

**В. В. Гейко**, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник лаб. нейрофизиологии, иммунологии и биохимии  
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»  
 (г. Харьков)

## ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЭНДОКРИННЫХ МЕХАНИЗМОВ ТЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В результате комплексного исследования половых особенностей моделирования рассеянного склероза у крыс показано, что самки более подвержены аутоиммунной патологии с бурным дебютом и манифестацией неврологических нарушений, транзитный характер которых свидетельствует о более мощных адаптивных потенциях женского организма, обуславливающих формирование ремиттирующего типа течения нейродегенеративного процесса, в сравнении с самцами, для которых характерно усугубление постиммунизационной кахексии, что с учетом объективных иммунологических и биохимических показателей, очевидно, соответствует первично-прогрессирующему типу течения рассеянного склероза у человека.

*Ключевые слова:* моделирование рассеянного склероза, иммунный статус, стероидные гормоны, пролактин

Современные представления о рассеянном склерозе (РС) как об иммунопатологическом заболевании в значительной степени основываются на морфологическом сходстве с моделью на животных — экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ), — которая интенсивно и плодотворно изучается уже более 80 лет, способствуя раскрытию механизмов патогенеза и поиску терапевтических стратегий. Несмотря на определенные ограничения, связанные с отсутствием спонтанных обострений, общепринято, что модель ЭАЭ дает возможность адекватных клинко-экспериментальных сопоставлений с дальнейшей экстраполяцией фундаментальных исследований [1—3]. В ряду различных механизмов развития РС как мультифакториального заболевания важнейшее значение принадлежит иммунопатологическим и аутоиммунным процессам с мощным каскадом цитокиновых и биохимических преобразований. Известно, что преобладание продукции провоспалительных цитокинов стимулирует гипоталамус с последующей активацией гипоталамо-надпочечниковых функций и глюкокортикоид-опосредованной супрессией иммунологической реактивности, в связи с чем в задачи работы входило исследование половых отличий иммунитета и активности эндокринной системы, способствующих либо препятствующих моделированию РС у крыс, с целью выяснения механизмов половых различий в его течении. С учетом эпидемиологических и клинических данных о половых различиях в распространенности заболевания, особенностях его дебюта и течения, представляет интерес экспериментальное исследование базальных уровней секреции половых гормонов и пролактина, т. к. его гиперпродукция в условиях развития аутоиммунных процессов может способствовать стимуляции лимфоцит-активирующих факторов, а также чрезмерной пролиферации В-лимфоцитов и образованию аутоантител [4, 5], в связи с чем существует мнение, что гиперпролактинемия наряду с пониженным уровнем кортизола и половых стероидов в крови является фактором склонности к аутоиммунным заболеваниям, и таким образом эндокринная система может вносить свой вклад в половые различия в возникновении и течении РС [6].

Целью исследования являлось определение иммунного статуса и активности гипоталамо-гипофизарно-гонадального звена эндокринной системы в условиях моделирования РС. Работа выполнена на 60 половозрелых нелинейных белых крысах обоего пола массой от 200 до 300 г. В качестве модели РС индуцировали ЭАЭ посредством иммунизации аллогенными тканями головного (перивентрикулярная область, оливы) и спинного мозга в гомогенизированном виде в дозе 120 мг на одно животное с 0,2 мл полного адьюванта Фрейнда. Для определения тяжести патологического процесса использовали шкалу Sedgwick et al. [7] в некоторой нашей модификации оценки выраженности неврологических расстройств по 5-балльной системе: отсутствие выраженных неврологических нарушений, потеря массы тела (МТ) (от 0 до 5 %) — 1; мышечная слабость, атаксия, снижение тонуса хвоста и МТ (от 5 до 10 %) — 2; гемипарезы конечностей, тремор, нарушение координации движений, снижение МТ (от 10 до 15 %) — 3; стойкий парепарез задних конечностей, нарушение функций тазовых органов, снижение МТ (от 15 до 20 %) — 4; общее истощение с потерей МТ более 20 %, агональное состояние — 5 баллов.

