

Шишкина Елена Алексеевна, студентка,
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ

Макеева Анна Витальевна,
кандидат биологических наук, доцент
кафедра патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ

**НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ГИДРОЦЕФАЛИЯ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОРОЧНЫЙ КРУГ
NEUROINFLAMMATION AND HYDROCEPHALUS:
A PATHOGENETIC VIRUS CIRCLE**

Аннотация. Ключевым звеном в развитии гидроцефалии на фоне нейровоспаления является не просто механическая блокада, а комплексный патофизиологический процесс. Он включает дисфункцию ГЭБ, активацию глии, выработку цитокинов и ферментов, что приводит к фиброзу, облитерации ликворных путей и нарушению естественных механизмов клиренса.

Abstract. The key link in the development of hydrocephalus against the background of neuroinflammation is not just a mechanical blockade, but a complex pathophysiological process. It includes dysfunction of the GEB, activation of glia, production of cytokines and enzymes, which leads to fibrosis, obliteration of the cerebrospinal fluid pathways and disruption of natural clearance mechanisms.

Ключевые слова: Нейровоспаление, гидроцефалия, гематоэнцефалический барьер, ликвородинамика, цитокины, микроглия.

Keywords: Neuroinflammation, hydrocephalus, blood-brain barrier, cerebrospinal fluid dynamics, cytokines, microglia.

Нейровоспаление представляет собой ключевой элемент в механизме развития нейродегенеративных процессов. Оно проявляется в виде дисфункции аксонов и синапсов, трансформации межклеточных коммуникаций, разрушения макромолекул, сбоя в метаболических процессах и запуска программируемой клеточной гибели.

Возникновение нейровоспаления может быть спровоцировано не только вирусными или бактериальными инфекциями, но и иметь асептическую природу. К последней относятся стресс, повреждения, вызванные гипоксией и ишемией, накопление продуктов клеточного распада, феномен эксайтотоксичности, а также влияние патологически измененных макромолекул.

Повреждение клеток-мишеней приводит к изменению экспрессии молекул, которые регулируют межклеточные взаимодействия, и модифицирует клеточный ответ на травму. В формирующемся очаге воспаления происходит сборка высокомолекулярных внутриклеточных комплексов - инфламасом, а также активируются рецепторы, распознающие ДНК, РНК и иные молекулы, высвобождаемые из поврежденных клеток. Это, в свою очередь, запускает специфические внутриклеточные сигнальные каскады, что ведет к секреции провоспалительных цитокинов (интерферонов, IL-1, IL-18 и IL-33), изменению процессов апоптоза и аутофагии. Помимо этого, активированные в очаге воспаления ферменты разрушают нейрофиламенты, провоцируя дезинтеграцию цитоскелета и его связей



с мембраной. Результатом становится высвобождение мембранных микрочастиц, обладающих антигенными и прокоагулянтными свойствами, а также экзосом, содержащих молекулы, которые активируют иммунные механизмы. Вследствие активации в воспаленной зоне астроциты и клетки микроглии начинают продуцировать широкий спектр цитокинов, белков клеточной адгезии и ферментов, модифицирующих внеклеточный матрикс. Совокупное действие этих факторов определяет, как силу нейровоспалительного ответа, так и результативность восстановительных процессов через активацию репаративного нейрогенеза. Сейчас все больше рассматривают астроциты и микроглию как ключевых эффекторов нейровоспаления [1]. В норме клетки микроглии пребывают в покое, отличающейся небольшим размером тела и длинными, сильно разветвленными отростками. В здоровом мозге их основная задача - фагоцитировать накопившиеся продукты метаболизма. Научные данные свидетельствуют о значительном вкладе микроглии в синаптическую пластичность и механизмы обучения, что реализуется через управление апоптозом, ремоделированием синаптических контактов и нейрогенезом. В физиологических условиях активность микроглии сдерживается благодаря «иммуносупрессивному потенциалу» ЦНС. Нейроны здорового мозга продуцируют ряд иммуносупрессивных молекул, таких как фракталкин, которые, связываясь со специфическими рецепторами микроглии, служат сигналами деактивации, поддерживая ее в спокойном состоянии. Дополнительно нейроны, астроциты и сама микроглия выделяют противовоспалительные цитокины и простагландины, которые также способствуют поддержанию ее неактивного статуса. Переход микроглии в активное состояние запускается через множество цитоплазматических рецепторов, что позволяет ей распознавать широкий спектр как внешних патогенных факторов, так и внутренних изменений в мозге. Активированная микроглия начинает продуцировать провоспалительные цитокины и свободные радикалы, обладающие цитотоксическим действием и приводящие к повреждению нейронов.

