

**СТРЕС–ВІДПОВІДЬ ІМУНОНЕЙРОЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ  
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ.  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**В.О. Малахов, В.О. Монастирський, О.І. Коленко\***

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

*\*Сумський державний університет*

*В огляді літератури представлено сучасні уявлення про імунонейроендокринну систему як єдину інтегруючу метасистему організму, узгоджену взаємодію її складових ланок у підтримці гомеостазу. Показано провідну роль вищезазначеної системи у реакції на стрес та формуванні патологічної стрес–відповіді при ішемічному ушкодженні головного мозку. Розглянуто участь стрес–реалізуючої імунонейроендокринної системи у патофізіологічних каскадах при церебральній ішемії.*

Цереброваскулярна патологія є значною медико–соціальною проблемою у зв'язку з її поширеністю, яка має тенденцію до зростання [19, 23, 48, 55, 63]. Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) – одна з головних причин захворюваності та смертності у всьому світі. Церебральний ішемічний інсульт разом з ішемічно хворобою серця та онкологічними захворюваннями посідають провідні місця серед причин захворюваності, смертності та інвалідизації населення України [15, 19, 55].

Останнє десятиріччя відзначилося появою праць про динамічний характер структурно–функціональних змін мозкової тканини внаслідок гострої гіперперфузії та ішемії, а також про механізми їх трансформації в інфаркт мозку [1, 19, 23, 37, 47]. Але, незважаючи на це, ряд питань стосовно патофізіології ішемічного ушкодження головного мозку залишається недостатньо з'ясованим. До них слід віднести роль стрес–реалізуючої імунонейроендокринної системи (ІНЕС) [3, 21, 5, 16, 28] в патогенезі церебральної ішемії.

Незважаючи на наявність певних закономірностей, процес церебральної ішемії є індивідуальним, і особливості його перебігу визначаються фоновим станом метаболізму головного мозку, а також функціональним станом та реактивністю єдиної імунонейроендокринної системи [1].

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

Одна з найважливіших функцій ІНЕС – 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 вимогу, що ставиться до нього [4].

Подальше вивчення феноменології стресу показало, що стрес–реакція виникає при різноманітних тяжких патологічних станах (сепсис, опіки, тяжка 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, які 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 залежно 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, як правило, 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 непрямим чином на мозкові функції (поведінка, настрій, 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 негативними. На регуляторні механізми позитивного або негативного 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, таких, як: шляхи до гіпоталамічних ядер, до проміжної частки гіпофіза та автономні провідні шляхи до залоз, які не контролюються гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою 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 гіпофіза має хімічну, а не фізичну природу. Гіпоталамічні нейросекреторні клітини утворюють рилізінг-фактори, які потрапляють у передню частку гіпофіза через порталну систему, що являє собою 6 – 10 прямих вен, які збирають кров з капілярів, розміщених у ділянці середнього підвищення (*eminentia medialis*) навколо ніжки гіпофіза. Ендотелій цих капілярів є фенестрованим і легко проникний для

гіпоталамічних рилізінг–гормонів. Транспорт речовин з капілярів в *eminentia medialis* відбувається також безперешкодно, оскільки серединне підвищення розміщене поза ГЕБ. Гіпоталамічні рилізінг–фактори, потрапляючи у портальну систему, стимулюють або інгібують продукцію гіпофізарних гормонів [3].

У складі портальних судин існують також вени із зворотним напрямком течії крові – від гіпофіза до гіпоталамуса. Таким чином, між двома центральними органами нейроендокринної системи існує «короткий зворотний зв'язок», що підкреслює їх функціональну єдність. «Довгий зворотний 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–рилізінг–гормон (КРГ), що активує гіпоталамо–гіпофізарно–надниркову систему; 2) нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, які виробляють гормон аргінін–вазопресин та КРГ–нейрони у ядрах довгастого мозку; 3) групи нейронів, що синтезують катехоламіни, головним чином, норадреналін, які розміщені 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–надниркова 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 негативних зворотних зв'язків. Механізм зовнішньої регуляції здійснюється стрес–лімітуючими системами [9, 8, 4, 12].

