

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІМУНОНЕЙРОЕНДОКРИННУ СИСТЕМУ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

В.О. Малахов, В.О. Монастирський

Харківська медична академія післядипломної освіти

З сучасних позицій саногенетичні та патогенетичні механізми багатьох хвороб пов'язують із зміною реактивності імунонейроендокринної системи та виникненням стану дизрегуляції. При всіх патологічних станах виникає порушення регуляції метаболізму та функції відповідних метаболічних структур. При цьому існує достатня кількість форм різноманітної патології, при якій дизрегуляція є не кінцевим результатом процесу, а його причиною. Такі форми патології можуть виникати на всіх структурно-функціональних рівнях організму: від молекулярного до вищих системних відносин.

Одним з пріоритетних напрямків роботи кафедри лікувальної фізкультури, спортивної медицини та реабілітації Харківської медичної академії післядипломної освіти є вивчення ролі імунонейроендокринної системи в патогенезі та саногенезі різноманітних форм неврологічної та соматичної патології.

Регуляторна система представлена трьома ланками: імунною, нервовою та ендокринною, які взаємодіють за принципом взаємної регуляції, що забезпечуються нейротрансмітерами, нейропептидами, гормонами, цитокінами, трофічними факторами через відповідний рецепторний апарат, їх узгоджена дія направлена на підтримку гомеостазу, тому імунонейроендокринна система отримала також назву «гомеостатичний трикутник» [5]. Узгоджена дія ланок імунонейроендокринної системи забезпечує надійність їх спільного функціонування, в той же час при первинному ураженні будь-якої з підсистем створюється ризик розладів загальної регуляторної системи. Такі розлади можна визначити як дизрегуляційну патологію [6], патогенез якої може бути пов'язаний з первинно нервовими, ендокринними чи імунними механізмами [56].

Одна за найважливіших функцій імунонейроендокринної системи – забезпечення узгодженої дії її складових ланок у реакціях на стрес. Стан, який виникає у відповідь на зміни гомеостазу, вперше описав канадський фізіолог Ганс Сельє у 1936 році. Реакцію організму, яка спостерігається при цьому, він назвав стрес-реакцією та охарактеризував її як «загальний адаптаційний синдром», тобто загальна неспецифічна нейрогуморальна реакція організму на будь-яку пред'явлену до нього вимогу [4].

Подальше вивчення феноменології стресу показало, що стрес-реакція виникає при різноманітних важких патологічних станах (сепсис, опіки, важка травма, поширені оперативні втручання), а також при ушкодженні головного мозку (черепно-мозкова травма, церебральна ішемія) і супроводжується змінами гормонального статусу та не залежить від

виду фізичного стресу [29]. Це підтвердило уявлення про стрес як загальний неспецифічний адаптивний процес.

З сучасних позицій прийнято вважати, що в основі стрес-реакції лежить активація комплексу механізмів, що її реалізують (стрес-реалізуючі системи) та механізмів, які обмежують стрес-реакцію (стрес-лімітуючі системи) [8]. Стрес-система – складний регуляторний комплекс, який координує гомеостаз за звичайних умов та відіграє провідну роль в активації та координації змін внутрішнього середовища організму. Вона складається з центральної та периферичної ланок, які включають компоненти нервової, ендокринної та імунної систем [3]. Спочатку ці системи розглядали як окремі, в залежності від способу передачі сигналу – за допомогою нервових імпульсів чи хімічних месенджерів, що надходять у кров. Тепер стало відомо, що таке уявлення є недостатньо повним. Це пояснюється з одного боку тим, що клітини цих систем вивільнюють у кров хімічні месенджери, які зазвичай є ідентичними за структурою та дією на клітини-мішені; з іншого боку – тим, що нервові імпульси чинять потужний вплив на секрецію хімічних посередників [10].

Цей взаємозв'язок особливо чітко спостерігається в гіпоталамусі та гіпофізі, які належать до вищих інтегративних центрів стрес-реалізуючої системи та складають її центральну ланку [32]. Через те, що гіпоталамус та гіпофіз утворюють разом функціональний блок із спільними невральними та ендокринними механізмами, їх називають «ендокринним мозком» [2]. «Ендокринний мозок» відіграє головну роль в регуляції секреції ендокринних залоз, з іншого боку більшість біологічно активних речовин можуть впливати прямим чи непрямым чином на мозкові функції (поведінка, настрої, цикл «бадьорість-сон»), активність вегетативної нервової системи та на утворення речовин, які стимулюють або інгібують синтез власне гормонів. При цьому їх пряма дія пов'язана із здатністю перетинати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та чинити прямий вплив [3]. Якщо біологічно активна речовина нездатна перетинати ГЕБ, її дія опосередковується через навколошлуночкові структури, багаті на фенестровані капіляри, які здатні пропускати пептиди та молекули середньої молекулярної маси [2]. Непрямий ефект пов'язаний з метаболічними змінами в організмі під впливом біологічно активних речовин, що продукуються у відповідь на дію різноманітних факторів, здатних впливати на мозкові функції [10].

