

О.В. Ткачук
В.Ф. Мислицький

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

СТАН НЕЙРОІМУНОЕНДОКРИННИХ ВЗАЄМВІДНОСИН У ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

Ключові слова: тимус, пренатальний стрес, іммобілізаційний стрес, нейроімуноендокринна взаємодія.

Резюме. У статті представлено сучасні погляди на стан нейроімуноендокринних взаємовідносин у самців-щурів із синдромом пренатального стресу. Наведено аналіз даних літератури та результатів власних досліджень.

Наукові доробки останнього десятиліття не залишають сумніву в тому, що розвиток захисних реакцій організму здійснюється при взаємодії нейроендокринної та імунної систем. Для реалізації їх взаємозв'язків використовуються фізіологічні інтра- та інтерсистемні комунікації, які відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу [51]. Зростає кількість фактів на користь того, що гормони, нейромедіатори та нейропептиди є потужними імуномодуляторами, які беруть участь у різних аспектах функціонування імунної системи як в нормі, так і при патології [1-3]. З іншого боку, цитокіни, що продукуються імунними клітинами, впливають на функціональну активність нейроендокринної системи [10,39,41]. Двосторонність регуляторних взаємодій пояснює поєднаний характер патології цих інтегративних систем, незалежно від локалізації первинного виникнення патологічного процесу.

Тимус є центральним лімфоїдним органом, в якому відбуваються комплексні процеси дозрівання попередників Т-клітин із кісткового мозку з подальшою міграцією лімфоцитів, які пройшли позитивну селекцію, в периферійні лімфоїдні органи - селезінку, лімфовузли, Пейєрові пляшки, мигдалики [32,48,52]. Процеси диференціації включають послідовну експресію різноманітних мембранних маркерів та генів рецепторів Т-клітин.

Величезна кількість взаємодіючих факторів контролює процеси диференціації тимоцитів на всіх етапах, починаючи з надходження Т-попередників до тимуса й до виходу зрілих клітин з органа [11].

На процеси диференціації/міграції клітин впливає тимічне мікрооточення. Тимічні епітеліальні клітини (ТЕК) та дендритні клітини продукують ІЛ-1 [36,48]. Тимічний епітелій продукує різні цитокіни, наприклад, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, гранулоцит-колонієстимулювальний фактор, трансформуючий фактор росту β , гранулоцит-макрофаг-колонієстимулювальний фактор, фактор, що інгібує лейкемію, фактор стовбурових

клітин [52]. Особливо важливим для диференціації тимоцитів є ІЛ-7 [18]. Крім продукції цитокінів, ТЕК секретують гормони - тимозин $\alpha 1$, тимопетин, тимулін, котрі також контролюють загальні процеси дозрівання тимоцитів [30,38].

Для вивчення нейроендокриноімунних взаємовідносин зручною є експериментальна модель стресу, яка дозволяє оцінити вклад різних ланок нейроендокринної та імунної систем в реалізацію комплексної реакції організму [7]. Є багато досліджень, які демонструють вплив гострого та хронічного стресу на нейроендокринні та імунологічні показники [4,13,15,53]. Наприклад, хронічний емоційно-больовий стрес викликає активацію ГГНС та суттєве зниження маси тимуса, кількості в ньому клітин з ядрами та ендокринної функції [19,20]. Пригнічення ендокринної функції тимуса, яке розвивається при підвищенні активності ГГНС, прийнято вважати складовою загального адаптаційного синдрому [28].

В ембріональному та фетальному періодах онтогенезу виділяють критичні періоди, протягом яких плід має підвищену чутливість до дії стресорів різного генезу [13,15,16]. У ці періоди переважають процеси активного клітинного й тканинного диференціювання та підвищення обмінних процесів. Саме тому дія несприятливих чинників у цей час може стати причиною порушення генетичної програми розвитку організму. Комплекс ультраструктурних, нейроендокринних, імунних, метаболічних модифікацій в організмі потомків проявляється довготривалими змінами статевої поведінки, адаптації, вторинними імунодефіцитами і дістав назву синдрому пренатального стресу [16,17]. Згідно з теорією О.Г.Резнікова ця патологія є результатом порушення гормонально-медіаторного імпринтингу [15], а ті чинники, які викликають гормон-медіаторний дисбаланс у мозку під час критичних періодів його розвитку, можуть змінити індивідуальну програму формування нейроімуноендокринної відповіді організму на дію чинників середовища.