Основні центральні стрес–лімітуючі системи представлені ГАМК–ергічною та опіодергічною 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 опіодних пептидів, які за рахунок пригнічення вивільнення КРГ з терміналей нейросекреторних клітин обмежують активність стрес–системи у цілому [7]. Гальмівна дія ГАМК та опіодних пептидів на симпатоадреналову ланку стрес–реалізуючої системи здійснюється не лише в ЦНС, але й на периферії: як відомо, їх рецептори локалізовані на аксонах симпатичних нейронів, що іннервують органи і тканини, це забезпечує обмеження вивільнення катехоламінів та їхніх впливів [17]. Доведено також спільну локалізацію стресорних гормонів та опіодних пептидів: катехоламінів та динорфіну – у хромафінних пухирцях кіркового шару надниркових залоз, вазопресину та динорфіну – в нейронах гіпоталамуса, глюкокортикоїдів та енкефалінів – у кірковому шарі надниркових залоз [12].

Останнім часом в обмеженні стрес–реакції та запобіганні розвитку дистресу особливо важлива роль відводиться системі ендогенних опіодних пептидів (СЕОП) [50]. Опіодні пептиди – група біологічно активних пептидів із вираженою спорідненістю до рецепторів опіодного типу (мю–, дельта–, каппа–, сигма–, іпсилон–) [73]. СЕОП містить більше 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 опіодних пептидів складають декілька підгруп: ендорфіни, енкефаліни, динорфіни, казоморфіни, дельторфіни та дерморфіни. Опіодні 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 розміщені на аксонах симпатичних нейронів органів та тканин, що забезпечує обмеження вивільнення катехоламінів під час стрес–реакції (дія на периферичному рівні) [7].

Родину ендорфінів складають  $\alpha$ –,  $\beta$ – та  $\gamma$ –ендорфіни. Найбільш активним та поліфункціональним опіоїдним пептидом, який бере активну участь в обмеженні стрес–реакції, є  $\beta$ –ендорфін. Йому належить провідна роль у 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,  $\beta$ –ендорфін є ключовим фактором, який здійснює контроль за стрес–індукованими змінами імунітету, стимулює фагоцитарну активність, регулює проліферацію та диференціацію імунних клітин, їх кооперацію у процесі імунної відповіді, діючи на опіатні рецептори ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) клітин імунної системи [16]. Цей опіоїдний пептид здійснює модулюючий вплив на цитокінпродукуючу функцію макрофагів та лімфоцитів. Про стан СЕОП при мозковому інсульті існує дуже мало праць, остаточно не з'ясовано роль  $\beta$ –ендорфіну при інфаркті мозку. Але в експерименті на піщанках з перев'язуванням сонних артерій та штучно викликаною церебральною ішемією було показано зниження імунореактивних бета–ендорфіну та динорфіну в нейронах гіпокампу на 30 – 40% вже через 1 годину від початку ішемії, низькі рівні цього пептиду утримувались в експериментальних піщанках близько 1 тижня [51]. В іншому експерименті після перев'язування сонних артерій у щурів з подальшою церебральною ішемією був відмічений позитивний ефект агоніста опіоїдних рецепторів (DADLE – синтетичний енкефалін) щодо виживання нейронів та відновлення втрачених функцій [52].

На думку інших дослідників [50], опіоїдні пептиди неоднорідні за своїми ефектами на головний та спинний мозок. На відміну від ендорфінів та енкефалінів, які діють більшою мірою на  $\mu$ – та  $\kappa_1$ –рецептори, чинять нейропротективну та стрес–протективну дію; динорфін, діючи переважно на  $\kappa_2$ –рецептори, робить нейротоксичний вплив на мозкову тканину, до того ж він здатен збуджувати ще і NMDA–рецептори, що було продемонстровано в експерименті.

Активність стрес–системи опосередковується оксидом азоту (NO), який останнім часом виділяють у самостійну стрес–лімітуючу NO–систему [8, 12, 17]. Стало відомим, що центральна та периферична ланки стрес–системи мають NO–ергічну іннервацію. NO–ергічні нейрони іннервують 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 надниркових залоз і з симпатичних нервових закінчень, обмежувати вільнорадикальні процеси [7]. З іншого боку, підвищений синтез NO може спричинити активацію симпатоадреналової ланки стрес–реалізуючої системи та процесів вільнорадикального окислення, підсилювати процеси руйнування умираючих 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].