Між «ендокринним мозком» та залозами-мішенями існують надзвичайно важливі зворотні зв'язки, які можуть бути позитивними або від'ємними. На регуляторні механізми позитивного або від'ємного зворотного зв'язку та на їх реактивність можуть впливати фактори гормональної та негормональної природи, зовнішнього середовища та нервова система [3]. Сигнали про зовнішні стресори надходять у стрес-систему від кори мозку через асоціативну кору, мигдалик, гіпокамп, а також від лімбічної системи; від органів чуття, кровоносних судин, м'язів, внутрішніх органів. Відбувається це через краніальні та

периферичні нерви, чутливі аферентні волокна та через кров. Гіпоталамус має складну систему висхідних та низхідних зв'язків з корою великого мозку, базальними гангліями та лімбічною системою, як то: шляхи до гіпоталамічних ядер, до проміжної долі гіпофізу та автономні провідні шляхи до залоз, які не контролюються гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою віссю (нирки, прищитоподібні залози) [7].

В «ендокринному мозку» велике значення має взаємодія між власними анатомічними структурами. Гіпофіз перебуває під контролем гіпоталамуса, який виробляє свої хімічні посередники (гормони) [2]. Зв'язок гіпоталамуса з передньою часткою гіпофізу має хімічну, а не фізичну природу. Гіпоталамічні нейросекреторні клітини утворюють релізінг-фактори, які потрапляють у передню частку гіпофіза через портальну систему, яка являє собою 6 – 10 прямих вен, які збирають кров з капілярів, розташованих в ділянці серединного підвищення (*eminencia medialis*) навколо ніжки гіпофіза. Ендотелій цих капілярів є фенестрованим і легко проникний для гіпоталамічних релізінг-гормонів. Транспорт речовин з капілярів в *eminencia medialis* відбувається також безперешкодно, оскільки серединне підвищення розташоване поза ГЕБ. Гіпоталамічні релізінг-фактори, потрапляючи у портальну систему, стимулюють або інгібують продукцію гіпофізарних гормонів [3].

У складі портальних судин існують також вени із зворотнім напрямком току крові – від гіпофіза до гіпоталамуса. Таким чином, між двома центральними органами нейроендокринної системи існує «короткий зворотній зв'язок», що підкреслює їх функціональну єдність. «Довгий зворотній зв'язок» у гіпоталамо-гіпофізарному комплексі здійснюється гормонами периферичних ендокринних залоз, рецептори до яких є не тільки у клітинах гіпофіза, але й на нейронах гіпоталамуса [10].

«Ендокринний мозок» є центральною ланкою стрес-реалізуючої системи і має у своєму складі три групи нейронів: 1) нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, які продукують кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ), що активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему; 2) нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, які виробляють гормон аргінін-вазопресин та КРГ-нейрони у ядрах довгастого мозку; 3) групи нейронів, які синтезують катехоламіни, головним чином, норадреналін, які розташовані у стовбурі мозку та гіпоталамусі [12].

Периферична ланка стрес-реалізуючої системи представлена двома відділами: 1) вегетативною нервовою системою, переважно симпатичним її відділом (симпатоадреналова система); 2) компонентами ендокринної системи, серед яких найбільше значення в реалізації стрес-реакції має гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь [4, 7]. Ці шляхи здійснюють передачу сигналів від центральної ланки на периферію, забезпечуючи таким чином загальну адаптивну відповідь організму.

Регуляція активності та реактивності стрес-системи здійснюється за допомогою двох основних механізмів: механізму саморегуляції та механізму зовнішньої регуляції. Механізм саморегуляції реалізується за допомогою взаємних впливів компонентів самої системи шляхом позитивних та від'ємних зворотних зв'язків. Механізм зовнішньої регуляції здійснюється стрес-лімітуючими системами [9, 8, 4, 12].

Основні центральні стрес-лімітуючі системи представлені ГАМК-ергічною та опіоїд-ергічною системами, які поєднують у собі специфічні нейрони гіпоталамуса і гіпофіза [8]. Норадреналін, КРГ та вазопресин, що виділяються при активації стрес-реалізуючої системи, стимулюють вивільнення ГАМК та опіоїдних пептидів, які за рахунок пригнічення вивільнення КРГ з терміналей нейросекреторних клітин обмежують активність стрес-системи в цілому [7]. Гальмівна дія ГАМК та опіоїдних пептидів на симпатoadреналову ланку стрес-реалізуючої системи здійснюється не лише в ЦНС, але й на периферії: як відомо, їхні рецептори локалізовані на аксонах симпатичних нейронів, що іннервують органи і тканини, що забезпечує обмеження вивільнення катехоламінів та їхніх впливів [17]. Доведено також спільну локалізацію стресорних гормонів та опіоїдних пептидів – катехоламінів та динорфіну – у хромафінних пухирцях кіркового шару надниркових залоз; вазопресину та динорфіну – в нейронах гіпоталамуса, глюкокортикоїдів та енкефалінів – у кірковому шарі наднирників [12].

Останнім часом в обмеженні стрес-реакції та запобіганні розвитку дистресу особливо важлива роль відводиться системі ендогенних опіоїдних пептидів (СЕОП) [50]. Опіоїдні пептиди – група біологічно активних пептидів із вираженою спорідненістю до рецепторів опіоїдного типу (мю-, дельта-, каппа-, сигма-, іпсилон-) [73]. СЕОП включає більш ніж 40 нейрогормонів, головними функціями яких є захист від стресових ушкоджень, знеболення, регуляція артеріального тиску та температури тіла, забезпечення координації та взаємозв'язку у роботі імунної, нервової та ендокринної ланок. Групу ендогенних опіоїдних пептидів складають декілька підгруп: ендорфіни, енкефаліни, динорфіни, казоморфіни, дельторфіни та дерморфіни. Опіоїдні пептиди діють на клітини-мішені за ендокринним, нейрокринним, паракринним та медіаторним механізмами [10]. Опіати чинять свою біологічну дію шляхом взаємодії з рецепторами, які зв'язані з плазматичною мембраною клітини. У функціональному відношенні вони є регуляторами діяльності органів та тканин, їм належить велика роль у підтримці гомеостазу. Одна з найважливіших функцій цих пептидів – обмеження стрес-реалізуючих впливів гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, забезпечується вона головним чином гальмівним впливом опіоїдів на КРГ-нейрони, що призводить до пригнічення вивільнення з них кортикотропіну (дія на центральному рівні). Ендорфіни та енкефаліни діють також на власні рецептори, які розташовані на аксонах

симпатичних нейронів органів та тканин, що забезпечує обмеження вивільнення катехоламінів під час стрес-реакції (дія на периферичному рівні) [7].

