

РЕЦЕПТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА

© 2008 г. А. А. Олейник, Р. С. Вастьянов

Одесский государственный медицинский университет

Известно, что цитокины и многочисленные факторы роста (ФР) опосредуют не только протекание иммунных процессов в организме, но и в регуляцию функциональной активности большинства клеток, органов и физиологических систем, а также патологических процессов. Показано, что цитокины и ФР оказывают разнонаправленные воздействия на головной мозг, опосредуют и модулируют ответные локальные и системные реакции в ответ на развитие в ЦНС воспаления, инфекционного, травматического и иных видов повреждений. Авторы приводят новые данные о физико-химических свойствах цитокинов и ФР – преимущественно самых активных из них в биологическом отношении (ФНО- α и ИЛ-1 β) – как исходной ступени для изучения влияний нейротропных эффектов данных субстанций. Приводятся современные данные о рецепторах цитокинов и ФР, об их взаимодействии с нейромедиаторными системами, о механизмах их проникновения в мозг, а также регуляции их биоактивности.

В последние годы все больше внимание специалистов сосредотачивается на проблемах нейрориммунологии и, в частности, на исследовании нейротропных эффектов множества цитокинов и факторов роста (ФР). Специалисты, которые изучают воспалительные заболевания в ЦНС, выяснили, что опосредующие иммунные функции в организме цитокины и ФР вполне могут выполнять одну из главных ролей при подобных заболеваниях. В организме цитокины вовлечены не только в опосредование иммунных реакций, но и в регуляцию функциональной активности большинства клеток, органов и физиологических систем, а также патологических процессов, включая модуляцию активности центрального и периферического отделов нервной системы (НС). С учетом отмеченного, многие клиницисты и научные работники, изучавшие проблемы функционирования организма в патологических условиях, также стали вплотную исследовать эффекты цитокинов.

Первоначально внимание к цитокинам было привлечено, так как они опосредуют развитие кахексии. И один из первых идентифицированных цитокинов был назван “кахектин”, потому что ученые считали его ответственным за развитие данного патологического состояния [76]. Сейчас он получил название фактор некроза опухолей- α (ФНО- α). В конце 1980-х гг. были опубликованы первые данные о вовлечении данной группы субстанций в ответные реакции ЦНС и иммунной системы при повреждениях тканей организма и развитии воспалительного процесса на периферии [10]. Первоначально вопрос ставился таким образом, могут ли провоспалительные цитокины и их основные представители (такие, как

интерлейкин-1 [ИЛ-1] и ФНО) быть вовлечены в ответ мозга/организма на действие патогенного стимула, и могут ли они опосредовать процессы повреждения нейронов и их гибели?

Первые серии исследований прошли под знаком четкой уверенности ученых в том, что цитокины ответственны только лишь за протекание иммунных и, возможно, периферических воспалительных реакций. Мысли о том, что цитокины и родственные им ФР могут быть ответственными за определенные изменения функционирования ЦНС и в особенности главного “иммунопривилегированного органа” головного мозга, появились позже. В настоящее время, уже спустя более двух десятилетий, установлено, что цитокины и ФР оказывают разнонаправленные воздействия на головной мозг, опосредуют и модулируют ответные локальные и системные реакции в ответ на развитие в ЦНС воспаления, инфекционного, травматического и иных видов повреждений [29, 46, 52, 75, 97, 102].

Цель настоящего обзора – сбор и обобщение имеющихся данных о физико-химических свойствах цитокинов и ФР – преимущественно самых активных из них в биологическом отношении (ФНО- α и ИЛ-1 β) – как исходной ступени для изучения влияний нейротропных эффектов данных субстанций.

