

УДК 616.8-89:616-092:576.8.077.3

*П. В. Волошин, проф., д-р мед. наук, директор ІНПН АМНУ,  
Т. М. Воробьева, проф., д-р биол. наук, зав. лаб. нейрофізіології  
і іммунології, В. В. Гейко, ст. науч. сотруд., канд. биол. наук,  
вед. науч. сотруд. лаб. нейрофізіології і іммунології  
Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України (Харьков)*

## КОНЦЕПЦИЯ РОЛИ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННОГО ЗВЕНА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ СОВРЕМЕННЫХ ФОРМ НЕРВНОЙ И ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Следует признать, что в условиях современного социума и экологического императива особое значение приобретает исследование иммунного и, в частности, нейроиммунного статуса в патоморфозе психических и нервных заболеваний, поскольку иммунной системе принадлежит узловую роль в адаптивных процессах, что в конечном итоге определяет реактивность мозга и организма в целом. Представления о тесной взаимосвязи и взаимодействии нервной, иммунной и эндокринной систем открывают широкие перспективы исследования и уточнения нейробиологических механизмов диагностики, патогенеза, клиники течения и прогноза патологических состояний мозга, что может явиться отправной позицией в пересмотре традиционных технологий терапии при нервно-дегенеративных, инфекционных, сосудистых заболеваниях нервной системы, а также при психической патологии. При этом особого внимания заслуживает убедительно обоснованное сходство нервной и иммунной систем, позволившее даже образно назвать иммунную систему «жидкой нервной системой» [1].

Несомненно существование двусторонней связи между психоэмоциональным состоянием человека и животных и иммунным статусом организма [2]. Хронический стресс и психическая депрессия сопровождаются различными иммунологическими расстройствами, в то время как первичные иммунологические нарушения могут лежать в основе выраженных сдвигов психоэмоционального состояния. Об этом свидетельствуют данные о плейотропном характере различных регуляторных соединений и гормонов в регуляции основных физиологических функций организма. Например, эпифизарный гормон *мелатонин*, обладая антистрессорным действием, а также противотревожные и антидепрессивные препараты одновременно с влиянием на функциональную деятельность головного мозга модулируют активность иммунной системы; пептидный гормон гипофиза *пролактин*, играя важную роль в осуществлении репродуктивных функций, имеет выраженное иммуностимулирующее действие, играя роль стресс-лимитирующего фактора, предупреждая развитие иммуносупрессии, вызванной повышением уровня глюкокортикоидов [3]. Особое значение при всех этих взаимодействиях имеет тот факт, что нейроны головного мозга, подобно фагоцитам крови, продуцируют ряд регуляторных соединений (интерлейкины, простагландины, интерфероны, пептиды), а иммунокомпетентные клетки, в свою очередь, секретируют нейромедиаторы, нейропептиды и гормоны. На мембранах нервной и лимфоидной ткани присутствуют

рецепторы к этим соединениям, а также экспрессируются аналогичные маркеры и антигены [2].

В современных исследованиях все большее значение в патогенезе нейродегенеративной, инфекционной и сосудистой патологии нервной системы, а также энцефалопатий различной этиологии отводится аутоиммунным нарушениям, которые развиваются вследствие дисбаланса регулирующих систем организма, в связи с чем состояние иммунного статуса может как отражать предпатологические изменения иммунной системы и степени дисбаланса ее регуляторных механизмов (интерфероновый и цитокиновый профили), так и способствовать нозологической верификации, а также типологии либо стадийности нарушений (специфические аутоантитела).

Среди проблем цереброваскулярной патологии актуальными являются исследования аутоиммунных состояний, связанных с продукцией антифосфолипидных (АФЛ) антител, что приводит к образованию венозных и артериальных тромбозов. Вторичный АФЛ-синдром может развиваться на фоне других системных, аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний, в том числе в результате применения фармакологических препаратов. Основными диагностическими маркерами АФЛ-синдрома являются антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт [4]. Наиболее частым проявлением АФЛ-синдрома является нарушение мозгового кровообращения, хотя он может являться патогенетическим фактором мигрени, судорожных синдромов, синдрома Рейно и пр. С учетом этого определение АФЛ-антител может способствовать расширению диагностических возможностей и представлений неврологов об этиологии и патогенезе цереброваскулярной патологии на ранних этапах ее возникновения, особенно у лиц молодого возраста. При этом аутоантитела являются не только диагностическими маркерами, но и способствуют определению степени активности болезни и ее прогноза, а также эффективности терапии.

