

Роль тканевого калликреина в нейропротекции и нейровоспалении у больных с изолированной черепно-мозговой травмой.

Кенжаев Л.Т., Мухаммадова М.Б.

Ташкентская Медицинская Академия Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Резюме: Закрытая черепно-мозговая травма (ЧМТ) является довольно распространенным явлением и ежегодно поражает миллионы людей во всем мире. В структуре травм наиболее драматичной является черепно-мозговая травма. ЗЧМТ остаётся одной из наиболее важных проблем здравоохранения. Во всех странах мира наблюдается увеличение частоты случаев ЗЧМТ. Каллидиногеназа - калликреин ткани, компонент калликреин - кининовой системы (KKS), обладает защитным действием против ишемии мозга.

Ключевые слова: ЗЧМТ, шкала GLASGOW, тканевой калликреин (каллидиногеназа), интерлейкины, С - реактивный белок, нейровоспаление.

Введение ЗЧМТ травма представляет важнейшую медико-социальную проблему в силу большой распространённости, высоких показателей летальности и инвалидизации, а также экономических затрат на лечение, реабилитацию и оказание социальной помощи пострадавшим [1]. При ЧМТ, с позиций патофизиологии, можно выделить несколько фаз развития повреждения мозга. Негативные исходы тяжёлой черепно-мозговой травмы в основном связаны с развитием неконтролируемого вторичного повреждения тканей и нейровоспаления (синдром системной воспалительной реакции - ССВР) [2].

Первые сообщения о воспалении центральной нервной системы датируются 1900-ми годами, а дальнейшие открытия указывают на участие медиаторов воспаления в модулирующем процессе нейрогенеза. Любая форма поражения мозга, будь то гипоксия, ишемия или инфекция, имеет серьёзные последствия и вызывает характерная воспалительная реакция. Воспаление мозга рассматривается как вторичный механизм повреждения после ЧМТ [5, 6] и является результатом нескольких факторов, таких как активные формы кислорода или некротические клетки; при этом ключевыми игроками и посредниками являются микроглия, астроциты и периферические макрофаги. Эти факторы приводят к активации микроглии, что приводит к увеличению выработки цитокинов (цитокинового шторма) и индукции молекул адгезии в кровеносных сосудах головного мозга [3, 4, 7, 8]. Молекулы адгезии, в свою очередь, вызывают адгезию циркулирующих лейкоцитов, вызывая закупорку микрососудов и инфильтрацию иммунных клеток в паренхиму головного мозга. Активированные воспалительные клетки вырабатывают различные цитотоксические молекулы, такие как набор провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, которые имеют обоюдоострый эффект. С одной стороны, обеспечивает иммунную защиту мозга, а с другой - запускает регенеративную петлю воспаления, ведущую к нарушению гематоэнцефалического барьера [9] и гибели нейронов [10].

ЧМТ вызывает воспалительную реакцию в центральной нервной системе (ЦНС), в которой участвуют как резидентные, так и периферические иммунные клетки. Нейровоспаление может сохраняться в течение многих лет после однократной ЧМТ и может способствовать нейродегенерации [11]. Однако введение противовоспалительных препаратов вскоре после травмы оказалось неэффективным при лечении больных с ЧМТ. Некоторые компоненты нейровоспалительного ответа, по-видимому, играют положительную роль в острой фазе ЧМТ [11]. Действительно, после повреждения ЦНС раннее воспаление может заложить основу для правильной регенерации и восстановления тканей, что, возможно, может объяснить, почему общая иммуносупрессия у пациентов с ЧМТ невыгодна. Здесь мы обсуждаем некоторые положительные свойства нейровоспаления и предлагаем терапевтически управлять воспалением у пациентов с ЧМТ, а не подавлять глобально. ЧМТ вызывают множество реакций; одним из наиболее известных является нейровоспаление [11]. Повреждение ЦНС



вызывает воспалительные реакции резидентной микроглии и макрофагов, а также периферических иммунных клеток, таких как нейтрофилы, моноциты и Т-клетки. Микроглия и резидентные макрофаги немедленно реагируют на повреждение после обнаружения связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP - damage-associated molecular patterns,) [12, 13, 16] таких как присутствие аденозинтрифосфат (АТФ) или внутриклеточные белки, которые высвобождаются из повреждённых или умирающие клетки. Сигналы от рецепторов DAMP инициируют локальные цитокины и хемокины [14, 15] производство, которые влияют на непосредственное окружение [16].