1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОКИНОВ И ФР, УСЛОВИЯ ИХ СИНТЕЗА

Цитокины – многофункциональные плеiotропные белки, имеющие важнейшее значение в опосредовании межклеточных взаимодействий

и регуляции функционирования клеток. К числу цитокинов относят группу полипептидов, в которую входят интерлейкины, хемокины, факторы некроза опухоли, интерфероны, ФР и пролиферации, а также нейротрофины. В функциональном отношении цитокины подразделяются на группы провоспалительных и противовоспалительных субстанций в зависимости от результата их влияния на функционирование иммунной системы [61]. Концепция функционирования противоположных семейств цитокинов – провоспалительных (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста-бета (ТФР β) и др.) – была предложена на основе исследования характера и особенностей их взаимодействия вне пределов ЦНС. Естественно, что основные положения данной концепции, в особенности касающиеся опосредования цитокинами нейротропных эффектов, нельзя прямо переносить на ЦНС, однако именно они были взяты нами за основу при составлении данной работы.

При всем разнообразии биологических эффектов цитокинов, в том числе и в условиях нормы, общим для них является повышенная их выработка в ответ на повреждение ткани, возникновение воспалительного и инфекционного процесса. В настоящее время активно исследуется их вовлечение в заболевания ЦНС [5, 22]. Большая часть цитокинов в физиологических условиях вырабатывается в крайне незначительных количествах, однако их концентрации на порядки возрастают в условиях патологии [46, 75, 96]. Например, при повреждениях мозга в клинических и экспериментальных условиях показано значительное усиление выработки в мозге ИЛ-1, -2, -3, -4, -6, -8 и -10, нескольких хемокинов, ФНО- α , интерферонов и множества ФР. Многие цитокины продуцируются в виде неактивных молекул-предшественников. ФНО существует в двух изоформах – α и β , образование этих белков кодируется двумя генами [31]. Наиболее активная в биологическом отношении изоформа ФНО- α вырабатывается в виде полипептида с молекулярной массой 17 кДа: она синтезируется из молекулы про-ФНО- α под влиянием фермента ФНО- α -конвертазы, который вырабатывается только в ЦНС [48]. ФНО- β имеет молекулярную массу 25 кДа и является на 35% гомологичным по аминокислотной последовательности с ФНО- α . Будучи выработанным другим геном, ФНО- β тем не менее взаимодействует с тем же типом мембранных рецепторов, что и ФНО- α , и оказывает преимущественно схожие с ФНО- α эффекты [78]. В исследованиях в условиях *in vitro* и ФНО- α и ФНО- β могут соединиться с образованием некоего нового белка с непостоянными размерами, который может распадаться на моно-, ди-, три- и мультимерные соединения. Следует отметить, что активные формы ФНО- α и ФНО- β являются примерными по своей структуре и поло-

жение карбоксильной группы является чрезвычайно важной для биологической активности этих белков [11, 31].

ИЛ-1 существует в ЦНС в двух формах – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β с молекулярной массой 17 кДа для каждого вещества. Эти два белка продуцируются двумя разными генами [33]. Человеческие и крысиные ИЛ-1 α и ИЛ-1 β гомологичны на 25% и оказывают аналогичные эффекты в большинстве биологических тест-системах [25, 33]. ИЛ-1 синтезируется из молекулы-предшественника при помощи ИЛ-1-конвертирующего фермента, имеющего другое название каспаза-1. Следует отметить, что молекула антагонист ИЛ-1 рецепторов (ИЛ-1га) также вырабатывается в виде предшественника. При этом молекулы про-ИЛ-1 α и про-ИЛ-1 β являются активными, а молекула про-ИЛ-1 β активируется под влиянием каспазы-1. После завершения процесса биосинтеза ИЛ-1 большая часть ИЛ-1 α остается в связанном с поверхностной частью мембраны состоянии, а ИЛ-1 β секретируется во внеклеточное пространство [36]. Открыты новые лиганды ИЛ-1 рецепторов, гомологичные ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1га [84, 95], что значительно усложняет исследование биологических эффектов семейства ИЛ-1 цитокинов.

Семейство ТФР- β включает в себя ТФР- β_{1-3} , активин, ингибин и несколько других малоизвестных белков, однако, интенсивные исследования нейротропных эффектов были проведены только в отношении ТФР- β [32, 72]. Известно, что некоторые изоформы ТФР- β вырабатываются нейронами и глиальными клетками, а процессы их секреции и активации регулируются так называемыми “латентными белками” и латентными ТФР- β -связывающими белками [65].

2. МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ЦИТОКИНОВ НА ЦНС

Цитокины могут оказывать свои влияния на ЦНС прямо и опосредованно [8, 29, 70]. В случае прямого влияния на процессы в ЦНС цитокины должны находиться в ткани мозга, в то время как для опосредованного влияния достаточно воздействия секретированных вне пределов ЦНС цитокинов на нейроны-мишени по непрямым биохимическим механизмам.

Показано, что непосредственное воздействие на ЦНС оказывают:

а) цитокины, процесс синтеза которых происходит в периферических иммунных органах, и которые после своего высвобождения проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и таким образом попадают в ЦНС. В этих случаях после адекватного стимулирования периферических иммунных органов цитокины попадают в ЦНС через органы, располагающиеся непосредствен-

но вдоль 3-го и 4-го желудочков мозга и лишенные ГЭБ [101]. Важную роль в проникновении цитокинов через ГЭБ в этих условиях играет его повышенная проницаемость, однако показан факт проницаемости ГЭБ для цитокинов в физиологических условиях. Так, после подкожного введения мышам человеческого рекомбинантного ИЛ-1 α этот цитокин в высоких концентрациях был обнаружен в ткани мозга животных без изменения концентрации ИЛ-1 α [3]. Изучены транспортные механизмы некоторых представителей семейства цитокинов через ГЭБ [3, 4].

б) цитокины, синтезированные находящимися в ЦНС нейронами. В нормальных и патологических условиях в ЦНС идентифицированы большинство из известных сейчас цитокинов, а в большинстве нейронов показаны рецепторы к цитокинам. Было высказано предположение, что имеющие центральное происхождение цитокины могут принимать участие в регуляции автономных, нейроэндокринных, метаболических и поведенческих ответных реакций при воспалительных, инфекционных, ишемических, травматических и иных патологических процессах в мозге [7, 22, 29, 45, 46, 52, 70, 75, 96].

2.1. Цитокины и их рецепторы в мозге

Первые доказательства существования цитокинов в мозге и наличия рецепторов к ним были получены в работах [13, 71], в которых авторы показали биологическую активность и иммунореактивность в ЦНС двух основных представителей семейства провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ФНО- α . Основной вопрос, возникший после опубликования этих результатов, заключался в том, синтезируются ли цитокины в мозге только в условиях патологии или возможен их синтез в физиологических условиях? На основании множества работ убедительно была показана экспрессия конститутивных Th₁- и Th₂-типов цитокинов и их функционально активных рецепторов в мозге в физиологических условиях (см. таблицу) [90].

Проведенные впоследствии многочисленные эксперименты убедительно доказали факт высвобождения цитокинов (ИЛ-1 – ИЛ-18, ФНО- α , интерферон- γ (ИФ), ТФР- β) и некоторых ФР в мозге в физиологических и патологических условиях. Недавние исследования показали, что экспрессия всех идентифицированных сегодня цитокинов отмечается в физиологических условиях – основные трудности заключаются в определении их количества, потому что для этого необходима очень точная современная технология с применением метода ПЦР в сочетании с методом обратной транскрипции [41]. Во многих клетках головного мозга показано быстрое, в ответ на повреждение ЦНС, образование большого количества

рецепторов к цитокинам (например, к ФНО- α , ИЛ-1, ТФР β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-11).

В физиологических условиях ФНО- α и ИЛ-1 взаимодействуют с различными типами расположенных на поверхности клеток рецепторов. Показано, что эти цитокины иногда имеют общие механизмы взаимодействия с рецепторами в ЦНС. Так, установлено увеличение экспрессии p38 под влиянием митоген-активированной протеинкиназы (МАПК) и регулируемой внеклеточной киназы в ткани мозга после его ишемического инсульта, вызванного окклюзией средней церебральной артерии [43], а применение селективных ингибиторов данного патобиохимического пути существенно редуцировало ишемическое повреждение мозга у грызунов [55].