Особый интерес вызывают цитокины и аутоантитела, выполняющие нормальные регуляторные функции с учетом того, что регуляторная роль цитокинов в настоящее время представляется далеко выходящей за рамки иммунных взаимодействий [5]. Существуют литературные данные о вовлечении определенных цитокинов (*IL-1, IL-6, TNF* и др.) в патогенез депрессивных состояний, когда их уровень намного ниже тех, что сопровождают воспалительные процессы и инфекционные заболевания, и их эффекты снимаются антидепрессантами. В ряде зарубежных исследований, посвященных вопросам

метаболизма и механизма действия нейростероидов (дегидроэпиандростерон (ДГЭА), прогестерон и его тетрагидрометаболиты), которые синтезируются *de novo* глиальными клетками различных структур мозга человека и животных, представлены фундаментальные и клинические аспекты их биологических эффектов [6].

Показано, что изменение концентрации ДГЭА в мозге зависит от полового поведения (повышается в гипоталамусе самцов при контакте с рецептивной самкой); его содержание нарастает при различных стрессорных ситуациях; алкогольная нагрузка приводит к снижению ДГЭА в амигдале и гипоталамусе. Повышенная чувствительность к нейростероидам, регулирующим поведение у линейных крыс, селективно отобранных по высокой чувствительности к алкоголю, указывает на то, что они могут вносить определенный вклад в патогенез болезней зависимости [7]. Есть данные о корреляции повышенного уровня ДГЭА с эйфорией [8].

С 80-х годов XX века был возрожден интерес к использованию ДГЭА для лечения нарушений ЦНС, прежде всего в психиатрии. Хронический стресс и соматические заболевания, которые нередко ведут к нарушению ЦНС, приводят к снижению продукции ДГЭА и его сульфатных форм (ДГЭАС). В результате снижается соотношение ДГЭАС/кортизол, что ассоциируется с развитием и прогрессированием нарушений памяти, неустойчивости настроения, деменции и т. д. Экспериментальными работами на крысах и мышах были выявлены нейропротективные эффекты ДГЭАС: усиление памяти, антидепрессивное действие, снятие страха, паники, снижение агрессии.

Низкий уровень циркулирующего ДГЭАС коррелирует с формированием депрессии у человека. При этом отмечается искаженный суточный ритм его секреции: утром — низкая концентрация ДГЭАС, а вечером — необычайно высокая концентрация кортизола. Причем такой дисбаланс двух стероидов был ассоциирован с состоянием большой депрессии как у молодых, так и у пожилых пациентов. Сделан вывод по поводу того, что степень снижения соотношения ДГЭАС/кортизол имеет прогностическое значение относительно эффективности лечения и реабилитации пациентов с депрессией. Высокий уровень ДГЭАС регистрируется среди паритетных по возрасту групп у людей с более высокими способностями в работе, хорошим настроением, менее агрессивных. Во многих клинических исследованиях отмечается корреляция между высоким уровнем ДГЭАС и хорошим общим самочувствием, физическим и психическим статусом пожилых людей, что дало возможность ввести термин «благополучное старение». Нейропсихиатрические аспекты чрезвычайно актуального в настоящее время синдрома хронической усталости также трактуются как следствие низкого уровня продукции ДГЭА. Особый интерес представляет взаимосвязь низкого уровня ДГЭАС с болезнью Альцгеймера и другими формами деменции. Многие полагают, что ДГЭАС может быть «маркером старения», так как снижение соотношения ДГЭАС/кортизол сопряжено с неблагоприятным прогнозом процесса старения со всем кластером возрастных заболеваний. Очевидно, низкий уровень ДГЭАС играет перmissive роль в развитии старческого слабоумия.

