

10. Turner R., Cull C., Frigi V. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005-2012.

11. Association of glycaemia with macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus (UKPDS 35): prospective observational study / I. Stratton,

A. Adler, H. Neil et al. // BMI. — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.

12. U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.

13. U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in over weight patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854-865.

14. Jki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 758-767.

УДК 616.379.-008.64

Г. Ф. Генделека

#### ПЕРОРАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ 50 РОКІВ ПОТОМУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Розглянуто основні принципи лікування ЦД 2-го типу пероральними препаратами, нові можливості фармакологічної терапії у зв'язку з розширенням арсеналу засобів для лікування за останні 10 років. Особлива увага приділяється комбінованій терапії ЦД 2-го типу пероральними препаратами.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, пероральна терапія, підходи до лікування.

UDC 616.379.-008.64

G. F. Gendeleka

#### PERORAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 50 YEARS LATER: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES.

General principles of the treatment of diabetes mellitus type 2 with oral hypoglycemic drugs are shown in the article. New pharmacological possibilities due to the last decade widening of the range of the drugs are emphasized. Especial attention is made to the combined therapy with oral hypoglycemic agents.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, oral hypoglycemic drugs, treatment strategies.

УДК 612.824-009.616

Л. С. Годлевський, *д-р мед наук, проф.*,  
О. М. Нєнова

## НЕЙРОІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ЗБУДЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

*Одеський державний медичний університет*

### 1. Роль цитокінів у сполученні активності імунної та нервової систем

Взаємозв'язок імунної реактивності й діяльності нервової системи добре відомий. Так, у дослідженні стресорних реакцій і ступеня їхньої виразності важливою є характеристика стану імункомпетентної системи організму. Якщо гострий стрес викликає активацію імунної системи, то хронічний супроводжується імундепресивним характером порушень [1]. За цих умов досить вірогідними є такі порушення, як зниження кількості фаго-

цитів, лімфоцитів і їх субпопуляцій, депресія мітогенної активності лимфоїдних клітин, функції природних кілерів, зниження продукції інтерферонів та інтерлейкінів. Імунну систему досить точно порівнюють із «рідкою» нервовою системою. І дійсно, для них обох характерні механізми пам'яті, однотипний характер реакцій щодо багатьох ендогенних регуляторів.

Одними з основних факторів, що забезпечують реципрокно функціональну активність імунної та нервової систем, є цитокіни.

Цитокіни — це протеїни, яким притаманна плейотропна активність, якій належить важлива роль у міжклітинній комунікації та клітинній активації. З функціональної точки зору цитокіни класифікують як прозапальні (стимулюючі цитокіни Th1-типу) і цитокіни Th2-типу — гальмівні. В основі цієї класифікації — їхні ефекти щодо активності імунної системи [2]. Цитокіни залучаються не тільки до імунної відповіді, але також і до значної кількості фізіологічних і патологічних реакцій, включаючи зміни на рівні периферич-

них і центральних відділів нервової системи, тому даний клас сполук можна вважати як імунomodulatoryми, так і нейромодulatoryми. З іншого боку, продукція цитокінів перебуває під тонічним контролем периферичної й центральної нервової системи, а цитокіновий баланс може регулюватися за рахунок нейромедіаторів [3–7].

Конституціональна продукція цитокінів і насамперед сполук сімейства ІЛ-1 бере участь у регуляції таких функцій, як контроль сну [8], харчова поведінка [9], овуляція [10], адаптація до фізичного навантаження [11]. Так, було доведено взаємодію між фактором некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ) і сигнальною молекулою лептину, що регулює центральні механізми насичення й розвитку ожиріння [12].

Нейроімунні реакції є двонаправленими — цитокіни й інші речовини, що продукуються клітинами імунної системи, можуть модулювати активність, диференціацію та життєздатність нервових клітин, тимчасом як нейротрансмітери й нейропептиди, які вивільняються нейронами, відіграють важливу роль у модуляції активності імунної системи [13–16].

Прозапальні цитокіни та їхні рецептори широко представлені в різних ділянках мозку і впливають на розвиток нервової тканини, механізми синаптичної передачі й поведінкові реакції [17–20]. Зміна експресії різних цитокінів у мозку виявляється при різних захворюваннях ЦНС, зокрема при хворобі Альцгеймера [21], множинному склерозі [22], вірусному або бактеріальному інфікуванні [23; 24], ішемії мозку [25], інсульті [26], а також при різних формах енцефало-

патії [27]. Цитокінова відповідь мозку пов'язана, як правило, зі збільшенням у 2–4 рази продукції ФНП- $\alpha$  гіпоталамусом щурів, що індукована системним застосуванням низької дози бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) [28].

Дослідження *in vivo* з застосуванням трансгенних мишей, у яких наявне специфічне посилення продукції окремих цитокінів тканиною мозку, є підтвердженням факту, що надмірна експресія цитокінів у мозку — важливий фактор патогенезу нейротоксичних і нейродегенеративних уражень ЦНС [27].

Джерелом цитокінів, яким притаманна центральна дія (інтерлейкіну-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6 (ІЛ)), а також ФНП- $\alpha$ , є, насамперед, периферичні мононуклеарні клітини, які активуються у відповідь на патогенний вплив [29–33]. При цьому продуковані периферичними імунними органами цитокіни проходять через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Тому стимуляція периферичних імунокomпетентних органів може справляти як локальний, так і системний вплив на діяльність мозку. Цитокіни модулюють активність нейронів, проникаючи через найбільш легкопроникні ділянки ГЕБ в умовах нормальної діяльності мозку [33]. Це доводить результати появи людського рекомбінантного ІЛ-1 $\alpha$  в корі головного мозку мишей після його підшкірного застосування без змін рівня мишачого ІЛ-1 $\alpha$  [34]. Крім того, є переконливі дані про існування механізмів активного, насиченого транспорту окремих цитокінів через ГЕБ [34; 35].

Рецептори до ІЛ-1 $\beta$  були виявлені в різних ділянках ЦНС із найбільшою концентрацією в гіпокампі [36]. Клітини гіпофіза також мають рецептори

до ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$ , активація яких має значення у вивільненні кортикотропіну й гормону росту. Доведено, що гліальні клітини здатні продукувати різні цитокіни — деякі цитокіни сімейства ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ , і TGF- $\beta$  [37–42]. Астроцити в умовах подразнення здатні вивільняти цитокіни, адгезивні молекули, а також різні тканинні фактори [43–46]. Мікрогліальні клітини також продукують цитокіни — як у спокої, так і в активованому стані [47; 48]. Доведено появу у корі мозку людини антагоніста імунореактивності ІЛ-1, ІЛ-1R $\alpha$  у нейронах та ІЛ-1 $\beta$ , а також ІЛ-1 $\beta$ R — у гліальних клітинах, що припускає аутокринний механізм дії антагоніста рецепторів ІЛ-1 (ІЛ-1R $\alpha$ ) на нейрони й паракринний — на гліальні клітини [49; 50]. Експерименти з електрофоретичним підведенням рекомбінантного ІЛ- $\beta$  і ФНП- $\alpha$  засвідчили їхню специфічну дію щодо глюкозочутливих нейронів гіпоталамуса [15].

Слід наголосити, що клітинна експресія цитокінів у ЦНС строго контрольована, однак при певних функціональних станах продукція окремих цитокінів може набувати іншого просторового порядку розподілу, а також характерної тимчасової динаміки. Так, відзначається діурнальний ритм експресії принаймні ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , що перебуває під контролем нейроендокринної системи й відповідає коливанням рівня КРФ. Експресія мРНК ФНП- $\alpha$  більше виражена в гіпоталамусі й гіпокампі протягом світлої частини доби [51]. Також циклічно змінюється мРНК ІЛ-1 $\beta$  у гіпоталамусі, гіпокампі й корі мозку, але не в структурах стовбура та мозочка, що свідчить про циркадний механізм

регуляції експресії даного цитокіну [52].

Фармакологічні й поведінкові дослідження показали здатність ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  не тільки модулювати нейроендокринні функції й метаболізм окремих нейромедіаторів і модуляторів, а також змінювати поведінкові реакції тварин [53]. Було висловлене припущення, що цитокіни, які продукуються каскадом нейронів і гліальними клітинами у мозку, можуть брати участь у комплексних змінах, що відбуваються в організмі у відповідь на дію інфекційних збудників, запалення, ішемії й інших ушкоджень мозку; ці зміни проявляються в комплексних вегетативних, нейроендокринних, метаболічних і поведінкових порушеннях [16; 17; 54].

Дослідження останнього часу довели роль великої кількості цитокінів у формуванні судомного синдрому з участю структур гіпокампа у трансгенних мишей [55], а також при амигдалярному кіндлінгу [56], моделі епілептичного статусу в щурів [57]. Найстабільнішим є проконвульсивний ефект ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  [58].

Сьогодні встановлена роль цитокінів у регуляції збудливості мозку, що становить істотний інтерес для проблеми патогенезу судомного синдрому, при якому підвищена збудливість нейрональних утворень є провідним механізмом патогенезу [59–62]. При амигдалярному електростимульованому кіндлінгу рекомендується підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-1R1, ФНП- $\alpha$  і TGF- $\beta$ 1 мРНК у парієтальній, префронтальній та піриформній корі, мигдалику й гіпокампі, що відзначалося через 2 год від моменту останніх судом, з наступною (через 3 тиж) нормалізацією зазначених пору-

шень [32]. Подібна динаміка рівня цитокінів може бути розцінена як механізм зростання судомної готовності: високі дози ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  протягом імунотерапії можуть індукувати судомні стани у пацієнтів [63]. Один нанограм людського рекомбінантного ІЛ-1 $\beta$  при внутрішньогіпокампаальному введенні за 10 хв до застошування каїнової кислоти збільшував на 226 % термін судомних проявів у щурів [64], тимчасом як блокатори чи антагоністи ІЛ-1 $\beta$  розглядаються як новий клас протіепілептичних препаратів [65]. Тому можна припустити, що подібні препарати можуть бути ефективними, у тому числі в умовах провокації синдрому скасування до бензодіазепінів (БДЗ), основою якого є неконтрольоване підвищення активності нейрональних структур.

У дослідженні А. А. Shandra et al. (2002) показано, що електростимуляція (ЕС) мигдалика через 24 год із моменту застошування ФНП- $\alpha$  (5,0 мкг/кг) супроводжувалася формуванням генералізованих клоніко-тонічних судом, які мали повторний характер у всіх експериментальних тварин, — загальна кількість тварин з генералізованими судомами перевищувала таку ж у контролі без введення цитокіну. Також під впливом ФНП- $\alpha$  була більш виражена тривалість генералізованої судомної активності, що становила (92,5 $\pm$ 10,5) с, тимчасом як у контролі — (47,3 $\pm$ 5,3) с. Крім того, формування кіндлінгу супроводжувалося збільшенням вмісту TNF- $\alpha$  у структурах мозку й плазмі крові, а під впливом TNF- $\alpha$  відзначалася характерна зміна ЕЕГ. Ці результати збігаються з даними інших авторів [32], які показали значне збільшення мРНК

TNF- $\alpha$  і м-РНК ІЛ- $\beta$  через 2 год від моменту останніх кіндлінгових судом у щурів.

