

С.С. Ткачук
М.М. Сащук
Т.І. Бойчук
В.О. Куровська

НЕЙРОІМУННІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: головний мозок,
імунна система, нейроімунна
взаємодія.

Резюме. В огляді представлено дані літератури щодо стану
нейроімунних взаємовідносин при деяких нервових та психічних
захворюваннях.

Стрімке накопичення інформації про взаємодію нервової та імунної систем організму радикально вплинуло на деякі загальноприйняті постулати стосовно природи чималої кількості неврологічних захворювань та підходи до їх патогенетичної терапії. Сьогодні немає сумнівів, що в основі багатьох форм патології ЦНС лежать порушення її імунорегуляторних функцій із розвитком вторинного імунodefіцитного стану й аутоімунних процесів [9,16].

Тривалий час своєрідним бар'єром на шляху дослідження нейроімунних взаємовідносин була доктрина імунної ізоляваності головного мозку. Справді, захищеність мозку від реакцій імунної системи забезпечується низкою взаємопов'язаних механізмів, до яких відноситься відсутність лімфатичної системи, наявність гематоенцефалічного (ГЕБ) та гематолікворного бар'єрів, відсутність класичних антигенпрезентувальних клітин, конститутивного синтезу та експресії головного комплексу гістосумісності (ГКС) класів I і II, що унеможливорює або суттєво зменшує презентацію антигенів автореактивним CD8⁺-Т-клітинам [22,34]. Однак цю доктрину значно похитнули клінічні та експериментальні докази наявності "місцевої імунної системи" головного мозку, внаслідок чого його розглядають як імунокомпетентний орган [17, 45]. Вона представлена як гліальними елементами, так і нейронами, які мають здатність до експресії молекулярних компонентів вродженого імунітету [16, 22]. Вроджений імунітет мозку забезпечують і компоненти периваскулярного простору, що мають властивості антигенпрезентувальних клітин. Епітеліальні клітини судинних сплетень шлуночків, схожі до дендритних, також можуть презентувати антиген [32]. Властивість розпізнавати молекулярну структуру патогену властива і клітинам епендіми [42]. У регуляції імунної відповіді мозку, процесах хемотаксису та фагоцитозу бере участь система комплементу, компоненти якої виробляються нейронами, глією, епітеліальними клітинами судинних сплетень мозку. Молекулярні патерни

патогену розпізнаються через рецептори на поверхні периваскулярних макрофагів, олігодендроцитів, астроцитів, мікроглії [29]. Виходячи з цих міркувань, на думку Е.П. Харченко [22], варто говорити не про імунний привілей, а про імунну відокремленість ЦНС, хоча й вона є відносною. Адже зараз точка зору на проникність клітин імунної системи в паренхіму мозку лише за умов патологічного порушення проникності ГЕБ доповнена даними про можливість безпосереднього надходження в мозок клітин імунної системи, які забезпечують виникнення в ЦНС імунних реакцій [34] та здатність деяких клітин імунної системи до рециркуляції через мозок [28,50].

Присутність клітин імунної системи надзвичайно важлива не лише за умов патології, але й для здорового мозку - впливи імунної системи необхідні для нормального розвитку мозку в онтогенезі, процесів навчання [39]. У цьому контексті особливо цікава роль білків сімейства ГКГС I, які тривалий час наділяли суто імунними функціями. Зараз доведена їх роль у розвитку нервової системи, синаптичній пластичності, регенеративних процесах у мозку [27,65].

При деяких захворюваннях (енцефаліті Расмуссена, розсіяному склерозі, паранеопластичному синдромі та ін.) В-лімфоцити також проникають у мозок і за умов антигенної стимуляції беруть участь в утворенні ектопічних лімфоїдних осередків з подальшою диференціацією В-клітин [33,61].

Незважаючи на відокремленість мозку від імунної системи цей орган зараз вважають потенційно імуно вразливим більше, ніж деякі інші [22]. На думку авторів, це пояснюється, по-перше, високою активністю геному порівняно з іншими органами, по-друге, обмеженістю центральних та периферійних механізмів автотолерантності. Згідно гіпотезі, сформульованій Е.П. Харченко [22,23], у тимусі не відбувається експресія багатьох білків мозку і цілком ймовірно, що організм людини містить автореактивні Т-клітини, специфічні до цих білків.