ФНО- α оказывает свои биологические воздействия посредством взаимодействия с низкочувствительными ФНО-R₁- и ФНО-R₂-рецепторами [50]. В глии и нейронах некоторых областей мозга идентифицированы рецепторы к ИЛ-1 [56], однако распределение первого подтипа этих рецепторов – (ИЛ-1-R₁) – в мозге не соответствует местам действия ИЛ-1 в стриатуме и гипоталамусе [78]. Показано, что ИЛ-1 опосредует свои эффекты через ИЛ-1-R₁-рецепторы, для чего необходимо взаимодействие цитокина со связывающим протеином [34]. Указанный тип рецепторов имеет одинаковое сродство к ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Однако есть и другие данные, свидетельствующие о том, что ИЛ-1 может взаимодействовать в ЦНС с различными рецепторами [77]. В частности, в организме *Drosophila* были идентифицированы новые типы рецепторов к ИЛ-1, являющиеся частью семейства Toll-like рецепторов [64]. Биологическая роль этих рецепторов до настоящего времени не выяснена окончательно [54].

ТФР β взаимодействует с одним типом рецептора, который состоит из двух субъединиц – ТФР-I и ТФР-II [103]. Первоначально ТФР β связывается с фосфорилированным рецептором ТФР-II, в результате чего инициируется фосфорилирование рецептора ТФР-I, а затем уже ТФР β оказывает свои биоэффекты с участием системы SMAD-белков [40]. Показано также опосредование эффектов ТФР β с участием митоген-активированной протеинкиназы (МАПК), что может объяснить взаимодействие между ТФР β и провоспалительными цитокинами.

В ЦНС идентифицированы также рецепторы к ИЛ-6, диффузно расположенные по всему головному мозгу преимущественно в нейронах и глии [100]. С рецепторами к ИЛ-6 взаимодействуют также некоторые другие цитокины, например, фактор, ингибирующий лейкемию (ФИЛ), ИЛ-11 и цилиарный нейротрофический фактор (ЦНФ) [93]. Отсутствуют данные о механизмах действия ИЛ-10, несмотря на то, что его рецепто-

Типы клеток, в которых показана экспрессия цитокинов и их рецепторов

Цитокины		Типы клеток			
Название	Тип	Нейроны	Астроциты	Олигодендроциты	Микроглия
ИЛ-1	Th_1	Ц и Р	Ц и Р	Ц и Р	Цитокин
ИЛ-2	Th_1	Ц и Р	Нет данных	Рецепторы	Рецепторы
ИЛ-3	$Th_1 \approx Th_2$	Ц и Р	Ц и Р	Рецепторы	Рецепторы
ИЛ-4	Th_2	Нет данных	Рецепторы	Рецепторы	Рецепторы
ИЛ-5	Th_2	Ц и Р	Ц и Р	Нет данных	Ц и Р
ИЛ-6	$Th_1 \approx Th_2$	Ц и Р	Ц и Р	Нет данных	Ц и Р
ИЛ-7	Нет данных	Нет данных	Рецепторы	Рецепторы	Рецепторы
ИЛ-8	Нет данных	Р	Ц и Р	Нет данных	Рецепторы
ИЛ-9	Th_2	Нет данных	Рецепторы	Нет данных	Нет данных
ИЛ-10	Th_2	Ц и Р	Нет данных	Нет данных	Ц и Р
ИЛ-11	Нет данных	Цитокин	Нет данных	Нет данных	Нет данных
ИЛ-12	Th_1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Цитокин
ИЛ-13	Th_2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
ИЛ-14	Th_2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
ИЛ-15	Th_1	Цитокин	Нет данных	Нет данных	Цитокин
ИЛ-16	Th_1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
ИЛ-17	Th_1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
ИЛ-18	Th_1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
ФНО- α	Th_1	Рецепторы	Ц и Р	Рецепторы	Ц и Р
ИФ- γ	Th_1		Ц и Р		Рецепторы
ТФР β	Th_2		Ц и Р	Ц и Р	Ц и Р
ГМ-КСФ	Нет данных	Рецепторы	Ц и Р	Рецепторы	Рецепторы
М-КСФ	Нет данных	Нет данных	Цитокин	Рецепторы	Ц и Р