Родину ендорфінів складають α -, β - та γ -ендорфіни. Найбільш активним та поліфункціональним опіоїдним пептидом, який бере активну участь в обмеженні стрес-реакції, є β -ендорфін. Йому належить провідна роль в процесах адаптації, низькі його рівні при стресі, на думку багатьох авторів, є маркером дистресу [53]. Роль інших представників СЕОП, зокрема енкефалінів, при стресі значно менша, а деякими авторами навіть заперечується. Крім того, β -ендорфін є ключовим фактором, який здійснює контроль за стрес-індукованими змінами імунітету, стимулює фагоцитарну активність, регулює проліферацію та диференціацію імунних клітин, їх кооперацію в процесі імунної відповіді, діючи на опіатні рецептори імунокомпетентних клітин [16]. Цей опіоїдний пептид здійснює модулюючий вплив на цитокінпродукуючу функцію макрофагів та лімфоцитів.

Про стан СЕОП при мозковому інсульті існує вкрай мало робіт, остаточно не з'ясовано роль β -ендорфіну при інфаркті мозку. Але в експерименті на піщанках з перев'язуванням сонних артерій та штучно викликанною церебральною ішемією було показано зниження імунореактивних бета-ендорфіну та динарфіну в нейронах гіпокампу на 30 – 40% вже через годину від початку ішемії, низькі рівні цього пептиду утримувались у експериментальних піщанок близько тижня [51]. В іншому експерименті після перев'язування сонних артерій у щурів з послідуною церебральною ішемією був відмічений позитивний ефект агоністу опіоїдних рецепторів щодо виживання нейронів та відновлення втрачених функцій [52].

Активність стрес-системи опосередковується оксидом азоту (NO), який останнім часом ввиділяють у самостійну стрес-лімітуючу NO-систему [8, 12, 17]. Стало відомим, що центральна та периферична ланки стрес-системи мають NO-ергічну інервацію. NO-ергічні нейрони інервують надниркові залози, їх аксони контактують з хромафінними клітинами, що продукують катехоламіни. Виділення NO відбувається одночасно з вивільненням норадреналіну. У невеликих кількостях NO здатен пригнічувати вивільнення катехоламінів з наднирників і з симпатичних нервових закінчень, обмежувати вільнорадикальні процеси [7]. З іншого боку, підвищений синтез NO може спричиняти активацію симптоадrenalової ланки стрес-реалізуючої системи та процесів вільнорадикального окислення, підсилювати процеси руйнування помираючих клітин [1].

На рівні органів і тканин існують системи, які обмежують дію стрес-системи локально – так звані локальні стрес-лімітуючі системи. До них відносять системи простагландинів, аденозину, ендогенних опіоїдних пептидів, білків теплового шоку та інші, що містяться власне у органах та периферичних нейроендокринних структурах [17].

З сучасних позицій активацію стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи пов'язують із дією цитокінів, тобто їх вважають тригерами стрес-реакції [11, 12]. Головним тригером нейроендокринної стрес-відповіді є інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 β) [7, 11, 21, 77]. Він діє безпосередньо на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, стимулюючи синтез та вивільнення гіпоталамічних релізінг-факторів, головним чином – кортиколіберину, і тим самим спричиняє активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі [2]. Крім того, ІЛ-1 β ініціює продукцію катехоламінів в ЦНС та на периферії, активізуються норадренергічні нейрони, і таким чином відбувається стимуляція симпатoadреналової системи. Активація двох головних відвідних шляхів стрес-реалізуючої системи відбувається одночасно та має позитивний зворотній зв'язок [12].

Кортиколіберин синтезується у дорсомедіальній частині паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, звідти він потрапляє у портальну систему кровообігу та діє на мембранні рецептори (рецептори 1-го типу) на АКТГ-продукуючих клітинах гіпофіза. Активація цих рецепторів після зв'язування з кортиколіберином призводить до підвищення у клітині циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Через специфічний елемент у промоторі гена проопіомеланокортину кортиколіберин активує його транскрипцію [2]. Проопіомеланокортин – спільний попередник АКТГ, β -ендорфіну, меланоцит-стимулюючого гормону, у великій кількості виробляється за умов стресу та є проміжною ланкою у синтезі вищезазначених гормонів. Кортиколіберин діє на групи норадренергічних нейронів та підсилює симпатoadреналову активність; в той же час симпатична активація стимулює виділення кортиколіберину та вазопресину з нейронів паравентрикулярних ядер гіпоталамуса [3].

На фоні підвищення рівнів АКТГ та вазопресину під час стресу відбувається зростання продукції ендогенних опіоїдних пептидів, зокрема β -ендорфіну, в гіпоталамусі, які обмежують активність центральних компонентів стрес-реалізуючої системи [7].