Провідну роль у розвитку пренатального стрес-синдрому відіграють материнські та фетальні глюкокортикоїди. Тому порушення імунного статусу, які мають місце в людей та тварин із пренатальним стрес-синдромом, також можуть, принаймні частково, опосередковуватися цими гормонами. Можливість цього підтверджується експериментальними дослідженнями, які свідчать про пренатальний онтогенез глюкокортикоїдних рецепторів у тимусі та інших імунокомпетентних органах. У щурів мРНК глюкокортикоїдних рецепторів знайдено в ембріональному тимусі на 13-й день гестації [42], а концентрація їх рецепторів знижується по мірі дозрівання плода [37]. Глюкокортикоїдні рецептори ідентифіковано також у фетальній культурі тимічного епітелію [44], а їх ізоформи - в медулярних тимічних епітеліальних клітинах [34]. У трансгенних мишей із частковим нокаутом глюкокортикоїдних рецепторів, тимічне мікрооточення страждало вже на ранніх етапах онтогенезу тимуса з подальшим утворенням великих просторів, вільних від ТЕК, у дорослих тварин [47].

Є дослідження, які демонструють більш ранню експресію молекул класу I та II головного комплексу гістосумісності (ГКГС) впродовж онтогенезу тимуса в плодів щурів, матері яких зазнали адреналектомії [49]. Таким чином, відсутність глюкокортикоїдів в ранньому фетальному періоді прискорює інтратимічну експресію ВКГС. Це підтверджується авторами, які проводили дослідження інших маркерів диференціації ТЕК у тимусі плодів адреналектомованих матерів. Нестача материнських глюкокортикоїдів у вагітних адреналектомованих щурів прискорює ранню колонізацію первинного тимуса лімфоїдними попередниками [50].

Глюкокортикоїди можуть брати участь у пренатальній позитивній селекції Т-клітин. Хоча механізми глюкокортикоїдного апоптозу добре вивчені, залишається незрозумілим наступний парадокс: низькі дози глюкокортикоїдів протистоять апоптозу [43] й частково рятують тимоцити від апоптозу, індукованого додаванням до фетальної культури тимуса антиCD3 антитіл. Додавання селективного інгібітора біосинтезу кортикостероїдів до фетальної органної тимічної культури мишей показує, що інтратимічні глюкокортикоїди запобігають апоптозу тимоцитів лише тоді, коли рецептори тимічних клітин здатні розпізнавати власний антиген ВКГС з достатньою авідністю для нормальної позитивної селекції.

Однак, ці дані протирічять іншим дослідженням, в яких антагоніст глюкокортикоїдних рецепторів блокує антиCD3-індукований апоптоз

в культурі тимуса новонароджених [45]. Цей же антагоніст у трансгенних мишей також попереджає апоптоз тимоцитів, індукований специфічною антигенною стимуляцією. Очевидно, що пошкоджувальні чи захисні ефекти глюкокортикоїдів залежать від багатьох чинників і визначаються конкретною ситуацією.

Внутрішньотимічні переміщення тимоцитів та їх вихід із тимуса знаходиться під впливом нейроендокринної системи. У плодів адреналектомованих щурів еміграція тимічних клітинних рецепторів ТКР $\alpha\beta$ в селезінку відбувається раніше, ніж у контрольних [50]. Це означає, що виділення зрілих тимоцитів контролюється, принаймні впродовж фетального періоду, глюкокортикоїдами. Використовуючи модель органної культури фетального тимуса, було показано, що поширення тимоцитів може стимулюватися інсуліном [35].