У формуванні автоімунних реакцій до білків мозку значна роль належить нейроспецифічним білкам (НСБ). Підвищення кількості НСБ за межами мозкової тканини (у лікворі, крові) є прямим доказом її пошкодження і спостерігається відразу після гострих уражень ЦНС - нейротравми, гіпоксії, ішемії. При контакті з імунною системою організму вони набувають виражених автоантигенних властивостей [12]. Зокрема, це нейроспецифічна енолаза (NSE) для нейронів, гліофібрилярний кислий протеїн (GFAP) для астроцитів і основний білок мієліну (MBP) для олігодендроцитів [30,55].

Надходження в мозок клітин імунної системи, у тому числі й autoreактивних, при пошкодженнях нервової тканини спрямоване також і на очищення міжклітинного середовища, зняття інтоксикації та, тим самим, підвищення життєздатності нейронів, які оточують зону загибелі клітин мозку, наприклад, нейрони пенумбри при фокальній ішемії [65]. Таким чином, у феномені autoreактивності закладено не лише деструктивну функцію, але й нейропротекторну та нейротрофічну, що дозволило розглядати автоімунні клітини як необхідний компонент здорової імунної системи [53].

Механізми церебральної регуляції імунної системи добре досліджено та аргументовано на моделі стресу (на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи). Встановлено, що дія гострих стресорів активує імунну систему, а хронічні стресорні впливи стають причиною вторинних імунodefіцитних станів [21,64].

У здійсненні двобічних зв'язків імунної та нервової систем значна роль належить нейротрансмітерам [31,48,63]. Наявність на клітинних елементах імунної системи рецепторів до катехоламінів, ацетилхоліну, нейропептидів, ГАМК та ін. нейрохімічних чинників створює можливості для реалізації прямих впливів ЦНС на проліферацію лімфоцитів і макрофагів [48].

Утворення антитіл до нейромедіаторів є важливим наслідком порушення нейроімунних взаємовідносин, які, у свою чергу, спричиняють розвиток нейроімунopatологій. Ці антитіла є посередниками та модуляторами патогенезу алкоголізму, наркоманії, епілепсії, нейропатичних больових синдромів [18,49], ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку [3,56].

Досліди з впливом на нейромедіаторні системи свідчать, що порушення імунної реактивності може бути наслідком модифікації нейрохімічних взаємовідносин у мозку та механізмів нейроімунomodуляції. Наприклад, імуносупресивні ефекти 5HT-ергічної системи мозку реалізуються через 5HT1A рецептори [11]. Порушення імунного

статусу організму при психоемоційному стресі, хворобі Паркінсона, шизофренії асоціюються зі змінами чутливості й щільності D₂-дофамінових рецепторів та їх взаємодії з D₁-рецепторами - зростання синтезу ДА, активація D₁ і D₂-рецепторів посилює імунні реакції через накопичення в кістковому мозку CD4⁺ Т-клітин [2]. Блокада основних типів рецепторів ДА, зруйнування пігмостріарних і мезолімбічних структур мозку спричиняє імуносупресію. Прослідковується і зворотний зв'язок - вже через 20 хв. після уведення антигену в підкіркові структури, в т.ч. пігмостріарні і мезолімбічні, суттєво зростає рівень ДА та його метаболітів. Цікаво, що агресивна форма поведінки стимулює ДА-ергічну систему і, так само, як і її фармакологічна активація, збільшує число CD4⁺ Т-хелперів у кістковому мозку.

Різноманітні нервово-психічні патологічні стани (наркоманія, алкоголізм, шизофренія, хвороба Паркінсона та ін.) супроводжуються порушеннями пептидергічних систем мозку, зокрема, міоопіодергічних [24]. Їх активація спричиняє підсилення відповіді IgM при імунізації еритроцитами барана за участі ДА-ергічних механізмів, зокрема, D₂-рецепторів.

В експерименті на щурах показано, що інтрагіпоталамічне уведення нейропептиду Y справляє суттєвий вплив на структуру лімфоїдної популяції тимуса як в нормі, так і при цукровому діабеті [25].

