

## Оксид азота и иммунонейроэндокринная система

*В.А. Малахов, В.О. Монастырский, Т.Т. Джанелидзе,  
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

В настоящее время патогенез многих заболеваний рассматривается с позиций дерегуляции [9, 11, 27]. Этим продиктована актуальность углубленного изучения регуляторной системы и нарушения ее функций при многих соматических и неврологических заболеваниях, поскольку основными функциями этой системы являются поддержание гомеостаза и обеспечение адаптивных процессов [12]. Регуляторная система представлена тремя звеньями: иммунным, нервным и эндокринным, взаимодействующими по принципу взаимной регуляции, которая обеспечивается нейротрансммиттерами, нейропептидами, гормонами, цитокинами, трофическими факторами через соответствующий рецепторный аппарат, и с современных позиций определяется как единая иммунонейроэндокринная система [12, 29]. Согласованное функционирование звеньев иммунонейроэндокринной системы, с одной стороны определяет надежность их совместной деятельности, с другой стороны, создается риск развития функциональных расстройств общей регуляторной системы при первичном поражении какой-либо из подсистем. Такие расстройства определяются как дерегуляционная патология, патогенез которой может быть связан первично с нервными, эндокринными или иммунными механизмами [9].

Особенное значение в иммунонейроэндокринных взаимодействиях имеет тот факт, что нейроны головного мозга, подобно фагоцитам крови, продуцируют ряд регуляторных соединений (цитокины, простагландины, гормоны и родственные пептиды), а иммунокомпетентные клетки, в свою очередь, секретируют нейромедиаторы, нейропептиды и гормоны. На мембранах нервной и лимфоидной ткани присутствуют рецепторы к этим соединениям, а также экспрессируются аналогичные маркеры и антигены [1, 3–5].

Одним из важнейших медиаторов внутриклеточного и межклеточного взаимодействия в иммунонейроэндокринной системе является оксид азота (NO) [4, 11, 15, 16, 18, 25]. Изучение свойств и биологической роли этой молекулы позволило установить, что оксид азота — газообразный мессенджер, играющий роль универсального модулятора разнообразных функций организма, включая регуляцию дыхания, поддержание иммунного статуса организма, сердечно-сосудистого гомеостаза, активности макрофагов, экспрессии генов, пластичности нервной ткани, памяти, высвобождения

нейротрансмиттеров [11, 13, 16]. Оксид азота выполняет роль нейромодулятора не только в центральной нервной системе, но и в нервно-мышечных синапсах, хотя впервые он был выделен из эндотелия сосудов как вазодилатирующий фактор. Показана важная модулирующая роль оксида азота при стресс-реакции, некоторые исследователи даже выделяют оксид азота как отдельную «стресслимитирующую NO-систему» [10, 18].

Помимо вазодилатирующих, нейротрансмиттерных и стресслимитирующих свойств, несомненно участие NO в реакциях оксидантного стресса, глутамат-кальциевого каскада и воспаления [19, 30, 32]. Свойства оксида азота как эффектора в тех или иных реакциях иммунонейроэндокринной системы зависят от количества и места продукции данного соединения. Таким образом, оксиду азота, в зависимости от конкретных условий, свойственны и повреждающие, и защитные функции [4, 11, 14, 16, 30].

Известно, что синтез оксида азота осуществляется с участием фермента NO-синтазы. В настоящее время идентифицированы три основные формы этого фермента, каждая из которых кодируется собственным геном [16]. Две изоформы являются конститутивными, третья — индуцибельной. К конститутивным формам NO-синтазы относятся эндотелиальная (eNOS, тип III), которая впервые была обнаружена в эндотелии кровеносных сосудов, и нейрональная (nNOS, тип I). Конститутивные изоформы NO-синтазы экспрессируются в эндотелиоцитах, нейронах и других клетках. Третья изоформа NO-синтазы — индуцибельная (iNOS, тип II) — была идентифицирована в цитоплазме иммунных, гладкомышечных, эпителиальных и печеночных клеток. В отличие от eNOS и nNOS, она не экспрессируется постоянно (конститутивно). Индуцибельная кальцийнезависимая NO-синтаза синтезируется в течение 6–8 часов в ответ на действие триггеров иммунонейроэндокринной системы — цитокинов, эндо- или экзотоксинов [15, 16, 18].