Что касается астроглии, в головном мозге выделяют несколько ее популяций, главными из которых являются фибриллярные (преимущественно в белом веществе) и протоплазматические (в сером веществе) астроциты. В нормальных условиях на астроглию возложены следующие основные функции: энергообеспечение нейронов посредством поставки лактата, образующегося в процессе анаэробного гликолиза; участие в образовании синапсов; транспорт нейромедиаторов и обеспечение передачи сигналов; регуляция ионного баланса; формирование и поддержание гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

В ответ на повреждение нервной ткани астроциты реагируют на гибель нейронов, активируя гены, которые повышают выживаемость оставшихся нервных клеток и стимулируют их восстановление. Среди таких генов - кодирующие белки теплового шока и цитокины. Кроме того, астроциты значительно усиливают синтез аполипопротеина Е, критически важного для регенерации аксонов и синапсов.

Защиту нейронов как в норме, так и при патологии обеспечивают нейротрофический фактор мозга (BDNF) и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), которые также секретируются астроцитами [2].

Цитокины выступают центральными медиаторами нейровоспаления, универсального ответа нервной системы на повреждение, который реализуется через секрецию провоспалительных молекул клетками глии (микроглией, астроцитами), эндотелием и периферическими иммунными клетками. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, активация микроглии β -амилоидными бляшками приводит к гиперпродукции цитокинов (TNF- α , IL-1), усугубляя повреждение паренхимы и церебральных сосудов. При болезни Паркинсона системное воспаление сопровождается повышением уровней IL-2, IL-6 и TNF- α в сыворотке крови, а нарушение ГЭБ способствует активации



микроглии и гибели дофаминергических нейронов. В контексте ишемического инсульта ключевую роль играют молекулы с двойственной функцией, такие как TGF- β 1, который участвует в синаптогенезе и нейропластичности, но при патологии может усиливать повреждение ткани. Активация рецептора CSF-1R на микроглии и макрофагах стимулирует выброс провоспалительных цитокинов, повышающих проницаемость ГЭБ и усугубляющих нейрональную дисфункцию. Аналогичные механизмы наблюдаются при химиоиндуцированной периферической нейропатии, где противоопухолевые препараты напрямую индуцируют секрецию TNF- α , IL-1 β и IL-6 макрофагами, сателлитными глиальными и шванновскими клетками, что приводит к сенсибилизации ноцицепторов и развитию хронической боли. При этом противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, и блокада специфических молекул демонстрируют терапевтический потенциал, подавляя провоспалительные каскады. Таким образом, цитокины являются ключевыми регуляторами нейровоспаления при широком спектре патологий, а их двойственная роль и взаимодействие с клетками глии делают их перспективными мишенями для разработки таргетной терапии [3, 4, 5].

Нарушение целостности и функции ГЭБ при нейровоспалении имеет многоуровневый характер. На гистологическом уровне это проявляется разрушением плотных контактов между эндотелиальными клетками, изменением морфологии клеток и апоптозом. На молекулярном уровне происходит изменение экспрессии различных транспортных систем. Ключевую роль в этих процессах играет комплексное взаимодействие всех клеточных компонентов так называемой нейроглиоваскулярной единицы: эндотелиоцитов, перицитов, астроцитов и микроглии. Например, активированные астроциты формируют вокруг сосудов муфты, а микроглия и перициты начинают активно продуцировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α . Эти цитокины, в свою очередь, активируют эндотелий, заставляя его экспрессировать молекулы адгезии, что облегчает процесс диапедеза - миграции иммунных клеток через барьер.