Некласичні опіатні пептиди геморфіни модулюють активність кальційнейрину мозку, не впливаючи на синтез IL-2 активованими Т-клітинами і не лише захищають Т-клітини від інгібіторних впливів, але й відновлюють їх функцію за умов попереднього пригнічення, що дозволяє розглядати їх як посередники взаємодії нейроендокринної та імунної систем [8].

Ацетилхолін, подібно до преднізолону, активує апоптоз нестимульованих лімфоцитів периферійної крові при інкубації *in vitro*. Про це свідчать зменшення площі поверхні лімфоцитів та їх ядер, поява фрагментації ДНК, зростання числа лімфоцитів, які експресують CD95 антиген при незмінному вмісті CD3⁺ клітин [15].

Експериментально підтверджено ефективність імунізації до серотоніну й холецистокініну-4 при гіперактивності, тривожній депресії, синдромі дефіциту уваги, асоціальній поведінці [4]. Позитивна роль імунізації до ДА, хоріального гонадотропіну, кокаїну, наркотичних аналогів амфетаміну дозволяє розглядати імуносупресію як можливий терапевтичний підхід до лікування патологічної поведінки та деяких психічних захворювань.

Універсальними об'єднувальними факторами функціонального стану нервової та імунної систем на теперішній час вважають цитокіни, оскільки, з одного боку, вони беруть участь в імунній відповіді організму та модулюють активність ЦНС, з іншого - їх продукція за участі багатьох нейромедіаторів та нейромодуляторів контролюється нервовою системою [10,59].

Вироблення імунітетами прозапальних цитокінів, здатних активувати клітини ЦНС, стимулюється багатьма периферійними чинниками завдяки здатності цитокінів проникати через ГЕБ. Наприклад, така ситуація має місце при гіпералгезії, при розвитку відповіді на дію стресора. При активації макрофагів відбувається вивільнення прозапальних цитокінів, а також глутамату, що каскадно нарощує збудливість нервових структур [6]. Особливо підвищують збудливість IL-1 та IL-6, а IL-2 має протилежний ефект, однак всі вони модулюють функції нейронів.

Участь інтерлейкінів у контролі збудливості мозку доведено на різних моделях епілепсії. Наприклад, рекомбінантний IL-2 людини значно посилює розвиток аудіогенних судом на підпорогові звукові подразники, а антитіла до нього відмінюють цей ефект [35]. Проконвульсивна дія IL-1 β виявлена на моделі каїнатної епілепсії, ФНП- α - на моделях каїнатної, бікулінової, цefразолінової епілепсії [62]. У спинно-мозковій рідині й плазмі крові пацієнтів з тоніко-клонічними судомами зафіксовано підвищений вміст IL-6 [43], ендogenous антагоніста рецепторів IL-1 [40]. Особливо підвищують збудливість мозку IL-1 та ФНП- α [36,41]. Помічено, що післясудомний період супроводжується зростанням вмісту мРНК IL-1 β , IL-1R1, ФНП- α , TGF- β 1 в піриформній, парієтальній та фронтальній корі, мигдалику, гіпокампі [47].

Не викликає сумнівів роль прозапальних цитокінів у патогенезі ішемічних та геморагічних інсультів, хвороби Альцгеймера [19], дисбалансу про- та протизапальних цитокінів у - розвитку дитячого церебрального паралічу (ДЦП) [44]. Особливо важлива роль за даної патології належить IL-1 β , IL-6, 8, 9 і ФНП- α [54], а превентивне застосування протизапального цитокіну IL-10 за умов пренатальної гіпоксії суттєво знижує частоту виникнення ДЦП [46,52].

Деякі з цитокінів, особливо IL-1 та ФНП- α , вважають медіаторами загибелі нейронів при травмі, ішемії мозку [37,38]. В експерименті введення IL-1 β при ішемії збільшує зону некрозу, а моноклональні антитіла до цього цитокіну зменшують зону пошкодження мозку та загибель нейронів пенумбри.