Нейрональная и индуцибельная формы фермента содержатся главным образом в цитоплазме клетки, в то время как эндотелиальная NO-синтаза, как правило, связана с клеточными мембранами [10, 18].

В последнее время установлена важная роль оксида азота в регуляции стрессреализующей реакции иммунонейроэндокринной системы [10, 13]. Известно, что регуляторная система чутко реагирует на любое изменение гомеостаза, очевидна и ее реакция на стрессорное воздействие, каковым являются многие тяжелые неврологические (черепно-мозговая травма, острые нарушения мозгового кровообращения, прежде всего острая церебральная ишемия) и соматические заболевания (сепсис, шоки, политравма) [9, 12]. Запуск стресс-реакции иммунонейроэндокринной системы происходит за счет активации основных ее стрессреализующих осей — гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой и симпатoadреналовой [21]. Стрессорная реакция, которая первично являлась адаптивной, вскоре начинает принимать участие в механизмах патологического процесса: избыточные гормональные изменения вызывают комплекс циркуляторных и метаболических нарушений и замыкают порочные круги патогенеза той или иной болезни. Таким образом, первично компенсаторный акт становится «болезнью адаптации» [27].

Общий паттерн стресс-реакции можно представить следующим образом. Активация стрессреализующей системы происходит с помощью провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1-бета (IL-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), причем роль главного триггера стресс-ответа отводится интерлейкину-1-бета. Он действует непосредственно на нейросекреторные клетки гипоталамуса, стимулируя выработку кортиколиберина [5, 21, 26], который Г. Селье назвал «рилизинг-фактором стресса». Кортиколиберин, действуя на клетки гипофиза, стимулирует синтез в них проопиомеланокортина — общего предшественника адренокортикотропного гормона (АКТГ), меланоцитстимулирующего гормона и в-эндорфина. Установлено также, что кортиколиберин может повышать экспрессию нейрональной NO-синтазы и стимулировать образование TNF- $\beta$  [24]. Второй важной осью, участвующей в реализации стресс-ответа, является симпатoadреналовая система, которая активируется в ходе стресс-реакции [21]. Симпатическая активация стимулирующим образом действует на нейросекреторные клетки паравентрикулярных ядер гипоталамуса, вызывая усиленный синтез и выделение в кровь аргинин-вазопрессина (вазопрессина) и кортиколиберина. В то же время кортиколиберин действует на группы норадренергических нейронов и усиливает симпатoadреналовую активность. Как упоминалось выше, кортиколиберин действует на клетки гипофиза, стимулируя выработку АКТГ. Известно, что помимо кортиколиберина стимулирующим действием на АКТГ-клетки обладает и вазопрессин. С современных позиций, эти два гормона рассматриваются как пусковые нейрогормоны, или либерины, для АКТГ. Кортикотропин, в свою очередь, вызывает стимуляцию стероидогенных клеток коркового вещества надпочечников и усиленную выработку глюкокортикоидов [5, 21].

Таким образом, главными эффекторными гормонами стресс-реакции являются глюкокортикоиды и катехоламины, между освобождением которых существуют положительные обратные связи [5]. В настоящее время повреждающее действие кортикостероидов на клетки связывают с угнетением экспрессии противоапоптозного фактора bcl-2, которое приводит к интенсификации процессов апоптоза [20, 28]. Цитотоксическое действие катехоламинов на сегодняшний день связывают с тем, что они вызывают перевозбуждение клеток, приводя к состоянию гипервосстановленности. При

этом создаются условия для образования большого количества свободных радикалов, таким образом, активируются процессы свободнорадикального повреждения клеток [10, 11, 28].

