

УДК 616.24-008.64-005.98(616.714.1-001.5+616.831-001.31)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-118-125

## НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

С.В.Зиновьев, Н.Г.Плехова, И.В.Радков, В.Б.Шуматов

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2*

**РЕЗЮМЕ.** Развитие дыхательной недостаточности при черепно-мозговой травме (ЧМТ) связано с возникновением некардиогенного, нейрогенного отека легких (НОЛ) и нейровоспаления. Согласно современным представлениям, существует несколько теорий развития НОЛ: вследствие нейро-сердечного или нейрогемодинамического отеков; «теория взрыва»; по причине адренергической гиперчувствительности легочной вены; теория «двойного удара». Последняя основана на утверждении, что повреждение легких при ЧМТ возникает в ответ на системную воспалительную реакцию при появлении медиаторов этого процесса, продуцируемых глиальной тканью. Показано, что при ЧМТ развивается нейровоспалительный ответ, который способствует формированию острого респираторного дистресс-синдрома. Данные воспалительные явления сопровождаются продукцией и активацией компонентов, цитокинов, молекул адгезии и других multifunctional пептидов. Причем нейровоспалительная активность при ЧМТ инициируется преимущественно в микроглии и астроцитах, что указывает на их ключевую роль в качестве мощного источника медиаторов воспаления. Также продемонстрировано, что развитие острого повреждения легких после ЧМТ связано с наличием экспрессии системного воспалительного ответа и НОЛ, пневмонии и т.д. В легочных тканях отмечается инициация функциональной активности клеток врожденного иммунитета на фоне массовой секвестрации интерстициальными нейтрофилами, которые затем мигрируют в альвеолы. В настоящее время необходимо проведение исследования роли различных молекулярных посредников, в том числе, эндотелина-1 в развитии патологии дыхательной системы, обусловленной ЧМТ.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, дыхательная система, нейрогенный отек легких, нейровоспаление.

## NEUROGENIC DYSFUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

S.V.Zinoviev, N.G.Plekhnova, I.V.Radkov, V.B.Shumatov

*Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation*

**SUMMARY.** The development of respiratory distress in traumatic brain injury (TBI) is associated with the occurrence of non-cardiogenic, neurogenic pulmonary edema (NPE) and neuroinflammation. According to modern concepts, there are several theories for the development of NPE: due to neuro-cardiac or neurohemodynamic edema; “blast theory”; due to adrenergic hypersensitivity of the pulmonary venule; theory of “double strike”. The latter is based on the assertion that pulmonary injury in TBI occurs in response to a systemic inflammatory reaction when mediators of this process produced by glial tissue appear. It has been shown that with TBI, a neuro-inflammatory response develops, which contributes to the formation of acute respiratory distress syndrome. TBI causes a neuro-inflammatory response, which contributes to the formation of acute respiratory distress syndrome. The inflammation after TBI is caused by the production and activation of complement, cytokines, adhesion molecules, and other multifunctional peptides. Along with this neuroinflammatory

### Контактная информация

Сергей Викторович Зиновьев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4. E-mail: sinowev@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Sergey V. Zinoviev, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, 4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation. E-mail: sinowev@mail.ru

### Для цитирования:

Зиновьев С.В., Плехова Н.Г., Радков И.В., Шуматов В.Б. Нейрогенная дисфункция дыхательной системы при черепно-мозговой травме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С. 118–125. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-118-125

### For citation:

Zinoviev S.V., Plekhova N.G., Radkov I.V., Shumatov V.B. Neurogenic dysfunction of the respiratory system in traumatic brain injury. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):118–125 (in Russian). DOI:10.36604/1998-5029-2020-76-118-125

activity is initiated by microglia and astrocytes; therefore, cells of the central nervous system are a powerful source of inflammatory mediators in TBI. It has also been demonstrated that the development of acute lung injury after TBI is associated with the expression of a systemic inflammatory response and NPE, pneumonia, etc. In the lung tissue, the initiation of the functional activity of innate immunity cells is observed against the background of massive sequestration by interstitial neutrophils, which then migrate to the alveoli. At the moment, there is a need to study the role of various molecular mediators, including endothelin-1 in the development of respiratory system pathology due to TBI.