Помічено зростання рівня ІЛ-1 $\beta$  у мозку й плазмі крові тварин з амигдалярним ЕС-кіндлінгом відповідно в 6,5 і 4,0 рази [66]. Тому для аналізу механізмів збільшення рівня цитокінів у даних умовах важливе значення мають механізми, які взаємопосилують їхню взаємодію [31]. Можна припустити, що первинне зростання вмісту ІЛ-1 $\beta$  відіграє індуктивну роль відносно вмісту ФНП- $\alpha$  у кіндлінгових тварин.

У дослідженнях N. Esen et al. (2001) були вивчені деякі параметри периферичної імунологічної реактивності, а також імунореактивність до GFAP у різних фазах формування абсансної епілепсії в WAG/rij щурів. При цьому автори обстежували за допомогою імунофлюоресцентної методики CD3<sup>+</sup> (Т-клітини), CD4<sup>+</sup> (Т-хелпери), CD8<sup>+</sup> (Т-цитотоксичні клітини), CD19<sup>+</sup> (В-клітини), а також CD25<sup>+</sup> (ІЛ-2 рецепторні, активні Т-клітини). Методом імунодифузії визначали рівень імуноглобулінів — IgG, IgA, IgM. Після декапітації здійснювали забарвлення на наявність GFAP у структурах хвостатого ядра, таламуса, гіпокампа, мигдалика й мозочка імуногістохімічними методами. Автори встановили, що з віком (з 2-го до 6-го місяця життя) у щурів WAG/rij відзначалося зростання CD3 і IgM, тимчасом як у контролі (білі щури лінії Вістар) подібний процес відсутній. Автори дійшли висновку, що в щурів зі спадковою формою епілепсії з віком відбувається активування імунної системи паралельно з появою та розвитком проявів абсансної епілепсії. Крім того, щільність

GFAP+астроцитів як у таламусі, так і у хвостатому ядрі — структурах, які мають важливе значення для розвитку проявів абсансної епілепсії, — у цих тварин істотно знижується. Отже, периферичні імунні механізми поряд з астроцитарними відіграють важливу роль у формуванні проявів абсансної епілепсії.

Розглядаючи проблему участі цитокінів у механізмах розвитку епілепсії, слід підкреслити, що прозапальні цитокіни забезпечують пригнічення мікросомальної фракції печінки, гальмують активність моноамінооксигеназ [67]. З продукцією ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\beta$ , ІЛ-1, ФНП- $\alpha$  пов'язане зниження вмісту цитохрому P450, пригнічення монооксигеназної активності й зниження фармакометаболізуючої функції печінки при вірусних і бактеріальних інфекціях, гострому асептичному запаленні, введенні бактеріальних ЛПС. Введення очищених рекомбінантних цитокінів також чинить депримуєчу дію на цитохром P450 як в умовах експерименту, так і у клініці. Отже, у подібних умовах порушується метаболізм печінкової паренхіми, що може спричинити фармакодинамічні порушення, які знижують ефективність проти-епілептичної терапії.

## **2. Нейромедіаторні механізми здійснення центральних ефектів цитокінів**

Серед розглянутих нейро-медіаторних механізмів важливими є дані про взаємодію цитокінів і системи збуджувальних амінокислот. Так, у дослідженнях A. Vezzani et al. (1999) відзначалося істотне збільшення кількості ІЛ-1 $\beta$  — у 16 разів в утвореннях гіпокампа після внутрішньогіпо-

кампального застосування каїнової кислоти, а при кіндлінгу даний показник перевищував контрольне значення в 30 разів. Автори дійшли висновку, що в умовах кіндлінгу активація системи збуджуючих амінокислот значною мірою сприяє зростанню рівня цитокінів у нейрональній тканині. Автори довели, що відносно низька концентрація ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  пригнічує механізми тривалої потенціації, змінює функціональний стан системи збуджувальних амінокислот [64], а також модифікує іонну провідність, особливо провідність іонів Cl<sup>-</sup> і Ca<sup>2+</sup>.

Участь цитокінів у формуванні проявів толерантності до дії бензодіазепінів, що характеризується формуванням патологічної збудливості структур мозку, досліджено в роботі A. K. Pringle, C. R. Gardner (1996). Автори застосували методику зрізів тканин мозочка, в яких ЕС паралельних волокон супроводжувалася ефектом пригнічення спонтанної активності клітин Пуркінє, в основі якого було активування ГАМК-А рецепторів. У даних умовах було встановлено, що додавання до інкубаційного середовища ІЛ-1 (5,0 і 10,0 нг/мл) супроводжувалося зниженням гальмівного ефекту вже через 10 хв від моменту початку перфузії. При цьому висока концентрація ІЛ-1 також ефективно блокувала дію екзогенної ГАМК (0,1 мМ). Відзначено, що ефект усунення гальмівної дії ГАМК під впливом ІЛ-1 не блокувався індометацином, що вказує на непричетність до його формування вторинної месенджерної системи, детермінованої простагландинами.

Активация імунної системи запускає в симпатичній нервовій системі процеси вивіль-

нення норадреналіну, адреналіну й допаміну [43; 68; 69]. Вивільнення катехоламінів у результаті імуностимуляції асоційовано з вивільненням АТФ і аденозину як котрансмітерів. Оскільки імунні клітини також мають пуринові P1 і P2 рецептори [70], продукція ендотоксинів, спричинена цитокінами, також перебуває під контролем пуринергічної системи [71–73].

Ефекти катехоламінів і адреномодуляторів при септичному запаленні — один із найкраще вивчених розділів нейроімунномодуляції. Адренорецептори функціонально пов'язані з різними G-протеїнами, що здатні як стимулювати (Gs), так і пригнічувати (Gi) аденілатциклазу. Доведено, що серед трьох найбільших груп адренорецепторів ( $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- і  $\beta$ -підтипи адренорецепторів, тобто  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- і  $\beta$ 3-адренорецептори) принаймні  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1- і  $\beta$ 2-адренорецептори відіграють важливу роль у регуляції балансу цитокінів. Як  $\alpha$ 2-, так і  $\beta$ 2-адренорецептори експресовані на поверхні різних імунних клітин [74; 75], тому їхня активація може діяти безпосередньо на продукцію цитокінів відповідними клітинами за допомогою модуляції рівня цАМФ у клітинах. Виникає припущення, що зв'язування лігандів з альфа-2-адренорецепторами зменшує, а активація бета-адренорецепторів, навпаки, — збільшує рівень цАМФ у клітинах, забезпечуючи в такий спосіб посилення імунної відповіді при активуванні  $\alpha$ -2 і ослаблення його при активуванні  $\beta$ -адренорецепторів.

Проте у випадку макрофагів, які є потужним джерелом цитокінів протягом розвитку запального процесу, відзначається виражене домі-



нування  $\beta$ -2-адренорецепторів порівняно з іншими адренорецепторами [76–78]; це свідчить, що ефекти активування  $\alpha$ -2-адренорецепторів можуть бути легко блоковані. Крім незначного за виразністю прямого ефекту  $\alpha$ -2-адренорецепторів, локалізованих на поверхні імунореактивних клітин,  $\alpha$ -2-адренорецептори, експресовані на терміналях симпатичної нервової системи в лімфоїдних органах, дають виражений непрямий ефект [76; 78; 79]. Ця непрямая дія пов'язана з негативною за знаком зворотною модуляцією вивільнення ендogenous норадреналіну [72; 80] пресинаптичними  $\alpha$ -2-адренорецепторами. Непряма й пряма дія гетерогенно локалізованих  $\alpha$ -2-адренорецепторів у ЛПС-викликаній продукції ФНП- $\alpha$  також була відзначена раніше [77–79].

Порушення симпатергічної медіації за допомогою резерпіну істотно збільшувало ЛПС-викликану продукцію ФНП- $\alpha$  в мишей. Більше того, клонідин-агоніст  $\alpha$ -2-адренорецепторів збільшував продукцію ФНП- $\alpha$  при ендотоксемії та запобігав ефектам ізопротеринолу ( $\beta$ -адреноблокатора), що блокували продукцію ФНП- $\alpha$  [78]. Участь  $\beta$ -адренорецепторів у модуляції ефектів цитокінів перебуває у відповідності з розвитком під їхнім впливом збільшення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ [76; 81–84], що, у свою чергу, супроводжується пригніченням ЛПС-індукованої продукції ФНП- $\alpha$ . Хоча рівень цАМФ і зростає під впливом зв'язування лігандів  $\beta$ -адренорецепторів, загальноприйнятим є положення про те, що  $\beta$ -адренорецептори пригнічують продукцію прозапальних цитокінів і збільшують рівень протизапальних цитокінів.

Згідно з цим показано, що збільшення продукції цАМФ супроводжується пригніченням синтезу ФНП- $\alpha$  [76; 85; 86], IL-2 [87], ІФН $\gamma$  [88] та IL-12 [72; 89], однак збільшення рівня цАМФ стимулює синтез IL-4 [90], IL-5 [91], IL-6 [92] та IL-10 [83; 93]. Отже, активування рецепторів нейромедіаторів, які стимулюють синтез цАМФ, спричинює стимуляцію Т-хелперів другого типу (Th-2), тобто активацію протизапальної відповіді, тимчасом як зниження внутрішньоклітинного цАМФ стимулює Th-1 тип відповіді, що забезпечує деструктивні, запальні зміни. Ці дані свідчать про комплексні механізми, які стимулюються різними типами адренорецепторів і реалізуються за допомогою зміни балансу Th-1/Th-2 клітин. Зрештою, потенційне значення адренергічних лікарських препаратів може полягати в можливості зміни функціонального стану імунної системи, а також побічних ефектів.

Однією з найімовірніших систем медіаторів, опосередкованих взаємодією імунологічної та нервової систем, є глутамат. Так, на думку В. А. Євсєєва й співавторів (2003), у 1995–1997 рр. уперше було продемонстровано, що антитіла до субрегіону Glu3В діють як високоспецифічні агоністи глутаматних рецепторів, тобто автосенсибілізація до глутаматного рецептора може стати причиною епілептогенного порушення. При тривалому патологічному процесі можливе також утворення антитіл 3-го порядку — антиантитіл до NMDA-рецепторів, здатних зв'язувати глутамат. Очевидно, один із важливих механізмів ремісії при епілепсії може бути зумовлений подібними складними автоімун-

ними процесами, нині недостатньо вивченими.