Патогенное воспаление после ЧМТ. Микроглия является резидентным иммунным стражем, который реагирует почти на все воспалительные явления в ЦНС. Их точный вклад в патогенез травм головного мозга до конца не ясен, но исследования показали, что активация микроглии может сохраняться в течение многих лет после ЧМТ у людей [17]. Например, анализ микроглии и сопутствующей патологии у пациентов с ЧМТ выявил скопления активированной микроглии (о чем свидетельствуют CR3 и CD68) иммунореактивность у 28% пациентов, выживших более 1 года после однократного поражения головного мозга [17]. У этих пациентов также наблюдались активные признаки дегенерации белого вещества, показательные хронического патологического процесса. Однако неясно, активна ли микроглия участница этого длительного дегенеративного процесса или просто реагирует на патологию, вызванной другими механизмами.

После черепно-мозговой травмы происходит активация различных клеточных элементов и, как следствие, усиленная выработка хемокинов, цитокинов и других факторов, обладающих как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. По изменению концентрации этих веществ в биологических жидкостях можно делать прогнозы и выводы о состоянии пациента, то есть использовать в качестве биомаркеров [18].

Интерлейкин-1 β

Представляет собой провоспалительный цитокин семейства интерлейкина-1, секретируется активированными клетками микроглии и макрофагами [19, 28, 29, 35] и регулирует продукцию других цитокинов, индуцирует лихорадку, стимулирует фагоцитоз и апоптоз клеток [20, 30, 31]. Активная секреция интерлейкина-1 β после ЧМТ способствует повышению возбудимости и эксайтотоксичности через глутамат-эргический и ГАМКэргический механизмы и изменению концентрации ионов кальция, что потенциально может привести к развитию эпилепсии [21]. Другой источник также подтверждает взаимосвязь повышенного уровня интерлейкина-1 β в спинномозговой жидкости/сыворотке с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии [19]. В статье T. Rodney et al. [20] были описаны противоречивые результаты: по данным одного исследования, проведённого в группе из 32 человек (женщины и мужчины с тяжёлой черепно-мозговой травмой), более низкий уровень интерлейкина-1 β в спинномозговой жидкости в течение 5 дней после травмы означал более благоприятные неврологические последствия в течение 6 месяцев после травмы; по данным другого исследования, уровень интерлейкина-1 β не показал значительных различий в крови при оценке у мужчин в течение 48 часов после тяжёлой ЧМТ по сравнению с контрольной группой (люди без черепно-мозговой травмы), а также умершими пациентами [20]. Таким образом, невозможно сделать однозначные выводы о корреляции между уровнем интерлейкина-1 β и развитием неблагоприятных неврологических последствий, но исследования, подтверждающие данную взаимосвязь, существуют.

Интерлейкин-6

Продукция интерлейкина-6 активированной микроглией и астроцитами повышается при нейровоспалении, при этом в опытах на крысах было показано, что интерлейкин-6 выполняет нейропротективную функцию [20]. Интерлейкин-6 функционирует путём образования комплекса с мембраносвязанными или растворимыми белками, что приводит к активации сигнала по пути JAK/STAT [19, 32, 35]. Интерлейкин-6 вырабатывается повсеместно в



организме, поэтому его концентрацию в сыворотке следует определять с осторожностью, так как повреждения за пределами центральной нервной системы также могут вызывать повышение данного биомаркера [19], что не позволяет объективно оценивать данный показатель при сочетанной травме. В исследовании D.B. Yang et al. [22] определялись сывороточные концентрации нескольких цитокинов, в том числе интерлейкина-6 в сыворотке у пациентов с тяжёлой ЧМТ. По сравнению с контрольной группой показатели данных определяемых веществ были значительно повышены [17]. В работе M.J. Feng et al. [23] показано, что более высокий уровень сывороточного интерлейкина-6 у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой связан с повышенным уровнем летальности (в первые 30 дней) и повышением риска развития посттравматических осложнений. Данные статьи T. Rodney et al. подтверждают, что повышение уровня интерлейкина-6 в крови в течение 48 часов после тяжёлой ЧМТ связано с худшими отдалёнными исходами [20]. Авторы данного исследования также рассматривали сывороточный интерлейкин-6 в качестве возможного биомаркера-кандидата для прогнозирования повышения внутричерепного давления после изолированной ЗЧМТ [20]. Следовательно, повышенный уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови при ЧМТ, может быть использован в качестве показателя клинического исхода, риска развития осложнений.