Із сучасних позицій активацію стрес–реалізуючої імунонейроендокринної системи пов'язують з дією цитокінів, тобто їх вважають тригерами стрес–реакції [11, 12]. Головним тригером нейроендокринної стрес–відповіді є інтерлейкін–1–бета (ІЛ–1 $\beta$ ) [7, 11, 21, 77]. Він діє безпосередньо на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, стимулюючи синтез та вивільнення гіпоталамічних рилізінг–факторів, головним чином – кортиколіберину, і тим самим спричиняє активацію гіпоталамо–гіпофізарно–надниркової осі [2]. Крім того, ІЛ–1 $\beta$  ініціює продукцію катехоламінів у 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 зворотний 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 (ПОМК) – спільний попередник АКТГ,  $\beta$ –ендорфіну, меланоцитостимулювального 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 самий 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  $\beta$ –ендорфіну, в гіпоталамусі, які обмежують активність центральних компонентів стрес–реалізуючої системи [7].

Головна мішень дії АКТГ – кіркова речовина надниркових залоз, 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 дизрегуляційній патології патофізіологічні каскади стрес–реакції призводять до uszkodження клітин [27].

На сьогоднішній день ушкоджуючий вплив кортикостероїдів на клітини пов'язують з пригніченням експресії протиапоптозного фактора bcl–2 та інтенсифікацією процесів апоптозу [13, 18].

Катехоламіни, які у великій кількості вивільнюються при активації симпатoadреналової системи, чинять збуджуючу дію на клітини, перш за все на клітини ЦНС та міокарда, відбувається стимуляція тканинного дихання у мітохондріях [9]. Інтенсифікуються метаболічні шляхи, що забезпечують надходження янтарної кислоти у цикл трикарбонових кислот. Це підвищує потужність енергозабезпечення клітин, але разом з тим спричиняє 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 uszkodження клітинних мембран при стресі [9]. У свою чергу, продукти ПОЛ спричиняють додаткову стимуляцію стрес–реалізуючої ІНЕС, що замикає хибне коло [12].

Дисбаланс 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, спричинена синтезом імунних медіаторів, «стрес-білків» та генною експресією [1, 11, 69, 71]. Вирішальними чинниками для розвитку ВГФ та нейроендокринної активації на сучасному етапі вважають секрецію і дію цитокінів [11, 31, 36]. Із сучасних позицій головними індукторами патологічних молекулярних і клітинних каскадів вважають прозапальні цитокіни – інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 $\beta$ ) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ) [7, 11, 34, 36]. ІЛ-1 $\beta$  синтезується у вигляді великої біологічно неактивної молекули, яка за допомогою ІЛ-1-конвертуючого ферменту розщеплюється на зрілу амінокислотну послідовність з масою 17 кДа. Дослідження останніх років показали, що члени родини ІЛ-1-конвертаз (каспаз) є гомологами «генів-вбивць» *Ced-3* *C. elegans* [75] та відіграють важливу роль у механізмах апоптозу [41], що свідчить про зв'язок ІЛ-1 з ключовими процесами біології клітини та механізмами апоптозу. За нормальних умов мікроглія продукує ІЛ-1 $\beta$  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 гена ІЛ-1 $\beta$ , яке може бути нівельовано застосуванням агоніста NMDA-рецепторів – 2-аміно-5-фосфопентанолової кислоти (AP-5) [77], що свідчить про тісний взаємозв'язок процесів збудження глутаматних рецепторів та активації імунонейроендокринної системи.

Підвищену продукцію ІЛ-1 $\beta$  в умовах церебральної ішемії продемонстровано в експерименті на тваринах. Показано, що застосування антагоніста рецепторів ІЛ-1 $\beta$  призводить до пригнічення ішемічного та ексайтотоксичного ушкодження нейронів, що свідчить про участь ІЛ-1 $\beta$  в патогенезі ішемічного інсульту [77]. Під час ішемії ІЛ-1 $\beta$  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 $\beta$  мікроглією є головним сигналом для активації факторів ядерної транскрипції родини Rel/NF- $\kappa$ B, пов'язаних з індукцією подальших патофізіологічних каскадів [26]. У стані спокою у клітинах NF- $\kappa$ B перебуває у зв'язаному з білками I $\kappa$ B стані, це запобігає транслокації NF- $\kappa$ B у ядро клітини. Взаємодія ІЛ-1 $\beta$  з ІЛ-1RI призводить до формування рецепторного комплексу, до якого залучається молекула-адаптер MyD88, що утворює платформу для ІЛ-1R-асоційованої кінази (IRAK) [75]. У подальшому IRAK фосфорилується і взаємодіє з ФНО-асоційованим фактором-6, що спричиняє активацію c-jun-N-terminal кінази (p38) та NF- $\kappa$ B-індукуючої кінази (NIK), яка фосфорилує I $\kappa$ B [147]. I $\kappa$ B у процесі протеасомної деградації розпадається з вивільненням гетеродімера NF- $\kappa$ B, який транслокується у ядро клітини [44]. Подальші процеси пов'язані із взаємодією NF- $\kappa$ B з промоторами генів, які містять так званий « $\kappa$ B-зв'язувальний сайт». Це призводить до активації транскрипції та експресії генів, що обумовлюють запальні реакції, імунну відповідь, відповідь гострої фази, проліферацію клітин та апоптоз [36].