Не лише дефіцит, але й надлишок глюкокортикоїдів у пренатальному періоді онтогенезу може мати необоротні наслідки для розвитку новонароджених. Проведено вивчення можливих віддалених наслідків короткотривалої пренатальної дії глюкокортикоїдів на розвиток тимуса, селезінки та ГГАС. На 17-й - 19-й дні вагітності самкам давали дексаметазон і через 1-20 днів після народження досліджували тимус, селезінку, гіпоталамус і плазму крові потомства, порівнюючи наслідки з подібними при застосуванні препарату в дорослих тварин. Пренатальна експозиція дексаметазону призвела до зниження числа Т-клітин у тимусі й селезінці через один день після народження. Регенерація тимуса після пренатального застосування дексаметазону та в контрольній групі була повною через 24 дні. Проте кінетика регенерації тимуса після пренатальної експозиції препарату відрізнялася від наслідків його застосування в дорослих. Дексаметазон, що вводився впродовж вагітності, приводив до зміщення співвідношення CD4⁺/CD8⁻ - CD4⁻/CD8⁺ тимоцитів на користь перших у порівнянні з контрольною групою у всі терміни спостереження. У дорослих препарат не міняв цієї пропорції. Число Т-клітин у селезінці тварин дослідної групи було значно нижчим у всіх досліджених періодах. У гіпоталамусі дексаметазон пошкоджував модель неонатальної динаміки експресії пептидів КРФ-нейронів із вибірковою редукцією запасів КРФ у медіальній еміненції з одночасним підвищенням запасів аргінін-вазопресину (АВ). Співвідношення АВ/КРФ залишалось значно вищим на всіх досліджених стадіях. Т.ч., кінетика регенерації тимуса після дексаметазону в період вагітності відрізнялася від такої в дорослих. Автори вважають, що

пренатальне застосування препарату затримує міграцію Т-клітин у селезінку і має великий вплив на гіпоталамічні КРФ-нейрони, що моделює стрес-реактивність і в більш пізні періоди життя [29].

В експериментах на щурах вивчали первинну імунну відповідь (ПІВ) вилочкової залози та брижових лімфатичних вузлів 1-місячних тварин, які розвивалися за умов пренатального впливу індометацину (з 18-го по 21-й день вагітності). Показано, що ПІВ у контрольних щурів та тих, що розвивалися в умовах пренатального впливу індометацину односпрямована. Функціональна активність тимуса дослідних щурів, знижена в перші 3-4 тижні, відновлюється до місячного віку, проте в першій фазі залишається постійно зниженою реакція бласттрансформації. Функціональна активність брижових лімфовузлів дослідних тварин була знижена у всі терміни спостереження, що свідчить про пригнічення імунної відповіді [12].

Дослідження компенсаторних реакцій на природні імунні навантаження в лімфовузлах щурят, народжених самками, котрим з 18-го по 21-й день вагітності вводили індометацин у різних дозах показало дозозалежну затримку розвитку лімфовузлів [14].

Можливість пренатального реагування імунної системи на інші чинники також підтверджена експериментально. В останньому триместрі вагітності лімфоцити плода спонтанно продукують деякі інтерлейкіни та реагують на окремі мітогени [54], а розвиток фетальних тимічних Т-клітин активується презентацією пошкоджених пептидів різних тканин плода [33].

При вивченні тимуса потомства самок щурів, які зазнали піврічної інтоксикації малими дозами пестициду симазину з антифолієвою активністю показано, що в новонароджених щурят виявляється зниження вагового коефіцієнта тимуса, розширення площі мозкової речовини й скорочення площі кіркової. Через 1-2-й тижні в тимусі виявляються фокуси делімфатизації кіркової речовини, збільшення в ній кількості лімфобластів, а також кількості середніх, малих лімфоцитів і клітин з фігурами мітозу. Мікроскопічно виявлено порушення контактів епітелію з тимоцитами. У мозковій речовині була збільшена кількість ретикуло-епітеліоцитів, середніх і малих лімфоцитів. Автори вважають, що тривала пренатальна інтоксикація пестицидом симазином у малій дозі форсує гістогенез тимуса плодів з явними ознаками посилення функціональної активності, що надалі може призвести до ймовірних дисфункцій імунної системи [6].

Виражений пригнічувальний вплив на імунну систему новонароджених та дорослого організму має пренатальна гіпоксія. Вплив гіпоксії під час другого триместру вагітності спричиняє формування імунодефіциту в новонароджених мишей. При імунізації цих тварин у дорослому віці еритроцитами барана знижене антитілоутворення, що супроводжується порушенням міграції гемопоетичних попередників із кісткового мозку в селезінку [5].