Интерлейкин-8

Интерлейкин-8 вырабатывается различными иммунными клетками (моноцитами, макрофагами и другими тканевыми клетками) и обладает свойствами хемоаттрактанта. Он привлекает в очаг воспаления нейтрофилы, что опосредует воспалительный процесс [20, 33, 35]. По данным T. Rodney et al. [20] повышенный уровень интерлейкина-8 в плазме крови в течение 24 часов после тяжёлой ЧМТ коррелирует с летальностью: «повышение уровня интерлейкина-8 в плазме в течение 10 часов после черепно-мозговой травмы точно предсказывало летальность в течение следующего месяца» [20]. Более высокие уровни интерлейкина-8 как в спинномозговой жидкости, так и в плазме крови у пациентов со средней или тяжёлой ЧМТ, полученные через 6–24 часов после травмы, коррелируют с плохими исходами, представленными в расширенной шкале исходов Глазго от 1 до 4 баллов в 6 месяцев после травмы [20]. В обзоре T. Bogoslovsky et al. [26] показана связь уровня интерлейкина-8 в сыворотке с часовыми значениями внутричерепного давления и церебрального перфузионного давления у пациентов с тяжёлой ЧМТ ($n = 24$, госпитализация при шкале комы Глазго < 9). Таким образом, повышение уровня интерлейкина-8 может спрогнозировать внутричерепную гипертензию и церебральную гипоперфузию до их проявления в клинике [21]. Концентрация интерлейкина-8 через 6 часов после тяжёлой ЧМТ является пиковой, её значение в 3,5 раза превышает значения таковой у здоровых людей контрольной группы. В крови умерших пациентов концентрация интерлейкина-8 была более чем в 2 раза выше, чем у выживших пациентов [24]. На основании данных исследований можно сделать вывод: повышенный уровень интерлейкина-8 в сыворотке коррелирует с летальностью, показателями расширенной шкалы исхода Глазго, развитием внутричерепного давления и церебрального перфузионного давления, а также даёт возможность прогнозировать вторичное повреждение головного мозга при ЧМТ.

Интерлейкин-10

Интерлейкин-10 является мощным противовоспалительным цитокином, способным уменьшать синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1, и подавлять активацию рецепторов цитокинов [20, 34, 35]. Повышение уровня интерлейкина-10 в сыворотке в первые сутки после повреждения коррелирует с тяжестью ЧМТ и с уровнем летальности [20]. Однако обзорная статья T. Rodney et al. [20] показывает, что уровни интерлейкина-10 не имели значимых различий у пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами. Исследование A.P. Di Battista et al. [24] подтверждает повышение уровня интерлейкина-10 через 6, 12 и 24 часа после ЧМТ у пациентов с



неблагоприятными последствиями и у пациентов с летальным исходом. «Интерлейкин-10 был самым достоверным предиктором смерти из всех проанализированных цитокинов (пик, 6 часов; отношение шансов – 2,82; 95% доверительный интервал 1,63–4,87)» [24]. В исследовании L. Lagerstedt et al. [20] определялась связь нескольких маркеров с результатами компьютерной томографии у пациентов с лёгкой ЧМТ. Анализ данных показал, что интерлейкин-10 может быть интересным и клинически полезным диагностическим инструментом, способным различать положительные и отрицательные результаты компьютерной томографии у пациентов с лёгкой ЧМТ и может конкурировать с S100B – наиболее изученным белком диагностики черепно-мозговой травмы. «Специфичность S100B при чувствительности 100 % составляла 18 % (95% доверительный интервал 10,8–25,2), тогда как интерлейкин-10 достигал специфичности 27 % (95% доверительный интервал 18,9–35,1)» [25]. Согласно приведённым данным, мы можем рассматривать связь уровня интерлейкина-10 с неблагоприятными исходами ЧМТ и летальностью.

С - реактивный белок

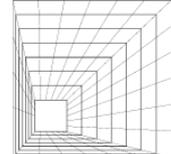
Уровень С-реактивного белка повышается при тяжёлой ЧМТ [17, 18], при этом значение данного показателя выше у пациентов с летальным исходом и у пациентов с неблагоприятными событиями после травмы [18]. В исследовании R.P. Anada et al. [27] для оценки степеней тяжести травмы, наряду с шкалой комы Глазго, определяли уровень С-реактивного белка, который был выше у пациентов с ЧМТ лёгкой, средней и тяжёлой степени по сравнению с контрольной группой. При этом в зависимости от степени тяжести уровень С-реактивного белка был различен, что позволяет использовать его для более объективной диагностики пациентов с ЧМТ [27]. Однако С-реактивный белок не является маркером, специфичным только для черепно-мозговой травмы, поэтому при наличии других травм или патологий, вызывающих изменение уровня С-реактивного белка, оценка полученных результатов не будет объективна [27].