Головна мішень дії АКТГ – кіркова речовина наднирників, де цей гормон стимулює синтез кортикостероїдних гормонів (глюкокортикоїдів).

Отже, головними ефекторними гормонами під час стрес-реакції є глюкокортикоїди та катехоламіни, між вивільненням яких існують позитивні зворотні зв'язки. Відомо, що при дизрегуляторній патології патофізіологічні каскади стрес-реакції призводять до ушкодження клітин [27]. На сьогоднішній день ушкоджуючий вплив кортикостероїдів на клітини пов'язують з пригніченням експресії протиапоптозного фактору bcl-2 та інтенсифікацією процесів апоптозу [13, 18].

Катехоламіни, які у великій кількості вивільнюються при активації симпатoadреналової системи, чинять збуджуючий вплив на клітини, поперед усе на клітини ЦНС та міокарду, відбувається стимуляція тканинного дихання в мітохондріях [9].

Інтенсифікуються метаболічні шляхи, що забезпечують надходження янтарної кислоти у цикл трикарбонових кислот. Це підвищує потужність енергозабезпечення клітин, але разом з тим викликає стан «гіпервідновленості». При цьому створюються умови для генерації надлишкової кількості супероксидних радикалів [17]. Під впливом катехоламінів також відбувається активація ліпаз, що призводить до збільшення пулу вільних жирних кислот. Ці дві обставини, на фоні підвищеного надходження іонів Ca^{2+} у клітину, створюють умови для активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) Ca^{2+} -залежними ферментами. ПОЛ – універсальний механізм ушкодження клітинних мембран при стресі [9]. В свою чергу продукти ПОЛ спричиняють додаткову стимуляцію стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи, що замикає хибне коло [12].

Дизбаланс нейромедіаторів із перевагою збуджуючих (глутамат, аспартат) та дефіцитом гальмівних (насамперед ГАМК) супроводжується змінами нейрональної активності та надлишковою стимуляцією NMDA-рецепторів. Враховуючи дефіцит стрес-лімітуючих ГАМК-ергічних впливів під час стресу, виникає переважання процесів збудження над гальмуванням, це сприяє глутаматній ексайтотоксичності, а отже, і ушкодженню нейронів [17].

Ушкодження речовини головного мозку викликає низку послідовних гематологічних, неврологічних та вегетативних реакцій, які називаються відповіддю гострої фази (ВГФ) і являють собою основу адаптивних змін. Компонентом ВГФ є стрес-реалізуюча реакція імунонейроендокринної системи, викликана синтезом імунних медіаторів, «стрес-білків» та генною експресією [1, 11, 69, 71]. Вирішувальним чинником для розвитку ВГФ та нейроендокринної активації на сучасному етапі вважають секрецію та дію цитокінів [11, 31, 36]. З сучасних позицій головними індукторами патологічних молекулярних і клітинних каскадів вважають прозапальні цитокіни – інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 β) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) [7, 11, 34, 36]. ІЛ-1 β синтезується у вигляді великої біологічно неактивної молекули, яка за допомогою ІЛ-1-конвертуючого ферменту розщиплюється на зрілу амінокислотну послідовність. Дослідження останніх років показали, що члени родини ІЛ-1-конвертаз (каспаз) є гомологами «генів-вбивць» [75] та відіграють важливу роль у механізмах апоптозу [41], що вказує на зв'язок ІЛ-1 з ключовими процесами біології клітини та механізмами апоптозу. За нормальних умов мікроглія продукує ІЛ-1 β у незначній кількості, він бере участь у механізмах синаптичної пластичності, навчання та пам'яті [74].

Експериментальні дослідження показали, що при дії тих чи інших стресорів відбувається тривале підвищення експресії гену ІЛ-1 β , яке може бути нівельовано застосуванням агоністів NMDA-рецепторів [77], що говорить про тісний взаємозв'язок процесів збудження глутаматних рецепторів та активації імунонейроендокринної системи.

Підвищену продукцію ІЛ-1 β в умовах церебральної ішемії продемонстровано в експерименті на тваринах. Показано, що застосування антагоністу рецепторів ІЛ-1 β призводить до пригнічення ішемічного та екзайтотоксичного ушкодження нейронів, що свідчить про участь ІЛ-1 β в патогенезі ішемічного інсульту [77]. Під час ішемії ІЛ-1 β стимулює вихід нейтрофілів та активує ендотелій судин, що призводить до підвищення адгезії циркулюючих ефektorних клітин до судинної стінки у вогнищі ішемії та викликає збільшення розміру мозкового інфаркту [49]. Підвищена продукція ІЛ-1 β мікроглією є головним сигналом для активації факторів ядерної транскрипції, пов'язаних з індукцією послідовних патофізіологічних каскадів [26]. Це призводить до активації транскрипції та експресії генів, що обумовлюють запальні реакції, імунну відповідь, відповідь гострої фази, проліферацію клітин та апоптоз [36].