Установлено, что оксид азота выступает как важный химический сигнал и выполняет одну из ключевых ролей в реализации нейроэндокринных ответов [18]. В гипоталамо-нейрогипофизарной системе крыс иммуногистохимическим методом было выявлено большое число крупных нейронов в супраоптическом ядре, в средних и боковых частях паравентрикулярного ядра, содержащих нейрональную изоформу NO-синтазы [13]. В этих же нейронах гистохимическими методами выявлена также высокая активность НАДФН-диафоразы, что указывает на совместную локализацию этого фермента с NO-синтазой. Установлено также, что NO оказывает ингибирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, подавляя ее функциональную активность и тем самым ограничивая стресс-реакцию. Это осуществляется за счет ингибирования выработки вазопрессина [28]. В исследованиях гипоталамо-гипофизарной системы крыс было показано, что торможение активности нейрональной NO-синтазы способствует увеличению уровней вазопрессина и окситоцина. Ингибирование нейрональной изоформы NOS приводило к уменьшению синтеза оксида азота в нейронах, усиливалось освобождение вазопрессина и окситоцина. Таким образом, NO ингибирует активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вызываемую вазопрессинем, и обладает стресслимитирующим действием [10, 13, 28].

Установлено, что симпатoadреналовое звено стресс-системы опосредовано NO-ергической иннервацией. NO-ергические нейроны иннервируют надпочечники, их аксоны контактируют с хромоаффинными клетками, продуцирующими катехоламины, и выделение NO происходит одновременно с высвобождением норадреналина. В небольших концентрациях оксид азота угнетает высвобождение катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний [22], приводя к ограничению стресс-реакции.

Симпатoadреналовая активность вызывает стимуляцию еще одной важной оси — ренин-ангиотензиновой. Выделяют системную ренин-ангиотензиновую систему и аналогичную тканевую систему. Тканевая ренин-ангиотензиновая система играет даже более значительную роль в формировании патологических процессов, чем системная. Наиболее важные ее эффекты связаны с активацией рецепторов ангиотензина I и II типов [23]. Стимуляция рецепторов I типа приводит к образованию внутриклеточных мессенджеров — диацилглицерола и инозитол-3-фосфата, что приводит к освобождению ионов кальция из внутриклеточных депо и активации протеинкиназы C,

митогенактивируемых протеинкиназ, тирозинкиназ, интенсификации процессов свободнорадикального окисления, а также является причиной индукции генов раннего реагирования, стимулирующих апоптоз. Стимуляция рецепторов II типа вызывает повышение синтеза факторов роста, главным образом трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ-β), который вызывает угнетение системы плазмина, играя существенную роль в процессах атеротромбогенеза. Имеются данные, что NO принимает участие в регуляции секреции ангиотензина II, вызывая ограничение функции ренин-ангиотензиновой системы, а также способствует поддержанию водно-электролитного баланса в организме [23, 13].

Наиболее впечатляющее сходство в функционировании клеток нервной и иммунной систем было продемонстрировано в исследованиях последнего десятилетия. Так, было показано, что содержащаяся в макрофагах аминокислота аргинин претерпевает после стимуляции макрофагов (эндотоксином, γ-интерфероном) окислительные превращения, в процессе которых образуются нитриты и нитраты, а в качестве промежуточного продукта выступает оксид азота. Как свободнорадикальное соединение, содержащее неспаренный атом азота, NO обладает высокой реакционной способностью. Наиболее ярким примером этого в иммунной системе является «убойная» сила макрофагов, с которой они обезвреживают фагоцитированные ими патогенные агенты [1]. Как уже указывалось выше, эффекты NO дозозависимы. Известно, что большие количества оксида азота участвуют в патофизиологических каскадах глутаматной эксайтотоксичности и реакциях оксидантного стресса [30], что способствует повреждению нейронов и лежит в основе патогенеза многих неврологических заболеваний (церебральная ишемия, нейродегенеративные болезни, боковой амиотрофический склероз, демиелинизирующие заболевания ЦНС) [19]. Было показано, что процессы, аналогичные тем, что происходят в макрофагах при фагоцитозе, имеют место в аргининсодержащих нейронах мозга, для которых возбуждающим нейротрансмиттером служит глутамат, а в качестве вторичного мессенджера используется циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). При действии глутамата, опосредованном через NMDA-рецепторы (наиболее полно изученный подтип глутаматных рецепторов с высоким сродством к аминокислоте N-метил-D-аспартат), открываются потенциалзависимые кальциевые каналы аргининсодержащих нейронов мозга, что позволяет ионам кальция проникать в клетку [16]. В цитоплазме нейрона они связываются со своим рецептором кальмодулином, который в присутствии восстановленного НАДФ активирует нейрональную изоформу NO-синтазы, катализирующей окислительные превращения аргинина до его промежуточного продукта — оксида азота. NO, выделяясь