Дальнейшее проникновение лейкоцитов в паренхиму мозга обеспечивается за счет разрушения базальной мембраны ферментами металлопротеиназами (MMP2 и MMP9), источником которых являются перициты и глиальные клетки. В результате наблюдается инфильтрация в нервную ткань различных иммунных клеток, включая Т-лимфоциты (экспрессирующие маркер CD3) и моноциты, которые могут дифференцироваться в тканеспецифичные макрофаги и влиять на локальный воспалительный ответ. При этом воспалительный сигнал из системного кровотока передается в ЦНС не только за счет клеточной инфильтрации, но и гуморальным путем: через активацию цитокиновых рецепторов на эндотелии, специфические транспортные системы или прямую диффузию в областях с физиологически высокой проницаемостью (циркумвентрикулярные органы). Это приводит к активации резидентной микроглии и запуску синтеза провоспалительных цитокинов уже в пределах ЦНС, создавая тем самоподдерживающийся патофизиологический цикл, характерный для хронического нейровоспаления [6, 7]. При нарушении целостности ГЭБ происходит инфильтрация крови в субарахноидальное пространство. Миграция эритроцитов через слои арахноидальной оболочки сопровождается деструкцией межклеточных соединений - десмосом, а также повреждением коллагеново-волоконистого компонента. Скопление клеточных элементов в промежутках между арахноэндотелиальными слоями создает механическое препятствие, нарушающее физиологический отток цереброспинальной жидкости в субдуральное пространство.

Помимо обструктивного компонента, значительный вклад в патогенез вносит и биохимический фактор. Высвобождаемый из эритроцитов белок пероксиредоксин индуцирует дополнительный каскад провоспалительных реакций посредством активации ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), потенцируя апоптоз нейронов и усиливая тем самым



воспалительный ответ и дисфункцию ликвородинамики. Описанный выше процесс является непосредственной причиной развития гидроцефалии [2].

Порочный круг. Патогенетическая взаимосвязь между нарушением ликвородинамики (гидроцефалией) и нейровоспалительным процессом представляет собой классический пример формирования порочного круга, в котором первичное повреждение и последующее нарушение оттока цереброспинальной жидкости взаимно отягощают друг друга (рисунок).