Забор биологических жидкостей для проведения иммунологических и биохимических исследований производился на 40 сутки после иммунизации путем декапитации животных натощак (с 10<sup>00</sup> до 12<sup>00</sup>), у самок — в фазе диэструса, для чего исследовались вагинальные мазки. Показатели иммунного статуса включали определение общего содержания лейкоцитов, лейкоцитарной формулы в мазках крови, абсолютного и относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, уровня метаболической активности микрофагальной системы естественной неспецифической резистентности (НСТ-тест) [8], масс лимфоидных органов (тимуса, селезенки) и надпочечников. В сыворотке крови методом селективной преципитации с использованием ПЭГ-6000 определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крупных (2,5 %), средних (4 %) и мелких (7 %) размеров [9], а также с применением наборов реагентов для иммуноферментного анализа (ИПЛ «Гранум», Харьков) — концентрации иммуноглобулинов основных классов и гормонов (тестостерона, эстрадиола, кортизола и пролактина).

После инокуляции антигенной смеси все животные характеризовались торможением общей активности с повышением температуры тела, пилоэрекцией, гиперестезией; в местах введения развивалось локальное воспаление, оценивавшееся визуально по 10-балльной шкале, которое было более интенсивным на 2—5 сутки у самок (9,18 балла) и сохранялось до 11 суток с дальнейшей редукцией гранулемы до выраженности в 7,22 балла на 14—17 сутки и последующим нивелированием до 3,41 балла на 27—33 сутки. У самцов — аналогичная, но менее выраженная картина развития местного наружного воспалительного процесса с пиком на 8—11 сутки.

В качестве интегрального показателя тяжести течения РС в работе использовались данные о динамике МТ под влиянием иммунизации (рис. 1). При этом анализировали группу самок и самцов в целом, из их числа формировали группы в зависимости от изменений МТ на 40 сутки, когда ее снижение было характерным для 71 % самцов и 47 % самок; в то время как у остальных иммунизированных крыс наблюдалось либо восстановление исходного веса, либо его возрастание в среднем на  $6,73 \pm 1,60$  у самок и  $10,84 \pm 3,48$  % у самцов (рис. 1).

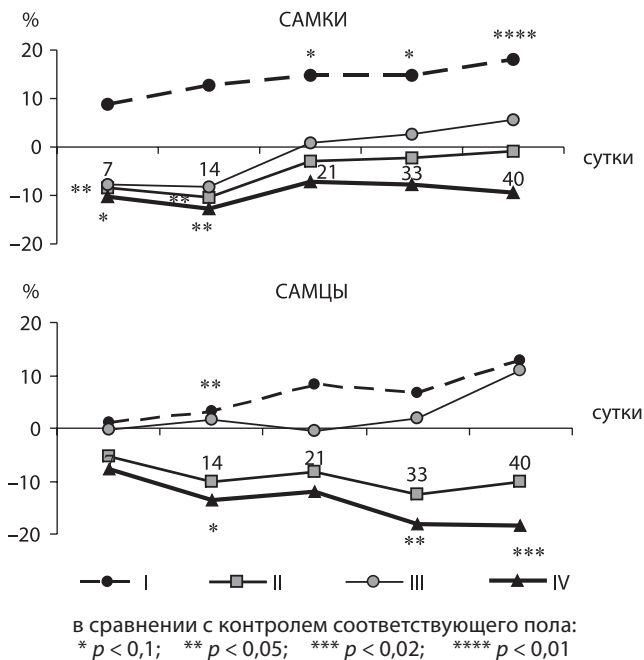


Рис. 1. Динамика изменений массы тела у крыс при моделировании РС

Иммунологические и биохимические исследования проведены в следующих группах сравнения: I (контроль) — самки ( $n = 5$ ) и самцы ( $n = 5$ ) с ложной иммунизацией; II — все иммунизированные самки ( $n = 17$ ) и самцы ( $n = 21$ ); III — иммунизированные самки ( $n = 9$ ) и самцы ( $n = 6$ ) с умеренно-выраженными соматоневрологическими расстройствами при повышении МТ; IV — иммунизированные самки ( $n = 8$ ) и самцы ( $n = 15$ ) с выраженными неврологическими нарушениями и потерей МТ.