На думку деяких авторів, прозапальні цитокіни впливають на розвиток патологічних станів ЦНС через процеси апоптозу. Наприклад, ФНП- α індукуює апоптоз через активацію в ЦНС FAS-рецепторів [19]. Стимулювальний вплив ФНП- α на нейродегенеративні процеси, зокрема, при інсультах, хворобі Альцгеймера, розсіяному склерозі реалізується також через порушення взаємовідносин про- та протизапальних цитокінів у мозку на рівні внутрішньоклітинної взаємодії цитокінових рецепторів [26]. Однак, за певних умов ФНП- α пригнічує глутамат-індуковане надходження Ca²⁺ в культуру астроцитів кори, справляючи нейропротекторний ефект [60]. Захисний ефект має також фактор росту ТФР β за рахунок пригнічення активності каспаз та індукції факторів припинення апоптозу [57,58].

Вплив імунної системи на функціональний стан різних структур ЦНС продемонстровано також при введенні антигенів, що відрізняються за природою та ступенем імуногенності [7]. За кількістю cFos позитивних клітин після введення ліпополісахариду або стафілококового ентеротоксину В показано, що активація структур гіпоталамуса різними антигенами відрізняється за інтенсивністю відповіді та варіантами просторових змін, тобто, подразники справляють специфічні ефекти [1]. Інтенсивність імунної відповіді модулюється стресорними впливами - введення антигену за умов електробольового подразнення спричиняє перебудову реакції мозку на антиген [20]. Електробольова стимуляція активує не лише синтез cFos білка в гіпоталамусі, а й цитотоксичність натуральних кіллерів [51].

Незаперечним на сьогоднішній день є специфічність взаємозв'язку психічних захворювань та порушень імунного статусу. Імунні порушення у хворих на шизофренію мають численні прояви - Т-лімфопенію, дисбаланс субпопуляцій Т-лімфоцитів, підвищення циркулювальних імунних комплексів, дизімуноглобулінемію, цитокіновий дисбаланс, зниження активності системи фагоцитарних макрофагів [13,14]. У патогенезі шизофренії суттєву роль відіграє вторинна імунологічна недостатність з активацією аутоімунних і імунокомплексних реакцій. У хворих на шизотипові розлади в порівнянні з шизофренією виявлено відмінності за показниками імунної системи: суттєвіші порушення клітинного імунітету, надлишкова реактивність гуморального імунітету, реакція гіперсенситибілізації до білка S100 [5].

Наведені наукові факти, без сумніву, свідчать про значний прогрес у вивченні механізмів взаємодії нервової та імунної систем, патогенезу багатьох нейроімунopatологій і підтверджують

необхідність принципово нового напрямку їх корекції, а саме - імунотерапії.