У дослідженні J. Aarli (2000) встановлено, що енцефаліт Расмуссена — це класичний варіант автоімунних порушень ЦНС, при якому в сироватці крові пацієнтів виявляються антитіла до глутаматних рецепторів Glu3, й імунізація тварин до антигенів даного типу рецепторів дозволяє моделювати відповідне захворювання у тварин. Автор відзначає існування незначної кількості доказів, що імунні механізми залучені в патогенез резистентної форми епілепсії в дітей, за винятком енцефаліту Расмуссена. Епілепсія виникає найчастіше у пацієнтів, що страждають на системний червоний вовчак, у яких визначається високий титр антифосфоліпідних антитіл; можливо, саме ці антитіла призводять до ушкодження структур кори головного мозку.

У дослідженнях I. Glezer et al. (2003) була встановлена ефективність глутаматних рецепторів щодо модуляції імунної відповіді в мозку мишей ліній C3H/HeN і C3H/HeJ. Остання лінія вирізняється тим, що у тварин відсутній ген, кодує структуру (tool-like рецептор) TLR 4-го типу. Мишам здійснювали внутрішньостріарну ін'єкцію ЛПС, що є екзогенним лігандом TLR4-рецепторів. Було встановлено, що введення ЛПС активувало транскрипцію великої кількості генів, що залучаються у формування імунної відповіді. МК-801-антагоніст NMDA-рецепторів підсилював ефекти ендотоксину в мозку C3H/HeN мишей, але не тварин з дефіцитом функції TLR4-рецептора. Цікавим є те, що на стороні введення ЛПС на фоні застосування МК-801 у мишей да-

ної лінії реєструвалася більш виражена продукція мРНК, яка кодує продукцію TLR-рецептора другого типу, CD<sub>14</sub>, ФНП- $\alpha$ , а також інгібуючого фактора капа-В-альфа, що спостерігалось в різні періоди часу з моменту введення ЛПС. Подібна посилена запальна відповідь не була пов'язана з посиленням проявів нейродегенерації або демієлінізації, що підтверджувалося різними методами досліджень протягом 2 тиж після введення препарату.

Отже, автори довели, що зв'язування глутамату з NMDA-рецепторами модулює ЛПС-індуковану імунну відповідь за залежним від стану TLR-4 механізмом. Ця відповідь може мати критичне значення для елімінації компонентів оболонки бактеріальних клітин, тобто мінімізації інфекційно-септичного ушкодження тканин. Однак тривалий характер дисрегуляції прозапальних сигналів, що залучають NMDA-рецептори, спричинює демієлінізацію і є самостійним механізмом формування патологічних порушень.

### **3. Інтерферони та їхні ефекти на збудливість мозку**

У дослідженнях *in vitro* встановлено, що при введенні в інкубаційне середовище хронічних церебральних і мозочкових нейрональних культур у відносно високих дозах інтерферони здатні індукувати епілептиформну вибухову активність [94]. Подібний ефект виявлений і в умовах інкубації гіпокампальних зрізів [95]. Автори відзначають, що вибухова епілептиформна активність могла бути індукована протягом 2 хв від моменту початку аплікації й тривала протягом кількох годин [95]. Причому епілептогенний ефект интерфе-

ронів міг бути результатом порушення гальмівних трансинаптичних механізмів, оскільки амплітуда гальмівних постсинаптичних потенціалів зменшувалася перед початком розвитку епілептичної активності (ЕпА). Muller et al. (1993) довели, що ефекти ІФН можуть бути опосередковані перекисними сполуками, тому що паралельне введення в інкубаційне середовище антиоксидантів усувало проепілептогенні ефекти ІФН, тимчасом як перекис водню потенціював дану дію.

Інтерферони застосовувалися при лікуванні багатьох захворювань, і дані цитокіни належать до тих, про які накопичено значний матеріал, що свідчить про його вплив на судомні прояви. Так, у багатьох пацієнтів під впливом ІФН, який здебільшого застосовували для лікування вірусного гепатиту, відзначалося виникнення судом [96–99]. Подібне відзначалося при лікуванні ІФН пацієнтів з лейкемією [100], мієломою [101]. Характер виниклих судом був різним: від парціальних, фоточутливих клонічних скорочень м'язів обличчя [101] до генералізованих клоніко-тонічних реакцій [98; 102] і епілептичного статусу [97; 100]. У кожному з цих спостережень судоми припинялися після скасування ІФН. Багато авторів вказують на можливість формування судомного синдрому як побічного ефекту імунотерапії препаратами інтерферону [103–107]. При цьому частота подібного ускладнення може становити від 1 на 1000 [104] до 1,3 на 100 [98].

Всупереч цим даним, [108–110] доводять можливість припинення резистентних судом, асоційованих із цитомегаловірусною інфекцією або енце-

фалітом Расмуссена, під впливом ІФН.

Цікавими є дані, що свідчать про значення інтерферонної системи в контролі центральних функцій [111]. Автори застосовували в роботі  $\alpha$ -1 і  $\alpha$ -2-інтерферони: реаферон і росферон дозами 125, 250, 500, 1000, 2500 і 5000 МО/кг; відзначено стимулювальну дію щодо дослідницької рухової активності в тесті «відкрите поле» при деяких «середніх» дозах препарату, тобто дозозалежність описувалася дзвіноподібною кривою. При цьому максимум стимулювальної дії відзначений до початку третьої години після введення інтерферонів дозою 2500 МО/кг, а виразність ефекту була порівнянна з виразністю психостимулювальної дії сиднокарбу дозою 10 мг/кг. Препарати інтерферону чинили також антістресорний вплив, що було відзначено на мишах-самцях лінії C57BL/6 у моделях емоційно-больового й теплового впливу.

Відзначена стимуляція агресивності тварин під впливом препаратів інтерферону в тестах «бійки самців» або «перехоплення» пар тварин, індукованих електробольовою стимуляцією, що, на думку авторів, свідчить про дофамінстимулювальний ефект інтерферонів.

Для дії інтерферонів характерним було зниження больової чутливості мишей, що визначалося в тесті підсмикування хвоста, що занурюється в гарячу воду: латентний період цієї реакції збільшувався після введення інтерферону дозою 125 МО/кг в 1,4 разу, а при введенні дозою 2500 МО/кг — в 1,38 разу.

Отже, для дії інтерферонів характерні нейропсихотропні ефекти — це підвищення агре-

сивності тварин, психостимулювальна, антиноцицептивна й антистресорна дія. Цікавими є дані щодо імуностимулювальних ефектів штучної активації антиноцицептивної системи стовбура мозку: різномодальна електростимуляція ростральної частки центральної сірої речовини навколо сільвієвого водопроводу й каудальної частини гіпоталамуса спричинює в кішок компоненти люті, антиноцицепції й водночас імунологічної відповіді. При цьому наявна стимуляція антитілоутворення, підвищення проліферативної активності стовбурових кровотворних клітин, зростання активності Т-кілерів тощо.

Враховуючи, що система інтерферону надзвичайно універсальна й що в клітинах людини діють понад 20 генів  $\alpha$ -інтерферону, можна погодитися з думкою Ф. І. Єршова (1996) про контрольну-регуляторну роль цієї системи в підтримці білкового гомеостазу.

Вивчаючи механізми дії ІФН на нервову тканину, слід зазначити, що введення експериментальним тваринам ІНФ- $\gamma$  в структуру гіпокампа індукує відстрочений у часі апоптоз — як результат посиленої продукції NO, індукованого активацією iNOS [112]. Це свідчить про участь метаболічних механізмів контролю синтезу оксиду азоту в здійсненні нейротропної дії інтерферону.

У такий спосіб система ІФН бере участь у контролі збудливості структур мозку. Разом із тим, під впливом препаратів ІФН можуть спостерігатися як ефекти індукції й полегшення судом, так і пригнічення судомних реакцій. На відміну від прозапальних інтерлейкінів, недостатньо ви-

вчена роль ендогенної системи збуджувальних амінокислот у реалізації ефектів ІФН.

#### **4. Поведінкові розлади, індуковані цитокінами**

Дані літератури щодо застосування цитокінів свідчать, що під їхнім впливом у пацієнтів індукується поведінка — вона має неспецифічні риси й характерна для осіб, які страждають на інфекційні захворювання, — слабкість, нездужання, неможливість концентрації, млявість, висока температура. До структури порушень додавалися гіперсомнія, депресія, втрата соціальної активності. Тому цей синдром дістав назву «хвороблива поведінка» (sickness behavior) [113]. Даний симптомокомплекс значною мірою нагадує спостережуваний у пацієнтів, які страждають на злоякісні новоутворення [114–117]. У механізмах розвитку подібних станів провідне значення належить центральним ефектам цитокінів, зокрема механізмам внутрішньоклітинної взаємодії цитокінів і нейромедіаторів, а також цитокінів і факторів росту.

Автори зазначають і можливість формування порушень поведінки також периферичним шляхом — за рахунок стимуляції цитокінами рецепторів блукаючого нерва. Так, Bluth et al. (1994) досліджували ефекти внутрішньоочеревинного застосування ЛПС в умовах субдіафрагмальної ваготомії. Автори довели, що в групі хибнооперованих тварин застосування ЛПС викликало депресію соціального дослідницького поведінки, а в умовах субдіафрагмальної ваготомії даний ефект був відсутній. У дослідженні на мишах також були отримані подібні результати при вивченні

внутрішньоочеревинного застосування ІЛ-1 [118]. В умовах внутрішньоперитонеального застосування ФНП- $\alpha$  рекомендована індукція повільнохвильового сну, даний ефект значною мірою блокується під впливом ваготомії [119].

Подібні результати підтверджують думку, що цитокіни можуть змінювати активність мозку за допомогою впливу на периферичні нервові рецептори [120].

Вплив запальних процесів на прояви порушень психічної сфери останнім часом викликає значний інтерес [121]. Причому як фактори, що опосередковують подібний взаємозв'язок і спричинюють седативну й сомногенну дію, автори розглядають продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також індуктори даної активності — інтерлейкіни (ІЛ-1).

Відомо, що деякі імунотулюючі агенти здатні викликати порушення нервово-психічної сфери (зокрема, препарати, застосовувані в онкохворих, спричинювали виражену депресію) [122]. Автори довели, що застосування ІЛ-2 сприяло розвитку тяжкої депресії.

Дослідження впливу терапії антидепресантами на рівень ІЛ-1 та ІЛ-2 проведено в роботі М. Kubera, А. Symbirtsev et al. (1996). Депресивноподібний стан у тварин індукували тривалим (протягом 3 тиж) впливом на щурів лінії Вістар середнім за інтенсивністю, випадковим за частотою стресорним подразником. Щоденне, протягом 5 тиж, застосування іміпраміну приводило до відновлення харчової поведінки тварин. Авторами відзначено, що восьмитижневий стрес супроводжувався зростанням здатності сплено-



цитів продукувати ІЛ-1 та ІЛ-2. Антидепресивні ефекти імпраміну супроводжувалися зниженням здатності спленоцитів до продукування ІЛ-1 та ІЛ-2, а також до проліферації.