из клетки, взаимодействует с соседними нейронами. Рецепторной мишенью оксида азота является атом железа в активном центре (имеющем структуру гема) молекулы фермента гуанилатциклазы [1]. Связываясь с железом, NO инициирует конформационные изменения молекулы фермента, что приводит к его активации и в конечном счете — к продукции цГМФ в клетках-мишенях. Таким образом, механизм действия оксида азота на клетку-мишень сходен с механизмом действия нейротрансмиттеров, опосредуемым через вторичный мессенджер. Именно поэтому NO в настоящее время рассматривается как нетрадиционный нейротрансмиттер мозга [16, 17, 19].

Особенно велика роль NO как медиатора иммуонейроэндокринной системы в патофизиологических процессах, происходящих в очаге острой церебральной ишемии [1, 4, 6, 30]. В ишемизированном участке мозга глутаматергические нейроны вместо физиологической порции нейротрансмиттера выделяют поток глутамата, который обрушивается на NO-синтезирующие нейроны, — происходит так называемый глутаматный каскад [31]. В этом случае воздействие нейротрансмиттера напоминает таковое при постсинаптической потенциации нейрона: разряды, следующие один за одним с высокой частотой, не позволяют потенциалзависимым кальциевым каналам закрываться, что ведет к повышенному поступлению кальция в клетку и, как следствие, к повышению синтеза и выделения из нейрона оксида азота [16]. Выделение больших количеств NO приводит не к продукции цГМФ, а к гибели окружающих нейронов. В этом случае NO-синтезирующие нейроны ведут себя как макрофаги. Подобного рода факты были экспериментально подтверждены в опытах на культуре нейронов коры головного мозга куриных эмбрионов. Добавление NMDA в культуру даже на короткое время вызывало гибель 90 % нейронов, тогда как ингибиторы синтеза оксида азота (метил-, нитроаргинин, гемоглобин) эффективно защищали нейроны, снижая их гибель на 73 % [19]. Окончательный путь нейротоксичности оксида азота, видимо, активируется в присутствии супероксидного аниона и NO, образующих полиокиси ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{N}_2\text{O}_5$ ) и пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), высокореактивный оксидантный компонент, который при разложении образует другие токсичные радикалы — гидроксильный и активированный диоксид азота [11, 31].

В то же время существует гипотеза, что NO может защищать нейроны при токсическом воздействии глутамата, повышая синтез цГМФ, а также блокируя NMDA-рецепторы за счет связывания нитрозониум-иона ( $\text{NO}^+$ ) с их регуляторным центром. Кроме того, известны вазодилатирующий и антиагрегантный эффекты NO при церебральной ишемии [6, 31]. Таким образом, это лишний раз подтверждает двойную роль

оксида азота при ишемическом повреждении мозга, что свойственно многим природным модуляторам.

Как известно, интегративную роль в регуляции воспалительной реакции играет иммунонейроэндокринная система. Помимо нейромедиации, оксид азота выполняет функции медиатора воспаления. Как известно, развитие асептического воспаления носит двухфазный характер, при этом каждая фаза ассоциирована с определенными изоформами NO-синтазы. Ранняя фаза воспалительной реакции характеризуется повышением продукции медиаторов воспаления: гистамина, брадикинина, простагландинов и лейкотриенов [32]. На данном этапе происходит стимуляция продукции оксида азота с помощью нейрональной изоформы NOS, локализованной в чувствительных нервах. Параллельно усиливается продукция NO посредством эндотелиальной изоформы NOS. В клетках сосудистого эндотелия оксид азота активирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к усиленному образованию цГМФ. Последний вызывает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, в результате чего увеличивается сосудистая проницаемость [14]. Эндотелиальные клетки становятся «протекающими», что способствует экссудации жидкости, белков плазмы и лейкоцитов. Обе конститутивные (eNOS и nNOS) и индуцибельная изоформы NO-синтазы имеют отношение к продукции NO в ранней фазе воспаления. Поздняя (замедленная) фаза воспаления связана с лейкоцитарной активностью и инфильтрацией. В ее развитие вносит вклад только оксид азота, продуцируемый с помощью индуцибельной изоформы NOS, локализованной в лейкоцитах. На этой стадии воспалительного процесса NO стимулирует синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, лейкотриенов, хемокинов, которые, в свою очередь, стимулируют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [14, 32].