ФНП- α продукується у вигляді прогормону з молекулярною масою 26 кДа, який після відщеплення залишкового сигнального пептиду, перетворюється на активний протеїн. Експресія мРНК ФНП- α під час ішемії відмічається на протязі першої години від початку гострої церебральної ішемії, набуває максимуму через 6 – 12 годин після ішемії та регресує протягом 1 – 2 діб [34]. Відомо, що інтенсивність експресії ФНП- α залежить від сигналів, які надходять безпосередньо від ушкоджених нейронів. Було показано, що при церебральній ішемії саме ушкоджені нейрони першими (на протязі 1 – 4 годин від початку ішемічної події) обумовлюють ранню хвилю експресії мРНК ФНП- α [40]. Тільки у наступні 2 – 5 днів експресія мРНК ФНП- α виявляється в астроцитах та мікроглії, що оточують ушкоджену тканину [74]. Було показано, що експресію мРНК ФНП- α у клітинах головного мозку викликає фактор ядерної транскрипції NF- κ B, який активується у відповідь на індукований ішемією оксидантний стрес [44]. З іншого боку, підвищення експресії ФНП- α може бути обумовлено глутаматною екзайтотоксичністю та дією інших цитокінів, що активують протеїназу С, наприклад, ІЛ-1 β [38].

ФНП- α реалізує свої ефекти шляхом дії на два типи рецепторів – p55 і p75, які експресуються нейронами та глією [40]. Внаслідок активації цих рецепторів запускається кіназний каскад, який призводить до активації NF- κ B та його транслокації у ядро клітини [34]. Відбувається експресія генів, які обумовлюють апоптоз. Проапоптозний ефект виявляється переважно при активації рецептора p55.

Дослідження останніх років показали важливу роль ФНП- α в реалізації глутаматної екзайтотоксичності. У клітинних септо-гіпокампальних культурах продемонстровано збільшення концентрації позаклітинного глутамату зі збільшенням концентрації ФНП- α . Такий же зв'язок прослідковано і *in vivo*, в експерименті на мишах. Зростання концентрацій позаклітинного глутамату пов'язують із зменшенням його зворотного захоплення гліальними клітинами, що спричиняється ФНП- α . З іншого боку вважають, що цей цитокін викликає

підвищення експресії AMPA-рецепторів глутамату [70]. Таким чином, ФНП- α підсилює глутаматну ексайтотоксичність.

Хоча ФНП- α традиційно і вважається цитотоксичним агентом, накопичені на протязі останніх років експериментальні дані вказують на те, що цей цитокін має також нейропротективні властивості: захищає нейрони від глутаматної ексайтотоксичності та оксидантного стресу [40]. Зв'язування ФНП- α з рецептором p55 призводить до активації кислої сфінгомієлінази, це сприяє виживанню клітин у патологічних умовах. Крім того, ФНП- α стимулює продукцію трансформуючого ростового фактору-бета, який забезпечує трофічну підтримку ішемізованих нейронів та сприяє зменшенню запальної відповіді [59].

Таким чином, ФНП- α відіграє неоднозначну роль при церебральній ішемії, його різноманітні ефекти потребують подальшого уточнення. З одного боку він викликає запальну реакцію та поширює зону ішемії, з іншого боку – сприяє ремоделюванню тканини, регулює гліоз та формування рубця [37].

Разом з ІЛ-1 β та ФНП- α у регуляції гострофазової відповіді при експериментальній церебральній ішемії не менш важливе значення має ІЛ-6, його ініціація відбувається після зв'язування ІЛ-1 з своїм рецептором І типу. Було виявлено істотне підвищення мРНК ІЛ-6 в ішемізованій корі головного мозку щурів через 3 години після постійної оклюзії середньої мозкової артерії, яке зростало майже у 10 разів через 12 годин та залишалося високим ще на протязі доби. Це свідчить про активну участь цього цитокіну у запальній відповіді на локальне ішемічне ураження мозку [26].

На експериментальних моделях гострої церебральної ішемії було продемонстровано, що ІЛ-1, ФНП- α та ІЛ-6 є ключовими медіаторами стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи. Ці цитокіни експресуються в мозку переважно у ділянках, що відповідають за вегетативну та ендокринну регуляцію (гіпоталамус, гіпокамп, мигдалик, *stria terminalis*) та здатні модулювати активність гормонпродукуючих клітин [14]. Таким чином, активуючи системи внутрішньоклітинних месенджерів, ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6 викликають комплексну стрес-реалізуючу реакцію імунонейроендокринної системи.

Дані окремих клінічних досліджень повідомляють про активацію стрес-системи при мозковому інсульті, зокрема, про підвищення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , кортизолу та низький Т₃-синдром при гострій церебральній ішемії [21, 24, 67]. Результати інших клінічних досліджень свідчать про низькі рівні кортизолу у хворих з церебральними інфарктами великих розмірів, які знаходяться у критичному стані [71].

На кафедрі лікувальної фізкультури, спортивної медицини та реабілітації Харківської медичної академії післядипломної освіти було проведено власне дослідження стану стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи у хворих на ішемічний інсульт. У дослідженні брали участь 128 хворих на ішемічний інсульт у каротидному басейні в віці 40 – 70 років та

20 практично здорових контрольних осіб, які за статтю та віком відповідали інсультним пацієнтам. Тяжкість стану та ступінь неврологічного дефіциту у хворих на інсульт було оцінено за допомогою шкали NIHSS. В 1-шу та 10-ту добу інсульту в плазмі крові пацієнтів визначались концентрації тригерних цитокінів – ІЛ-1 β та ФНП- α , стресорних гормонів – АКТГ та кортизолу, нейропептиду із стрес-лімітуючою дією – β -ендорфіну. Було виявлено достовірне підвищення концентрацій всіх медіаторів стрес-реакції в 1-шу добу інсульту в порівнянні з контролем: ІЛ-1 β в 6 разів, ФНП- α в 4 рази, АКТГ в 3 рази, кортизолу в 11 разів та β -ендорфіну в 5 разів. Максимальні значення кожного з цих показників були зареєстровані у хворих на інсульт вкрай важкого ступеня. На 10-ту добу захворювання спостерігалась нормалізація лише рівнів АКТГ, концентрації ІЛ-1 β , ФНП- α , кортизолу та β -ендорфіну знижувались, але залишались вищими за контроль. Рівні кожного з визначених медіаторів імунонейроендокринної системи прямим чином корелювали з тяжкістю стану хворих та ступенем неврологічного дефіциту, що дозволило нам думати про їх вплив на перебіг захворювання.