Дослідження можливої ролі автоімунних процесів у розвитку депресивного стану проведено в роботі М. Маес, Е. Vosmans (1991). Авторами досліджено вміст антифосфоліпідних (антикардіоліпідних і антифосфатидилсеринових) антитіл, а також антитіл до компонентів ядра, антигенів вірусу Епштейна — Барр і цитомегаловірусу. Також вивчали вміст ІЛ-2 у сироватці крові як маркер активування Т-клітин. Встановлено, що антикардіоліпідних антитіл було більше в плазмі крові у меланхолічних пацієнтів порівняно зі здоровими волонтерами і пацієнтами з мінімальними проявами депресії. Антиядерні антитіла частіше виявлялись у депресивних хворих, ніж у здорових волонтерів. Рівень антикардіоліпідних і антинуклеарних антитіл позитивно корелював. Депресивний стан характеризувався збільшеним вмістом у сироватці крові ІЛ-2.

Узагальнюючи відомі дані про роль імунологічної системи у формуванні депресії, М. Маес, І. De Meester et al. (1991) підкреслюють, що виражені депресивні стани характеризуються значними імунними розладами — такими як порушення з боку мітогеніндукованої бласттрансформації, що пов'язано з механізмами дії ІЛ-2 і формуванням автоімунної відповіді. Для вивчення можливих патофізіологічних механізмів названих факторів була досліджена пре- і постдексаметазон-індукована активність дипептидил-пептидази IV (DPP IV) у хворих із

депресією і здорових волонтерів. Слід зазначити, що даний ензим відіграє важливу роль у ІЛ-2-зв'язаній бластній трансформації, а також може впливати на механізми автоімунних порушень. Було встановлено істотне зниження активності DPP IV при розвитку вираженої депресії, відзначалася також виражена негативна кореляція між рівнем активності DPP IV і тяжкістю захворювання.

У своєму дослідженні М. Маес, S. Scharpe et al. (1992) спиралися на дані про те, що виражена психопатологічна продукція може супроводжуватися системною імунною активацією, характерною для запального процесу взагалі. Тому автори вивчали рівень різних протеїнів у плазмі крові при формуванні порушень психічної діяльності, зокрема вміст  $\alpha$ -1-антитрипсину,  $\alpha$ -2-макроглобуліну, гаптоглобіну,  $\alpha$ -1 кислого глікопротеїну, трансферину, компонента 4 комплексу й С-реактивного білка, також проведено дослідження рівня ІЛ-1- $\beta$  й ІЛ-6. Було доведено, що гіпергаптоглобінемія й гіпотрансферинемія найбільш характерні для відповідних розладів психічної сфери.

Існують свідчення, що при розвитку психопатологічних порушень (зокрема депресії) відбувається гіперактивація осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози [123], тобто якщо врахувати, що дані зміни пов'язані з виникненням і розвитком стресу, а однією з форм стресорної реакції є невроз, то ці результати підтверджують справедливість розгляду патогенезу психічних порушень у контексті психосоматичної патології. Крім того, родинний характер цих станів підтверджується істот-

ними змінами з боку імуннокомпетентної системи організму, що при розвитку депресії може розцінюватись як системна активація імунітету. Це може супроводжуватися зростанням рівня ІЛ-1- $\beta$ , відомого як фактор, що забезпечує збільшення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі протягом розвитку імунної відповіді. Дане дослідження проводилося для з'ясування: чи впливає ІЛ-1- $\beta$  на активування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі у хворих із депресією. У 28 пацієнтів, які страждали на депресію, досліджували рівень кортизолу після нічного сну, перед яким вводили 1 мг дексаметазону (гальмівний тест). Також вивчалася продукція ІЛ-1 клітинами-моноклеарами крові в умовах застосування мітогенів. Результати досліджень дозволили авторам дійти висновку, що ІЛ-1- $\beta$  значною мірою визначає високу функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі в пацієнтів, які страждають на депресію.

Дослідження М. Маес, S. Scharpe et al. (1993) переконливо свідчать, що при депресії (особливо при меланхолічних станах) може істотно змінюватись імунна відповідь. У даному дослідженні автори з'ясовували, коли ІЛ-6 має відношення до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі й чи спостерігається зміна вмісту ІЛ-6 у крові пацієнтів, які страждають на депресію. Вимірювання рівня ІЛ-6 були проведені у 8 здорових осіб і 24 пацієнтів з депресією. Встановлено, що кількість ІЛ-6 у меланхоліків була істотно більшою, ніж у практично здорових волонтерів. Компонент меланхолії також визначав високий рі-



вень ІЛ-6 у хворих із різними формами депресії. Продукція ІЛ-6 істотно корелювала з рівнем гаптоглобіну (позитивна кореляція) та негативно — з рівнем трансферину. Також позитивною була кореляція між активністю ІЛ-6 і постдексаметазоновим рівнем кортизолу в плазмі крові.

В огляді власних робіт М. Маес (1993) доводить, що депресія характеризується системною активацією імунної системи, яка залучає фагоцити, Т- і В-клітини, а також збільшенням продукції антитіл. Найбільш вираженою зміною з боку протеїнів плазми крові при депресії є зростання кількості гаптоглобіну, що найбільше корелює з продукцією ІЛ-6, а також зміни різних показників імунної системи: моноцитоз, нейтрофілія, активація Т-клітин на фоні прояву симптомів депресії-анорексії, втрати маси тіла, психомоторної загальмованості, порушення сну, анергії. Генетичні дослідження припускають, що провідна роль у розвитку депресії належить 16-й хромосомі. Автор робить узагальнення, що збільшена продукція ІЛ-6 та ІЛ-1 лежить в основі імунної активації й інших патогенетичних порушень при депресії.

М. Маес, Е. Vosmans et al. (1995) описали наявність функціональних взаємозв'язків між ендокринною й імунною системами на підставі виявлення позитивної кореляції між рівнем пролактину в плазмі крові й ІЛ-2.

Р. Smith (1991) припускає, що в основі депресії лежить підвищена секреція цитокінів макрофагами (монокінами). Монокіни, які вживали волонтери, призводили до формування порушень психічної діяльності, що кваліфікували як епі-

зоди депресії. При цьому застосування ІЛ-1 спричинювало гормональні порушення, властиві депресії. Ця теорія дозволяє зрозуміти зв'язок депресії з захворюваннями серця, ревматоїдним артритом, інсультом та іншими захворюваннями, для яких характерною є макрофагальна активація. Превалювання депресії в жінок порівняно з чоловіками (3:1) пояснюється здатністю естрогенів активувати макрофаги. Надзвичайно низький рівень депресії в Японії пов'язаний із гальмівним впливом ейкозопентаноївої кислоти на активність макрофагів. Тому риб'ячий жир пропонується як засіб профілактики депресивних станів.

Р. Smith (1992) розглянув принципову можливість хронічної активації макрофагів із наступною втратою їх здатності контролювати секрецію Т-клітинами ІЛ-2, а також зниження утворення рецепторів ІЛ-2 як основного механізму розвитку шизофренії.

Отже, можна зробити висновок, що розвиток інфекційно-запального процесу пов'язаний із продукцією цитокінів і формуванням поведінкових розладів центрального генезу. Так, розглядаючи універсальний механізм подій, які призводять до розвитку синдрому «хворобливого поведіння», С. D. Breder et al. (1993) підкреслюють, що після периферичного застосування ЛПС мРНК ФНП- $\alpha$  спочатку проявляється в периваскулярних й менінгеальних клітинах і нейронах у різних ділянках мозку. Поява ФНП- $\alpha$  й ІЛ-1 $\beta$  в утвореннях ЦНС супроводжується характерними проявами сонливості, летаргії, пірогенним ефектом, а також анорексією [124]. Доведено, що ключовою ланкою цент-

ральної дії ФНП- $\alpha$  є запобігання деградації регуляторного пептиду, що діє на G-протеїн RGS7 [125]. Спричинена цитокіном активація ендотеліальних клітин судин супроводжується вивільненням вторинних месенджерів і є непрямим шляхом формування центральних ефектів цитокінів. Вторинні месенджери, такі як оксид азоту й простагландини, синтезовані індуцибельною NO-синтазою та циклооксигеназою-2, чия транскрипція індукується й ампліфікується прозапальними цитокінами, такими як ІЛ-1, легко досягають центральних нейрональних утворень. Тому можна припустити, що циркулюючі в руслі крові цитокіни можуть впливати на утворення ЦНС опосередковано — шляхом активації ендотелію й посилення продукції, наприклад ІЛ-1, що в остаточному підсумку підсилює первинний сигнал, викликаний ІЛ-1 [126; 127].

Периферичне застосування цитокінів може також супроводжуватись активуванням генів, залучених у регуляцію транскрипції цитокінів у тканині мозку. Так, було доведено, що внутрішньоочеревинне застосування ІЛ-1 активує ген-регулятор транскрипції *c-cfos* білка в деяких структурах мозку, і в цій активації важливу роль відіграють норадренергічні механізми [128].

Важливим елементом дії цитокінів є периферична нервова система, яка іннервує тканини й здатна передавати інформацію центральним структурам, про що свідчать наведені дані про роль блукаючого нерва. Цитокіни здатні стимулювати гіпоталамус і вивільняти кортикотропін-релізінг-фактор (КРФ), що, у свою чергу, спричинює активацію всієї гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-

залозної осі. Слід зазначити, що гіпоталамічний аргінін-вазопресин може виступати як ко-стимулятор процесу вивільнення АКТГ. Гіпофізарний АКТГ чинить ефект на мозкову речовину надниркових залоз і призводить до вивільнення глюкокортикоїдів, які мають протизапальну дію [129–131]. Хоча переважає думка, що імунотропні ефекти глюкокортикоїдів є імуносупресивними, слід наголосити, що глюкокортикоїди не однаковою мірою здатні пригнічувати продукцію різних цитокінів [132]. Гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalова вісь і залежні від неї механізми регуляції імунної відповіді є компонентом функціонального антагонізму між ЦНС й імунною системою, яка бере участь у формуванні імунної відповіді.

Наведені результати показують достатню глибину досліджень проблеми «перемикання» і взаємозалежності психічних і соматичних порушень. Встановлено зв'язок між розвитком стрес-обумовлених імунологічних розладів і формуванням депресивного психопатологічного компонента, що значною мірою може пояснити соматичний генез проявів депресії. Важливу патогенетичну роль у подібних порушеннях відіграють інтерлейкіни, що також свідчить про їхні центральні механізми дії.

### **5. Цитокіни й мозок, що розвивається**

Розглядаючи епілептогенну дію прозапальних цитокінів, слід згадати про можливість підвищення їхнього рівня в ранньому онтогенезі, з чим можна було б пов'язати патогенез підвищеної судомної чутливості мозку в цих умовах. Зважаючи на це, важливими є відомості про збільшен-

ня більш як у 100 разів рівня ендогенних прозапальних цитокінів протягом пологів і в післяпологовому періоді [133; 134], а також про подібне збільшення рівня цих речовин під впливом інфекційного процесу в організмі матері [135–137].

