.1002/(SICI)1098-1136(20000215)29:4<293::AID-GLIA1>3.0.CO;2-A. PubMed PMID: 10652440.
61. Mirzayan MJ, Probst C, Krettek C, Samii M, Pape HC, van Griensven M, Samii A. Systemic effects of isolated brain injury: an experimental animal study. *Neurol Res.* 2008;30(5):457-60. doi: 10.1179/174313208X276907.
62. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim SJ, Kim DH, Kang KM, Hong NH, Kim JH, Ban JJ, Park HK, Kim SU, Park CG, Lee SK, Kim M, Roh JK. Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke. *Brain.* 2008 Mar;131(Pt 3):616-29. doi: 10.1093/brain/awm306. PubMed PMID:18156155.
63. Ajmo CT Jr, Collier LA, Leonardo CC, Hall AA, Green SM, Womble TA, Cuevas J, Willing AE, Pennypacker KR. Blockade of adrenoceptors inhibits the splenic response to stroke. *Exp Neurol.* 2009 Jul;218(1):47-55. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.044. PubMed PMID: 19371742; PubMed Central PMCID: PMC2720830.
64. Das M, Leonardo CC, Rangooni S, Pennypacker K, Mohapatra S, Mohapatra SS. Lateral fluid percussion injury of the brain induces CCL20 inflammatory chemokine expression in rats. *J Neuroinflammation.* 2011 Oct;8:148. doi:10.1186/1742-2094-8-148. PubMed PMID: 22040257; PubMed Central PMCID: PMC3231817.
65. Radzievsky AA. Correction of the cellular and subpopulation composition of the lymphoid organs of rats after severe traumatic brain injury with the help of lymphoid preparations. In: *Proceedings of the Republican Conference «Immunostimulation Mechanisms».* Kiev, Ukraine. 1985. P.191-196. Russian.
66. Guan J, Jin D, Jin L. Apoptosis in multiple organs of rats in early stage of polytrauma combined with shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1998 Oct;78(10):741-5. PubMed PMID: 11038825.
67. Xiong Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang Y, Zhang ZG, Morris DC, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury with thymosin  $\beta$ 4 in rats. *J Neurosurg.* 2011 Jan; 114(1):102-115. doi: 10.3171/2010.4.JNS10118. PubMed PMID: 20486893; PubMed Central PMCID: PMC2962722.
68. Campbell SJ, Zahid I, Losey P, Law S, Jiang Y, Bilgen M, van Rooijen N, Morsali D, Davis AE, Anthony DC. Liver Kupffer cells control the magnitude of the inflammatory response in the injured brain and spinal cord. *Neuropharmacology.* 2008;55(5):780-7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.074. PubMed PMID: 18674548.
69. Campbell SJ, Perry VH, Pitossi FJ, Butchart AG, Chertoff M, Waters S, Dempster R, Anthony DC. Central nervous system injury triggers hepatic CC and CXC chemokine expression that is associated with leukocyte mobilization and recruitment to both the central nervous system and the liver. *Am J Pathol.* 2005 May;166(5):1487-97. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62365-6. PubMed PMID:15855648; PubMed Central PMCID:PMC1606402.
70. Moirand C, Gupta S, Besson V, Morio B, Marchand-Leroux C, Chaumeil JC, Cynober L, Charrueau C. Evidence for impairment of hepatic energy homeostasis in head-injured rat. *J Neurotrauma.* 2008;25(2):124-9. doi: 10.1089/neu.2007.0391. PubMed PMID: 18260795.
71. Kamm K, Vanderkolk W, Lawrence C, Jonker M, Davis AT. The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1beta and interleukin-10 in the rat. *J Trauma.* 2006 Jan;60(1):152-7. doi: 10.1097/01.ta.0000196345.81169.a1. PubMed PMID:16456449.