*Key words: traumatic brain injury, respiratory system, neurogenic pulmonary edema, neuroinflammation.*

Распространённым осложнением при черепно-мозговой травме (ЧМТ) является развитие дыхательной недостаточности вследствие легочной экспрессии системного воспалительного ответа, вентилятор-ассоциированной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и нейрогенного отека [1–3]. Изменение строения и функции нервной ткани после ЧМТ инициирует синтез нейрогенных факторов, которые могут индуцировать такое развитие дыхательной недостаточности. К этим факторам относятся нейрогенный отек легких (некардиогенный) и нейровоспаление [3–5]. При нейрогенном отеке легких (НОЛ) увеличивается объем легочной интерстициальной и альвеолярной жидкости вследствие повреждения центральной нервной системы [1, 4, 6]. Механизмы развития и патогенез НОЛ к настоящему времени изучены недостаточно. Указывается, что одной из причин развития НОЛ являются системные осложнения после ЧМТ [7]. В частности, массивный выброс катехоламинов в кровоток и нейровоспалительный ответ, связанный с повреждением головного мозга, приводят к развитию указанной патологии. Также травматическое повреждение головного мозга вызывает стимуляцию деятельности надпочечников при массивном синтезе адреналина и норадреналина. Это приводит к следующим последствиям: повреждение сердца при нарушении его сократительной активности и сужение сосудов с повышением системного сосудистого сопротивления. Многие гипотезы возникновения НОЛ предполагают его формирование в результате вторичного ответа на выброс катехоламинов, обусловленного наличием ЧМТ. «Теория взрыва», объясняющая механизм развития НОЛ, утверждает, что острый «симпатический всплеск катехоламинов» вызывает повышение системного, легочного и капиллярного давления [8].

Изучение анатомических особенностей механизма развития НОЛ при ЧМТ показало наличие определенных центров в головном мозге, ответственных за возникновение симпатического криза. Эти «триггерные зоны НОЛ», в частности, область А1, А5, ядра одиночного тракта (nucleus tractus solitarii) и область постrema (area postrema) находятся в гипоталамусе и продолговатом мозге [7]. Зона А1 расположена в вентrolатеральном аспекте продолговатого мозга и состоит из катехоламиновых нейронов, которые выступают в гипоталамус [7]. Нейроны из области А5 расположены в верхней части продолговатого мозга, выступают в преганглионарные центры симпатического оттока спин-

ного мозга [9]. Было показано, что повреждение зоны А1 или нарушение эфферентного пути между А5 и шейным канатиком приводит к образованию НОЛ. Стимуляция области А5 также вызывает повышение системного артериального давления [9]. Указывалась связь между образованием НОЛ и ядрами одиночного тракта и областью постrema мозгового вещества. Эти области связаны с дыхательной регуляцией и получают информацию от каротидного синуса. В моделях на животных двустороннее раздражение ядер одиночного тракта вызывало тяжелую гипертензию и возникновение НОЛ. Причем, односторонняя стимуляция области постrema приводила к глубоким гемодинамическим изменениям, включая увеличение сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления и развитие гипертензии. Выявлены анатомические особенности повреждения сложных рефлекторных дуг, приводящие к развитию НОЛ, и было показано, что индукция поражений в гипоталамусе лабораторных животных также вызывает это состояние [9]. У пациентов, страдающих НОЛ, продемонстрированы значительные рентгенологические нарушения в гипоталамусе, которые сопровождаются ухудшением прогноза течения заболевания [9].

Для объяснения клинического синдрома НОЛ были высказаны несколько предположений о причинах его развития: 1) нейро-сердечная; 2) нейрогемодинамическая; 3) «теория взрыва»; 4) адренергическая гиперчувствительность легочной вены. В отношении нейро-сердечной причины развития НОЛ показано, что у некоторых пациентов неврологическое повреждение приводит к прямому повреждению миокарда и развитию отека легких [13]. В отличие от прямого токсического воздействия на миокард, теория «нейрогемодинамики» утверждает, что функция желудочков сердца косвенно изменяется вследствие резкого повышения системного и легочного давления после повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [10–13]. В эксперименте показано, что наличие повышенного давления в системных сосудах и сосудах левого предсердия и легких вызывает НОЛ. Обе теории, изложенные выше, предполагают, что изменения в гидростатических силах и силах Старлинга являются центральными для формирования отека легких после повреждения ЦНС [8, 9]. Подобно нейрогемодинамической модели, «теория взрыва» утверждает, что резкое увеличение системных и легочных давлений после выброса катехоламинов приводит к чистому смещению объема крови из системного кровотока в легочное кро-