Однак існуючі дані літератури свідчать, що прозапальні цитокіни в подібних умовах викликають порушення розвитку нейромедіаторних систем мозку і призводять до формування тяжких розладів його діяльності. Так, виявлено зв'язок між розвитком стресу в матері в період вагітності, вірусного інфікування, ускладнень вагітності, які забезпечували індукцію й підвищену продукцію прозапальних цитокінів [134; 138], і високим ризиком формування шизофренії й подібних порушень [139–141].

В експериментальних дослідженнях на тваринах доведено, що дія різними РНК- і ДНК-вмісними вірусами на гризунів призводить до порушень різних когнітивних функцій [142–144]. Інокуляція бактеріальних ендотоксинів вагітній самці діє подібним чином на когнітивні функції потомства у дорослому віці [137; 145]. Оскільки пренатальні імунологічні реакції у відповідь на розвиток інфекції пов'язані з продукцією великої кількості прозапальних цитокінів, це, найімовірніше, є причиною формування нейроповедінкового дефіциту й патологічного розвитку мозку [136; 146–148].

Епідеміологічні дослідження засвідчили наявність взаємозв'язку між розвитком шизофренії, аутизму й експресією ІЛ-1 геномного комплексу, а також гена, що кодує продукцію ФНП [149; 150]. ІЛ-1 відо-

мий як потенційний трофічний фактор для дофамінергічних нейронів [151; 152], їх аномальний розвиток може бути одним із ключових патофізіологічних механізмів поведінкового синдрому, спричиненого пренатальним застосуванням ІЛ-1. Високі дози ІЛ-1 можуть справляти ефект на розвиток імунної й ендокринної систем шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну вісь, оскільки ІЛ-1 є фактором, що спричинює позитивну дію на синтез і вивільнення кортикотропіну [153]. Причому короткочасне пренатальне підвищення концентрації ІЛ-1 може супроводжуватися наступним формуванням когнітивних порушень, характерних для шизофренії [154; 155]. Подібна можливість відповідає відомим фактам, що порушення ендокринної регуляції критично діє на зворотний контроль сенсомоторної інформації, а також на формування тривоги [156; 157].

Охарактеризована роль цитокінів за умови їх високого рівня в неонатальному періоді у формуванні лейкомаляції й розвитку дитячого церебрального паралічу (ДЦП) [158–162]. На більш пізніх стадіях онтогенезу подібна кореляція може бути відсутньою або менш помітною [163; 164].

На думку Н. С. Huang et al. (2004), сьогодні доведено взаємозв'язок рівня цитокінів в амніотичній рідині й розвитку ДЦП. На значній кількості (2250) обстежених зразків пуповинної крові автори встановили кореляцію рівня ІЛ-8 із ризиком формування ДЦП. Слід зазначити, що даний інтерлейкін має моноцитарне походження, водночас мієлопероксидаза, що має нейтрофільне походження, не виявляла подібної кореляції. Автори

дійшли висновку, що селективне запобігання активуванню моноцитів здатне запобігти розвитку ДЦП. L. M. Gaudet, G. N. Smith (2001) також вказують на тісний зв'язок між ДЦП і хоріоамніонітами, індукованими прозапальними цитокинами, причому наголошують на можливості запобігання розвитку ДЦП за рахунок застосування нейропротекторної терапії, спрямованої на зниження рівня цитокінів.

J. F. Groen et al. (2002) досліджували можливість зниження ризику розвитку ДЦП при застосуванні ІЛ-10, який є протизапальним цитокином. Моделювання гіпоксичного ушкодження тканини мозку здійснювали в дослідгах на свинях, яким клемували загальну сонну артерію й утримували тварин у середовищі з низьким вмістом кисню. Автори встановили, що під впливом ІЛ-10 знижується як патогенний ефект пренатальної гіпоксії, так і шкідлива нейротоксична дія бактеріального ЛПС.

H. Kadhim et al. (2001) виявили високий рівень експресії ФНП- $\alpha$  і меншою мірою — ІЛ-1 $\beta$ . При цьому рівень ІЛ-6 не визначався взагалі. В умовах розвитку інфекційного процесу рівень зазначених цитокінів був трохи вищим, ніж за відсутності інфекції. Також важливим є той факт, що в тканині мозку дітей з вираженою гіпоксією (за відсутності лейкомаляції) патерн порушень із боку цитокінів був іншим. У цих умовах фіксувався значно менший рівень ФНП- $\alpha$  порівняно із зареєстрованим у дітей із лейкомаляцією. Автори роблять висновок, що ФНП- $\alpha$  може бути патогенетичним фактором, що забезпечує демієлінізацію. Водночас не виявлено істотних змін із боку таких факторів, як адгезивні молекули

(міжклітинна адгезивна молекула 1 і судинно-клітинна адгезивна молекула 1), рівень клітинних маркерів запалення CD68, загальний лейкоцитарний антиген, людський лейкоцитарний антиген II у тканині мозку немовлят із перивентрикулярною лейкомаляцією.

У дослідженнях K. V. Nelson et al. (1998) також виявлено високий рівень ІЛ-1, -8, -9 і ФНП- $\alpha$  у зразках висушеної крові пацієнтів, які страждають на ДЦП. При цьому кров брали в перинатальному періоді. Автори відзначили збільшення рівня ІЛ-6, -11 і -13 поряд зі зростанням вмісту колоніестимулювального фактора. У пацієнтів також виявлявся високий титр (1:100) антифосфоліпідних антитіл поряд із високим вмістом антитіл до антитромбіну III, продукту трансляції фактора Лейдена (V фактор) і протеїнів C і S. Автори дійшли висновку, що запальний процес, який залучає зазначені цитокіни, і порушення коагуляції крові — важливі ланки патогенезу ДЦП.

Високий рівень ІЛ-6 також зареєстрували A. Martin-Ancel et al. (1997), які вивчали його вміст у цереброспінальній рідині (ЦСР) в умовах перинатальної асфіксії, гіпоксичного ушкодження мозку й виразних неврологічних порушень. Автори виявили вірогідно підвищений рівень ІЛ-6 у ЦСР дітей, в яких при ядерно-магнітно-резонансному дослідженні були ознаки ушкодження тканини мозку. При цьому існує також кореляція високого рівня цитокіну й виразності рухових порушень у пацієнтів.

У дослідженнях B. H. Yoon et al. (1997) показано, що перивентрикулярна лейкомаляція, що є типовою формою неонатального ураження білої речовини мозку з високим ризиком

формування ДЦП, характеризується високим рівнем ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6. Такі зміни фіксувалися у 88 % спостережень із лейкомаляцією та у 18 % дітей без неї, причому імуногістохімічний контроль виявив збільшений вміст даних цитокінів переважно в астроцитах і мікрогліальних клітинах. При лейкомаляції підвищений вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 було відзначено відповідно в 82,3 % (14/17), 29 % (5/17) і 71 % (12/17) спостережень. Причому вірогідні розбіжності з аналогічними показниками в групі дітей без лейкомаляції відзначалися тільки для ФНП- $\alpha$  й ІЛ-6.

Отже, наведені результати вказують на можливу патогенетичну роль цитокінів у виникненні й розвитку ДЦП.

Враховуючи важливе значення апоптозу в розвитку мозку, одним із можливих механізмів подібної дії прозапальних цитокінів може бути індукція загибелі нейронів. Так, ушкодження мозку супроводжується наростанням продукції ФНП- $\alpha$ , що ініціює нейрональний апоптоз і неврологічні порушення. ФНП- $\alpha$  залежний апоптоз регулюється рівнем p55 — ізоформного білка, пов'язаного з ФНП- $\alpha$  рецептором. Також під впливом дії деяких цитокінів відзначається стимуляція активності стрес-активованих кіназ — p38 мітоген-активованої протеїнкінази (p38MAPK) і Jun-N-термінальної кінази (JNK) [165].

Зв'язування ФНП- $\alpha$  з p55 активує кілька внутрішньоклітинних компонентів, таких, наприклад, як ФНП-рецептор асоційованого домену загибелі клітин (TRADD), а також домену загибелі p55-рецептора й асоційованих протеїнів (наприклад каспази 8, ФНП-ре-



цептор асоційованого фактора TRAF), активація якого призводить зрештою до загибелі [166; 167].

У роботі Venters et al. (1999) розглянута концепція ФНП- $\alpha$ -індукованої нейродегенерації. Автори вказують на можливість існування іншого (нового) рівня регуляторних відносин між про- і протизапальними цитокинами в мозку. Ця регуляція базується на внутрішньоклітинній взаємодії між гетерологічними рецепторами окремо взятої клітини, й ця взаємодія може як активувати, так і пригнічувати рецепторну активність. Наприклад, якщо рецептор, відповідальний за загибель клітини (наприклад, рецептор ФНП- $\alpha$ ), взаємодіє з рецептором виживання клітини (наприклад, рецептором IGF1), він може гальмувати IGF-1-залежну нейропротекцію; подібну взаємодію автори позначають як «замовчування сигналів до виживання» (“silencing of survival signals”, SOSS) [168].

Хоча механізми й медіатори дії ІЛ-1 у процесах нейродегенерації не встановлені, механізми типу SOSS, очевидно, є досить істотними як для ІЛ-1, так і для інших прозапальних цитокинів. Слід зазначити, що ІЛ-1, як і ФНП- $\alpha$ , індукується при різних ушкодженнях мозку й підсилює ефект ішемії тканини мозку, не будучи при цьому токсичним для нормальної тканини або нормальних нейронів. Можна також припустити, що, крім наведених механізмів, багато інших факторів (фосфоліпаза А2, циклооксигеназа, оксид азоту, супероксиди тощо), які можуть бути індуковані або активовані під впливом ІЛ-1 та інших прозапальних цитокинів, також можуть здійснювати внесок у формування ушкодження нейронів [169].

Оскільки прозапальні цитокини не є нейротоксичними, цілком можливо, що вони впливають не тільки на виживання нейронів, діючи на рецептор-рецепторні механізми, але й на клітинно-клітинні взаємодії. На основі експериментів *in vitro*, які засвідчили, що ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  посилюють загибель нейронів у змішаній культурі нейронів і гліальних клітин, досить імовірно, що цитокини вивільняються в подібних умовах саме гліальними клітинами, які продукують оксид азоту [170; 171]. При цьому при первинному ушкодженні мозку джерелом ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  є клітини мікроглії, хоча астроцити, олігодендроцити й інші клітини щодо цього також активні.