При клинической оценке тяжести патологического процесса при РС выявлено, что у самок (29 %) более чем в 2 раза чаще, чем у самцов (13 %) развивался его бурный дебют с грубым неврологическим дефицитом. Кроме этого, у 5 самцов (24 %) на 31—40 сутки и одной самки (4 %) на 12 сутки зарегистрированы летальные исходы.

Вместе с этим, при анализе данных о количественном распределении животных разного пола в группах в зависимости от интенсивности потери МТ выявлено, что у самок до 33 суток регистрировались единичные случаи истощения в 4 балла, которые полностью отсутствовали на 40 сутки; а 30 % иммунизированных самцов, наоборот, с 13 суток характеризовались истощением с потерей МТ более 20 %, особенно на 33 сутки, когда их число увеличивалось до 52 % животных, что наглядно и документально демонстрирует более тяжелый характер течения нейродегенеративной патологии, тем самым определяя половые различия экспериментального РС.

Обращает внимание, что на 7—14 сутки после иммунизации, независимо от половой принадлежности, все экспериментальные животные (II группа) характеризовались пониженной МТ, достоверно ( $p < 0,05$ ) у самок, в то время как у самцов потеря МТ достигала уровня достоверной значимости лишь к 33 суткам (см. рис. 1). У животных с повышением МТ к 40 суткам иммунизации отсутствие достоверной динамики, идентично контролю, у самцов (29 %), видимо, указывает на их устойчивость к индукции ЭАЭ, а восстановление с 21 суток первоначального снижения показателей массы тела у самок (53 %) отражает как большую подверженность аутоиммунным нарушениям, так и более выраженную способность к ауторегуляции. Тот факт, что достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) снижение МТ у самок в процессе моделирования РС имеет транзитный характер, очевидно, свидетельствует о более мощных адаптивных потенциях женского организма, обуславливающих формирование ремиттирующего типа течения нейродегенеративной патологии, в сравнении с самцами, для которых характерно последовательное усугубление постиммунизационной кахексии на 14—40 сутки после иммунизации ( $p < 0,02$ ), что, вероятно, соответствует первично-прогрессирующему типу течения РС.

У контрольных животных естественные половые отличия выражались в достоверно меньших абсолютной и относительной массах тимуса ( $p < 0,05$ ) и надпочечников ( $p < 0,001$ ), повышенном уровне метаболической активности микрофагальной системы нейтрофильных гранулоцитов при снижении ее резервных возможностей у самцов в сравнении с самками (табл.). Сравнительный анализ влияния иммунизации к 40 суткам выявил несколько увеличенную относительную массу селезенки и меньшие, в сравнении с самками, абсолютную и относительную массы надпочечников у самцов. Клеточный состав крови в условиях моделирования РС характеризовался достоверным нейтрофилезом у самцов и лишь тенденцией к лимфопении у самок. Наряду с этим, с учетом тяжести течения РС у самцов с умеренно выраженными соматоневрологическими нарушениями (III группа) отмечалось достоверно значимое повышение абсолютной ( $p < 0,05$ ) и относительной ( $p < 0,01$ ) масс тимуса в отличие от животных с потерей МТ (IV группа), которые характеризовались увеличенной относительной массой селезенки и особенно повышенной массой надпочечников ( $p < 0,001$ ), а также относительной лимфопенией с нейтрофильным гранулоцитозом. У самок III группы выявлена абсолютная лимфопения ( $p < 0,05$ ), а у животных с более тяжелым течением РС (IV группа) — лишь тенденция ( $p < 0,1$ ) к незначительному повышению массы центрального лимфоидного органа вместе со снижением относительного количества лимфоцитов в периферической крови, что свидетельствовало о менее выраженном влиянии иммунизации на иммунологическую реактивность самок в сравнении с самцами в условиях моделирования РС. Гуморальное звено иммунитета было более активным у крыс обоего пола в условиях легкого течения РС, что выражалось в достоверно значимых отличиях концентрации ЦИК средних и мелких размеров. В IV группе истощенных животных самки характеризовались тенденцией к увеличению токсичных мелкодисперсных ЦИК, что сочеталось с пониженной сывороточной концентрацией иммуноглобулинов основных классов как у самок, так и у самцов.