Література. 1. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы / С.В. Перехрест, Ю.В. Гаврилов, Т.В. Абрамова и др. // Мед. иммунол. - 2006. - Т.8, №5-6. - С.631-636. 2. Альперина Е.А., Геворкян М.М. Вклад дофаминергических механизмов в психоиммуномодуляцию // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С. 270. 3. Аутоиммунные механизмы при ишемии / Н.Клистантинова, В.И.Скворцова, И.Еремич и др. // Аллергол. и иммунология. - 2005. - Т.6, №2. - С.147-149. 4. Ашмарин И.Н. Состояние и перспективы иммуносупрессии неврологического поведения и психических болезней // Тез. Докл. У1 съезда аллергологов и иммунологов СНГ // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.274. 5. Буткина Б.Г., Васильева О.А., Скорик А.И. Клинико-иммунологические корреляции у больных с различными формами шизофрении // Тез. Докл. У1 съезда аллергологов и иммунологов СНГ. - Москва. - Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.275. 6. Вастьянов Р.С., Олейник А.А. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста // Успехи физиол. наук. - 2007. - Т. 38, №1. - С. 39-54. 7. Гаврилов Ю.В., Перехрест С.В., Новикова Н.С. Экспрессия cFOS белка в клетках различных структур гипоталамуса при электрошоковом раздражении и введении антигенов // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2006. - Т.92, №10. - С.1195-1201. 8. Геморфины как фактор взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем / А.Р. Габриелян, С.С.Габрилов, Т.А.Гольбазян, Н.А.Бархударян // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.271. 9. Герасимов М.М., Никитина О.А. Клинико-иммунологический анализ при симптоматической эпилепсии // Неврол. вестник. - 2006. - Т. XXXVIII, Вып. 1-2. - С.31-34. 9. Годлевский Л.С., Ценова О.М. Пейроимунологічні механізми контролю збудливості головного мозку // Досягнення біол. та мед. - 2006. - №1(7). - С. 75-92. 10. Давыдова С.М., Илова И.В. Роль пресинаптических 5HT_{1A} серотониновых рецепторов в регуляции иммунного ответа у мышей с различной стратегией поведения // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.270. 11. Иммуноферментный анализ пептидных белков в диагностике психических заболеваний / В.П.Чехонин, О.Н.Гурин, Н.А.Рябухин и др. // Рос. психиатрич. журн. - 2006. - №6. - С.41-49. 12. Кутыко И.Н., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Интерлейкиновый та інтерфероновий статус у хворих на параноїдну шизофренію // Укр. вісник психоневрол. - 2004. - Т.12, Вип.4(41). - С.65-67. 13. Кутыко И.Н., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении: иммунные и метаболические механизмы ее формирования // Укр. мед. альманах. - 2006. - Т.9, №5. - С.162-167. 14. Лямарева Л.В., Данильченко О.П. Сравнительная оценка влияния преднизолона и нейромедиаторов вегетативной нервной системы на апоптоз лимфоцитов периферической крови // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.272. 15. Лисняк Н.И. Иммунологическая классификация нервных заболеваний и виды иммунных нарушений при них // Аллергол. и иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С.195. 16. Лисняк Н.И. Проблемы иммунокоррекции и доказательная медицина // Аллергол. и иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С.13-14. 17. Общность нейробиоммунологических механизмов наркомании, алкоголизма, эпилепсии, неврогенных болевых синдромов / В.А.Евсеев, Т.В.Давыдова, Л.А.Ветрилэ и др. // Вестн. РАМН. - 2006. - №7. - С.38-43. 18. Степанничева М. Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе // Пейрохимия. - 2005. - Т. 22, №1. - С.5-11. 19. Стресс-индуцированные изменения реакций клеток гипоталамических структур на введение антигена (липополисахарида) (по экспрессии cFOS белка) / Ю.В.Гаврилов, С.В.Перехрест, Н.С.Новикова, Е.А.Корнева // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2006. - Т.92, №11. - С.1296-1304. 20. Ткачук О.В. Модифікація стрес-індукованих змін морфогенезу лімфоїдної популяції за грудничної залози пренатальними стресорними впливами // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія медицина. - 2005. - Вип. 24. - С.31-38. 21. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Иммунная уязвимость мозга // Журн. неврол. и психиатр. - 2007. - №1. - С.68-77. 22. Чейдо М.А. Роль центральных мю-опиоидных рецепторов в