Заместительная терапия ДГЭАС у пожилых людей однозначно оказывает антидепрессивное действие как у мужчин, так и у женщин. Естественно, что заместительная терапия ДГЭАС должна проводиться с обязательным лабораторным мониторингом, осуществляющимся в биологических средах с помощью хорошо отработанных методов.

В настоящее время уделяется значительное внимание регуляторной роли аутоантител в нормальных физиологических процессах здорового организма. Особенно подчеркивается значение уровня нормальных аутоантител к *TNF*, тромбоцитарному фактору роста, относящегося к нейтрофином. Их эффекты реализуются через адреналовый слой надпочечников и их уровень в плазме тесно коррелирует со стрессовыми состояниями, эмоциями страха, агрессивным поведением.

То обстоятельство, что антитела могут выполнять регуляторные функции, определяет новое направление, называемое инверсной иммунорегуляцией [9], которая постепенно утверждает свою роль в клинике. Она основана на возможности вмешательства и коррекции различных процессов, в том числе в нервной системе, посредством иммунизации к ковалентным конъюгатам целого ряда регуляторов. Так, на модели хронического внутривенного потребления героина и кокаина показана динамика накопления аутоантител к классическим мю-, дельта- и рекомбинантному мю-дельта-опиоидным рецепторам (МДОР). Считается, что антитела к МДОР могут служить показателем перехода опийной толерантности в зависимость [10]. Установлен факт появления аутоантител к АДГ у хронически алкоголизованных животных, что используется в развитии новых методов комплексной диагностики хронической алкогольной интоксикации. Кроме того, наличие антител к АДГ при длительной алкоголизации обосновывает перспективу снижения влечения к алкоголю при использовании иммуномодуляторов, повышающих функциональную активность иммунной системы [11].

На основании того, что потребление алкоголя модулирует концентрацию нейроэндокринных пептидов в плазме крови, предполагается, что эндокринная система может не только пассивно реагировать на поступление алкоголя в организм, но и активно модулировать его потребление. Показано, что низкое содержание кортикотропин-релизинг-гормона ассоциируется с более интенсивным влечением и возрастом вероятности рецидива после острой детоксикации. Лептин, β-эндорфин и атриальный натрийуретический пептид (который оказывает непосредственное регулирующее действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось — НРА), также могут модулировать интенсивность влечения или тяжесть алкогольного абстинентного синдрома, что открывает перспективу лечения алкогольной зависимости с помощью воздействия на ее нейроэндокринные механизмы [12].

Таким образом, функциональный полиморфизм элементов нервной, эндокринной и иммунной систем, а также функциональная плейотропность и взаимоперекрывание функций эндогенных биорегуляторов диктуют, наряду с углубленным изучением каждого отдельного из них, необходимость исследования

действия комплексов, так как именно это обеспечивает реализацию их эффектов в организме.

Большое значение имеет учет нейроиммуноэндокринных взаимодействий при изучении сосудистой патологии головного мозга. По зарубежным литературным данным показано, что повышение уровня неспецифических маркеров воспаления, в частности *IL-6* и *C*-реактивного белка (*CRP*), ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых нарушений. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что *CRP* может продуцироваться не только печенью, но и в стенке сосудов атеросклеротическими бляшками, нейронами, альвеолярными клетками.

Для определения риска сосудистых осложнений имеет значение уровень *CRP* в сыворотке крови, который не превышает 10 мг/л. При содержании *CRP* ниже 1 мг/л риск развития сердечно-сосудистой патологии низкий; от 1 до 3 мг/л — средний; выше 3 мг/л — высокий. Уровень *CRP* от 3 до 10 мг/л может служить признаком воспалительного процесса с хроническим течением и связан с высоким риском сосудистых осложнений как у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у практически здоровых людей, что позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у людей, не страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний. Если *CRP* больше 10 мг/л, необходимо исключить наличие активного воспалительного процесса. Повышенный уровень *CRP* и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы  $A_2$  в крови (ЛП-ФЛА<sub>2</sub>) свидетельствует о высоком риске развития инсульта. Белки *CRP* и ЛП-ФЛА<sub>2</sub> — показатели воспаления, которые определяют в биохимических анализах крови во многих отечественных больницах.