вообращение с низким сопротивлением [13]. Это повышение легочного венозного давления приводит к развитию транссудативного отека легких. «Теория взрыва» (blast theory) доказывает, что резкое повышение капиллярного давления повреждает капиллярно-альвеолярную перегородку. В конечном итоге, такое структурное повреждение эндотелия легких приводит к стойкому отеку с высоким содержанием белка [14–16]. Начальная фаза НОЛ является результатом массивного симпатического воздействия. Наличие интенсивной, генерализованной, временной вазоконстрикции с результирующим смещением крови из системного кровообращения с высоким сопротивлением в легочное, с низким сопротивлением, в конечном итоге, увеличивает объем крови органа. Одновременно, снижение диастолической и систолической податливости левого желудочка сердца приводит к увеличению его объема. Такое увеличение вызывает повышение конечного давления наполнения и давления левого предсердия и объясняет, почему НОЛ может быть вызвано незначительным увеличением периферического артериального сопротивления и ухудшением в условиях брадикардии. Отмеченное увеличение сосудистого давления и объема крови вызывают отек легких из-за гидростатического эффекта повышения капиллярного давления. Легочная гипертензия и гиперволемика повреждают кровеносные сосуды, изменяя проницаемость капилляров и вызывая кровоизлияние. После того, как прекратится преходящая системная и легочная сосудистая гипертензия, пациент остается с аномальной проницаемостью капилляров и сохраненным отеком на фоне нормальной гемодинамики [14, 17].

Следующая альтернативная гипотеза развития НОЛ – теория «адренергической гиперчувствительности легочной вены». Она заключается в том, что массивный выброс катехоламинов в кровь при повреждении ЦНС оказывают непосредственное влияние на легочное сосудистое русло при условии наличия отека независимо от каких-либо системных изменений. Эта концепция нейронно-индуцированных изменений в целостности эндотелия подтверждается наличием  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов на поверхности клеток сосудов легких [12]. Таким образом, изолированная легочная веноконстрикция или разрушение эндотелия после повреждения ЦНС ответственны за формирование отека легких [12, 17].

ЧМТ вызывает нейровоспалительный ответ, который способствует формированию ОРДС [13]. Это характеризуется, прежде всего, продукцией и активацией комплементов, цитокинов, молекул адгезии и других многофункциональных пептидов. Нейровоспалительная активность при ЧМТ также инициируется микроглией, астроцитами и клетками ЦНС, которые являются мощными источниками медиаторов воспаления при ЧМТ [15, 16]. Нейровоспалительный ответ после ЧМТ активирует врожденную иммунную си-

стему [9, 18, 19]. Разрушение клеточной мембраны в результате первичного механического повреждения при ЧМТ вызывает высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с внутриклеточным повреждением (Damage Associated Molecular Patterns, DAMP) [20]. Структура DAMP состоит из белка 1 группы высокой подвижности (HMGB1), белков S-100, аденозинтрифосфатов, мочевой кислоты, ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) и других компонентов [21]. Экспрессия этих рецепторов инициируется воспалением и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-18, что влияет на увеличение синтеза TNF $\alpha$  и IL-6 глияльными клетками и инфильтрирующими иммунными клетками [22]. Воспаление является многопротеиновым комплексом, который играет роль в активации каспазы-1 и процессинге IL-1 и IL-18, IL-11 [20]. При ЧМТ в ЦНС экспрессируются провоспалительные цитокины и компоненты комплемента, что приводит к рекрутированию периферических клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов) через гематоэнцефалический барьер [22–26].

Системный иммунный ответ в повреждении легких при ЧМТ играет критическую роль. В экспериментальных моделях доказана стимуляция воспалительного поражения легких при повышении продукции провоспалительных медиаторов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, S-100B, E-селектин и каспазу-1 [20]. В дисфункции легких при ЧМТ показана важная роль высоко-подвижных белков группы 1 (High Mobility Group Box 1, HMGB1) и рецепторов для конечных продуктов с высоким уровнем гликирования (RAGE) [27]. Также продемонстрировано, что ЧМТ индуцирует массовую секвестрацию легких интерстициальными нейтрофилами, которые после небольшого воспалительного инсульта мигрируют в альвеолярный отдел [25, 26]. В экспериментальных исследованиях после повреждения головного мозга у крыс на фоне высокой продукции лейкотриена B<sub>4</sub> в легких показана миграция макрофагов и нейтрофилов в основные дыхательные пути и альвеолярные пространства. На ультраструктурном уровне было определено повреждение пневмоцитов II типа и их внутриклеточных вакуолей, сопряженное с повышением перекисного окисления липидов [18, 22–24]. У доноров при инсульте уровень IL-8 в бронхоальвеолярном лаваже значительно выше, чем у здоровых людей или у пациентов с искусственной вентиляцией легких, причем инфильтрация нейтрофилов в легких коррелирует с уровнем этого цитокина. Нейровоспаление при ЧМТ приводит к развитию системного воспаления, которое характеризуется увеличением количества и активности лейкоцитов и тромбоцитов, неконтролируемой активацией коагуляции крови, что приводит к изменению проницаемости альвеолярных эндотелиальных и эпителиальных барьеров [2, 3, 27, 28]. В свою очередь, повышение проницаемости гистогематических барьеров ведет к накоплению в альвео-