Отже, отримані результати дозволяють припустити, що на ранніх стадіях онтогенезу висока судомна резистентність мозку немовлят тварин не дозволяє «проявлятися» епілептогенній дії ендогенних просудомних сполук — прозапальних цитокинів. Тому на перший план виступають інші за своїм механізмом ефекти, пов'язані, наприклад, з індуцією апоптозу й порушенням розвитку мозку, що супроводжується когнітивними порушеннями й лейкомаляцією. Наведені результати також характеризують комплексні механізми центральної дії прозапальних цитокинів, що вказує на необхідність дослідження їх патогенетичної ролі у формуванні різних нейропатологічних синдромів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 4. — С. 49-64.
2. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to

profiles of lymphokine activities and secreted proteins / T. R. Mosmann, H. Cherwinski, M. W. Bond et al. // J. Immunol. — 1986. — Vol. 136. — P. 2348-2357.

3. Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system, II / A. del Rey, H. O. Besedovsky, E. Sorkin et al. // Cell. Immunol. — 1981. — Vol. 63. — P. 329-334.

4. The sympathetic nerve an integrative interface between two “super-systems”: The brain and the immune system / I. J. Elenkov, R. L. Wilder, G. P. Chrousos, E. S. Vizi // Pharmacol. Rev. — 2000. — Vol. 52. — P. 1-44.

5. Madden K. S., Sanders V. M., Felten D. L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1995. — Vol. 35. — P. 417-448.

6. Vizi E. S. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 851. — P. 388-396.

7. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury / C. Woiciechowsky et al. // Nat. Med. — 1998. — Vol. 4. — P. 808-813.

8. Cytokines in sleep regulation / J. M. Krueger et al. // Adv. Neuroimmunol. — 1995. — Vol. 5. — P. 171-188.

9. Plata-Salaman C. R. Cytokines and anorexia: A brief overview // Semin. Oncol. — 1998. — Vol. 25. — P. 64-72.

10. Cannon J. G., Dinarello C. A. Increased plasma interleukin-1 activity in women after ovulation // Science. — 1985. — Vol. 227. — P. 1247-1249.

11. The cytokine response to strenuous exercise / B. K. Pedersen, K. Ostrowski, T. Rohde, H. Bruunsgaard // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 76. — P. 505-511.

12. Mode of action of OB protein (leptin) on feeding / M. C. Flynn, T. R. Scott, T. C. Pritchard, C. R. Plata-Salaman // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. R174-R179.

13. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal



- axis. *J. Steroid Biochem / H. O. Besedovsky et al. // Mol. Biol.* — 1991. — Vol. 40. — P. 613-618.
14. *Breder C. D., Dinarello C. A., Saper C. B.* Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus // *Science.* — 1988. — Vol. 240. — P. 321-324.
15. *Plata-Salaman C. R., Oomura Y., Kai Y.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: Suppression of food intake by direct action in the central nervous system // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 448. — P. 106-114.
16. *Sternberg E. M.* Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 2641-2647.
17. *Muller N., Ackenheil M.* Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 22. — P. 1-33.
18. *Vereker E., O'Donnell E., Lynch M. A.* The inhibitory effect of interleukin-1 on long-term potentiation is coupled with increased activity of stress-activated protein kinases // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 6811-6819.
19. *Nawa H., Takahasi M., Patterson P. H.* Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the development model // *Mol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 5. — P. 594-603.
20. *Neurobehavioral* alterations in mice with a targeted deletion of the tumor necrosis factor-alpha gene: implications for emotional behavior / *K. Yamada et al. // J. Neuroimmunol.* — 2000. — Vol. 111. — P. 131-138.
21. *Interleukin-6* and alpha-2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices / *J. Bauer et al. // FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 285. — P. 111-114.
22. *Merrill J. E.* Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in multiple sclerosis and central nervous system acquired immunodeficiency syndrome // *J. Immunother.* — 1992. — Vol. 12. — P. 167-170.
23. *Activation* of cerebral cytokine gene expression and its correlation with onset of reactive astrocyte and acute-phase response gene expression in scrapie / *I. L. Campbell et al. // J. Virol.* — 1994. — Vol. 68. — P. 2383-2387.
24. *Local* production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, and interleukin-6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response / *A. Waage et al. // J. Exp. Med.* — 1989. — Vol. 170. — P. 1859-1867.
25. *Yu A. C., Lau L. T.* Expression of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 genes in astrocytes under ischemic injury // *Neurochem. Int.* — 2000. — Vol. 36. — P. 369-377.
26. *Klein B. D., White H. S., Calahan K. S.* Cytokine and intracellular signaling regulation of tissue factor expression in astrocytes // *Neurochem. Int.* — 2000. — Vol. 36. — P. 441-449.
27. *Transgenic* models to study the actions of cytokines in the central nervous system / *I. L. Campbell et al. // Neuroimmunomodulation.* — 1998. — Vol. 5. — P. 126-135.
28. *Sacoccio C., Dornand J., Barbanel G.* Differential regulation of brain and plasma TNFalpha produced after endotoxin shock // *Neuroreport.* — 1998. — Vol. 9. — P. 309-313.
29. *Абрамов В. В.* Интеграция иммунной и нервной систем. — Новосибирск: Наука, 1991. — С. 237.
30. *Plata-Salaman C. R.* Cytokine action in the nervous system of pathophysiological versus pharmacological concentrations // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1996. — Vol. 402. — P. 191-197.
31. *Plata-Salaman C. R., Ilyin S. E.* IL-1 $\beta$ -induced modulation of the hypothalamic IL-1 $\beta$  system. TNF- $\alpha$  and TGF- $\alpha$ 1 mRNAs in obese (fa/fa) and lean (Fa/Fa) Zucker rats: implications to IL-1 $\beta$  feedback systems and cytokine-cytokine interactions // *J. Neurosci. Res.* — 1997. — Vol. 49. — P. 541-550.
32. *Kindling* modulates the IL-1 $\beta$  system, TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ 1, and neuro-peptide mRNA in specific brain regions / *C. R. Plata-Salaman, S. E. Ilyin, N. P. Turrin et al. // Molecular Brain Res.* — 2000. — Vol. 75. — P. 248-258.
33. *Watkins L. R., Maier S. F., Goehler L. E.* Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms // *Life Sci.* — 1995. — Vol. 57. — P. 1011-1026.
34. *Banks W. A., Kastin A. J.* Relative contributions of peripheral and central sources to levels of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice: Assessment with species-specific immunoassays // *J. Neuroimmunol.* — Vol. 79. — P. 22-28.
35. *Human* interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism / *W. A. Banks, L. Ortiz, S. R. Plotkin, A. J. Kastin // J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — Vol. 259. — P. 988-996.
36. *Friedman W. J.* Cytokines regulate expression of the type 1 interleukin-1 receptor in rat hippocampal neurons and glia // *Exp. Neurol.* — 2001. — Vol. 168, N 1. — P. 23-31.
37. *Chung I. Y., Benveniste E. N.* Tumor necrosis factor-alpha production by astrocytes. Induction by lipopolysaccharide, IFN-gamma, and IL-1 beta // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 144. — P. 2999-3007.
38. *On the cellular* source and function of interleukin-6 produced in the central nervous system in viral diseases / *K. Frei et al. // Eur. J. Immunol.* — 1989. — Vol. 19. — P. 689-694.
39. *Interleukin-1* of the central nervous system is produced by ameboid microglia / *D. Giulian, T. J. Baker, L. C. Shih, L. B. Lachman // J. Exp. Med.* — 1986. — Vol. 164. — P. 594-604.
40. *Ilyin S. E., Gayle D., Flynn M. C.* Interleukin-1 beta system (ligand, receptor type I, receptor accessory protein and receptor antagonist), TNF-alpha, TGF-beta1 and neuropeptide Y mRNAs in specific brain regions during bacterial LPS-induced anorexia // *Brain Res. Bull.* — 1998. — Vol. 45. — P. 507-515.
41. *Lieberman A. P., Pitha P. M., Shin H. S.* Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86. — P. 6348-6352.

42. *Macrophage-* and astrocyte-derived transforming growth factor beta as a mediator of central nervous system dysfunction in acquired immune deficiency syndrome / S. M. Wahl et al. // *J. Exp. Med.* — 1991. — Vol. 173. — P. 981-991.
43. *Production* of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha / F. Aloisi et al. // *J. Immunol.* — 1992. — Vol. 149. — P. 2358-2366.
44. *Astrocytes* are the primary source of tissue factor in the murine central nervous system. A role for astrocytes in cerebral hemostasis / M. Edleston et al. // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 349-358.
45. *Brain* tumor development in rats is associated with changes in central nervous system cytokine and neuropeptide systems / S. E. Ilyin et al. // *Brain Res. Bull.* — 1999. — Vol. 48. — P. 363-373.
46. *Regional* cytokine, cytokine receptor and neuropeptide mRNA changes associated with behavioral and neuroanatomical abnormalities in persistent, noninflammatory virus infection of neonatal rats / C. R. Plata-Salaman et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 890. — P. 469.
47. *Konsman J. P., Kelley K., Dantzer R.* Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-beta and inducible nitric oxide synthase in rat brain // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 89. — P. 535-548.
48. *Endotoxin-induced* appearance of immunoreactive interleukin-1 beta in ramified microglia in rat brain: A light and electron microscopic study / A. M. van Dam et al. // *Neuroscience.* — 1995. — Vol. 65. — P. 815-826.
49. *Glial* cell-specific mechanisms of TGF-beta 1 induction by IL-1 in cerebral cortex / A. da Cunha et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1993. — Vol. 42. — P. 71-85.
50. *Expression* of interleukin-1 receptor antagonist protein in post-mortem human brain tissues of Alzheimer's disease and control cases / O. Yasuhara et al. // *Acta Neuropathol.* — 1997. — Vol. 93. — P. 414-420.
51. *Diurnal* variations of tumor necrosis factor alpha mRNA and alpha-tubulin mRNA in rat brain / S. Bredow et al. // *Neuroimmunomodulation.* — 1997. — Vol. 4. — P. 84-90.
52. *Diurnal* variations of interleukin-1 beta mRNA and beta-actin mRNA in rat brain / P. Taishi et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1997. — Vol. 75. — P. 69-74.
53. *Synergism* between IL-1 beta and TNF-alpha on the activity of the pituitary-adrenal axis and on food intake of rats / M. J. van der Meer, C. G. Sweep, G. J. Pesman et al. // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268, 4 Pt 1. — P. 551-557.
54. *Regional* induction of tumor necrosis factor alpha expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration / C. D. Breder et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 11393-11397.
55. *Neurologic* disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin-6 / I. L. Campbell, C. R. Abraham, E. Masliah et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90, N 21. — P. 10061-10065.
56. *The role* of TNF- $\alpha$  in amygdala kindled rats / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // *Neurosci. Res.* — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.
57. *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, N 7. — P. 2623-2633.
58. *Astrocyte-specific* but not neuron-specific transmembrane TNF triggers inflammation and degeneration in the central nervous system of transgenic mice / K. Akassoglou, L. Probert, G. Kontogeorgos, G. Kollias // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158, N 1. — P. 438-445.
59. *Раевский К. С., Башкатова В. Г., Ванин А. Ф.* Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 4. — С. 11-16.
60. *Wala E. P., Sloan J. W., Jing X.* Substantia nigra: the involvement of central and peripheral benzodiazepine receptors in physical dependence on diazepam as evidenced by behavioral and EEG effects // *Pharm. Biochem. Behav.* — 1999. — Vol. 64, N 3. — P. 611-623.
61. *Yu O., Chiu T. H.* Modulation of GABA-gated chloride ion flux in rat brain by acute and chronic benzodiazepine administration // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1988. — Vol. 246, N 1. — P. 107-113.
62. *Woods J. H., Katz J. L., Winger G.* Benzodiazepines: Use, abuse and consequences // *Pharmacol. Rev.* — 1992. — Vol. 44. — P. 169-189.
63. *Phase II* trial of recombinant interleukin-1 beta in patients with metastatic renal cell carcinoma / B. G. Redman, Y. Abubakr, T. Chou et al. // *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.* — 1994. — Vol. 16. — P. 211-215.
64. *Interleukin 1- $\beta$*  immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures / A. Vezzani, M. Conti, T. Ravizza et al. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5054-5065.
65. *Powerful* anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice / A. Vezzani, D. Moneta, M. Conti et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 11534-11539.
66. *The role* of interleukins in the seizures development / E. L. J. M. van Luijelaar, A. M. L. Coenen, A. Shandra et al. // *Proceedings of XIVth Conference on Polish League Against Epilepsy (Warsaw), 2000.* — P. 112-113.
67. *Влияние* рекомбинантного IL-1 $\beta$  на цитохром P450 зависимые монооксигеназы печени и почек. Взаимосвязь со специфическим и нейроэндокринным эффектами / А. Т. Ахматов, С. В. Сибиряк, А. С. Симбирцев, Д. С. Сибиряк // *Цитокины и воспаление.* — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 32-38.
68. *Besedovsky H. O., del Rey A.* Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses // *Endocr. Rev.* — 1996. — Vol. 17. — P. 64-102.