Существуют данные о том, что *CRP* и *IL-6* вносят большой вклад в патогенез артериальной гипертензии. Уровни *CRP* и *IL-6* коррелируют не только с уровнем артериального давления, но и с другими компонентами метаболического синдрома — инсулинорезистентностью, ожирением, дислиппротеидемией, микроальбуминурией, гиперкоагуляцией [13], в связи с чем необходимость исследования этих показателей представляет существенный интерес при разработке новых методов патогенетического лечения гипертонической болезни. Есть также неоднозначное мнение о том, что именно гипертензия приводит к эндотелиальной экспрессии цитокинов и стимулирует воспаление.

Другим важным направлением в проблеме сосудистой патологии является изучение роли гомоцистеина, относящегося к факторам риска развития тромбоваскулярных осложнений и атеросклероза, в том числе у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту — метаболит метионина, быстро разрушающегося при участии фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  или с помощью витамина  $B_6$ . При функциональной недостаточности внутриклеточных механизмов разрушения гомоцистеина он попадает в кровотоки и быстро окисляется в плазме крови, в результате чего образуется большое количество радикалов, содержащих активный  $O_2$ , инициирующий формирование тромбоваскулярной патологии.

У лиц с повышенным содержанием гомоцистеина увеличен риск развития инфаркта миокарда; 10 % риска коронарной болезни сердца в общей популяции может быть связано с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). Уровень гомоцистеина выше 15 мкм/л увеличивает риск деменции и болезни Альцгеймера в 2 раза. Его мониторинг дает возможность коррекции тромбопрофилактики оральными антикоагулянтами, а также необходим еще и потому, что профилактика и коррекция нарушений, приводящих к ГГЦ, также возможна. Быстрое распознавание и лечение витаминной недостаточности позволяет нормализовать уровень гомоцистеина и предотвратить развитие сердечно-сосудистых, гематологических и неврологических нарушений.

И, наконец, в соответствии с современными взглядами на этиологию и патогенез нейродегенеративных и инфекционных заболеваний нервной системы как болезни дисрегуляции, следует указать на чрезвычайную важность исследований цитокинового и интерферонового профилей как в оценке иммунного статуса, так и в терапевтических программах.

Цитокины — клеточные, гормоноподобные факторы белково-пептидной природы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Они определяют выживаемость клеток, стимуляцию либо ингибцию их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз путем их взаимодействия с комплементарными рецепторами на поверхности клеток. При этом сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Белки (продукты активированных цитокинами генов) экспрессируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы (например, рецептор лимфоцитов *HLA-DR-2* свидетельствует об их поликлональной активации, приводящей к обострению аутоиммунных процессов и способствующей, в частности, увеличению очагов демиелинизации при рассеянном склерозе).

Наиболее изученными среди секретируемых клетками регуляторных факторов являются факторы роста и цитокины иммунной системы, обладающие полифункциональной активностью. Спектры биологической активности цитокинов иммунной системы в значительной степени перекрываются — один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Во многих случаях при этом наблюдается их синергизм.

Действие цитокинов иммунной системы тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в реакциях на стресс. Усиление продукции определенных цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов также способно провоцировать заболевание.

Например, *IL-1* играет одну из центральных ролей в воспалительной реакции, проявляя свойства

нейроэндокринного гормона, стимулюючи продукцію АКТГ, простагландинів і являючись митогеном для астроцитів. *IL-1* стимулює секрецію гепатоцитами сировоточних амілоїдів *A* і *P*, *CRP*, гаптоглобіна,  $\alpha_1$ -антитрипсина і церулоплазміна. Відомі фактори, знижують біологічну активність *IL-1*. К ним, зокрема, належать глюкокортикоїди і простагландини, а також екзогенний циклоспорин *A*. В плазмі або сировотці при запаленнях і аутоімунних захворюваннях його вміст збільшується до 200 пг/мл (норма від 0 до 5 пг/мл). Сильне підвищення призводить до гіпотензії, анорексії, руйнуванню хрящової тканини в суглобах.