лах легких внесосудистой жидкости, что служит кардинальным признаком острого воспаления и ОРДС [28]. Аккумуляция нейтрофилов в легких на фоне снижения их количества в системном кровотоке является ключевым звеном развития воспаления в легочной ткани при ОРДС [18]. Так же одной из причин формирования острого повреждения легких и ОРДС является повышение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 [29]. Актуальность исследования состояния эндотелина-1 обусловлена тем, что в отличие от оболочек головного мозга, для нервной ткани характерно отсутствие ноницепции. В нейронах головного мозга содержится эндотелин-1, который выполняет функцию нейротрансмитера и участвует в ноницепции [30–32]. Этот медиатор является сильнодействующим вазоконстриктором, нарушает агрегатное состояние крови, принимает участие в формировании болевой чувствительности и обладает выраженной провоспалительной активностью. Экспрессия генов эндотелина-1 отмечается при болевом синдроме и гипоксии. Будучи мощным вазоконстриктором, он вызывает нарушение микроциркуляции в тканях головного мозга при ЧМТ. Было показано, что концентрация нейронального эндотелина-1 в ликворе и плазме крови после ЧМТ увеличивается [33–35]. На настоящий момент, имеется недостаточное количество данных об участии эндотелина-1 в формировании ОРДС и НОЛ при ЧМТ. На модели Мармаруса (Marmarous' model) показано, что при тяжелом диффузном повреждении головного мозга уровень эндотелина-1 в плазме и тканях легких крыс начинал увеличиваться через 1 час, и достигал пика через 6 часов, причем, высокий уровень сохранялся в течение 48 часов [36]. Эндотелин-1 играет ключевую роль в вазоконстрикции, фиброзе и воспалении, ключевых особенностях системного склероза [37–39]. После травмы головного мозга отмечается застой, отек в легочных микрососудах, появление расширенных пространств в легочной интерстициальной ткани и

инфильтрация ее лейкоцитами с преобладанием нейтрофилов. Данные изменения структуры легочной ткани коррелируют с повышением содержания эндотелина-1 в многослойном эпителии, покрывающем просветы главного и каудального бронхов, а также в миокарде внутрилегочных вен левого легкого крыс [40]. Это указывает на возможную роль эндотелина-1 в повышении легочного венозного давления в момент формирования дыхательной недостаточности при ЧМТ. В гладкомышечных клетках легочных артерий и артериол эндотелин-1 не обнаружен. Легочные артерии и артериолы сопровождают в составе адвентиции интрамуральные бронхи, тогда как, эндотелин-1 присутствует в эпителии слизистой оболочки терминальных бронхиол. Это указывает на важную роль кровеносных сосудов в развитии ЧМТ [41].

Таким образом, результаты широко представленных в мировой научной литературе экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что развитие дыхательной недостаточности при ЧМТ связано с возникновением некардиогенного, нейрогенного отека легких вследствие: 1) нейро-сердечного отека; 2) нейрогемодинамического отека; 3) «теории взрыва»; 4) адренергической гиперчувствительности легочной вены; 5) теории «двойного удара». Показано, что при ЧМТ развивается нейровоспалительный ответ, который способствует формированию ОРДС.

#### **Конфликт интересов**

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest.*

**Исследование проводилось без участия спонсоров**

*This study was not sponsored.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D., Bosarge P.L., Wagener B.M. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017. Vol.313, №1. L1–L15. doi: 10.1152/ajplung.00485.2016
2. Gundappa P. Extracranial Complications of Traumatic Brain Injury: Pathophysiology – A Review // *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care.* 2019. Vol.6, №3. P.200–212. doi: 10.1055/s-0039-1692883
3. Rajagopal R., Ganesh S., Vetrivel M. Neurogenic Pulmonary Edema in Traumatic Brain Injury // *Indian J. Crit. Care Med.* 2017. Vol.21, №5. P.329–331. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_431\_16
4. Guo T., Zhang Y., Li Z., Zhao J., Feng N. Microneedle-mediated transdermal delivery of nanostructured lipid carriers for alkaloids from *Aconitum sinomontanum* // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018; Vol.46, №8. P.1541–1551. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1376676>
5. Finsterer J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema // *Eur. Neurol.* 2019. Vol.81, №1-2. P.94–102. doi: 10.1159/000500139
6. Dai Q., Su L. Neurogenic pulmonary edema caused by spontaneous cerebellar hemorrhage: a fatal case report // *Surg. Neurol. Int.* 2014. Vol.5. P.103. doi: 10.4103/2152-7806.135579
7. Aneja A., Arora N., Sanjeev R., Semalti K. Neurogenic Pulmonary Edema Following Status Epilepticus: An Unusual Case // *Int. J. Clin. Pediatr.* 2015. Vol.4, №4. P.186–188. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/ijcp230w>
8. O'Leary R., McKinlay J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema // *Contin. Educ. Anaesth. Crit.*