69. Shimizu N., Hori T., Nakane H. An interleukin-1 beta-induced noradrenaline release in the spleen is mediated by brain corticotropin-releasing factor: An in vivo microdialysis study in conscious rats // *Brain Behav. Immun.* — 1994. — Vol. 8. — P. 14-23.
70. Buell G., Collo G., Rassendren F. P2X receptors: An emerging channel family // *Eur. J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 8. — P. 2221-2228.
71. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin / D. Ferrari et al. // *J. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 185. — P. 579-582.
72. Hasko G., Szabo C. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 56. — P. 1079-1087.
73. ATP released by LPS increases nitric oxide production in raw 264.7 macrophage cell line via P2Z/P2X7 receptors / B. Sperlagh et al. // *Neurochem. Int.* — 1998. — Vol. 33. — P. 209-215.
74. Characterization of the beta-adrenergic receptor of the rat peritoneal macrophage / C. K. Abrass et al. // *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 135. — P. 1338-1341.
75. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor / R. N. Spengler et al. // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 145. — P. 1430-1434.
76. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice / I. J. Elenkov et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1995. — Vol. 61. — P. 123-131.
77. Hasko G., Elenkov I. J., Vizi E. S. Presynaptic receptors involved in the modulation of release of noradrenaline from the sympathetic nerve terminals of the rat thymus // *Immunol. Lett.* — 1995. — Vol. 47. — P. 133-137.
78. Contribution of differently localized alpha-2 and beta-adrenoceptors in the modulation of TNF-alpha and IL-10 production in endotoxaemic mice / J. Szelenyi et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 145-154.
79. Vizi E. S. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 851. — P. 388-396.
80. Vizi E. S., Kiss J., Elenkov I. J. Presynaptic modulation of cholinergic and noradrenergic neurotransmission: Interactions between them // *News Physiol. Sci.* — 1991. — Vol. 6. — P. 119-123.
81. Hu X. X., Goldmuntz E. A., Brosnan C. F. The effect of norepinephrine on endotoxin-mediated macrophage activation // *J. Neuroimmunol.* — 1991. — Vol. 31. — P. 35-42.
82. Regulation of tumor necrosis factor production by adrenaline and beta-adrenergic agonists / A. Severn et al. // *J. Immunol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 3441-3445.
83. Isoproterenol regulates tumor necrosis factor, interleukin-10, interleukin-6 and nitric oxide production and protects against the development of vascular hyporeactivity in endotoxaemia / C. Szabo et al. // *Immunology.* — 1997. — Vol. 90. — P. 95-100.
84. Noradrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and interleukin 6 production in human whole blood / T. van der Poll et al. // *Infect. Immun.* — 1994. — Vol. 62. — P. 2046-2050.
85. Regulation of tumour necrosis factor production by mouse peritoneal macrophages: The role of cellular cyclic AMP / Y. Katakami et al. // *Immunology.* — 1988. — Vol. 64. — P. 719-724.
86. Release of tumor necrosis factor-alpha from macrophages. Enhancement and suppression are dose-dependently regulated by prostaglandin E2 and cyclic nucleotides / H. Renz, J. H. Gong, A. Schmidt et al. // *J. Immunol.* — 1988. — Vol. 141. — P. 2388-2393.
87. Agents that increase cellular cAMP inhibit production of interleukin-2, but not its activity / A. Novogrodsky et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1983. — Vol. 114. — P. 93-98.
88. Ivashkiv L. B., Ayres A., Glimcher L. H. Inhibition of IFN-gamma induction of class II MHC genes by cAMP and prostaglandins // *Immunopharmacology.* — 1994. — Vol. 27. — P. 67-77.
89. Prostaglandin-E2 is a potent inhibitor of human interleukin 12 production / T. C. van der Pouw Kraan et al. // *J. Exp. Med.* — 1995. — Vol. 181. — P. 775-779.
90. cAMP up-regulates IL-4 and IL-5 production from activated CD41 T cells while decreasing IL-2 release and NF-AT induction / M. Lacour et al. // *Int. Immunol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 1333-1343.
91. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and C/EBP elements / M. D. Siegel et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 24548-24555.
92. Zhang Y., Lin J. X., Vilcek J. Synthesis of interleukin 6 (interferon-beta 2/B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 6177-6182.
93. Upregulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs / C. Platzer et al. // *Int. Immunol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 517-523.
94. Calvet M.-C., Gresser I. Interferon enhances the excitability of cultured neurones // *Nature.* — 1979. — Vol. 278. — P. 558-560.
95. Effects of interferons and hydrogen peroxide on CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures / M. Muller, A. Fontana, G. Zbinden, B. H. Gahwiler // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 619. — P. 157-162.
96. Seizures associated with low-dose-interferon / H. L. A. Janssen, L. Berk, M. Vermeulen, S. W. Schalm // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 15-80.
97. Miller V. S., Zwiener R. J., Fielman B. A. Interferon-associated refractory status epilepticus // *Pediatrics.* — 1994. — Vol. 93. — P. 511-512.
98. Shakil A. O., DiBisceglie A. M., Hoofmagle J. H. Seizures during alpha interferon therapy // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 48-51.



99. *Woynarowski M., Socha J.* Seizures in children during interferon alpha therapy // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — P. 956-957.
100. *Unilateral* seizures in a patient with hairy-cell leukemia treated with interferon / R. A. Dierckx, A. Michotte, E. Schmedding et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 1985. — Vol. 87. — P. 209-212.
101. *Photosensitive* seizures associated with interferon alfa-2a / P. J. Brouwers, R. J. Bosker, M. R. Schaafsma et al. // *Ann. Pharmacother.* — 1999. — Vol. 33. — P. 113-114.
102. *Seizures* associated with low-dose-interferon / H. L. A. Janssen, L. Berk, M. Vermeulen, S. W. Schalm // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 1580.
103. *Morris D. J.* Adverse effects and drug interactions of clinical importance with antiviral drugs // *Drug Saf.* — 1994. — Vol. 10. — P. 281-291.
104. *A survey* of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon / G. Fattovich, G. Giustina, S. Favarato et al. // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 38-47.
105. *Side effects* of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis / R. Iorio, P. Pensati, S. Botta et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16. — P. 984-990.
106. *Interferon-alpha* treatment of Behcet's disease / J. D. O'Duffy, K. Calamia, S. Cohen et al. // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1938-1944.
107. *Perry C. M., Wagstaff A. J.* Interferon-alpha-n1 — a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of chronic viral hepatitis // *Biodrugs.* — 1998. — Vol. 9. — P. 125-154.
108. *Peddinani M. V., Savery F.* Human-leukocyte gamma-interferon in the treatment of epilepsy due to cytomegalovirus infection // *Clin. Ther.* — 1985. — Vol. 7. — P. 696-698.
109. *A case* of chronic epileptic encephalopathy of neonatal onset — a probable concern of human cytomegalovirus / J. Kohyama, N. Suzuki, M. Kajiwara et al. // *Brain Dev.* — 1993. — Vol. 15. — P. 448-452.
110. *Intraventricular* interferon-alpha stops seizures in Rasmussen's encephalitis: a case report / O. Dabagh, G. Gascon, J. Crowell, F. Bamoggadam // *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38. — P. 1045-1049.
111. *Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Пчелинцев С. Ю.* Психотропное, антистрессорное и антиноцицептивное действие интерферона // *Вестн. РАМН.* — 1999. — Т. 10. — С. 18-19.
112. *Interferon-gamma* plus lipopolysaccharide induction of delayed neuronal apoptosis in rat hippocampus / Y. Matsuoka, Y. Kitamura et al. // *Neurochem. Int.* — 1999. — Vol. 34. — P. 91-99.
113. *Sickness* behavior as a new target for drug development / S. Kent, R. M. Bluthé, K. W. Kelley, R. Dantzer // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1992. — Vol. 13. — P. 24-28.
114. *Dantzer R.* Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand // *Brain Behav. Immun.* — 2001. — Vol. 15. — P. 7-24.
115. *Neural* and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: Parallel or convergent? / R. Dantzer, J. P. Konsman, R. M. Bluthé, K. W. Kelley // *Auton. Neurosci.* — 2000. — Vol. 85. — P. 60-65.
116. *Konsman J. P., Parnet P., Dantzer R.* Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications // *Trends Neurosci.* — 2002. — Vol. 25. — P. 154-159.
117. *Larson S. J., Dunn A. J.* Behavioral effects of cytokines // *Brain Behav. Immun.* — 2002. — Vol. 15. — P. 371-387.
118. *Vagotomy* attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally / R. M. Bluthé, B. Michaud, K. W. Kelley, R. Dantzer // *Neuroreport.* — 1996. — Vol. 7. — P. 1485-1488.
119. *Vagotomy* attenuates tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced sleep and EEG delta-activity in rats / T. Kubota et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. R1213-1220.
120. *Watkins L. R., Maier S. F., Goehler L. E.* Cytokine-to-brain communication: A review and analysis of alternative mechanisms // *Life Sci.* — 1995. — Vol. 57. — P. 1011-1026.
121. *Interleukin-6* and alpha-2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices / J. Bauer et al. // *FEBS Lett.* — 1991. — Vol. 285. — P. 111-114.
122. *Possible* association of interleukin-2 treatment with depression and suicide / D. Baron, T. Hardie et al. // *J. Am. Osteopath. Assoc.* — 1993. — Vol. 93, N 7. — P. 799-800.
123. *Interleukin-1* beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? / M. Maes, E. Bosmans et al. // *Am. J. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 150, N 8. — P. 1189-1193.
124. *Dunn A. J., Swiergiel A. H.* The role of cytokines in infection-related behavior // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 577-585.
125. *Upregulation* of RGS7 may contribute to tumor necrosis factor-induced changes in central nervous function / T. Benzing, R. Brandes et al. // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 913-918.
126. *Action* site of circulating interleukin-1 on the rabbit brain / M. Hashimoto, Y. Ishikawa et al. // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 540. — P. 217-223.
127. *Localization* of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat brain vasculature: Evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels. Pathophysiological implications / M. L. Wong, P. B. Bongiorno et al. // *Neuroimmunomodulation.* — 1995. — Vol. 2. — P. 141-148.
128. *Swiergiel A. H., Dunn A. J., Stone E. A.* The role of cerebral noradrenergic systems in the Fos response to interleukin-1 // *Brain Res. Bull.* — 1996. — Vol. 41. — P. 61-64.
129. *Dunn A. J.* The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in the neurochemical and neuroendocrine responses to endotoxin // *Brain Res. Bull.* — 1992. — Vol. 29. — P. 807-812.
130. *Hippocampal* norepinephrine-like voltammetric responses