Тканевый калликреин широко распространен, например, в почках, кровеносных сосудах, центральной нервной системе, поджелудочной железе, кишечнике и нейтрофилах [36]. Белок и мРНК тканевый калликреин локализуются на эндотелиальных и гладкомышечных клетках больших, средних и малых кровеносных сосудов. Кроме того, иммуногистохимические исследования показывают распределение В2 в артериях и артериолах в клетках гладкой мускулатуры и эндотелиальных артериолах [36]. Он был широко обнаружен в различных тканях, и было доказано, что он участвует в различных патофизиологических процессах, таких как подавление окислительного стресса, воспаления, апоптоза [48], фиброза и стимулирования ангиогенеза и нейрогенеза [39].

Указанная выше характеристика мочевой каллидиногеназы человека послужила поводом проведенного нами исследования.

Цель исследования: Оптимизировать результаты лечения больных с ЗЧМТ путем использования тканевого калликреина в комплексной терапии. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 20 пациентов в возрасте от 18 лет до 70 лет с изолированной ЗЧМТ и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго, в том числе 4-5 баллов – 5 (25%), 6-8 баллов – 11 (55%), 9-11 баллов – 4 (20%). У всех больных был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени. Мужчин было 13 (65%), женщин – 7 (35%). В ходе исследования в динамике у больных изучали следующие показатели: общий анализ крови (лейкоциты, лимфоциты, СОЭ, гемоглобин, гематокрит, эритроциты), интерлейкины и С-реактивный белок.

После стабилизации жизненно важных параметров на 4-5- сутки начато в\в выведение колладиногеназы 0,15 ЕД в\в на 100 мл физиологического раствора со скоростью 1.7мл/час. Всем пациентом осуществлялась комплексная терапия по протоколу, принятому в нашей клинике, которая включала: Краниocereбральную гипотермию (КЦГ), блокаторы Na каналов (лидокаин из расчета 10 мг/кг массы тело), блокаторы Ca ++ каналов (нимодипин, немотан), антиоксидантная терапия (эдаравон 20 мл в\в на 100 мл физиологического раствора со



скоростью 1.6 мл/час, аскорбиновая кислота), медикаментозная загруженность (кетамин, ГОМК, пропופол, дроперидол). Всем осуществлялась антибиотикотерапия. Первые 2 суток пациенты получали гемостатическую терапию (этамзилат) с 4 суток назначили низкомолекулярные гепарины (эноксапарин 01 мг/ кг). С первых суток пребывания больного в отделении реанимации начинали энтеральное питание из расчета 20-25 ккал/кг в сутки массы тела. При необходимости добавляют парентеральное питание. Всем пациентам проводили искусственную вентиляцию легких аппаратом Wella и Drager с дыхательным объемом 7-9 мл на кг идеальной массы тела в режиме нормовентиляции, ПДКВ 2-8 см вод. ст. Головной конец кровати держали приподнятым на 30°.

Исследуемые параметры: Интерлейкины (ИЛ-1, 6 и 10), общий анализ крови (лейкоциты, лимфоциты, СОЭ, гемоглобин, гематокрит, эритроциты) и С-реактивный белок проверяли у больных исходно, на 5 и 10 сутки.

Дизайн исследования: одно центровое проспективное исследование.

Результаты исследования:

Табл.№1 Динамика уровня сознания по данным шкалы Glasgow. (n=20)

Этапы исслед.	При поступлении	5 сутки	10 сутки
Баллы	7,1±0,6	11,8±0,3	14,5±0,5

Представленная таблица демонстрирует средние показатели по шкале Glasgow при поступлении 7,1±0,6 баллов, что соответствует утрате сознания эквивалентному коме II степени. Уже на 5 сутки после применения препарата Калген в комплексной терапии сознание пациентов постепенно прояснялось и клинически, и по данным шкалы Glasgow. К концу 10 суток уровень сознания достиг 14,5 баллов (P<0,05), свидетельствуя о почти полном восстановлении сознания.