Care Pain. 2011. Vol.11, №3. P.87–92. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr006>

9. Tsubaki K., Inoue S., Kawaguchi M. A diagnostic dilemma in an alert patient with pulmonary oedema following craniotomy: A case report // *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2017. Vol.45, Suppl.1. P.71–75. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2016.10.004>

10. Cruza A.S., Menezesb S., Silvaa M. Neurogenic pulmonary edema due to ventriculo-atrial shunt dysfunction: a case report // *J. Rev. Bras. Anesthesiol*. 2016. Vol.66. №2. P.200–203. doi: 10.1016/j.bjane.2013.10.009

11. Busl K.M., Bleck T.P. Neurogenic Pulmonary Edema // *Crit. Care Med*. 2015. Vol.43, №8. P.1710–1715. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101

12. Davison D.L., Terek M., Chawla L.S. Neurogenic pulmonary edema // *Crit. Care*. 2012. Vol.16, №2. P.212. doi: 10.1186/cc11226

13. Lin X., Xu Z., Wang P., Xu Y., Zhang G. Role of PiCCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: A case report and literature review // *Exp. Ther. Med*. 2016. Vol.12, №4. P.2341–2347. doi: 10.3892/etm.2016.3615

14. Ridenti F.A.S. Neurogenic pulmonary edema: a current literature review // *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2012. Vol.24, №1. P.91–96.

15. Kerr N., Pablode J., Vaccari R., Dietrich W.D., Keane R.W. Neural-respiratory inflammasome axis in traumatic brain injury // *Exp. Neurol*. 2020. Vol.323. P.113080. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113080>

16. Romero Osorio O.M., Abaunza Camacho J.F., Sandoval Briceño D., Lasalvia P., Narino Gonzalez D. Postictal neurogenic pulmonary edema: Case report and brief literature review // *Epilepsy Behav. Case Rep*. 2018. Vol.9. P.49–50. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.09.003

17. Šedý J., Kuneš J., Zicha J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema // *J. Neurotrauma*. 2015; Vol.32, №15. P.1135–1145. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3609>

18. Mrozek S., Constantin J.M., Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients // *World J. Crit. Care Med*. 2015. Vol.4, №3. P.163–178. doi: 10.5492/wjccm.v4.i3.163

19. Humphries D.C., O'Neill S., Scholefield E., Dorward D.A., Mackinnon A. C., Rossi A.G., Haslett C., Andrews P.J.D., Rhodes J., Dhaliwal K. Cerebral Concussion Primes the Lungs for Subsequent Neutrophil-Mediated Injury // *Crit. Care Med*. 2018. Vol.46, №9. P.937–944. doi: 10.1097/CCM.0000000000003270

20. Simon D.W., McGeachy M., Bayir H., Clark R.S.B., Loane D.J., Kochanek P.M. Neuroinflammation in the evolution of secondary injury, repair, and chronic neurodegeneration after traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol*. 2017. Vol.13, №3. P.171–191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13

21. Frank M.G., Weber M.D., Watkins L.R., Maier S.F. Stress sounds the alarmin: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming // *Brain Behav. Immun*. 2015. Vol.48. P.1–7. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.010

22. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury // *JAMA Neurol*. 2015. Vol.72, №3. P.355–362. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558

23. Della Torre V., Badenes R., Corradi F., Racca F., Lavinio A., Matta B., Bilotta F., Robba C. Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it? // *J. Thorac. Dis*. 2017. Vol.9, №12. P.5368–5381. doi: 10.21037/jtd.2017.11.03

24. Liao Y., Liu P., Guo F., Zhang Z.Y., Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human // *PLoS One*. 2013. Vol.8, №7. P.68963. doi: 10.1371/journal.pone.0068963

25. Weaver L.C., Bao F., Dekaban G.A., Hryciw T., Shultz S.R., Cain D.P., Brown A. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after traumatic brain injury in rats // *Exp. Neurol*. 2015. Vol.271. P.409–422. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.003

26. Mortaz E., Zadian S.S., Shahir M., Folkerts G., Garssen J., Mumby S., Adcock I.M. Does Neutrophil Phenotype Predict the Survival of Trauma Patients? // *Front. Immunol*. 2019. Vol.10. P.2122. doi: 10.3389/fimmu.2019.02122