При багаточисельних травмах в плазмі спостерігається високий рівень *IL-1*, *IL-2*, *IL-6* і особливо різко збільшується рівень *TNF*, під впливом якого підвищується проникність капілярів, пошкоджуються ендотелій судин і розвивається внутрисудинистий тромбоз.

Дослідження показателів розширеного інтерферонового статусу дозволили встановити залежності формування певних типів чутливості до інтерферону при вірусних інфекціях, імунodefіцитах, аутоімунних захворюваннях і алергії, а також оцінити можливості іммунокорекції цих станів препаратами інтерферона [14].

Так, наприклад, розсіяний склероз характеризується не тільки розвитком вираженого іммунорегуляторного дисбалансу і розбещеністю механізмів виробки іммуноактивних цитокінів, але і виникненням аномальної реакції (праймінга) ефекторних кліток крові на обробку екзогенним інтерфероном. Співвідношення в патогенетичному лікуванні хворих розсіяним склерозом препаратів інтерферона свідчить про необхідність розробки додаткових клініко-експериментальних підходів до індивідуального підбору схем і тактики іммунотерапії, в частині чутливості кліток пацієнта до дії призначуваних лікарських засобів. Це обґрунтовується як виникненням у частини хворих іммунологічно опосередкованих обострень, викликаних застосуванням препаратів  $\gamma$ -інтерферона, так і відсутністю у ряду пацієнтів очікуваного ефекту терапії препаратами  $\alpha$ -інтерферона. Показано, що у хворих розсіяним склерозом зменшена виробка інтерферона не тільки стандартно індукованими, але і праймірованими  $\alpha$ -інтерфероном і  $\gamma$ -інтерфероном лейкоцитами периферическої крові.

Одною з актуальних задач сучасної біології і медицини залишається вивчення і пошук нейронспецифічних білків як маркерів пошкодження мозкової тканини, а також дослідження механізмів їх проникнення через ГЗБ при патології нервової системи. Серед мозгоспецифічних білків одним з найбільш вивчених в біохімічному і іммунологічному плані є гліофібрилярний кислий протеїн (*GFAP*) — білок гліальних філаментів диференційованих астроцитів, реакція яких в відповідь на гіпоксическіе і ішеміческіе пошкодження первинна і передшестує пошкодженню нейронів [15]. В зв'язі з цим, очевидна важливість і адекватність іммуноферментного аналізу *GFAP*

для діагностики і контролю ефективності терапії при захворюваннях, супроводжуваних змінами резистентності ГЗБ (енцефаліт і менингіт), в нейроонкології, при психіческіх захворюваннях, ішеміческіх і геморагіческіх пошкодженнях мозку. Розроблені ефективні методи оцінки порушення проникності ГЗБ з допомогою іммуноферментного аналізу, заснованого на використанні іммуноклональних антитіл до *GFAP*, причому кількісний моніторинг *GFAP* може бути використаний як об'єктивний критерій при контролі перебігу захворювання, а також ефективності терапії (фебрильна шизофренія; алкогольна енцефалопатія; нейролепсія; важкий алкогольний делирій; опухолі головного мозку; критическіе становище у новонароджених дітей, обумовлені порушенням мозкового кровообігу).

Велике клініческе значення при нервно-психіческій патології має біохіміческе дослідження спинномозгової рідини (СМЖ), в якій, в основному, накопичуються середномолекулярні білки — альбумін, преальбумін і трансферрін. Специфіческіе для ЦНС білки (*GFAP*, основний білок мієліна (*MBP*), Т-білок) в нормі складають тільки 1—2 % від концентрації загального білка в лікворі (1 %). Нейронспецифіческіе білки — білок *S-100*, *MBP*, нейронспецифіческе ендолаза (*NSE*) — зустрічаються в лікворі при різних захворюваннях ЦНС [16].