Показатели иммунологической реактивности в условиях моделирования рассеянного склероза у самок и самцов

Показатель		I группа		II группа		III группа		IV группа	
		самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
Тимус	мг	284,0 ± 34,1	193,4 ± 17,5 <sup>3)</sup>	228,2 ± 15,1	217,5 ± 20,4	245,5 ± 20,3	262,5 ± 21,4 <sup>3)</sup>	208,5 ± 21,8 <sup>1)</sup>	190,5 ± 27,1
	мг/г	1,24 ± 0,19	0,82 ± 0,10 <sup>1)</sup>	1,01 ± 0,06	0,89 ± 0,09	1,06 ± 0,09	1,03 ± 0,10 <sup>5)</sup>	0,95 ± 0,09	0,80 ± 0,12
Селезенка	мг	1127,0 ± 135,0	980,4 ± 167,1	1100,6 ± 69,8	1262,8 ± 124,3	1096,3 ± 99,0	1183,2 ± 220,0	1105,4 ± 105,2	1310,5 ± 156,2
	мг/г	4,8 ± 0,5	4,0 ± 0,5	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,4 <sup>1)</sup>	4,7 ± 0,4	4,5 ± 0,6	5,1 ± 0,5	5,3 ± 0,5 <sup>1)</sup>
Надпочечники	мг	57,0 ± 5,4	32,0 ± 4,5 <sup>4)</sup>	59,7 ± 3,0	40,5 ± 1,9 <sup>1)</sup>	60,0 ± 3,8	35,8 ± 2,2	59,4 ± 5,1	43,3 ± 2,3 <sup>3)</sup>
	мг/г	0,2 ± 0,0	0,1 ± 0,0 <sup>5)</sup>	0,3 ± 0,0	0,2 ± 0,0 <sup>2)</sup>	0,3 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,2 ± 0,0 <sup>4)</sup>
Лейкоциты, тыс./мкл		12,4 ± 1,4	10,0 ± 2,2	11,2 ± 0,9	13,3 ± 1,4	10,0 ± 1,0	12,9 ± 1,4	12,5 ± 1,5	13,4 ± 2,1
Лимфоциты	тыс./мкл	8,0 ± 0,7	7,0 ± 2,0	6,1 ± 0,6 <sup>1)</sup>	7,1 ± 0,9	5,8 ± 0,7 <sup>3)</sup>	9,1 ± 1,5	6,4 ± 1,1	6,0 ± 1,0
	%	67,2 ± 7,7	69,6 ± 7,4	54,7 ± 2,9	54,6 ± 4,1 <sup>1)</sup>	58,6 ± 4,1	68,8 ± 6,9	50,4 ± 3,5 <sup>1)</sup>	47,4 ± 3,8 <sup>2)</sup>
Нейтрофилы сегментоядерные	тыс./мкл	3,3 ± 1,1	2,1 ± 0,8	4,0 ± 0,5	5,5 ± 1,0 <sup>2)</sup>	3,1 ± 0,6	3,0 ± 0,7	4,9 ± 0,6	6,7 ± 1,3 <sup>4)</sup>
	%	24,8 ± 6,7	21,4 ± 5,9	35,4 ± 3,0	39,9 ± 4,2 <sup>3)</sup>	30,7 ± 4,6	25,3 ± 7,0	40,8 ± 2,8	47,3 ± 3,9 <sup>4)</sup>
ЦИК, у. е.	крупные	14,6 ± 2,9	11,6 ± 4,3	19,4 ± 3,8	13,4 ± 1,8	18,0 ± 5,9	9,7 ± 0,9	20,9 ± 4,9	15,3 ± 2,6
	средние	29,6 ± 8,7	42,8 ± 6,6	44,6 ± 6,1	38,1 ± 4,5	41,4 ± 7,8	21,5 ± 1,6 <sup>2)</sup>	48,1 ± 10,0	46,4 ± 5,3
	мелкие	137,2 ± 31,9	169,4 ± 21,3	181,8 ± 14,5	177,8 ± 15,4	159,2 ± 17,0	122,0 ± 9,6 <sup>1)</sup>	207,1 ± 21,9 <sup>1)</sup>	205,8 ± 17,8
Иммуноглобулины (Ig), г/л	Ig A	0,03 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01 <sup>4)</sup>	0,03 ± 0,03	0,06 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01 <sup>5)</sup>
	Ig M	0,10 ± 0,04	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,03	0	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01
	Ig G	0,12 ± 0,05	0,25 ± 0,07	0,10 ± 0,04	0,12 ± 0,03 <sup>1)</sup>	0,15 ± 0,04	0,08 ± 0,04	0,09 ± 0,06	0,13 ± 0,03
НСТ-тест, у. е.	НСТ <sub>Sp</sub>	27,4 ± 6,6	54,2 ± 11,2 <sup>3)</sup>	37,5 ± 5,3	39,1 ± 7,0	26,6 ± 5,8	49,8 ± 10,6	49,9 ± 7,3 <sup>3)</sup>	32,6 ± 9,0
	НСТ <sub>St</sub>	71,4 ± 17,8	68,2 ± 22,5	71,7 ± 9,9	50,8 ± 8,3	49,0 ± 8,0	53,3 ± 10,9	97,3 ± 14,6	49,2 ± 11,9