27. Weber D.J., Gracon A.S., Ripsch M.S., Fisher A.J., Cheon B.M., Pandya P.H., Vittal R., Capitano M.L., Kim Y., Allette Y.M., Riley A.A., McCarthy B.P., Territo P.R., Hutchins G.D., Broxmeyer H.E., Sandusky G.E., White F.A., Wilkes D.S. The HMGB1-RAGE axis mediates traumatic brain injury-induced pulmonary dysfunction in lung transplantation // *Sci. Transl. Med*. 2014. Vol.6, №252. P.252ra124. doi: 10.1126/scitranslmed.3009443

28. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest*. 2012. Vol.122, №8. P.2731–2740. doi: 10.1172/JCI60331

29. Comellas A.P., Briva A. Role of endothelin-1 in acute lung injury // *Transl. Res*. 2009. Vol.153, №6. P.263–271. doi: 10.1016/j.trsl.2009.02.007

30. Dashwood M.R., Loesch A. Endothelin-1 as a neuropeptide: neurotransmitter or neurovascular effects // *J. Cell Commun. Signal*. 2010. Vol.4, №1. P.51–62. doi: 10.1007/s12079-009-0073-3

31. Shihoya W., Nishizawa T., Okuta A., Tani K., Dohmae N., Fujiyoshi Y., Nurekiet O. Activation mechanism of endothelin ETB receptor by endothelin-1 // *Nature*. 2016. Vol.537, №7620. P.363–368. doi: 10.1038/nature19319

32. Khodorova A., Montmayeur J.P., Strichartz G.J. Endothelin receptors and pain // *J. Pain*. 2009. Vol.10, №1. P.4–28. doi: 10.1016/j.jpain.2008.09.009
33. Chatfield D.A., Brahmabhatt D.H., Sharp T., Perkes I.E., Outtrim J.G., Menon D.K. Juguloarterial endothelin-1 gradients after severe traumatic brain injury // *Neurocrit. Care*. 2011. Vol.14, №1. P.55–60. doi: 10.1007/s12028-010-9413-7
34. Tu Y.F., Lin C.H., Lee H.T., Yan J.J., Sze C.I., Chou Y.P., Huang C.C. Elevated cerebrospinal fluid endothelin 1 associated with neurogenic pulmonary edema in children with enterovirus 71 encephalitis // *Int. J. Infect. Dis*. 2015. Vol.34. P.105–111. doi: 10.1016/j.ijid.2015.03.017
35. Poulat P., Couture R. Increased pulmonary vascular permeability and oedema induced by intrathecally injected endothelins in rats // *Eur. J. Pharmacol*. 1998. Vol.344, №2-3. P.251–259. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01569-0
36. Duan G.X., Zhou K.S., Zhao C.X., Jing Y.L., Hu Y.Q. Function of endothelin-1 in neurogenic pulmonary edema // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2004. Vol.20, №3. P.268–271.
37. Pan D.S., Feng S.-Z., Cao P., Li J.J. Endothelin B receptor promotes the proliferation and immune escape of malignant gliomas // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol*. 2018. Vol.46, №6. P.1230–1235. doi: 10.1080/21691401.2017.1366336
38. Dow C.A., Templeton D.L., Lincenberg G.M., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Elevations in C-reactive protein and endothelin-1 system activity in humans // *Life Sci*. 2016. Vol.159. P.66–70. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.030
39. Gonsalves C., Kalra V.K. Endothelin-1-Induced Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$  Expression in Monocytic Cells Involves Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and AP-1 and is Negatively Regulated by microRNA-195 // *J. Immunol*. 2010. Vol.185, №10. P.6253–6264. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000660>
40. Зиновьев С.В., Плехова Н.Г., Радьков И.В. Особенности строения корня левого легкого при экспериментальной компенсированной черепно-мозговой травме // *Фундаментальные вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания: материалы XIV Всероссийской с международным участием Школы-конференции: Ульяновск, 2019. С.77–80.*
41. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016. №2. С.72–80. <https://doi.org/10.17238/1609-1175.2016.2.72>