Табл.№2 Динамика изучаемых лабораторных показателей на фоне терапии. (n=20)

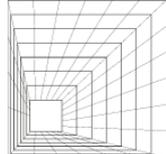
Показатель\день	Исход	5 день	10 день
Гемоглобин, г/л	115,3±4,0	95,5±0,9 *	104,2±1,8 *
Гематокрит, %	38,4±3,7	31,4±1,0 *	34,5±0,7*
ВСК, мин	3:16-3:54	4:15-4:55*	4:35-5:25*
Эритроциты 10*12/л	3,4	3,0	3,4
Лейкоциты 10*6/л	15±3,7	10,3±1,2*	7±1,5**
Лимфоциты %	9,5±3,1	17,7±2,2*	26,5±3,3**
Нейтрофилы %	75	73	73,5
СОЭ мм/часъ	45±3,4	25 ± 2,3*	13±1,4**

Примечание: достоверность представлено относительно исходных данных * – p <01, ** – p <01.

Представленные в таблице данные с очевидностью демонстрируют эффективность осуществляемой комплексной терапии с применением Каллидиногеназы (Калгена) у исследуемых пациентов с ЗЧМТ. Инфузионная терапия улучшала реологические свойства крови. При поступлении у больных отмечались симптомы гиповолемии. Нт составлял 37-38% до терапии и колебался в пределах 31-35% у всех больных после терапии. На фоне терапии наблюдалась гемодилюция, которая способствовала улучшению кровообращения. Как видно из приведенных выше показателей ВСК, сначала наблюдалась гиперкоагуляция, а ее динамика переходила в норму.

Наблюдалось снижение лейкоцитов и СОЭ на 35,3% и 44% на 5-й день по сравнению с первым днем. В ходе исследования показано снижение эффекта от терапии Калгеном на 10-й день на 54% и 70,6%. Исходно количество лимфоцитов было 9,5±3,1. На 5-й и 10-й день выявлено увеличение в 1,7 и 2,5 раза по сравнению с первым днем. Приведенные выше данные означают, что под влиянием препарата Калген уменьшается воспалительный процесс и параллельно с ним улучшается иммунная система.

Табл. №3 Динамическое изменение показателей воспаления. (n=20)



Показатель\день	исход	5 день	10 день
Интерлейкин-1 β пг/мл (5)	15 \pm 1,1	9 \pm 1,3*	4 \pm 0,7**
Интерлейкин-6 пг/мл (7)	14 \pm 1,8	8 \pm 2,1*	5 \pm 1,2**
Интерлейкин-10 пг/мл (31)	22 \pm 3,7	31 \pm 1,7*	35 \pm 2,4**
СРБ мг/л (6)	19 \pm 0,7	11 \pm 1,4*	5 \pm 0,9**

Примечание : достоверность относительно исходных данных * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

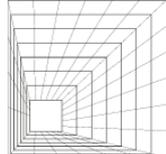
Показатели интерлейкина-1 β и 6 до терапии были 15 \pm 1,1 и 14 \pm 1,8, что в 2-3 раза превышает норму. На 5-е сутки динамика увеличилась до 38% и 39%. К 10 дню было установлено, что ИЛ-1 β снизился на 72%, а ИЛ-6 на 62% и вернулся к норме. Приведенные выше данные показали, что индуцированное калгеном снижение провоспалительных цитокинов приводило к ингибированию нейровоспаления. Параллельно выявлено увеличение динамики С-реактивного белка и ИЛ-10 на 71,3% и 51,7% к концу терапии. Это увеличение противовоспалительных цитокинов указывает на то, что Калген обладает нейропротекторными свойствами.

Обсуждение. Лечение каллидиногеназа также может улучшить комплекс дезадаптивную воспалительную реакцию после ЗЧМТ. После ЧМТ возникают различные типы воспалительных реакций, в том числе повышенная провоспалительная иммунные клетки и цитокины [46]. При лечении ЗЧМТ каллидиногеназой она проявляет свою защитную роль, ослабляя ишемическое/реперфузионное повреждение и основную воспалительную реакцию. Лечение переносом гена KLK1 привело к уменьшению церебральной макрофагальной/микроглиальной инфильтрации [47], а также ингибирование провоспалительного Toll-подобного рецептора (TLR) и ядерный фактор (NF) κ B, и активация пути противовоспалительного ядерного респираторного фактора (NrF), вероятно, способствует нейропротекторные эффекты [48].