Основний білок мієліна виділяється в СМЖ при будь-якому пошкодженні нервової тканини. Його рівень підвищується при травмах ЦНС, підострому склерозуючому паненцефаліті, опухлях, вірусних енцефалітах, особливо при розсіяному склерозі [17]. В перебігу декількох днів після інсульту рівень *MBP* відображає деструкцію інтактних мієлінових оболонок. У пацієнтів з розсіяним склерозом в СМЖ виявляються антитіла до *MBP*. Так як білок *NSE* належить до внутриклеточних ензимів ЦНС, це робить його привабливим для використання при визначенні постішеміческіх пошкоджень мозку, хоча його вміст може підвищуватися і при інших неврологіческіх процесах (епілепсія, субарахноїдальне кровоизливання).

*S-100* є специфіческім білком астроцитарної глії, знаходиться в мозковій тканині в зв'язаному з кальцієм стані, складається з двох суб'єдиниць —  $\alpha$  і  $\beta$  і звільнюється в СМЖ після гибелі нервових кліток. Збільшення концентрації *S-100* ( $\alpha\beta$ ) в СМЖ і плазмі є маркером пошкодження головного мозку, відображає його ступінь. Деякі дослідники застосовують його для моніторингу параліча і травми головного мозку. Концентрація *S-100* в СМЖ підвищується між 8 годинами і 4 днями параліча, існує зв'язок з розміром інфаркту. Підвищення вмісту *S-100* в сировотці крові і СМЖ при порушенні мозкового кровообігу обумовлено активацією мікроглії. Показано, що в ранній фазі церебрального інфаркту мікрогліальні клітки в перинфарктній зоні експресують білки сімейства *S-100* і активно проліферують, причому білки експресуються не більше 3 днів після інфаркту. Це свідчить про те, що активація постійної популяції мікроглії — ранній відповідь мозкової тканини

на ішемію і може бути використана як ранній маркер пошкодження. Исследования S-100 полезны как для мониторинга, так и для определения прогноза течения заболевания. Субарахноидальное кровоизлияние приводит к значительному увеличению уровня S-100 в СМЖ. Замедление снижения концентрации S-100 у пациентов в послеоперационный период свидетельствует о наличии осложнений и повреждении клеток мозга. Раннее определение и контроль уровня S-100, а также одновременные исследования S-100 и NSE позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии, когда возможно успешное лечение. Результаты исследования S-100 можно использовать также для прогноза неврологических осложнений при обследовании пациентов с остановкой сердца, возможного развития различных симптомов при ЧМТ, состояниях после ударов и сотрясений головного мозга. В этом случае тоже существует строгая корреляция между ранним определением концентрации S-100 и клиническим исходом. Следует учитывать, что концентрация S-100 значительно увеличивается с возрастом (у мужчин в большей степени, чем у женщин).

Таким образом, даже в рамках краткого анализа, посвященного современным сведениям об этиологических и патогенетических факторах и механизмах нарушений ЦНС, создается представление о целесообразности нейроиммунологических исследований не только с целью совершенствования диагностики и нозологической типологии неврологических и психических заболеваний, но и при разработке новых технологий их терапии с включением модулирующих и иммунокорректирующих препаратов, а также повышения эффективности мониторинга восстановления нарушенных функций.

#### Список литературы

1. Розенбаум Л. Биоправление-2: теория и практика. — Новосибирск, 1993.
2. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т. 35, № 4. — С. 49—64.
3. Корнева Е. А., Фомичева Е. С., Немирович-Данченко Е. А. Пролактин в нейроэндокриноиммунном взаимодействии // Патогенез. — 2004. — № 1. — С. 61—70.

4. Евтушенко С. К., Иванова М. Ф., Москаленко М. А. Антитела к кардиолипину и нарушения мозгового кровообращения при первичном антифосфолипидном синдроме // Вопросы экспериментальной и клинической медицины. — Донецк, 2002. — Т. 1, вып. 6. — С. 11—14.

5. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П. Новые роли высокостабильных олигопептидов, нейротрофинов и иммуномодуляторов в регуляторном континууме // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т. 34, № 1. — С. 14—19.

6. Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Нижник А. Н. Нейростероиды и их биологическое значение // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т. 35, № 4. — С. 3—10.

7. Korpi E. R., Mäkelä R., Romeo E. et al. Increased behavioral neurosteroid sensitivity in a rat line selectively bred for high alcohol sensitivity // European J. Pharmacology. — 2001. — V. 421, № 1. — P. 31—38.

8. Harrs D. S., Baggot M., Mendelson J. H., Mendelson J. E., Jones R. T. Subjective and hormonal effects of MDMA in humans // Psychopharmacology. — 2002. — V. 162, № 4. — P. 396—405.

9. Ашмарин И. П., Данилова Р. А., Обухова М. Ф. Длительная коррекция функций мозга. Перспективы иммунологических подходов // Вестник РАМН. — 2001. — № 4. — С. 27—30.

10. Изыкенова Г. А. Опиоидные нейрорецепторы в механизмах опийной толерантной зависимости // Успехи функциональной нейрохимии. — 2003. — С. 478—492.

11. Кушнир Е. А., Данилова Р. А., Обухова М. Ф. и др. Образование аутоантител к АДГ при длительной алкоголизации // Иммунология. — 2004. — Т. 25, № 4. — С. 216—218.

12. Kefer F., Wiedemam K. Neuroendocrine pathways of addictive behavior // Addictive biology. — 2004. — V. 9, № 3—4. — P. 205—212.

13. Герасименко Е. В. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных гипертонической болезнью // Экспериментальна і клінічна медицина. — 2005. — № 4. — С. 74—78.

14. Чекнев С. Б., Наровлянский А. Н., Мезенцева М. В. и др. Расширенный интерфероновый статус при рассеянном склерозе // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 36—39.

15. Чехонин В. П., Гурина О. И., Ряхухин И. А. и др. Иммуноферментный анализ глиофибрилярного кислого протеина на основе моноклональных антител в оценке проницаемости ГЭБ при нервно-психических заболеваниях // Российский психиатрический журнал. — 2000. — № 1. — С. 14—18.

16. Мошкин А. В., Бурмакова Л. М. Клиническое значение биохимических исследований спинномозговой жидкости // Лаборатория. — 1997. — № 3. — С. 3—6.

17. Волошин П. В., Воробйова Т. М., Волошина Н. П. і соавт. Нейробіологічні механізми терапевтичних ефектів трансплантації ембріональних мозкоспецифічних тканин при модельному розсіяному склерозі // Експериментальна і клінічна медицина. — 2005. — № 4. — С. 40—47.

Надійшла до редакції 10.08.2006 р.

*П. В. Волошин, Т. М. Воробйова, В. В. Гейко*

#### **Концепція ролі нейроімуноендокринної ланки в етіопатогенезі сучасних форм нервової та психічної патології**

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (Харків)*

На основі аналізу даних літератури викладена концепція необхідності комплексного дослідження нейроімуноендокринних механізмів в етіопатогенезі сучасних форм нервових і психічних захворювань. При цьому висвітлена роль аутоімунних процесів, регуляторних функцій аутоантител та цитокінів, механізмів дії нейростероїдів, нейронспецифічних білків як маркерів пошкодження нервової тканини і доцільність використання цих показників під час розробки новітніх терапевтичних технологій із включенням модулюючих та імунотропічних препаратів, а також ефективності моніторингу відновлення порушених функцій.

*P. V. Voloshyn, T. M. Vorobjova, V. V. Geyko*

#### **The role of neuroimmuneendocrine link in pathogenesis of modern nervous and mental disorders**

*The Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine (Kharkiv)*

Based on literature data the necessity of studying neuroimmuneendocrine mechanisms in pathogenesis of modern nervous and mental diseases has been offered. The role of autoimmune processes, autoantibodies and cytokines regulative functions, mechanisms of neurosteroid action, neurospecific proteins as nervous tissues injury markers have been discussed. Moreover, the practical meaning of mentioned indexes in therapeutic technologies, which include modulation and immune correction, creation as well as monitoring of broken functions remission have been described.