## REFERENCES

1. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D., Bosarge P.L., Wagener B.M. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2017; 313(1):L1–L15. doi: 10.1152/ajplung.00485.2016
2. Gundappa P. Extracranial Complications of Traumatic Brain Injury: Pathophysiology – A Review. *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care* 2019; 6(3):200–212. doi: 10.1055/s-0039-1692883
3. Rajagopal R., Ganesh S., Vetrivel M. Neurogenic Pulmonary Edema in Traumatic Brain Injury. *Indian J. Crit. Care Med*. 2017; 21(5):329–331. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_431\_16
4. Guo T., Zhang Y., Li Z., Zhao J., Feng N. Microneedle-mediated transdermal delivery of nanostructured lipid carriers for alkaloids from *Aconitum sinomontanum*. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol*. 2018; 46(8):1541–1551. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1376676>
5. Finsterer J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema. *Eur. Neurol*. 2019, 81(1-2):94–102. doi: 10.1159/000500139
6. Dai Q., Su L. Neurogenic pulmonary edema caused by spontaneous cerebellar hemorrhage: a fatal case report. *Surg. Neurol. Int*. 2014; 5:103. doi: 10.4103/2152-7806.135579
7. Aneja A., Arora N., Sanjeev R., Semalti K. Neurogenic Pulmonary Edema Following Status Epilepticus: An Unusual Case. *Int. J. Clin. Pediatr*. 2015; 4(4):186–188. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/ijcp230w>
8. O'Leary R., McKinlay J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*. 2011; 11(3):87–92. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr006>
9. Tsubaki K., Inoue S., Kawaguchi M. A diagnostic dilemma in an alert patient with pulmonary oedema following craniotomy: A case report. *Revista Colombiana de Anestesiología* 2017; 45(Suppl.1):71–75. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2016.10.004>
10. Cruza A.S., Menezesb S., Silvaa M. Neurogenic pulmonary edema due to ventriculo-atrial shunt dysfunction: a case report. *J. Rev. Bras. Anesthesiol*. 2016; 66(2):200–203. doi: 10.1016/j.bjane.2013.10.009
11. Busl K.M., Bleck T.P. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit. Care Med*. 2015; 43(8):1710–1715. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101
12. Davison D.L., Terek M., Chawla L.S. Neurogenic pulmonary edema. *Crit. Care* 2012; 16(2):212. doi: 10.1186/cc11226
13. Lin X., Xu Z., Wang P., Xu Y., Zhang G. Role of PiCCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: A case report and literature review. *Exp. Ther. Med*. 2016; 12(4):2341–

2347. doi: 10.3892/etm.2016.3615

14. Ridenti F.A.S. Neurogenic pulmonary edema: a current literature review. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 2012; 24(1):91–96.
15. Kerr N., Pablode J., Vaccari R., Dietrich W.D., Keane R.W. Neural-respiratory inflammasome axis in traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2020; 323:113080. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113080>
16. Romero Osorio O.M., Abaunza Camacho J.F., Sandoval Briceño D., Lasalvia P., Narino Gonzalez D. Postictal neurogenic pulmonary edema: Case report and brief literature review. *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2018; 9:49–50. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.09.003
17. Šedý J., Kuneš J., Zicha J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. *J. Neurotrauma* 2015; 32(15):1135–1145. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3609>
18. Mrozek S., Constantin J.M., Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. *World J. Crit. Care Med.* 2015; 4(3):163–178. doi: 10.5492/wjccm.v4.i3.163
19. Humphries D.C., O'Neill S., Scholefield E., Dorward D.A., Mackinnon A. C., Rossi A.G., Haslett C., Andrews P.J.D., Rhodes J., Dhaliwal K. Cerebral Concussion Primes the Lungs for Subsequent Neutrophil-Mediated Injury. *Crit. Care Med.* 2018; 46(9):e937–e944. doi: 10.1097/CCM.0000000000003270
20. Dennis W., Simon M., McGeachy M., Bayir H., Clark R.S.B., Loane D.J., Kochanek P.M. Neuroinflammation in the evolution of secondary injury, repair, and chronic neurodegeneration after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(3):171–191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13
21. Frank M.G., Weber M.D., Watkins L.R., Maier S.F. Stress sounds the alarm: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. *Brain Behav. Immun.* 2015; 48:1–7. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.010
22. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015; 72(3):355–362. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558
23. Della Torre V., Badenes R., Corradi F., Racca F., Lavinio A., Matta B., Bilotta F., Robba C. Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(12):5368–5381. doi: 10.21037/jtd.2017.11.03
24. Liao Y., Liu P., Guo F., Zhang Z.Y., Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *PLoS One* 2013; 8(7):e68963. doi: 10.1371/journal.pone.0068963
25. Weaver L.C., Bao F., Dekaban G.A., Hryciw T., Shultz S.R., Cain D.P., Brown A. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after traumatic brain injury in rats. *Exp. Neurol.* 2015; 271:409–422. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.003
26. Mortaz E., Zadian S.S., Shahir M., Folkerts G., Garssen J., Mumby S., Adcock I.M. Does Neutrophil Phenotype Predict the Survival of Trauma Patients? *Front. Immunol.* 2019; 10:2122. doi: 10.3389/fimmu.2019.02122
27. Weber D.J., Gracon A.S., Ripsch M.S., Fisher A.J., Cheon B.M., Pandya P.H., Vittal R., Capitano M.L., Kim Y., Allette Y.M., Riley A.A., McCarthy B.P., Territo P.R., Hutchins G.D., Broxmeyer H.E., Sandusky G.E., White FA3, Wilkes D.S. The HMGB1-RAGE axis mediates traumatic brain injury-induced pulmonary dysfunction in lung transplantation. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(252):252ra124. doi: 10.1126/scitranslmed.3009443
28. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(8):2731–2740. doi: 10.1172/JCI60331
29. Comellas A.P., Briva A. Role of endothelin-1 in acute lung injury. *Transl. Res.* 2009; 153(6):263–271. doi: 10.1016/j.trsl.2009.02.007
30. Dashwood M.R., Loesch A. Endothelin-1 as a neuropeptide: neurotransmitter or neurovascular effects. *J. Cell Commun. Signal.* 2010; 4(1):51–62. doi: 10.1007/s12079-009-0073-3
31. Shihoya W., Nishizawa T., Okuta A., Tani K., Dohmae N., Fujiyoshi Y., Nurekiet O. Activation mechanism of endothelin ETB receptor by endothelin-1. *Nature* 2016; 537(7620):363–368. doi: 10.1038/nature19319
32. Khodorova A., Montmayeur J.P., Strichartz G.J. Endothelin receptors and pain. *J. Pain* 2009; 10(1):4–28. doi: 10.1016/j.jpain.2008.09.009
33. Chatfield D.A., Brahmabhatt D.H., Sharp T., Perkes I.E., Outrim J.G., Menon D.K. Juguloarterial endothelin-1 gradients after severe traumatic brain injury. *Neurocrit. Care* 2011; 14(1):55–60. doi: 10.1007/s12028-010-9413-7
34. Tu Y.F., Lin C.H., Lee H.T., Yan J.J., Sze C.I., Chou Y.P., Huang C.C. Elevated cerebrospinal fluid endothelin 1 associated with neurogenic pulmonary edema in children with enterovirus 71 encephalitis. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 34:e105–e111. doi: 10.1016/j.ijid.2015.03.017
35. Poulat P., Couture R. Increased pulmonary vascular permeability and oedema induced by intrathecally injected endothelins in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 344(2-3):251–259. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01569-0
36. Duan G.X., Zhou K.S., Zhao C.X., Jing Y.L., Hu Y.Q. Function of endothelin-1 in neurogenic pulmonary edema. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2004; 20(3):268–271.
37. Pan D.S., Feng S.-Z., Cao P., Li J.J. Endothelin B receptor promotes the proliferation and immune escape of ma-