<sup>1)</sup>  $p < 0,1$ ; <sup>2)</sup>  $p < 0,02$ ; <sup>3)</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>4)</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>5)</sup>  $p < 0,001$  — достоверно по сравнению с контролем соответствующего пола. Sp — спонтанный, St — стимулированный.

Следует отметить пониженное содержание иммуноглобулинов основных классов у крыс с потерей МТ к 40 суткам в сравнении с острым дебютом на 12—14 сутки, когда имело место их существенное повышение. Причем заслуживает особого внимания обнаружение иммуноглобулинов (особенно G) в экстрактах спинного мозга (аналоге цереброспинальной жидкости) у самцов, что согласуется с клиническими данными о диагностических критериях достоверно подтвержденного РС, когда интратекальный синтез олигоклонального иммуноглобулина G выявляется у 95 % больных [10] и в данной работе указывает на половые особенности гуморально-опосредованных механизмов иммунопатогенеза РС.

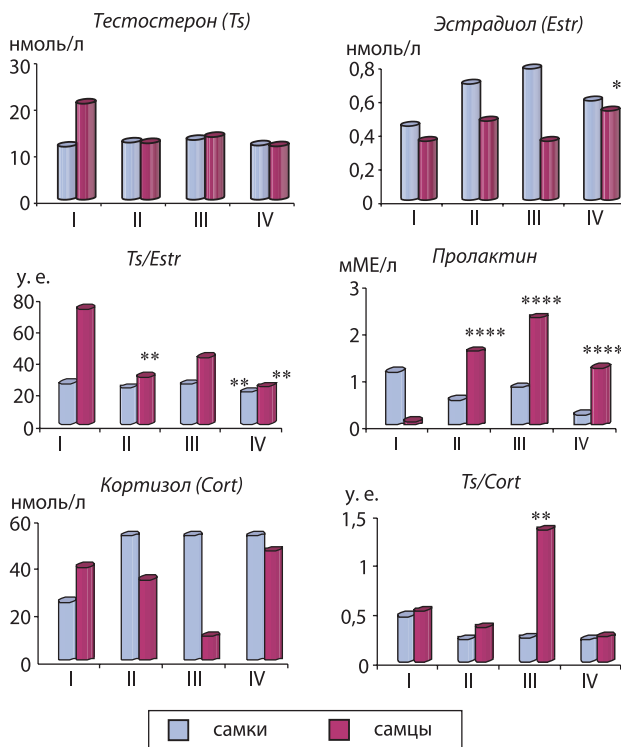
Неспецифическая естественная резистентность характеризовалась более высоким уровнем спонтанной метаболической активности пероксидазных систем нейтрофильных гранулоцитов, но не ее резервных возможностей у интактных самцов; моделирование РС не сопровождалось существенным изменением фагоцитарных функций.