Пролонговані наслідки мають не лише пренатальні, але й деякі неонатальні впливи. У дослідях із неонатальним введенням алілестренолу показано підвищення числа рецепторів глюкокортикоїдів у тимусі дорослих тварин. У дорослих щурів, які не зазнавали неонатальних впливів, бензпірен редукує число глюкокортикоїдних рецепторів. Цей ефект відсутній у дорослих тварин, котрі зазнали неонатального впливу алілестренолу. Даний експеримент свідчить про перманентний ефект стероїдного імпринтингу. Неонатальне застосування стероїдів модифікує також їх більш пізні ефекти [31].

Вивчення наслідків психофізіологічного стресу в макак, який моделювали введенням АКТГ вагітним самкам, показало, що нащадки цих самок відрізнялися від контрольних за декількома імунологічними показниками: низьким рівнем повноцінних білків, зниженою активністю змішаних лімфоцитів, підвищеною сприйнятливістю до захворювань. Крім того, мало місце зниження рухової активності, м'язового тонуусу та короткий період утримання уваги [46].

Порушення нейроендокринних взаємовідносин під впливом несприятливих чинників у ранньому онтогенезі виявлено і за іншими нейроендокринними показниками. Пренатальний стрес викликає довготривалу модифікацію функціонування зворотного зв'язку в системі вилочкова залоза - гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь та посилює вплив тимічних пептидів на секрецію пролактину [28], усуває вплив тимічних пептидів на вміст β -ендорфіну в окремих структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу [21].

Трансдукція нейроендокринних сигналів у тимусі реалізується за участю циклічних нуклеотидів. Встановлено, що впродовж пренатального періоду онтогенезу тимуса переважає цАМФ-залежна трансдукція. Пренатальний стрес модифікує взаємовідносини між цАМФ та цГМФ у вилочковій залозі [23].

У реалізації взаємодії тиміко-лімфатичної та нейроендокринної систем визначна роль належить моноамінам тимуса [40]. Пренатальний стрес послаблює реакцію катехоламінів на гострий

імобілізаційний стрес у субкапсулярній зоні та усуває реакцію на хронічний імобілізаційний стрес у внутрішній зоні кіркової речовини залози [24], а також порушує характер двосторонніх зв'язків між серотонінергічною системою лімбіко-гіпоталамічних структур і тимічними пептидами та призводить до їх функціональної інактивації в системах вилочкова залоза - перегородка мозку та вилочкова залоза - мигдалеподібний комплекс [22].

Існує багато переконливих доказів того, що динаміка змін клітинного складу тимуса відображає розвиток загального адаптаційного синдрому [8]. Про порушення стрес-реактивності тимуса під впливом пренатального стресу свідчить той факт, що пренатальний стрес модифікує показник загальної щільності лімоцитів у тимусі, морфометричні параметри різних їх субпопуляцій та реакцію малих лімфоцитів на імобілізаційний стрес у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах, а стрес-індукована реакція морфометричних та денситометричних показників окремих популяцій лімфоїдних клітин зазнає змін у всіх відділах залози пренатально стресованих щурів [25, 26].

Наведені факти свідчать, що становлення нейроімуноендокринних взаємовідносин відбувається вже в перинатальному періоді розвитку, а функціональні навантаження на нейроендокринну систему плода в останньому триместрі вагітності спричиняють імпринтингові порушення структурно-функціонального стану тимуса, залежні від його зони. Це можна пояснити неодночасною появою в онтогенезі функціональної активності різних зон тимуса [9] та їх різною чутливістю до пренатальної дії стресорів. Цілком вірогідно, що дія несприятливих чинників у ранньому онтогенезі приводить до функціонального роз'єднання структурних зон залози.

Література. 1. *Абрамов А.В., Колесник Ю.М.* Иммуно-модулирующие свойства гипоталамических нейропептидов / Патология. - 2004. - Т.1, №1. - С.14-21. 2. *Акмаев И.Г., Гриневич В.В.* От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2001. - Т. 131, №2. - С.22-33. 3. *Арцимович Н.Г., Корнев А.В.* Современный взгляд на этиологию и патогенез нейроиммунной патологии // Аллергол. иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С. 191-193. 4. *Бобынцев И.И., Северьянова Л.А.* Иммунотропные эффекты аналога гонадотропин-рилизинг гормона в условиях эмоционально-болевого стресса // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2002. - Т. 133, № 2. - С. 504-506. 5. Влияние внутриутробной гипоксии на формирование иммунодефицитного состояния у новорожденных мышей / *В.Ю. Матросова, И.А. Орловская, Д.В. Козлова, В.А. Козлов* // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т. 129, №6. - С. 453-456. 6. Влияние пренатальной пестицидной интоксикации на тимус потомства и ее коррекция // Тез. докл. 5 конгр. Междунар. ассоциации морфологов / *Е.И. Тереховская, В.В. Кравчук, А.П. Король и др.* // Морфология. - 2000. - № 3. - С. 120. 7. Возрастные особенности взаимодействия тимуса и коры надпочечников / *Л. Магдич, И.Ф. Лабунец, О.И. Тер-*