- following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus / V. S. Palamarchouk, J. Zhang, G. Zhou et al. // *Brain Res. Bull.* — 2000. — Vol. 51. — P. 319-326.
131. *Dialogue* between the CNS and the immune system in lymphoid organs / R. H. Straub, J. Westermann, J. Scholmerich, W. Falk // *Immunol. Today.* — 1998. — Vol. 19. — P. 409-413.
132. *Exercise* and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: High sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6 / R. DeRijk, D. Michelson, B. Karp et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2182-2191.
133. *Amniotic fluid interleukin-6* in preterm labor. Association with infection / R. Romero, C. Avila, U. Santhanam, P. B. Sehgal // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85. — P. 1392-1400.
134. *Cytokine* levels in amniotic fluid and inflammatory changes in the placenta from normal deliveries at term / J. Halgunset, H. Johnsen, A. M. Kjollesdal et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1994. — Vol. 56. — P. 153-160.
135. *Comparison* of acute phase responses induced in rabbits by lipopolysaccharide and double-stranded RNA / M. Kimura, L. A. Toth, H. Agostini et al. // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. R1596-1605.
136. *Cytokine* induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration / Z. Cai, Z. L. Pan, Y. Pang et al. // *Pediatr. Res.* — 2000. — Vol. 47. — P. 64-72.
137. *Prenatal* immune challenge disrupts sensorimotor gating in adult rats. Implications for the etiopathogenesis of schizophrenia / J. Borrell, J. M. Vela, A. Arevalo-Martin et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2002. — Vol. 26. — P. 204-215.
138. *Inflammatory* cytokines in newborn infants / A. Sarandakou, G. Giannaki, A. Malamitsi-Puchner et al. // *Mediators Inflamm.* — 1998. — Vol. 7. — P. 309-312.
139. *Torrey E. F., Rawlings R., Waldman I. N.* Schizophrenic births and viral diseases in two states // *Schizophr. Res.* — 1988. — Vol. 1. — P. 73-77.
140. *Kunugi H., Nanko S., Takei N.* Influenza and schizophrenia in Japan // *Br. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 161. — P. 274-275.
141. *Cannon M., Jones P. B., Murray R. M.* Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 159. — P. 1080-1092.
142. *Neonatal* herpes simplex virus type 1 brain infection affects the development of sensorimotor gating in rats / J. A. Engel, J. Zhang, T. Bergstrom et al. // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 863. — P. 233-240.
143. *Maternal* influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring / L. Shi, S. H. Fatemi, R. W. Sidwell, P. H. Patterson // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 297-302.
144. *Borna* disease virus induces acute fatal neurological disorders in neonatal gerbils without virus- and immune-mediated cell destructions / M. Watanabe, B. J. Lee, M. Yamashita et al. // *Virology.* — 2003. — Vol. 310. — P. 245-253.
145. *Immune* activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia / L. Zuckerman, M. Rehavi, R. Nachman, I. Weiner // *Neuropsychopharmacology.* — 2003. — Vol. 28. — P. 1778-1789.
146. *Nawa H., Takahasi M., Paterson P. H.* Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the development model // *Mol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 5. — P. 594-603.
147. *Prenatal* viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia / S. H. Fatemi, J. Earle, R. Kania et al. // *Cell Mol. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 25-33.
148. *Neonatal* impact of leukemia inhibitory factor on neurobehavioral development in rats / Y. Watanabe, S. Hashimoto, A. Kakita et al. // *Neurosci. Res.* — 2004. — Vol. 48. — P. 345-353.
149. *Katila H., Hanninen K., Hurme M.* Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 4. — P. 179-181.
150. *Association* between G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia / F. Boin, R. Zanardini, R. Pioli et al. // *Mol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 6. — P. 79-82.
151. *Ho A., Blum M.* Induction of interleukin-1 associated with compensatory dopaminergic sprouting in the denervated striatum of young mice: model of aging and neurodegenerative disease // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 5614-5629.
152. *Differentiation* of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines / Z. D. Ling, E. D. Potter, J. W. Lip-ton, P. M. Carvey // *Exp. Neurol.* — 1998. — Vol. 149. — P. 411-423.
153. *Involvement* of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat / F. Shintani, T. Nakaki, S. Kanba et al. // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1961-1970.
154. *Weinberger D. R.* Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1987. — Vol. 44. — P. 660-669.
155. *Murray R. M., Lewis S. W.* Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? // *Br. Med. J.* — 1987. — Vol. 295. — P. 681-682.
156. *Effects* of corticotropin-releasing factor on prepulse inhibition of the acoustic startle response in two rat strains / L. H. Conti, J. D. Murry, M. A. Ruiz et al. // *Psychopharmacology (Berl.)* — 2002. — Vol. 161. — P. 296-303.
157. *Reversal* of startle gating deficits in transgenic mice overexpressing corticotropin-releasing factor by anti-psychotic drugs / A. Dirks, L. Groenink, K. G. Westphal et al. // *Neu-*

- ropsychopharmacology. — 2003. — Vol. 28. — P. 390-488.
158. *Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum* / T. Kaukola, E. Satyaraj, D. D. Patel et al. // *Ann. Neurol.* — 2004. — Feb. — Vol. 55 (2). — P. 186-194.
159. *Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants* / J. K. Grether, J. M. Dambrosia, E. Walsh et al. // *Pediatr Res.* — 2003. — N 607. — P. 67-70.
160. *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, N 6. — P. 139-142.
161. *Foster-Barber A., Ferriero D. M. Neonatal encephalopathy in the term infant: neuroimaging and inflammatory cytokines* // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* — 2002. — N 8 (1). — P. 20-40.
162. *Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy* / K. Minagawa, Y. Tsuji, H. Ueda et al. // *Cytokine.* — 2002. — Feb. 7. — N 17 (3). — P. 164-170.
163. *Hagberg H. No correlation between cerebral palsy and cytokines in postnatal blood of preterms* // *Pediatr Res.* — 2003. — Vol. 53, N 4. — P. 544-545.
164. *Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy?* / H. Kadhim, B. Tabarki, C. de Prez, G. Sebire // *Acta Neuropathol (Berl).* — 2003. — Vol. 105, N 3. — P. 209-216.
165. *Степанюк М. Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе* // *Нейрохимия.* — 2005. — Т. 22, № 1. — С. 5-11.
166. *Prevention of constitutive TNF receptor 1 signaling by silencer of death domains* [published erratum appears in *Science* 1999; 283:1852] / Y. Jiang, J. D. Woronicz, W. Liu et al. // *Science.* — 1999. — Vol. 283. — P. 543-546.
167. *Activation of SAPK/JNK by TNF receptor 1 through a noncytotoxic TRAF2-dependent pathway* / G. Natoli, A. Costanzo, A. Ianni et al. // *Science.* — 1997. — Vol. 275. — P. 200-203.
168. *Venters H. D., Dantzer R., Kelley K. W. A new concept in neurodegeneration: TNFalpha is a silencer of survival signals* // *Trends Neurosci.* — 2000. — Vol. 23. — P. 175-180.
169. *Rothwell N., Allan S., Toulmond S. The role of interleukin 1 in acute neurodegeneration and stroke: Pathophysiological and therapeutic implications* // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 2648-2652.
170. *Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha synergistically mediate neurotoxicity: Involvement of nitric oxide and of N-methyl-D-aspartate receptors* / C. C. Chao, S. Hu, L. Ehrlich, P. K. Peterson // *Brain Behav. Immun.* — 1995. — Vol. 9. — P. 335-365.
171. *Synergistic neurotoxic effects of combined treatments with cytokines in murine primary mixed neuron/glia cultures* / G. H. Jeohn, L. Y. Kong, B. Wilson et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 85. — P. 1-10.

УДК 612.824-009.616

Л. С. Годлевський, О. М. Нєнова

#### НЕЙРОІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ЗБУДЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

В огляді наводяться дані щодо механізму впливів окремих цитокинів на стан збудливості утворень головного мозку, нейрохімічних особливостей його діяльності та поведінки тварин. Проаналізовано результати досліджень, які свідчать про значення підвищеного рівня цитокинів у розвитку невропатологічних синдромів, зокрема епілептичного синдрому, дитячого церебрального паралічу тощо. Зроблено висновок, що контроль стану цитокинової системи може складати патогенетичне підґрунтя для розробки підходів до контролю патологічно зміненої збудливості нейрональних утворень.

**Ключові слова:** головний мозок, цитокини, епілептична активність.

UDC 612.824-009.616

L. S. Godlevsky, O. M. Nyenova

#### NEUROIMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF THE CONTROL OF BRAIN EXCITABILITY

The data on different cytokines mechanisms of action upon excitability of brain structures along with the neurochemical peculiarities of its action and behavioral deteriorations are in scope of the review. Those data which are in favor of the role of heightened level of cytokines in the neuropathological syndromes precipitation, namely epileptic syndrome and child cerebral palsy were analysed by authors. The conclusion was made that state of cytokine system might compose the pathogenetical basis for working out new approaches to the control of pathologically deteriorated excitability of neuronal populations.

**Key words:** brain, cytokines, epileptic activity.