Влияние иммунизации на уровень секреции половых стероидных гормонов у животных с РС (II группа) проявлялось в нивелировании естественных различий между самками и самцами в содержании тестостерона и независимо от пола увеличении сывороточной концентрации эстрадиола, что сопровождалось снижением соотношения тестостерона к эстрадиолу, достоверно значимым у самцов (рис. 2). При этом у крыс с легким течением имело место умеренное снижение андрогенного индекса, в то время как при тяжелом

течении заболевания отмечалось его достоверное угнетение как у самок, так и у самцов. Вместе с этим, моделирование РС сопровождалось различной активностью гипоталамо-гипофизарно-кортикальной системы (см. рис. 2), что выражалось у самок в существенном (на 113 %) повышении содержания кортизола, независимо от тяжести течения, в отличие от самцов, у которых, наоборот, базальный уровень его секреции коррелировал со степенью выраженности соматических и неврологических нарушений: на 75 % снижался у животных без потери МТ и умеренно (на 17 %) возрастал по сравнению с контролем в IV группе, особенно у животных с потерей МТ более 25 %.

При анализе соотношения тестостерона к кортизолу показано, что у самок, независимо от степени выраженности соматоневрологических нарушений, и у самцов с тяжелым течением преобладает продукция кортизола, а более легкое течение у самцов сопряжено с преобладанием синтеза тестостерона, очевидно, оказывающего либо протективное влияние на течение нейродегенеративной патологии, либо препятствующее ее формированию, являясь фактором устойчивости к аутоиммунным нарушениям.

Известно, что практически на всех клетках иммунной системы имеются рецепторы к пролактину, который может синтезироваться не только в переднем отделе гипофиза, но и в иммунокомпетентных клетках, участвуя в их эндокринной, ауто- и паракринной регуляции [11, 12, 13], а также стимулируя гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ в условиях целостного организма [6, 14].



в сравнении с контролем соответствующего пола:  
\* —  $p < 0,1$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,01$ .

Ts/Estr, Ts/Cort — соотношения тестостерона к эстрадиолу и тестостерона к кортизолу

Рис. 2. Половые особенности секреции половых стероидных гормонов, кортизола и пролактина в условиях моделирования РС у крыс

У интактных самок (контроль) содержание пролактина значительно (в 16 раз) превышало его базальный уровень у самцов (см. рис. 2). Иммунизация энцефалитогенными тканями приводила к снижению секреции пролактина у самок, а у самцов она высокодостоверно повышалась независимо от тяжести течения РС, вероятно, отражая протективные эффекты гормона как лимитирующего фактора, предотвращающего негативное действие стресс-реализующих глюкокортикоидных гормонов на защитные механизмы организма в условиях моделирования аутоиммунной патологии с применением адьюванта, приводящим к эндогенному стрессу вследствие искусственного усиления функциональной активности систем жизнеобеспечения.

С учетом того, что эстрогены стимулируют секрецию пролактина, а глюкокортикоиды угнетают его синтез [6], полученные результаты в сочетании с показателями иммунологической реактивности, видимо, свидетельствуют о формировании дефицитного типа иммунопатогенеза РС у самок в отличие от самцов, для которых характерен андрогенозависимый тип иммунопатологических нарушений, тем более, что пролактину присуще общее для мужского и женского организма биологическое свойство оказывать перmissive эффект для половых гормонов, которые, в свою очередь, осуществляют защитную роль в условиях развития нейродегенеративных нарушений. Более того, известно, что повышение уровня эстрогенов индуцирует продукцию противовоспалительных цитокинов, в то время как их низкие уровни способствуют провоспалительному иммунному ответу,

причем подчеркивается, что эстрадиол-улучшающие эффекты не гендерспецифичны, имея место как в женском, так и мужском организме [15—17]. В соответствии с этим, у самок III группы с умеренно-выраженными соматоневрологическими нарушениями контрастный характер продукции пролактина и кортизола на фоне нормальной секреции половых гормонов, очевидно, отражает состояние ремиссии; в то время как у самцов активация продукции пролактина связана с потребностью перmissive действия на тестостерон в условиях его сниженной секреции, что проявляется в достоверном повышении андрогенного индекса с возможной модуляцией либо предотвращением повреждений белого вещества в ЦНС [18] и, вероятно, является фактором устойчивости к развитию РС.