шина и др. // Пробл. старения и долголетия. - 2001. - Т.10, №4. - С.345-351. 8. Вплив тироксину і тімаліну на проліферацію та апоптоз тимоцитів у щурів після тиреоїдектомії / *Ю.Я. Гриневич, Г.Д. Бендюг, П.М. Храповська та ін.* // Фізіол. журн. - 2004. - Т.50, №3. - С.39-43. 9. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В-лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса / *З.С. Хлыстова, С.П. Шмелева, И.И. Калинина и др.* // Иммунол. - 2002. - Т. 23, №2. - С. 80-82. 10. *Кравцов А.Н., Умрюхин А.Е.* Нейрональные и поведенческие эффекты медиаторов иммунной системы // Аллергол. иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С.194. 11. *Куклина Е.М.* Молекулярные механизмы дифференцировки тимоцитов // Онтогенез. - 2003. - Т. 34, №5. - С. 342-357. 12. *Морозова Е.В.* Стрессные лимфоидных органов крысы после пренатального воздействия индометацина при антигенной стимуляции // Морфология. - 1998. - Т.113, №2. - С. 76-80. 13. *Пишак В.П., Ткачук С.С., Мислицкий В.Ф.* Концепция патогенезу порушень стресс-реактивности у самців з синдромом пренатального стресу // Архив клин. и эксперим. мед. - 2002. - Т.11, №1. - С. 100-107. 14. *Петренко В.М., Петренко Е.В.* Компенсаторные реакции в лимфатических узлах после пренатального воздействия индометацина // Морфология. - 2001. - № 1. - С. 37-40. 15. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / *А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко и др.* - Черновцы: Медакадемія, 2004. - 351 с. 16. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс / *А.Г. Резников, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко и др.* // Пробл. эндокринологии. - 2000. - № 1. - С. 30-34. 17. *Резников О.Г., Носенко Н.Д.* Перинатальная стрессовая модификация реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы (ГГНС) // Фізіол. журн. - 2000. - Т.46, №2. - С.146-158. 18. Результаты взаимодействия лимфоидных и эпителиальных клеток тимуса человека in vitro, активация и апоптоз / *П.И. Шарова, А.Х. Дзуцев, М.М. Литвина и др.* / Иммунол. - 2000. - Т.21, №3. - С. 7-11. 19. *Рожковская Я.В.* Ферментативная активность мембранных маркеров лимфоцитов тимуса и селезенки за умов стресу і післястрессового періоду // Одеськ. мед. журн. - 1998. - № 6. - С. 21-23. 20. Стресс-устойчивость и неспецифическая резистентность организма / *И.Г. Брындина, Л.С. Исакова, С.Б. Егоркина, Е.В. Минаева* // Аллергол. иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С. 213. 21. *Ткачук О.В.* Особенности реагирования β-эндорфинергичной системы мозку на тимічні пептиди в самців з пренатальним стресс-синдромом // Бук. мед. вісник. - 2003. - Т.7, №1-2. - С.147-149. 22. *Ткачук О.В.* Особенности функциональных взаимосвязей между серотонинергичными системами лимбіко-гіпоталамічних структур мозку та вилочковою залозою в щурів з пренатальним стресс-синдромом // Клінін. та експерим. патол. - 2004. - Т.ІІ, № 1. - С.82-84. 23. *Ткачук О.В.* Модификация вмісту циклических нуклеотидів у вилочкової залозі самців-щурів пренатальними стрессорними впливами // Клінін. та експерим. патол. - 2004. - Т.ІІ, № 2, Ч.1. - С. 167-169. 24. *Ткачук О.В., Мислицкий В.Ф.* Влияние острого та хронічного імобілізаційного стресу на реакцію біоамінівмісних структур тимуса контрольных та пренатально стресованих самців щурів // Клінін. та експерим. патология. - 2004. - Т.ІІІ, № 4. - С. 73-76. 25. *Ткачук О.В.* Модификация стресс-индуцированных изменений морфогенезу лимфоидной популяции за грудничной залози пренатальными стрессорными воздействиями // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія "Медицина". - 2005. - Вип. 24. - С.31-38. 26. *Ткачук О.В.* Пренатальна стрессовая модификация реактивности тимуса в самців щурів // Клінін. та експерим. патол. - 2005. - Т.ІУ, № 1 - С.98-103. 27. Особенности функциональной взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и пролактина з вилочковою залозою в самців щурів з синдромом пренатального стресу / *О.В. Ткачук, В.Ф. Мислицкий, А.В. Данилюк, О.В. Злотар* // Бук. мед. вісник. - 2004. - Т.8, №3-4. - С.288-290. 28. *Фомичева Е.Е., Немирович-Данченко Е.А., Корнева Е.А.* Иммунопротективные эффекты пролактина при стресс-обусловленных дисфункциях иммунной системы // Бюл. эксперим. патол. и мед. - 2004. - Т.137, №6. - С.621-624. 29. *Bakker J.M., Schmidt E.D., Kroes H.* Effects of short-term dexamethasone treatment during pregnancy on the development of the immune-system and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat // J. Neuroimmunol. - 1995 - Vol.63, №2. - P. 183-191. 30. *Bodey B., Siegel S., Kaiser H.* Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment // Int. J. Immunopharmacol. - 2000. - Vol.22. - P. 261-273. 31. *Csaba G., Inczeff-Gonda A.* Effect of