Виявлене підвищення рівнів ІЛ-1 β , ФНП- α АКТГ та кортизолу свідчить про напруженість стрес-реалізуючих механізмів у відповідь на ішемічне ушкодження головного мозку. Активация гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи у хворих на інсульт та інтенсивність нейроендокринної відповіді залежить від вихідних рівнів тригерних цитокінів, насамперед ІЛ-1 β . Показано активацію стрес-лімітуючої системи β -ендорфіну при ішемічному інсульті, дія якого направлена на здолання дистресу під час судинної мозкової катастрофи. Можна думати про вплив ІЛ-1 β , ФНП- α , АКТГ, кортизолу та β -ендорфіну на перебіг гострого ішемічного інсульту. Це підтверджує ушкоджуючий вплив надмірної стрес-реакції, яка під час гострої церебральної ішемії являє собою важкий дистрес з цитотоксичною та проапоптозною дією цитокінів та стресорних гормонів, що знаходить своє відображення на сумарному клінічному балі та ступені неврологічного дефіциту. Зв'язок медіаторів стрес-системи із ступенем регресу неврологічних розладів дозволяють розглядати ці показники як діагностичні критерії для визначення тяжкості перебігу інсульту та використовувати їх для розробки нових терапевтичних стратегій.

Стрес-реакція має загальний патерн, який був описаний вище, супроводжується значною напругою стрес-реалізуючих систем (симпатоадреналової, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової) незалежно від причини стресу (мозковий інсульт, черепно-мозкова травма, поширені опіки, сепсис тощо). Так, реакція імунонейроендокринної системи вивчалась при сепсисі [35], політравмі [54, 72], в гострому періоді ЧМТ [57, 69] і супроводжувалась підвищенням рівня прозапальних цитокінів, гіперкортизолізмом, низьким Т₃-синдромом [68, 69]. Дефіцит стрес-лімітуючих механізмів (системи ГАМК та ендогенних опіоїдних пептидів) призводить до того, що еустрес переходить дистрес, і стресорна реакція, яка

первинно є адаптаційною, починає брати участь у механізмах патологічного процесу та призводить до загибелі клітин. Під час дистресу стимулюються процеси ПОЛ, створюються сприятливі умови для перебігу глутаматної ексайтотоксичності, локального запалення, відбувається експресія генів з послідуною інтенсифікацією процесів апоптозу, результатом чого є ушкодження клітин. Цим продиктована актуальність подальшого вивчення стану стрес-реалізуючої імунонейроендокринної системи при неврологічній та соматичній патології і доцільність проведення терапії, направленої на обмеження надмірної стрес-реакції. Вплив медикаментозних та немедикаментозних стрес-протективних втручань на перебіг і вираженість нейроендокринної відповіді при різних формах неврологічної та соматичної патології є одним з напрямків досліджень кафедри лікувальної фізкультури, спортивної медицини та реабілітації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Література

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса. – М.: Медицина, 2003. – 168 с.
3. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. – СПб.: Symposium, 2004. – 159 с.
4. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – №2. – С. 24.
5. Полетаев, А.Б., Морозов, С.Г., Ковалев, И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина, 2002. – 168 с.
6. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, №1. – С. 4 – 9.
7. 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.
8. 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.
9. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – К.: Фитосоциоцентр, 2006. – 424 с.
10. Основы нейроэндокринологии /Под ред. В.Г.Шаляпиной, П.Д.Шабанова. – СПб.: Элби-СПб, 2005. – 472 с.
11. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgu A.G., Good R.A. Cytokines: Stress and Immunity, Second Edition. CRC. 2006, 405 p.

12. Kvetnansky R., Aguilera G., Goldstein D., Jezova D., Krizanova O., Sabban E., Pacak K. Stress, Neurotransmitters, and Hormones. Neuroendocrine and Genetic Mechanisms // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. - №109. – P. 450 – 456.
13. Sapolsky R.M. Glucocorticoids, Stress and their Adverse Neurological Effects: Relevance to Aging // Experimental Gerontology. – 1999. - №34. – P. 721 – 732.
14. Sternberg E.M. Interactions between the immune and neuroendocrine systems. In: Mayer E.A., Saper C.B. Progress in Brain Research // Elsevier Science. – 2000. - Vol. 122. – P. 328 – 348.
15. 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.
16. Arz E., Dardenn M., Sawin W. Immunoneuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus-pituitary axis // Neuroimmunomodulation. – 1999. – Vol. 6 (1 – 2). – P. 126 – 136.
17. Fink G. Encyclopedia of Stress (Four-Volume Set, Volume 1 – 4). – New York. – Academic Press, 2007.
18. 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.
19. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения – Киев: Изд-во ООО «Космополис», 2003. – 120 с.
20. Жиронкина Н.П., Олейникова Е.А. Нейроиммунные эффекты интерлейкинов // Междунар. Мед. Журн. (Х.). – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 144 – 146.
21. Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцев И.В. и др. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 4. – С. 22 – 27.
22. Ткаченко Е.В. К вопросу адаптационно-компенсаторных возможностей организма при цереброваскулярной патологии // Лікарська справа. – 2001. - №3. – С. 85 – 86.
23. Caplan L.R. Stroke // Demos Medical Publishing, New York. – 2005. – 233 p.
24. Johansson A., Ahren B., Nasman B. et al. Cortisol axis abnormalities early after stroke-relationships to cytokines and leptin // J. Intern. Med. – 2000. – Feb. Vol. 247, №2. – P. 179 – 187.
25. Kazuo K., Yoshiki Y., Tsutomu S., Shigeru T., Shiro S. et al. Cerebral Ischemia and Apoptosis // Japanese Journal of Stroke. – 2004. – Vol. 26, №4. – P. 508 – 512.