Примечания. ИФ- γ – интерферон-гамма, ГМ-КСФ – глиально-макрофагальный колониестимулирующий фактор, М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор, Ц и Р – цитокин и рецепторы, $Th_1 \approx Th_2$ – преобладание определенного типа цитокина зависит от типа клеток, в которых он экспрессируется, а также от иных условий.

ры идентифицированы в микроглии и астроцитах [58]. Показано, что при активации ИЛ-10-рецепторов повышается активность семейства цитоплазматических факторов транскрипции – по этому механизму тормозится процесс апоптотической гибели микроглии [88].

Следовательно, в физиологических условиях четко контролируется процесс высвобождения цитокинов клетками, однако в условиях патологии существенно изменяется временной и пространственный паттерны выделения цитокинов. К примеру, высвобождение ТФР- β_1 нейронами СА₁ гиппокампа значительно возрастает в течение нескольких часов после ишемии [106]. Показано наличие суточных колебаний секреции ИЛ-1 β и ФНО- α , что осуществляется вследствие достаточно сложных нейроэндокринных взаимодействий под контролем кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ). В частности, показана большая экспрессия и-РНК ФНО- α в гипоталамусе и гип-

покампе крыс в светлое время суток по сравнению с темным [14]. Аналогичная вариация экспрессии и-РНК ИЛ-1 β показана в гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга крыс, но не в стволе мозга и мозжечке [94].

Несмотря на описанные выше различные рецепторы для некоторых цитокинов и ФР, некоторые из них взаимодействуют с одними и теми же типами рецепторов, чем объясняется некоторая аналогия и однонаправленность их эффектов. Например, ФНО- α непосредственно не индуцирует гибель нейронов, однако гибель нейронов отмечается при реализации эффектов ФНО- α по пути, аналогичному таковому у инсулиноподобного фактора роста, который, в свою очередь, оказывает нейропротекторные эффекты в условиях *in vivo* и *in vitro* [75]. Подобное “торможение путей выживания” может встречаться в эффектах других цитокинов, вследствие чего отмечается гибель нейронов.

2.2. Цитокины и нейротрансмиттеры

В опосредовании активности НС цитокины выступают одновременно в качестве иммунорегуляторов и иммуномодуляторов. При этом взаимодействие между нервной и иммунной системами организма осуществляется путем взаимного контроля и механизмами регуляции активности каждой из систем. Следует отметить, что именно НС регулирует процессы синтеза и высвобождения цитокинов, и при этом на баланс цитокинов в организме серьезное влияние оказывают нейротрансмиттеры [28, 98, 102]. Поэтому нейроиммунные взаиморегуляторные влияния являются двусторонними: с одной стороны, цитокины и другие продуценты иммунных клеток могут модулировать активность, дифференциацию и процессы выживания нейронов, а с другой – секретлируемые нейронами нейропептиды и нейротрансмиттеры регулируют выраженность иммунных процессов.

Высвобождаемые симпатическим отделом вегетативной нервной системы (ВНС) нейротрансмиттеры также могут выступать в качестве посредников между нервной и иммунной системами. Поскольку основные и второстепенные иммунные органы имеют богатую иннервацию и, следовательно, находятся под влиянием ЦНС, постганглионарные норадренергические волокна в них синтезируют норадреналин (НА) в качестве основного нейромедиатора практически несинаптическим образом [37, 99]. Показано высвобождение нейромедиаторов (НА, адреналина, дофамина и др.) ВНС вследствие активации иммунной системы [2, 26, 81]. Стимулированная иммунной системой синтез катехоламинов связан с активацией АТФ и аденозина в качестве ко-трансммиттеров. Учитывая локализацию пуринергических P_1 и P_2 -рецепторов в иммуноцитах [89], показана пуринергическая модуляция высвобождения цитокинов из иммунных клеток [30, 38, 86].