neonatal allylestrenol treatment and adult benzpyrene treatment on rat thymus glucocorticoid receptors // *Gen. Pharmacol.* - 1996. - №8. - P. 1387-1389. 32. Das Immun- und das Nervensystem. Vorprogrammierte Systeme zur Reaktion auf das Unerwartete / *N. Hilschmann, H.U. Barnikol, S. Barnikol-Watanabe et al.* // *Nachr. Akad. Wiss. Göttingen.* - 2000. - Ser. 2, №1. - S. 1-67. 33. Differential presentation of an altered peptide within fetal central and peripheral organs supports an avidity model for thymic T cell development and implies a peripheral readjustment for activation / *K. Legge, B. Min, C. Pack et al.* // *J. Immunol.* - 1999. - Vol. 162, № 10. - P. 5738-5746. 34. Expression and subcellular distribution of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor / *R.H. Oakley, J.C. Webster, M. Sar et al.* // *Endocrinology.* - 1997. - Vol. 138, №12. - P.5028-5038. 35. *Freitas C.S., Dalmau S.R., Savino W.* Epidermal growth factor (EGF) modulates fetal thymocyte growth and differentiation: partial reversal by insulin, mimicking by specific inhibitors of EGF receptor tyrosine kinase activity, and differential expression of CD45 phosphatase isotypes // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 161, №6. - P. 3384-3392. 36. Functional cross-talk between cytokines, T-cell-receptors, and glucocorticoid receptor transcriptional activity and action / *E. Artz, D. Kovalovsky, L. Igar et al.* // *Neuroimmunomodulation: Perspectives at the New Millenium:* - Proc. of the 4 Intern. Cong. of the International Soc. for Neuroimmunomodulation (ISNIM) - Lugano. - N.Y., 2000. - P. 672-677. 37. Glucocorticoid hormone and anti-CDS induced thymocyte apoptosis: Genomic or membrane effect? / *T. Berki, F. Boldasar, L. Palinkas, P. Nemeth* // *Scand. J. Immunol.* - 2001. - Vol. 54, Suppl. 1. - P. Th17. 38. *Hadden J.* Thymic endocrinology // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1998. - Vol. 840. - P.352-358. 39. Intracellular regulation of immune responses / *F. Aloisi, E. Ambrosini, S. Columba-Cabezas et al.* // *Ann. Med.* - 2001. - Vol. 33, №8. - P.510-515. 40. In vivo immunomodulation by peripheral adrenergic and cholinergic agonists/antagonists in rat and mouse models / *K. Schauenstein, P. Felsner, L. Rimer et al.* // *Neuroimmunomodulation: Perspectives at the New Millenium:* Proc. of the 4 Intern. Cong. of the International Soc. for Neuroimmunomodulation (ISNIM). - Lugano. - N.Y., 2000. - P. 618-627. 41. *Katafuchi T.* Brain and biodefence mechanisms: Neural and endocrine modulation of cellular immunity // *Матер. Междунар. науч.-практ. школы-конф. "Цитокины. Воспаление. Иммуниет"*. Санкт-Петербург // *Цитокины и воспаление.* - 2002. - Т.1, № 2. С. 53. 42. *Kitraki E., Kittas C., Stylianopoulou F.* Glucocorticoid receptor gene expression during rat embryogenesis. An in situ hybridization study // *Differentiation.* - 1997. - Vol. 62, №1. - P. 21-31. 43. *Mann C., Huges F., Cidlowski J.* Delineation of the signaling pathways involved in glucocorticoid-induced and spontaneous apoptosis of rat thymocytes // *Endocrinol.* - 2000. - Vol. 141, №2. - P. 528-538. 44. Neuroendocrine control of the thymus / *W. Savino, D.M.S. Villa-Verde, L.A. Alves, M. Dardenne* // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1998. - Vol. 840. - P.470-479. 45. Neuropeptides exert direct effects on rat thymic epithelial cells in culture / *G. Head, R. Mentlein, B. Von Patay et al.* // *Dev. Immunol.* - 1998. - Vol. 6, №1. - P. 95-104. 46. Prenatal stress - the immunological and neurobehavioral development of infant rhesus monkeys / *G.R. Lubach, M.L. Schneider, J.W. Karaszewski et al.* // *Amer. J.*