26. Nighoghossian M., Wiart M., Cakmak S., Berthezene Y. et al. Inflammatory Response After Ischemic Stroke: A USPIO-Enhanced MRI Study in Patients // *Stroke*. – 2007. - №38 (2). – P. 303 – 307.
27. Padosch S., Bottiger B. Neuronal apoptosis following cerebral Pajovic S.B., Radojicic M.B., Kanazir D.T. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases // *Physiol. Res.* – 2008. – Vol. 57, №3. – P. 2 – 15.
28. Turrin N.P., Rivest S. Unraveling the Molecular Details Involved in the Intimate Link between the Immune and Neuroendocrine Systems // *Experimental Biology and Medicine*. – 2004. - №229 (10). – P. 996 – 1006.
29. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства. Диагностика, лечение и профилактика. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 704 с.
30. Jacobi J. Corticosteroid replacement in critically ill patients // *Critical care clinics*. – 2006. - №22 (2). – P. 245 – 253.
31. Kakizaki Y. Watanobe H., Kohsaka A., Suda T. Temporal profiles of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the plasma and hypothalamic paraventricular nucleus after intravenous or intraperitoneal administration of lipopolysaccharide in the rat: estimation by push-pull perfusion // *Endocr. J.* – 1999. – Vol. 46, №4. – P. 487 – 496.
32. Никонов В.В. Стресс. – Харьков.: Издательство «Консум», 2002. – 240 с.
33. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз. – 1960. – 254 с.
34. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: A double-edged sword // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. - №3. – P. 745 – 756.
35. Arafah B.M.. Hypothalamic Pituitary Adrenal Function during Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. - № 91(10). – P. 3725 – 3745.
36. Josephs M.D., Solorzano C.C., Taylor M. et al. Modulation of the acute phase response by altered expression of the IL-1 type 1 receptor or IL-1ra // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – Vol. 278, №4. – P. 824 – 830.
37. Walz W., Cerebral Ischemia. Molecular and cellular pathophysiology // Humana Press. – Totowa, New Jersey. – 1999. – 290 p.
38. Vila N., Castillo J., Davalos A. et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke // *Stroke*. – 2000. - № 31. – P. 2325.
39. Schwaninger M., Inta I., Herrmann O. NF-kB signaling in cerebral ischaemia // *Biochemical Society Transactions*. – 2006. – Vol. 34, №6. – P. 1291 – 1294.

40. Perry W.S., Dewhurst S., Bellizzi M.J., Gelbard A.H. Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain: Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? // Journal of NeuroVirology. – 2002. - №8. – P. 611 – 624.
41. Kushinsky W., Gillardon F. Apoptosis and Cerebral Ischemia // Cardiovasc. Dis. – 2000. – Vol. 10, №3. – P. 165 – 169.
42. Lee S.J., Drabik K., Van Wagoner N.J. et al. ICAM-1-induced expression of proinflammatory cytokines in astrocytes: involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. // J. Immunol. – 2000. - №165. – P. 4658 – 4666.
43. Мацко М. А. Изменение адаптационно-компенсаторных процессов в динамике острого периода ишемического инсульта (клинико-биохимические сопоставления) //Терапевтический архив. - 2003. - Т. 75, N 8. - С. 78-80.
44. Denk A., Wirth T., Baumann B. NF-kappaB transcription factors: critical regulators of hematopoiesis and neuronal survival // Cytokine Growth Factor Rev. – 2000. – Vol. 11, №4. – P. 303 – 320.
45. Chen T.Y., Goyagi T., Toung T. J. K. et al. Prolonged opportunity for ischemic neuroprotection with selective kappa-opioid receptor agonist in rats // Stroke. – 2004. - № 35. – P. 1180 – 1185.
46. Kanakaraj P., Schafer P.H., Cavender D.E. et al. Interleukin (IL)-1 receptor associated kinase (IRAK) requirement for optimal induction of multiple IL-1signaling pathways and IL-6 production // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 187. – P. 2073 – 2079.
47. Скворцова В. И., Боцина А.Ю., Кольцова К.В., Платонова И.А., Почигаева К.И., Соколов К.И., Творогова Т.В. Артериальная гипертензия и головной мозг // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2006. – Т. 106, №10. – С. 68 – 78.
48. Малахов В.О. Початкові стадії хронічних церебральних ішемії (патогенез, клініка, лікування, профілактика), Харків. – 2004. – 228 с.
49. Del Zoppo G., Ginis I., Hallenbeck J.M., Iadecola C., Wang X., Feuerstein G.Z. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia // Brain Pathol. – 2000. - №10. – P. 95 – 112.
50. Faden A.I. Neurotoxic versus neuroprotective actions of endogenous opioid peptides: implications for treatment of CNS injury // NIDA Res. Monogr. – 1996. - №163. – P. 318 – 330.
51. Fried R.L., Nowak T.S. Opioid peptide levels in gerbil brain after transient ischemia: lasting depletion of hippocampal dynorphin // Stroke. – 1987. - №18. – P. 765 – 770.