Доставка гена калликреина или инфузия белка калликреина снижают индуцированное ишемия/реперфузия (И/Р) накопление воспалительных клеток. Авторы свидетельствуют о том, что калликреин/кинин может действовать как противовоспалительное средство в защите от травм. Это противоречит предыдущим выводам о роли кинина как провоспалительный агент [40]. Исследования показали, что ранняя активация калликреин-кининовой системы после мозговой ишемии, приводит к повышению проницаемости сосудов головного мозга, отеки и распространению ишемического поражения [41]. Раннее введение антагониста кининового V2-рецептора улучшило неврологическое восстановление после фокальной церебральной И/Р [42]. Следовательно, кинин усугубляет повреждение головного мозга на ранней стадии, способствуя отеку, но может иметь защитную роль на более поздних стадиях [43]. А возможное объяснение раннего и позднего вмешательства заключается в том, что время воспаления головного мозга происходит в пределах через несколько дней/недель после ЧМТ, включая раннюю травму и поздние процессы постишемической репарации [44]. Рано воспалительная реакция способствует повреждению головного мозга после И/Р травма. Таким образом, позднее вмешательство после начала повреждение экзогенным калликреином/кинином может оказывать нейропротекция, способствуя восстановлению процессов регенерации за счет подавления окислительного стресса и воспаления [45].

Каллидиногеназа снизить экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, и TNF α), хемокин, молекулы адгезии, белки комплемента [49, 50] и параллельное увеличение ИЛ-10 оказывает нейропротекторное действие [51].

Среднестатистическое время пребывания исследуемых пациентов в отделении реанимации составило 10,2 \pm 1,1 дней. В процессе применения препарата Калген каких-либо аллергических реакций и других осложнениях не наблюдалось. Переносимость препарата пациентами хорошая.



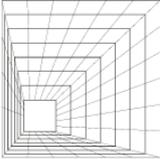
Указанное исследование нами продолжено на базе многопрофильной клиники ТМА в отделении хирургической реанимации № 1.

Выводы:

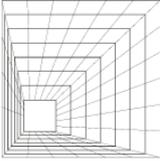
1. Восстановление сознания под влиянием каллидиногеназы наблюдалось быстро и сокращало сроки пребывания больных в реанимационном отделении.
2. Использование Каллидиногеназы (тканевой калликрин) при изолированной ЗЧМТ улучшает общее состояние больных и клинико-биохимические лабораторные данные.
3. Противовоспалительные цитокины в эффеКте Калгена повышение приводит к нейропротекции мозговой ткани. Параллельно снижение провоспалительных цитокинов приводит к блокированию нейровоспалительного процесса.

Используемая литература

1. M.V. Nikiforov, A.A. Korolev clinical and epidemiological analysis of traumatic brain injury the role of nutritional support in patients with long-term impairment of consciousness Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2020. N 2 DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-32-43.
2. Shakotko A.P., Marutyan Z.G., Kinishemova A.Y., et al. Safety of mixed artificial nutrition in patients with severe multisystem craniocerebral trauma. *Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2017; 6(3): 257–262. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-257-262 (In Russian).
3. Prabhu S.D. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ. Res.* 2004; 95: 1140–53.
4. Sychev A.A., Savin I.A., Goryachev A.S., Tenedieva V.D., Oshorov A.V., Polupan A.A., Gavrillov A.G., Potapov A.A. brain natriuretic peptide as a marker of severity of patient's condition after severe traumatic brain injury. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology)* 2016; 61(2): 108-112. (In Russ.) DOI: 10.18821/0201 7563-2016-61-2-108-112.
5. Chamorro A, Hallenbeck J. The Harms and Benefits of Inflammatory and Immune Responses in Vascular Disease. *Stroke*. 2006;37:291-3.
6. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory Mediators and Stroke: New Opportunities for Novel Therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:819-34.
7. Becker KJ. Inflammation and Acute Stroke. *Curr Opin Neurol.* 1998;11:45-9.
8. Stanimirovic DB, Wong J, Shapiro A, Durkin JP. Increase in Surface Expression of Icam-1, Vcam-1 and E-Selectin in Human Cerebromicrovascular Endothelial Cells Subjected to Ischemia-Like Insults. *Acta Neurochir Suppl.* 1997;70:12-6.
9. Danton GH, Dietrich WD. Inflammatory Mechanisms after Ischemia and Stroke. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:127-36.
10. Basu A, Lazovic J, Krady JK, Mauger DT, Rothstein RP, Smith MB, et al. Interleukin-1 and the Interleukin-1 Type 1 Receptor Are Essential for the Progressive Neurodegeneration That Ensues Subsequent to a Mild Hypoxic/Ischemic Injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:17-29.
11. Matthew V. Russo and Dorian B. McGavern *Inflammatory neuroprotection following traumatic brain injury* 2016 August 19; 353(6301): 783–785. doi:10.1126/science.aaf6260 Author manuscript; available in PMC 2017 January 24.
12. Pandolfi F., Altamura S., Frosali S., et al. Key Role of DAMP in Inflammation, Cancer, and Tissue Repair. *Clin Ther.* 2016; 38(5):1017–1028. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.028.
13. Nicaise V., Roux M., Zipfel C. Recent advances in PAMP-Triggered immunity against bacteria: Pattern recognition receptors watch over and raise the alarm. *Plant Physiol.* 2009; 150(4): 1638–1647. DOI: 10.1104/pp.109.139709.
14. Gong T., Liu L., Jiang W., et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(2): 95–112. DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7.
15. Suwara M.I., Green N.J., Borthwick L.A., et al. IL-1a released from damaged epithelial cells is sufficient and essential to trigger inflammatory responses in human lung fibroblasts. *Mucosal.*
16. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. *JAMA Neurol.* 2015; 72:355–362. [PubMed: 25599342].
17. Johnson VE, et al. *Brain.* 2013; 136:28–42. [PubMed: 23365092]
18. Zudova A.I., Sukhorosova A.G., Solomatina L.V. Traumatic Brain Injury and