Кроме этого, существует мнение, что пролактин стимулирует пролиферацию клеток-предшественников олигодендроцитов и способствует восстановлению миелина, в связи с чем считается, что пролактин может оказывать терапевтическое действие при ряде демиелинизирующих заболеваний.

Таким образом, эндокринной системе принадлежит важная роль в обеспечении половых особенностей патогенеза демиелинизирующей патологии, заключающихся у самок в активации синтеза глюкокортикоидных гормонов на фоне нормальной продукции половых стероидов в сочетании с гипопролактинемией, что обуславливает «ремиттирующий» характер течения аутоиммунной патологии по иммунодефицитному типу. У самцов на фоне снижения андрогенного индекса активация секреции пролактина препятствует гиперпродукции глюкокортикоидных гормонов, оказывая иммунопротективное влияние у животных с умеренно выраженными соматоневрологическими нарушениями, что способствует стимуляции механизмов компенсации нейродегенеративных нарушений и, вероятно, может являться основой устойчивости к их возникновению. Преобладание продукции глюкокортикоидов в системе синтеза стероидных гормонов в сочетании с угнетением секреции тестостерона приводит к формированию злокачественного эндокринозависимого варианта иммунопатологических нарушений, обуславливающих прогрессирующее течение нейродегенеративной патологии экспериментального РС.

#### Список литературы

1. Рассеянный склероз: избранные вопросы теории и практики / под ред. И. А. Завалишина, В. И. Головкина. — М., 2000. — 640 с.
2. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / под ред. А. Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.
3. Нейробиологические критерии оптимальной модели рассеянного склероза в эксперименте / [Волошин П. В., Воробьева Т. М., Волошина Н. П. и др.] // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, вип. 1 (38). — С. 48—53.
4. The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibition of angiogenesis / [Clapp C., Martal J. A., Guzman R. C. et al.] // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P.1292—1299.
5. Neidhart, M. Bromocriptine has little direct effect on murine lymphocytes, the immunomodulatory effect being mediated by the suppression of prolactin secretion / M. Neidhart // Biomedicine and Pharmacology. — 1997. — Vol. 51, No.3. — P.118—125.
6. Корнева, Е. А. Пролактин в нейроэндокриноиммунном взаимодействии / Корнева Е. А., Фомичева Е. Е., Немирович-Данченко Е. А. // Патогенез. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 61—70.
7. Sedgwick, J. Experimental allergic encephalomyelitis in the absence of a classical delayed-type hypersensitivity reaction. Severe paralytic disease correlates with the presence of interleukin 2 receptor-positive cells infiltrating the central nervous system /

Sedgwick J., Brostoff S., Mason D. // J. Exp. Med. — 1987. — 165, № 4. — P. 1058—1075.

8. Покровский, В. И. НСТ-тест нейтрофильных лейкоцитов и его клиническое значение / В. И. Покровский, Б. С. Нагоев. — Нальчик, 1983. — 54 с.

9. Константинова, Н. А. Определение концентрации молекулярной массы циркулирующих иммунных комплексов / Константинова Н. А., Лаврентьев В. В., Побединская Л. К. // Лабораторное дело. — 1986. — № 8. — С. 487—490.

10. Fieschi C. et al. Дифференциальный диагноз рассеянного склероза // В кн.: Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы. — СПб., 2001. — С. 85—109.

11. Control of prolactin secretion / [Benker G., Jaspers C., Hausler G., Reinwein D.] // Klin. Wochenschr. — 1990. — V. 68, No.23. — P. 1157—1161.

12. Besedovsky, H. O. Immune-neuro-endocrine interaction: facts and hypothesis / H. O. Besedovsky, A. Del Rey // Endocrine Rev. — 1996. — V. 17. — P. 64—102.

13. Prolactin modulation of nitric oxide and TNF-alpha production by peripheral neutrophils in rats / [Meli R., Raso G. M., Gualillo O. et al.] // Life Science. — 1997. — V. 61, №14. — P. 1395—1403.