52. Iwata M., Inoue S., Kawaguchi M., Nakamura M., Konishi N., Furuya H. Effects of delta-opioid receptor stimulation and inhibition on hippocampal survival in a rat model of forebrain ischaemia // *British Journal of Anaesthesia*. 2007. - №99 (4). – P. 538 – 546.
53. Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б., Терашвили М., Малкова Н. В. Эндорфиновое звено эндогенной опиоидной системы: локализация, рецепция, функция // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2004. - №1. – С. 15 – 22.
54. Кудлай Д.А., Антонов А.Р., Начаров Ю.В., Самсонова Е.Н. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с множественной травмой // *Врач*. – 2006. - №2. – С. 39 – 45.
55. Инсульт: справочник практического врача (под. ред. Т.С. Мищенко). – К.: Издатель Д.В. Гуляев, 2006. – 220 с.
56. Евсеев В.А., Миковская О.И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дисрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 2002. – Т. 102, №5. – С. 60 – 64.
57. Дзяк Л.А., Зозуля О.А. Современные представления о патофизиологии тяжелой черепно-мозговой травмы и роли прогнозирования ее исходов на этапах лечения // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти (Журнал ДонДМУ)*. – 2005. – Т.1, №1. – С. 70 – 80.
58. Kogo J., Takeba Y., Kitaoka Y., Matsumoto N., Ueno S., Kobayashi S. Involvement of TNF- α in glutamate-induced apoptosis in a differentiated neuronal cell line // *Brain Research*. – 2006. – Vol. 1122, №29. – P. 201 – 208.
59. Jander S., Schroeter M., Saleh A. Imaging Inflammation in Acute Brain Ischemia // *Stroke*. – 2007. - №38. – P. 642 – 645.
60. Kim N.G., Lee H., Son E., Kwon O.Y., Park J.H., Cho G.J., Choi W.S., Suk K. Hypoxic induction of caspase-11/caspase-1/interleukin-1 β in brain microglia // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 2003. - №114. – P. 107 – 114.
61. 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.
62. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А. и др. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии // *Пробл. эндокринологии*. – 2000. – Т. 46. - № 5. – С. 33 – 35.
63. Виленский Б.С. Ишемический инсульт. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. – 80 с.
64. Бровченко М.С., Бичкова С.А. Нейроімунні взаємозв'язки при ішемічних ураженнях

- головного мозга //Український неврологічний журнал. – 2007. – №1. – С. 26 – 29.
65. Ганнушкина И.В., Коплик Е.В., Конорова И.Л., Антелава А.Л., Пирогова Г.В. Индивидуальная чувствительность к ишемии мозга и негативное влияние эмоционального стресса на ее течение // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2004. – Вып. 137. – №2. – С. 124 – 127.
66. Ефремов В.В. Нарушение цитокинового статуса при ишемии головного мозга и его коррекция флогензимом // Вестник ВолГМУ. – 2006. – № 2. – С 58 – 61.
67. Zhenfeng F., Gregory D. Ford, Croslan D.R. et al. Neuroprotection by neuregulin-1 following focal stroke is associated with the attenuation of ischemia-induced pro-inflammatory and stress gene expression // Neurobiology of Disease. – 2005. – Vol. 19, №3. – P. 461 – 470.
68. Van den Berghe G. Novel insights into the neuro-endocrinology of critical illness // Eur. J. Endocrinol. – 2000. – №143. – P. 1 – 12.
69. Nulen E.S. Endocrine changes in critical illness // Journal of Intensive Care Medicine. – 2004. – Vol. 19, №2. – P. 67 – 82.
70. Pickering M., Cumiskey D., O'Connor J. Actions of TNF- α on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system // Experimental Physiology. – 2005. – №90 (5). – P. 663 – 670.
71. Schwarz S., Schwab S., Klinga K., Maser-Gluth C., Bettendorf M. Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischaemic stroke // J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2003. – №74. – P. 725 – 727.
72. Ilias I., Stamoulis K., Armaganidis A., Luberopoulos P. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit // Hormones. – 2007. – №6 (3). – P. 218 – 226.
73. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance, and neuroplasticity // Brain Res. Rev. – 1999. – №30. – P. 289 – 304.
74. Price C.J.S., Wang D., Menon D.K. et al. Intrinsic Activated Microglia Map to the Perinfarct Zone in the Subacute Phase of Ischemic Stroke // Stroke. – 2006. – №37. – P. 1749 – 1753.
75. Thomas J.A., Allen J.L., Tsen M. et al. Impaired Cytokine Signaling in Mice Lacking the IL-1 Receptor-Associated Kinase // J. Immunol. – 1999. – Vol. 163. – P. 978 – 984.
76. Tomomi G., Masataka M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2006. – №26. – P. 1439.
77. Touzani O., Boutin H., LeFeuvre R., Parker L., Miller A., Luheshi G., Rothwell N. Interleukin-1 Influences Ischemic Brain Damage in the Mouse Independently of the Interleukin-1 Type I Receptor // J. Neurosci. – 2002. – №22 (1). – P. 38 – 43.