Phys. Antropol. - 1995. - Suppl. №20. - P.137. 47. Partial blockade of T-cell differentiation during ontogeny and marked alterations on the thymic microenvironments in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function / *R. Sacedon, A. Vicente, A. Varas et al.* // *J. Neuroimmunol.* - 1999. - Vol. 98, №3 - P. 157-167. 48. *Ritter M., Palmer D.* The human thymic microenvironment: new approaches to functional analysis // *Semin. Immunol.* - 1999. - Vol. 11. - P. 13-21. 49. *Sacedon R., Vicente A., Varas A.* Early maturation of T-cell progenitors in the absence of glucocorticoids // *Blood.* - 1999. - Vol. 94. - P. 2819-2826. 50. *Sacedon R., Vicente A., Jimenez E.* Accelerated maturation of the thymic stroma in the progeny of adrenalectomized pregnant rats // *Neuroimmunomodulation.* - 1999. - Vol. 6, №1. - P.23-30. 51. *Savino W., Arzt E., Dardenne M.* Immunoendocrine connectivity: the paradigm of the thymus - hypothalamus - pituitary axis // *Neuroimmunomodulation.* - 1999. - Vol. 6, №1-2. - P. 126-136. 52. *Savino W., Dardenne M.* Neuroendocrine control of thymus physiology // *Neuroendocrinol. Rev.* - 2000. - Vol. 21, №4. - P. 412-443. 53. *Shirinsky I. V., Shirinsky V. S.* Social stress disorders and immunity // *Russ. J. Immunol.* - 2001. - Т. 6, №2. - С. 207-214. 54. *Zhao Y., Dai Z.-P., Goo X.* Phenotypic and functional analysis of human T lymphocytes in early second- and third-trimester fetuses // *Medic. and Exp. Immunol.* - 2002. - Vol. 129, № 2. - P. 302-308.

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ У КРЫС С СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

А.В.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий

Резюме. В обзоре литературы представлены современные взгляды на состояние нейроиммуноэндокринных взаимоотношений у самцов крыс с синдромом пренатального стресса. Приведены данные литературы и результаты собственных исследований.

Ключевые слова: тимус, пренатальный стресс, иммобилизационный стресс, нейроиммуноэндокринные взаимодействия.

NEUROIMMUNOENDOCRINE INTERRELATIONS STATE IN THE RATS WITH THE PRENATAL STRESS SYNDROM

O.V.Tkachuk, V.F.Myslytskyi

Abstract. Literature informations and results of own research concerning of the neuroimmunoenocrine interrelations state in the rats with the prenatal stress syndrom are discussed in the review.

Key words: thymus, prenatal stress, immobilization stress, neuroimmunoenocrine interrelations.

Буковинан State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 14.11.2006