иммуномодуляции: включение дофаминергического механизма // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.271. 24. Эффекты многократного введения нейропептида Y на структуру лимфоидной популяции тимуса в норме и при экспериментальном сахарном диабете / А.В.Абрамов, А.М.Камышиный, В.А.Любомирская, Ю.М.Колесник // Запорож. мед. журн. - 2003. - №5. - С.4-6. 25. A new mechanism of neurodegeneration: a proinflammatory cytokine inhibits receptor signaling by a survival peptide // J.D.Venters, Q.Tang, Q.Liu et al. // Proc.Natl. Acad. Sci. USA. - 1999. - Vol.96, №17. - P.9879-9884. 26. A role for MHC I molecules in synaptic plasticity and regeneration of neurons after axotomy / A.I.R.Oliveira, S.Thomas, O.Lidman et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2004. - Vol.101, №51. - P.1728-1732. 27. Bossy-Weitzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S. Molecular pathways to neurodegeneration // Nat. Med. - 2004. - Vol.10, Suppl. - P.1002-1009. 28. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system / M.Bishti, R.Ravid, D.Gveric et al. // J. Neuropathol. Exp.Neurol. - 2002. - Vol.61, №11. - P.1013-1021. 29. Correlation of glial fibrillary acidic protein (GFAP) with grading of the neuroglial tumours / N.Reyaz, M.Tayyab, S.A.Khan et al. // J. Coll. Physicians Surg. Pak. - 2005. - Vol.15, №8. - P.472-475. 30. Czura C.J., Tracey K.J. Autonomic regulation of immunity // J. Int. Med. - 2005. - Vol.257, №2. - P.156-166. 31. Dendritic cells in the initiation of immune responses against central nervous system-derived antigens / J.Karman, C.Ling, M.Sandor et al. // Immunol. Lett. - 2004. - Vol.92, №1-2. - P. 107-115. 32. Determinants of human B-cell migration across brain endothelial cells / A.Aliet, M.Duddy, S.Hebert et al. // J. Immunol. - 2003. - Vol.170, №9. - P.4497-4505. 33. Engelhardt B., Ransohoff R.M. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms // Trends Immunol. - 2005. - Vol.26, №9. - P.486-495. 34. Ferland R.J., Gross R.A., Applegate C.D. Increased mitotic activity in the dentate gyrus of the hippocampus of adult C57BL/6J mice exposed to the fluoroethyl kindling model of epileptogenesis // Neurosci. - 2002. - Vol.115, №3. - P.669-683. 35. Godlevsky L.S., Shandra A.A., Oleinik A.A. TNF-alpha in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum // Pol. J. Pharmacol. - 2002. - Vol. 34, №6. - P.655-660. 36. Gregersen R., Lambertsen K., Finsen B. Microglia and macrophages are the major source of tumor necrosis factor in permanent middle cerebral artery occlusion in mice // J. Cereb. Blood Flow Metab. - 2000. - Vol.20, №1. - P.53-65. 37. Holmin S., Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1 beta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema // J. Neurosurg. - 2000. - Vol.92, №1. - P.108-120. 38. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning ability in adulthood / Y.Ziv, N.Ron, O.Butovsky et al. // Nat. Neurosci. - 2006. - №9. - P.268-275. 39. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels / J.Peltola, J.Laaksonen, A.Haapala et al. // Seizure - 2002. - Vol.11, №1. - P.44-46. 40. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus / M.G.De Simoni, C.Perego, T.Ravizza et al. // Eur. J. Neurosci. - 2000. - Vol.12, №7. - P.2623-2633. 41. Innate (inherent) control of brain inflammation and brain repair: role of microglia, astrocytes, "protective" glial stem cells and stromal endodermal cells / M.Hauwel, E.Furon, E.Canova et al. // Brain Res. Rev. - 2005. - Vol.48, №2. - P.220-233. 42. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures / J.Peltola, J.Palmio, L.Korhonen et al. // Epilepsy. - 2000. - Vol.141, №3. - P.205-211. 43. Kadhim H., Sebire G. Immune mechanisms in the pathogenesis of cerebral palsy: implication of proinflammatory cytokines and T lymphocytes // Eur. J. Paediatr. Neurol. - 2002. - Vol.3, №6. - P.139-142. 44. Katafuchi T. Brain and biodefence mechanisms: Neural and endocrine modulation of cellular immunity // Матер. Междунар. науч.-практ. школы-конф. "Цитокины. Воспаление. Иммунитет" // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.1, №2. - С.53. 45. Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum / T.Kaukola, E.Satvaraj, D.D.Patel et al. // Ann. Neurol. - 2004. - Vol.55, №2. - P.186-194. 46. Kindling modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta and neurotrophin mRNA in specific brain regions / C.R. Plata-Salamán, S.F. Ilyin, N.P. Turrin et al. // Mol. Brain Res. - 2000. - Vol.75, №2. - P.248-258. 47. Levite M. Nerve-driven immunity. The direct effects of neurotransmitters on T-cell function // Neuroimmunomod-