ФНП- $\alpha$  продукується у вигляді прогормону з молекулярною масою 26 кДа, який після відщеплення залишкового сигнального пептиду перетворюється на активний протеїн. Експресія мРНК ФНП- $\alpha$  під час ішемії відмічається впродовж першої години від початку ГПМК, набуває максимуму через 6 – 12 годин після ішемії та регресує протягом 1 – 2 діб [34]. Відомо, що інтенсивність експресії ФНП- $\alpha$  залежить від сигналів, які надходять безпосередньо від ушкоджених нейронів. Було показано, що при церебральній ішемії саме ушкоджені нейрони першими (протягом 1 – 4 годин від початку ішемічної події) обумовлюють ранню хвилю експресії мРНК ФНП- $\alpha$

[40]. Тільки у наступні 2 – 5 днів експресія мРНК ФНП- $\alpha$  виявляється в астроцитах та мікроглії, що оточують ушкоджену тканину [74]. Було показано, що експресію мРНК ФНП- $\alpha$  у клітинах головного мозку спричиняє фактор ядерної транскрипції NF- $\kappa$ B, який активується у відповідь на індукований ішемією оксидантний стрес [44]. З іншого боку, підвищення експресії ФНП- $\alpha$  і NF- $\kappa$ B може бути обумовлено глутаматною ексайтотоксичністю та дією інших цитокінів, що активують протеїнкіназу C, наприклад IL-1 $\beta$  [38].

ФНП- $\alpha$  реалізує свої ефекти шляхом дії на два типи рецепторів – p55 і p75, які експресуються нейронами та глією [40]. Взаємодія цитозольного домену рецептора p55 ФНП- $\alpha$  з Fas-асоційованим доменом запускає кінзний каскад, який, як і у випадку з IL-1 $\beta$ , викликає фосфорилування та протеоліз I $\kappa$ B, що призводить до активації NF- $\kappa$ 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- $\alpha$  в реалізації глутаматної ексайтотоксичності. У клітинних септогіпокампальних культурах продемонстровано збільшення концентрації позаклітинного глутамату зі збільшенням концентрації ФНП- $\alpha$ . Такий самий зв'язок простежено і *in vivo*, в експерименті на мишах. Зростання концентрацій позаклітинного глутамату пов'язують із зменшенням його зворотного захоплення гліальними клітинами, що спричиняється ФНП- $\alpha$ . З іншого боку, вважають, що цей цитокін викликає підвищення експресії AMPA-рецепторів глутамату [70]. Таким чином, ФНП- $\alpha$  підсилює глутаматну ексайтотоксичність.

Експресія мРНК ФНП- $\alpha$  за часом збігається з експресією мРНК IL-1 $\beta$  у процесі гострої церебральної ішемії та передують запальній клітинній інфільтрації у зоні ішемічного вогнища, що було продемонстровано в експерименті на щурах [59]. При цьому ФНП- $\alpha$  виявляється у макрофагах інфарктної зони, наявний у нейронах ішемізованої ділянки та навколо неї. Крім того, він спричиняє експресію проадгезивних молекул на ендотелії, що призводить до скупчення лейкоцитів, адгезії та міграції їх з капілярів у мозок, розвитку локального запалення та збільшення розмірів інфаркту [74].

Хоча ФНП- $\alpha$  традиційно і вважається цитотоксичним агентом, накопичені протягом останніх років експериментальні дані свідчать про те, що цей цитокін має також нейропротективні властивості: захищає нейрони від глутаматної ексайтотоксичності та оксидантного стресу [40]. Зв'язування ФНП- $\alpha$  з рецептором p55 призводить до активації кислотої сфінгомелінази, це сприяє виживанню клітин у патологічних умовах. Крім того, ФНП- $\alpha$  стимулює продукцію трансформуючого ростового фактора-бета (ТРФ- $\beta_1$ ), який забезпечує трофічну підтримку ішемізованих нейронів та сприяє зменшенню запальної відповіді [59].