- Neuroinflammation: Review of the Main Biomarkers. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 60-67. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.8.
19. Casault C, Al Sultan AS, Banoei M, Couillard P, Kramer A, Winston BW. Cytokine responses in severe traumatic brain injury: where there is smoke, is there fire? *Neurocrit Care*. 2019; 30(1): 22-32. doi: 10.1007/s12028-018-0522-z.
20. Rodney T, Osier N, Gill J. Pro- and anti-inflammatory biomarkers and traumatic brain injury outcomes: A review. *Cytokine*. 2018; 110: 248-256. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.012.
21. Bogoslovsky T, Gill J, Jeromin A, Davis C, Diaz-Arrastia R. Fluid biomarkers of traumatic brain injury and intended context of use. *Diagnostics (Basel)*. 2016; 6(4): 37. doi: 10.3390/diagnostics6040037.
22. Yang DB, Yu WH, Dong XQ, Zhang ZY, Du Q, Zhu Q, et al. Serum macrophage migration inhibitory factor concentrations correlate with prognosis of traumatic brain injury. *Clin Chim Acta*. 2017; 469: 99-104. doi: 10.1016/j.cca.2017.03.030.
23. Feng MJ, Ning W Bin, Wang W, Lv ZH, Liu XB, Zhu Y, et al. Serum S100A12 as a prognostic biomarker of severe traumatic brain injury. *Clin Chim Acta*. 2018; 480: 84-91. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.044.
24. Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, Hassan S, Shiu MY, Inaba K, et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 40. doi: 10.1186/s12974-016-0500-3.
25. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Bustamante A, Montaner J, El Rahal A, et al. Early measurement of interleukin-10 predicts the absence of CT scan lesions in mild traumatic brain injury. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0193278. doi: 10.1371/journal.pone.0193278.
26. Banoei MM, Casault C, Metwaly SM, Winston BW. Metabolomics and biomarker discovery in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2018; 35(16): 1831-1848. doi: 10.1089/neu.2017.5326.
27. Anada RP, Wong KT, Jayapalan JJ, Hashim OH, Ganesan D. Panel of serum protein biomarkers to grade the severity of traumatic brain injury. *Electrophoresis*. 2018; 39(18): 2308-2315. doi: 10.1002/elps.201700407.
28. Pichavant M., Taront S., Jeannin P., et al. Impact of Bronchial Epithelium on Dendritic Cell Migration and Function: Modulation by the Bacterial Motif KpOmpA. *J Immunol*. 2006; 177(9): 5912– 5919. DOI: 10.4049/jimmunol.177.9.5912.
29. Marongiu L., Gornati L., Artuso I., et al. Below the surface: The inner lives of TLR4 and TLR9. *J Leukoc Biol*. 2019; 106(1): 147–160. DOI: 10.1002/JLB.3MIR1218-483RR.
30. Herr C., Shaykhiev R., Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2007; 7(9): 1449–1461. DOI: 10.1517/14712598.7.9.1449.
31. Hertzog P., Forster S., Samarajiwa S. Systems biology of interferon responses. *J Interferon Cytokine Res*. 2011; 31(1): 5–11. DOI: 10.1089/jir.2010.0126.
32. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci*. 2010; 11(3): 789– 806. DOI: 10.3390/ijms11030789.
33. Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro Oncol*. 2005; 7(2): 122–133. DOI: 10.1215/S1152851704001061.
34. Walter M.R. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 380: 191–212. DOI: 10.1007/978-3-662-43492-5_9.
35. E.P. Zinina, S.V. Tsarenko, D.Y. Logunov, A.I. Tukhvatulin, A.V. Babayants, A.A. Avramov. The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review. *Annals of Critical Care*. 2021;1:77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.
36. Igic R. Four decades of ocular renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems (1977-2017). *Exp Eye Res*. (2017) 166:74–83. doi: 10.1016/j.exer.2017.05.007.
37. Figueroa CD, Marchant A, Novoa U, et al. Differential distribution of bradykinin B2 receptors in the rat and human cardiovascular system. *Hypertension* 2001; 37: 110–120.
38. Xia C-F, Smith RS, Shen B, et al. Postischemic brain injury is exacerbated in mice lacking the kinin B2 receptor. *Hypertension* 2006; 47: 752–761.