14. Немирович-Данченко, Е. А. Влияние пролактина на изменение концентрации кортикостерона в крови и интенсивность иммунологических реакций у крыс при стрессе / Е. А. Немирович-Данченко, Е. Е. Фомичева // Медицинская иммунология. — 2002. — № 4—5. — С. 613—618.

15. Estriol treatment ameliorates disease in males with experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis / [Palaszynski K., Liu H., Loo K. et al.] // J. Neuroimmunology. — 2004. — V. 149. — P. 84.

16. Miyaura, H. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids / H. Miyaura, M. Iwata // J. Immunology. — 2002. — V. 168. — P. 1087.

17. Jansson, L. Estrogen induces a potent suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis and collagen-induced arthritis in mice / Jansson L., Olsson T., Holmdahl R. // J. Neuroimmunology. — 1994. — V. 53. — P. 203.

18. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence / [Tomassini V., Onesti E., Mainero C. et al.] // J. of Neurology and Psychiatry. — 2005. — V. 76. — P. 272—275.

Надійшла до редакції 16.03.2011 р.

**В. В. Гейко**

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології  
НАМН України» (м. Харків)

### Статеві особливості імуноендокринних механізмів перебігу експериментального розсіяного склерозу

В результаті комплексного дослідження статевих особливостей моделювання розсіяного склерозу у щурів показано, що самки більше піддаються аутоімунній патології з бурним дебютом і маніфестацією неврологічних порушень, транзиторний характер яких свідчить про більш сильні адаптивні потенції жіночого організму, які зумовлюють формування ремітуючого типу перебігу нейродегенеративного процесу, порівняно із самцями, для яких характерне поглиблення післяімунізаційної кахексії, що з урахуванням об'єктивних імунологічних та біохімічних показників, очевидно, відповідає первинно-прогресуючому типу перебігу розсіяного склерозу у людини.

*Ключові слова:* моделювання розсіяного склерозу, імунний статус, стероїдні гормони, пролактин.

**V. V. Geyko**

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine" (Kharkiv)

### Gender peculiarities of immune-endocrine mechanisms of experimental multiple sclerosis

The complex investigation of gender peculiarities of multiple sclerosis's modeling in rats showed that females are more susceptible to autoimmune pathology with severe debut and manifestation of neurological disturbances, transitory character of those indicating on more high adaptive potential of female organism, making possible to form remitter course of neurodegeneration processes compared with males rats, for those exhausted postimmune reaction was typical, taking together objective immunological and biochemical data, it's obvious that this belongs to primary-progressive course of multiple sclerosis.

*Key words:* multiple sclerosis's modeling, immune status, steroid hormones, prolactin.

УДК 616.831-005-008.64

**Т. И. Насонова**

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика (г. Киев)

### ОПТИМИЗАЦИЯ НАПРАВЛЕННОЙ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В НЕВРОЛОГИИ

Изучена эффективность отечественного препарата Метамакс производства фармацевтической фирмы «Дарница». Проведено клиническое обследование 60 больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Применение препарата Метамакс показало его позитивное влияние на восстановление неврологического дефицита, когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов.

*Ключевые слова:* дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз

В современной медицине за последние десятилетия все большую роль играют различные заболевания нервной системы. Ведущее место среди них занимают сосудистые поражения головного мозга.

Вершиной «айсберга» цереброваскулярных заболеваний являются инсульты и острые церебральные сосудистые кризы. Однако не меньшую роль играют

и хронические формы цереброваскулярной недостаточности. В их основе чаще всего лежат атеросклеротические изменения сосудов головного мозга.

Характерной тенденцией последнего времени стало существенное «омоложение» атеросклеротических процессов, выход их далеко за рамки пожилого и старческого возраста, нередкая манифестация тех или иных заболеваний атеросклеротического генеза даже в 30—40-летнем возрасте, таким образом, у значительной доли населения активного трудоспособного возраста возникают изменения, типичные для старения мозга.

Внимание фармакологов и клиницистов привлекло использование в ангионеврологии препаратов, содержащих мелдония дигидрат, достаточно давно применяющихся в кардиологической практике, однако весьма ограниченно — в неврологии.

Мелдония дигидрат — структурный аналог гамма-бутиробетаина — является средством с уникальным

© Насонова Т. И., 2011