Таким чином, ФНП- $\alpha$  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 IL-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  у регуляції гострофазової відповіді при експериментальній церебральній ішемії не менш важливе значення має IL-6, його ініціація відбувається після зв'язування IL-1 із своїм рецептором I типу. Було виявлено істотне підвищення мРНК IL-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 залишалось високим ще протягом 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 IL-1, ФНП- $\alpha$  та IL-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 гормонопродукуючих клітин [14]. Таким чином, активуючи системи внутрішньоклітинних месенджерів, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 викликають комплексну стрес-реалізуючу реакцію імунонейроендокринної системи.

Стрес-реакція має загальний патерн, який був описаний вище, супроводжується значною напругою стрес-реалізуючих систем (симптоадреналової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової) незалежно від причини стресу (мозковий інсульт, черепно-мозкова травма, поширені опіки, сепсис тощо). Так, стрес-реалізуюча реакція імунонейроендокринної системи вивчалася при сепсисі [35], політравмі [54, 72], у гострому періоді ЧМТ [57, 69] і супроводжувалася підвищенням рівня прозапальних цитокинів, гіперкортизолізмом, низьким Т<sub>3</sub>-синдромом [68, 69]. Нечисленні дані, які є в доступній літературі, повідомляють про активацію стрес-системи при мозковому інсульті, зокрема, про підвищення рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНО- $\alpha$ , кортизолу та низький Т<sub>3</sub>-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 перебувають у критичному стані [71].

Дефіцит стрес-лімітуючих механізмів (системи ГАМК та ендогенних опіїдних 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, насамперед нейронів. Під час дистресу стимулюються процеси перекисного окислення ліпідів, створюються сприятливі умови для перебігу глутаматної ексайтотоксичності, локального запалення, відбувається експресія генів з подальшою інтенсифікацією процесів апоптозу. Результатом цього є додаткове ушкодження клітин та збільшення відстрочених нейрональних втрат під час церебральної ішемії. Цим продиктована зацікавленість багатьох дослідників у вивченні стрес-відповіді при церебральній ішемії та створенні нового перспективного напрямку лікування цереброваскулярної патології – стрес-протективної терапії.

## SUMMARY

### STRESS-RESPONDENSE BY IMMUNONEUROENDOCRINE SYSTEM TO CEREBRAL ISHAEMIA. REVIEW OF LITERATURE

*V.O.Malakhov, V.O. Monastyrskiy, O.I. Kolenko*

*Modern information about an immunoneuroendocrine system in human organism are presented in this review of literature. Described it's role in maintenance of a homeostasis and it's importance in reactions on stress, shaping of pathological stress-response during a cerebral ischemic damage. Questions about the participation of stress-realizing immunoneuroendocrine system in pathophysiological cascades of cerebral ischemia are considered in this review.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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: руководство для врачей и биологов. – М.: Медицина, 2002. – 631 с.
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.: Фитосоцицентр, 2006. – 424 с.
10. Основы нейроэндокринологии /Под ред. В.Г.Шалапиной, П.Д.Шабанова. – СПб.: Элби-СПб., 2005. – 472 с.
11. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo 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: E.A. Mayer, C.B. Saper Progress in Brain Research // Elsevier Science. – 2000. – Vol. 122. – P. 328 – 348.
15. Волошин П.В., Воробйова Т.М., Гейко В.В. Концепція ролі імунейроендокринної 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., Черенко 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. (X.). – 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., Radojic 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- $\kappa$ B 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-1 signaling 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 гипертония 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 ішемій (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: иммуоагрессия, дизрегуляция, 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- $\alpha$  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-1beta 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 мозку // *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- $\alpha$  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. Plias 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 Peri-infarct 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 1 Receptor // *J. Neurosci.* – 2002. – №22 (1). – P. 38–43.

**Малахов В.О.**, доктор мед. наук, професор;  
**Монастирський В.О.**, лікар-невролог;  
**Коленко О.І.**, канд. мед. наук, доцент

*Надійшла до редакції 26 грудня 2008 р.*