lignant gliomas. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018; 46(6): 230–1235. doi: 10.1080/21691401.2017.1366336

38. Dow C.A., Templeton D.L., Lincenberg G.M., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Elevations in C-reactive protein and endothelin-1 system activity in humans. *Life Sci.* 2016; 159:66–70. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.030

39. Gonsalves C., Kalra V.K. Endothelin-1-Induced Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$  Expression in Monocytic Cells Involves Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and AP-1 and is Negatively Regulated by microRNA-195. *J. Immunol.* 2010; 185(10):6253–6264. doi: 10.1007/s12079-009-0073-3

40. Zinoviev S.V., Plekhova N.G., Radkov I.V. Features of the structure of the radix of the left lung with experimental compensated traumatic brain injury. In: Fundamental issues of experimental and clinical physiology of respiration: Proceedings of the XIV All-Russian School-Conference. Ul'yanovsk; 2019:77–80 (in Russian).

41. Chertok V.M., Chertok A.G. Regulatory capacity of the brain capillaries. *Pacific Medical Journal* 2016; (2):72–80 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/1609-1175.2016.2.72>

---

**Информация об авторах:**

**Сергей Викторович Зиновьев**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sinowev@mail.ru

**Наталья Геннадьевна Плехова**, д-р биол. наук, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pl\_nat@hotmail.com

**Иван Валерьевич Радков**, аспирант, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: radiarest@gmail.com

**Валентин Борисович Шуматов**, д-р мед. наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mail@tgmu.ru

---

**Author information:**

**Sergey V. Zinoviev**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; e-mail: sinowev@mail.ru

**Natalia G. Plekhova**, PhD, D.Sc. (Biol.), Head of the Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; e-mail: pl\_nat@hotmail.com

**Ivan V. Radkov**, Postgraduate student, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; e-mail: radiarest@gmail.com

**Valentin B. Shumatov**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of Pacific State Medical University; e-mail: mail@tgmu.ru

---

Поступила 15.05.2020  
Принята к печати 29.05.2020

---

Received May 15, 2020  
Accepted May 29, 2020