lation: Perspectives at the New Millenium: *Lugano, N.Y.* - 2000. - P.512-518. 48. *Marthand F., Peretti M., McMahon S.B.* Role of the immune system in chronic pain // *Nat. Rev. Neurosci.* - 2005. - Vol.6, №7. - P.521-532. 49. Migratory activity and functional changes of green fluorescent effector cells before and during experimental autoimmune encephalomyelitis // *A.Flugel, T.Berkowitz, T. Ritter et al.* // *Immunity.* - 2001. - Vol.14, №5. - P.547-560. 50. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painfull electric stimulation of the hind limbs and ENF irradiation of the skin // *S.N.Shanin, E.G.Rybakina, N.S.Novikova et al.* // *Med.Sci. Monit.* - 2005. - Vol.11, № 9. - P.309-315. 51. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants // *J.K. Grether, J.M. Dambrosia, E.Walsh et al.* // *Pediatr. Res.* - 2003. - № 607. - P. 67-70. 52. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological disease // *M.Kerschensteiner, C.Stadelmann, G.Dechant et al.* // *Ann. Neurol.* - 2003. - Vol.53, №3. - P. 292-304. 53. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of preterm infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy // *K.Minagawa, Y.Tsuiji, H.Ueda et al.* // *Cytokine.* - 2002. - Feb. 7, № 17(3). - P. 164-170. 54. Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury // *T.Begaz, D.N.Kyriacou, J.Segal et al.* // *J. Neurotrauma.* - 2006. - Vol.23, №8. - P.1201-1210. 55. *Sun D.A., Sombati S., De Lorenzo R.* Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons and in vitro model stroke-induced "epilepsy" // *Stroke.* - 2001. - Vol.32, №10. - P.2344-2350. 57. TGF-beta 1 inhibits caspase-3 activation and neuronal apoptosis in rat hippocampal cultures // *Y.Zhu, B.Ahlemeyer, E.Bauerbach, J.Kriegelstein* // *Neurochem. Int.* - 2001. - Vol.38, № 3. - P.227-235. 58. TGF-beta induces the expression of the FLICE-inhibitory protein and inhibits Fas-mediated apoptosis of microglia // *R.Schlaphbach, K.S.Spanaus, U.Malipiero et al.* // *Eur. J. Immunol.* - 2000. - Vol.30, №12. - P. 3680-3688. 59. The nerve an integrative interface between two "super- systems": The brain and the immune sympathetic system // *I.J.Elenkov, R.L.Wilder, G.P.Chrousos, E.S.Vizi* // *Pharmacol. Rev.* - 2000. - Vol. 52. - P.41-44. 60. TNF-alpha reduces glutamate induced intracellular Ca^{2+} increase in cultured cortical astrocytes // *H.Koller, M.Trimborn, H.von Giesen et al.* // *Brain Res.* -

2001. - Vol. 893, № 1-2. - P. 237-243. 61. *Uccelli A., Aloisi P., Pistoia V.* Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering // *Trends Immunol.* - 2005. - Vol.26, №5. - P.254-259. 62. *Vezzani A.* Inflammation and epilepsy // *Epilepsy Curr.* - 2005. - Vol.5, №1. - P.1-6. 63. *Watkins L.R., Maier S.F.* Immune regulation of central nervous system function: from sickness to pathological pain // *J.Int.Med.* - 2005. - Vol.257, №2. - P.139-155. 64. *Webs-ter J.J., Tonelli L., Stenberg E.M.* Neuroendocrine regulation of immunity // *Annu. Rev. Immunol.* - 2002. - Vol.20, №1. - P.125-163. 65. *Wekerle H.* Planting and pruning in the brain: MHC antigens involved in synaptic plasticity? // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 2005. - Vol.102, №1. - P.3-4.

НЕЙРОИММУННЫЕ ВЗАИМОТНОШЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С.С. Ткачук, Н.Н. Сащук, Т.И. Бойчук, В.О. Куровская

Резюме. В обзоре представлены данные литературы относительно состояния нейроиммунных взаимоотношений при некоторых нервных и психических заболеваниях.

Ключевые слова: головной мозг, иммунная система, нейроиммунные взаимоотношения.

NEUROIMMUNOLOGICAL INTERRELATIONS IN THE NORM AND SOME BRAIN PATHOLOGY

S.S. Tkachuk, N.N. Sashchuk, T.I. Bojchuk, V.O. Kurovskaya

Abstract. Literature informations concerning of the neuroimmunological interrelations state in the some neurological and mental descases are discussed in the review.

Key words: brain, immunology system, neuroimmunological interrelations.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol.7, №1. - P.132-136.
Надійшла до редакції 21.02.2008

Рецензент - проф. В.Ф. Мислицький