38. Xia C-F, Smith RS, Shen B, et al. Postischemic brain injury is exacerbated in mice lacking the kinin B2 receptor. *Hypertension* 2006; 47: 752–761.
39. Wei Z, Lyu Y, Yang X, Chen X, Zhong P and Wu D (2018) *Therapeutic Values of Human Urinary Kallidinogenase on Cerebrovascular Diseases*. *Front. Neurol.* 9:403. doi: 10.3389/fneur.2018.00403
40. Couture R, M. Harrisson, R.M. Vianna & F. Cloutier: Kinin receptors in pain and inflammation. *Eur J Pharmacol* 429, 161-76 (2001).
41. Kamiya T, Y. Katayama, F. Kashiwagi & A. Terashi: The role of bradykinin in mediating ischemic brain edema in rats. *Stroke* 24, 571-5 (1993).
42. Gröger M, Lebesgue D, Pruneau D, et al. Release of bradykinin and expression of kinin B2 receptors in the brain: role for cell death and brain edema formation after focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 978–989.
43. Sun Y, K. Jin, L. Xie, J. Childs, X. O. Mao, A. Logvinova & D. A. Greenberg: VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Clin Invest* 111, 1843-51 (2003).
44. Sobey C.G: Bradykinin B2 receptor antagonism: a new direction for acute stroke therapy? *Br J Pharmacol* 139, 1369-1371 (2003).
45. Julie Chao, and Lee Chao Experimental therapy with tissue kallikrein against cerebral ischemia [Frontiers in Bioscience 11, 1323-1327, May 1, 2006] 1323.
46. Michel A.K Rick Pols John. John J.W. Filip M. Batt and Todd A. Tkanevoy kalliykrien cheloveka pri lesheniy ostrovo ishiymisheskovo insulta.her Adv Neural Disord 2019. Vol 12: 1-15 DOI:10.1177/1756286418821918.
47. Xia C-F, Yin H, Yao Y-Y, et al. Kallikrein protects against ischemic stroke by inhibiting apoptosis and inflammation and promoting angiogenesis and neurogenesis. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 206–219.
48. Yang J, Su J, Wan F, et al. Tissue kallikrein protects against ischemic stroke by suppressing TLR4/NF-κB and activating Nrf2 signaling pathway in rats. *Exp Ther Med* 2017; 14: 1163–1170.
49. J. Yang, J. Su, F. Wan et al., “Tissue kallikrein protects against ischemic stroke by suppressing TLR4/NF-κB and activating Nrf2 signaling pathway in rats,” *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 14, no. 2, pp. 1163–1170, 2017.
50. 23. Zhi-bin Chen, Dan-qing Huang, Feng-nan Ni, Xin Zhang1, Er-guang Li, Yun Xu *Human urinary kallidinogenase suppresses cerebral inflammation in experimental stroke and downregulates nuclear factor-κB*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2010) 30, 1356–1365 www.jcbfm.com.
51. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:819–34 Benveniste EN, Tang LP, Law RM (1995) Differential regulation of astrocyte TNF-alpha expression by the cytokines TGF-beta, IL-6 and IL-10. *Int J Dev Neurosci* 13:341–9.