Будучи включенным в механизмы воспаления, оксид азота выполняет как провоспалительную, так и противовоспалительную функции. Это связано с тем, что развитие воспаления детерминировано генерацией оксида азота, синтезируемого при участии индуцибельной NOS. В то же время NO-синтаза контролирует биосинтез ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11 и ИЛ-13, которые относятся к противовоспалительным цитокинам. В этом смысле оксид азота оказывается подлинным регулятором воспаления, что лишний раз доказывает его отношение к медиаторам регуляторной иммунонейроэндокринной системы [14]. Представления о двойственной роли оксида азота в развитии воспаления (NO-парадокс) основываются на результатах, полученных на различных экспериментальных моделях, включая опыты на животных, лишенных кодирующего iNOS-гена. Уровень экспрессии индуцибельной NOS и высокая продукция оксида азота

являются триггером для коротко- и долгосрочных сигналов, которые в отношении развития воспалительного процесса могут носить как активирующий, так и ингибирующий характер. Направленность эффекта определяется пятью факторами: 1) состоянием метаболических путей, обеспечивающих индуцибельную NOS субстратами и кофакторами; 2) состоянием других путей, которые могут модулировать индукцию и активность iNOS; 3) молекулярными мишенями, с которыми взаимодействуют оксид азота и его производные (нитраты, нитриты, пероксинитрит); 4) локальными факторами, такими как восстановленное (redox) состояние клетки в условиях дефицита кислорода; 5) функциональной активностью эндогенных защитных и антиоксидантных механизмов [32]. Резюмируя вышеизложенные факты, можно судить о многогранной роли оксида азота в функционировании регуляторной иммунонейроэндокринной системы. Несомненна его стресслимитирующая роль, обеспечивающая ограничение стрессреализующей реакции, а следовательно, и уменьшение выраженности таких механизмов нейронального повреждения, как глутаматная эксайтотоксичность и оксидантный стресс. Чрезвычайно важны нейропротективный, вазодилатирующий и антиагрегантный эффекты NO, прежде всего при развитии церебральной ишемии. Интересна активность оксида азота как медиатора воспаления, которая требует дальнейшего изучения.

**При этом всегда в реализации тех или иных эффектов NO прослеживается двойственность, зависящая от многих перечисленных выше факторов. Так, кроме нейропротективного и стресспротективного, оксиду азота свойственно и нейротоксическое действие; он участвует как в провоспалительных, так и в противовоспалительных каскадах реакций. Дальнейшее углубленное изучение роли NO в иммунонейроэндокринных взаимодействиях откроет перспективы для новых терапевтических стратегий в лечении неврологической и соматической патологии.**

## Литература

1. Акмаев И.Г. Взаимодействие нервных, эндокринных и иммунных механизмов мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1998. — Т. 98, № 3. — С. 54-56.
2. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса. — М.: Медицина, 2003. — 168 с.
3. Волошин П.В., Воробйова Т.М., Гейко В.В. Концепція ролі імунонейроендокринної ланки в етіопатогенезі сучасних форм нервової та психічної патології // Укр. вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 3(48). — С. 5-9.
4. Волошин Л.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. — Харьков, 2006. — С. 92.
5. Евтушенко С.К. О возможности иммунологического перекреста мозговых и тимусных антигенов // Иммунология. — 1984. — № 4. — С. 80-82.

6. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. — СПб.: Symposium, 2004. — 159 с.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
8. Евсеев В.А., Миковская О.И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дизрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2002. — Т. 102, № 5. — С. 60-64.
9. Казаков В.Н., Снегирь М.А., Снегирь А.Г., Гайдарова Е.В., Ивнев Б.Б., Натрус Л.В. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2004. — Т. 13, № 1. — С. 3-10.
10. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. — М.: Медицина, 2002. — 631 с.
11. Малахов В.А., Белоус А.М., Пасюра И.М., Дорошенко Г.И. Клеточно-мембранные аспекты лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов. — Харьков: Ранок, 1999. — 172 с.
12. Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 15-25.
13. Мацко М.А. Соотношение некоторых медиаторов стрессреализующих и стресслимитирующих систем в остром периоде ишемического инсульта // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2004. — № 4. — С. 14-16.
14. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. — М.: Медицина, 2002. — 168 с.
15. Салей А.П., Рецкий М.И. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. — 2003. — № 1. — С. 75-80.
16. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления // Вестник ДВО РАН. — 2006. — № 6. — С. 7-80.
17. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник // Соровский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6. — С. 27-34.
18. Bredt D.S. Nitric Oxide in the Nervous System / Ed. by Vincent S.). — N.Y.: Academic Press, 1995. — P. 1-21.
19. Bredt D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1 // Mol. Pharmacol. — 2003. — 63. — P. 1206-1208.
20. Costa A., Poma A., Navarra P., Forsling M.L., Grossman A. Gaseous transmitters as new agents in neuroendocrine regulation // Journal of Neuroendocrinology. — 1997. — 149. — P. 199-207.
21. Dawson V., Dawson T., Bartley D. et al. Mechanisms of nitric oxide mediated neurotoxicity in primary brain cultures // J. Neurosci. — 1993. — Vol.13, № 7. — P. 2651-2661.
22. Herbert J., Goodyer I.M., Grossman A.B., Hastings M.H., de Cloet E.R., Lightman S.L., Lupien S.J., Roozendaal B., Seck J.R. Do corticosteroids damage the brain? // Journal of Neuroendocrinology. — 2006. — Vol. 18. — P. 393-411.
23. Kamal E., Habib M.D., Philip W., Gold M.D., George P. Chrousos. Neuroendocrinology of stress // Endocrinology and Metabolism Clinics. — 2001. — Vol. 30, № 3. — P. 695-728.
24. Kaushik P. Patel, Yi-Fan Li, Yoshkitaka Hirooka. Role of Nitric Oxide in Central Sympathetic Outflow // Experimental Biology and Medicine. — 2001. — 26. — P. 814-824.
25. Klahr S., Morrissey J. Angiotensin II and gene expression in the kidney // Am. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 31, № 1. — P. 171-176.
26. Merola B., Longobardi S., Colao A. et al. Tumor necrosis factor-alfa increases after corticotrophin-releasing hormone administration in Cushing's disease. In vivo and in vitro studies // Neuroendocrinol. — 1996. — Vol. 64, № 5. — P. 393-397.

27. Nelson R.G., Kriegsfeld L.J., Dawson V.L., Dawson T.M. Effects of Nitric Oxide on Neuroendocrine Function and Behavior // *Frontiers in Neuroendocrinology*. — 1997. — 18. — P. 463-491.
28. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgu A.G., Good R.A. *Cytokines: Stress and Immunity*. — Boca Raton: CRC Press, 2006. — 2nd Edition. — 405 p.
29. Pshennikova M.G., Kuznetsova B.A., Shimkovich M.V., Meerson F.Z. *Adaptation Biology and Medicine* / Ed. by B.K. Sharma, N. Takeda, P.K. Ganguly, P.K. Singal. — New Delhi: Narosa Publ. House, 1997. — Vol. 1. — P. 315-325.
30. Sapolsky R.M. Glucocorticoids, Stress and their Adverse Neurological Effects: Relevance to Aging // *Experimental Gerontology*. — 1999. — 34. — P. 721-732.
31. Sternberg E.M. Interactions between the immune and neuroendocrine systems // Mayer E.A., Saper C.B. *Progress in Brain Research*. — Amsterdam: Elsevier Science, 2000. — Vol. 122. — P. 328-348.
32. Tomomi G., Masataka M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. — 2006. — 26. — P. 1439.
33. Walz W. *Cerebral Ischemia. Molecular and cellular pathophysiology* // Humana Press. — Totowa, New Jersey. — 1999. — 290 p.
34. Zamora R., Vodovotz V., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases // *Molec. Med*. — 2000. — Vol. 6, № 5. — P. 347-373.