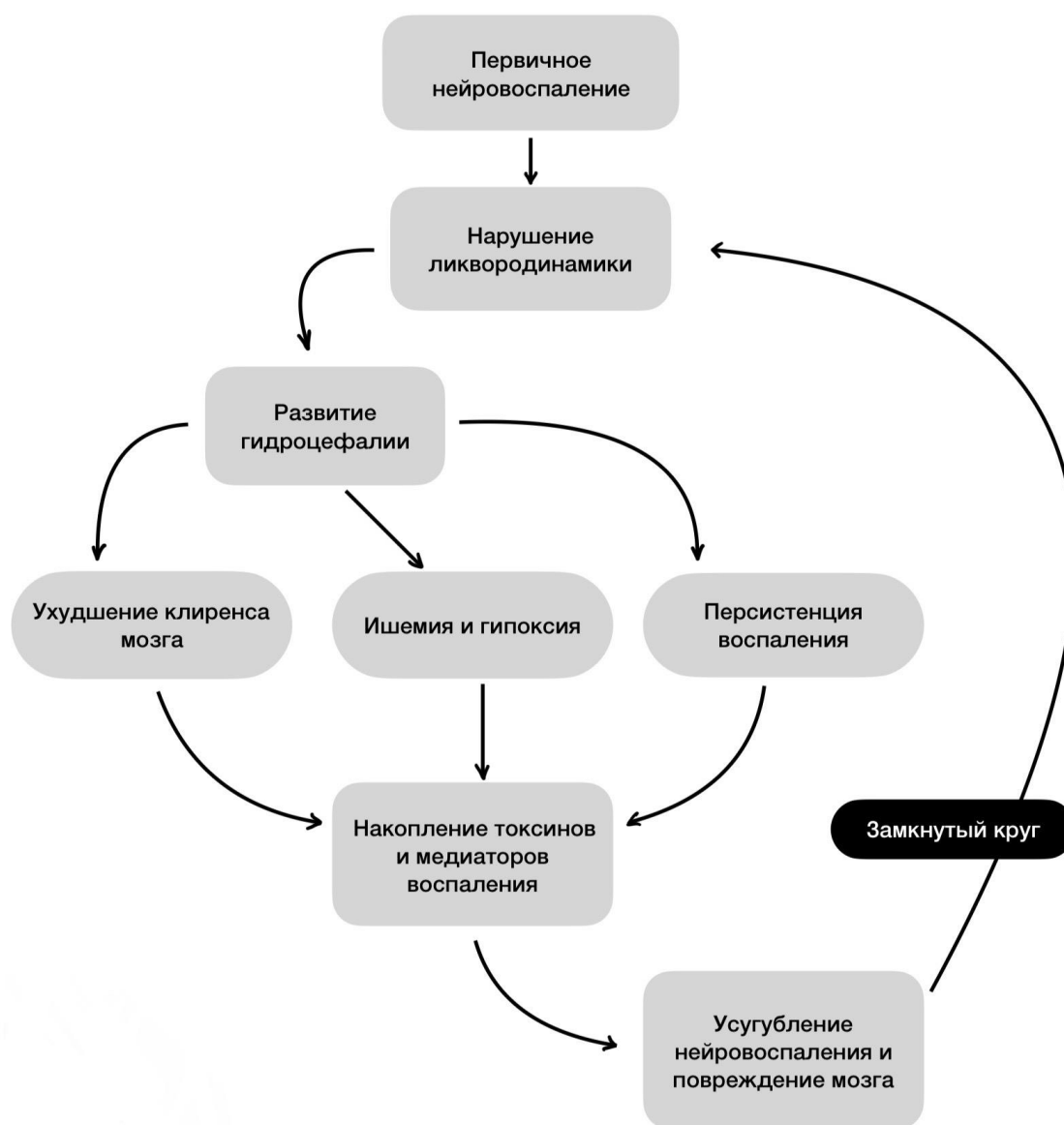


Рис. 1 Порочный круг развития гидроцефалии при нейровоспалении

Возникшая гидроцефалия не является статичным следствием, а становится активным фактором, поддерживающим и интенсифицирующим воспалительный процесс через несколько механизмов:

1. Нарушение клиренса патогенов и медиаторов воспаления (в условиях нарушенного ликворооттока снижается дренажная функция ликворной системы). Это приводит к



накоплению в цереброспинальной жидкости бактериальных агентов, провоспалительных цитокинов, продуктов клеточного распада и лейкоцитов, создавая персистирующий очаг воспаления.

2. Повреждение ГЭБ (повышенное внутрижелудочковое давление вызывает перерастяжение и механическое повреждение перивентрикулярных структур, а также сосудистых сплетений). Следствием этого является нарушение проницаемости ГЭБ, что способствует дальнейшему проникновению в ликвор и паренхиму мозга провоспалительных факторов из системного кровотока.

3. Ишемия и гипоксия мозговой ткани (внутричерепная гипертензия нарушает церебральную перфузию, приводя к ишемии белого вещества, а в поздних стадиях - и коры головного мозга). Атрофия и ишемизированная ткань обладают сниженной трофикой и резистентностью, создавая благоприятный фон для персистенции инфекции [8].

Список литературы:

1. Салмина А.Б. Воспаление и старение мозга / А.Б. Салмина, Ю.К. Комлева, Н.В. Кувачева, О.Л. Лопатина, Е.А. Пожиленкова, Я.В. Горина, Э.Д. Гасьмлы, Ю.А. Панина, А.В. Моргун, Н.А. Малиновская // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2015. - № 1. - С. 17–25.
2. Карчевская А. Е. Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме / А. Е. Карчевская, О. В. Паюшина, Е. В. Шарова, Л. Б. Окнина, О. Ю. Титов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 55-68.
3. Пилипенко П.И. Нейровоспаление и химиоиндуцированная периферическая нейропатия / П.И. Пилипенко, В.Е. Войщицкий, Ю.А. Добреско // Сибирский научный медицинский журнал. - 2022. - Т. 42, № 2. - С. 4-9.
4. Есин Р.Г. Нейровоспаление и невропатология / Р.Г. Есин, Д.Р. Сафина, А.Р. Хакимова, О.Р. Есин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2021. - Т. 121, № 4. - С. 107–112.
5. Ма-Ван-дэ А.Ю. Роль отдельных молекул нейровоспаления в патогенезе ишемического инсульта. Часть I / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2024. - № 1. - С. 140-147.
6. Тучина О. П. Молекулярные механизмы инициации и развития нейровоспаления в модели посттравматического стрессового расстройства / О. П. Тучина, М. В. Сидорова, А. В. Туркин, Д. А. Швайко, И. Г. Шалагинова, И. А. Ваколюк // Гены & Клетки. – 2018. – Т. XIII, № 2. – С. 47-52.
7. Сергеева Т. Н. Клеточные механизмы хронического нейровоспаления / Т. Н. Сергеева, В. Г. Сергеев, В. М. Чучков // Морфологические ведомости. – 2014. – № 4. – С. 26-31.
8. Орлов Ю.А. Гидроцефалия / Ю.А. Орлов. - Киев, 1995. - 75 с.