Прямое иммуномодулирующее влияние нейротрансмиттеров и, в частности, НА было показано во многих работах [39, 87, 92, 98]. Данный аспект рассматриваемой проблемы представляется важным, учитывая факт активации симпатического отдела ВНС в условиях патологии (воспалительный, инфекционный и другие процессы, кацерогенез), следствием чего являются последовательные процессы увеличения синтеза нейротрансмиттеров, высвобождения цитокинов и опосредования последними повреждающих или защитных эффектов в условиях патологии [69, 87, 98, 102]. Показана стимуляция синтеза нейротрансмиттеров в ЦНС и ее периферических отделах под влиянием ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИФ- γ [7, 19, 66]. Под влиянием ИЛ-1 β значительно изменяется концентрация моноаминов в ядрах гипоталамуса [59]. При достижении

нейротрансмиттерами клеток-мишеней они взаимодействуют с их рецепторами и инициируют процессы высвобождения этими клетками цитокинов: важнейшую роль в данном процессе играет цАМФ [47, 98].

Наиболее исследованным аспектом проблемы нейроиммуномодуляции в НС являются влияния катехоламинов и адренергических препаратов в условиях воспаления и сепсиса. Известно, что в состав адренорецепторов входят G-белки, способствующие активации и торможению активности аденилатциклазы. Показано, что среди всех известных адренергических рецепторов только α_2 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы играют основную роль в регуляции баланса цитокинов, α_2 - и β_2 -адренорецепторы расположены на поверхности иммунных клеток [1, 85], поэтому они оказывают прямое воздействие на процесс секреции цитокинов, изменяя активность цАМФ. Известно, что лиганды α_2 -адренорецепторов ингибируют, а лиганды β -адренорецепторов повышают активность внутриклеточной цАМФ, поэтому посредством изменения активности цАМФ адренорецепторы могут модулировать синтез цитокинов. Это значит, что при активации α_2 -адренорецепторов возрастает выработка провоспалительных цитокинов, а при активации β -адренорецепторов возрастает выработка противовоспалительных цитокинов. Однако, в условиях воспаления, в макрофагах, которые являются основными источниками синтеза провоспалительных цитокинов, преобладают β -адренорецепторы [27, 37, 92], что свидетельствует о подавлении активности α_2 -адренорецепторов в данных условиях.

Показано, что лиганды β_1 - и β_2 -адренорецепторов активируют цАМФ по различным механизмам [60], причем основной механизм – торможение выделения провоспалительных и увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов. Следовательно, при активации цАМФ уменьшается синтез ФНО- α [27, 49], ИЛ-2 [63], ИФ- γ [44] и ИЛ-12 [39] и увеличивается образование ИЛ-4 [53], ИЛ-5 [83], ИЛ-6 [105] и ИЛ-10 [91].

Таким образом, взаимосвязанные процессы активации адренергических рецепторов и активации цАМФ способствуют формированию сдвига в сторону синтеза противовоспалительных цитокинов, в то время как при их инактивации синтезируются провоспалительные цитокины. Описанные регуляторные механизмы представляют сложную функциональную динамическую регуляторную систему, обеспечивающую рецепторный контроль над выраженностью иммунного ответа посредством регуляции баланса про- и противовоспалительных цитокинов [92].

2.3. Регуляция биоактивности цитокинов

Биоактивность цитокинов вовлекает в себя широкий комплекс взаимодействия между молекулами-предшественниками, рецепторами, ферментами, обеспечивающими активацию цитокинов, и субстанциями, регулирующими биоактивность цитокинов. Показано, что ФНО- α взаимодействует с двумя высокоаффинными рецепторами: ФНО_{R1} (p55) и ФНО_{R2} (p75). Посредством этих рецепторов ФНО- α взаимодействует с основным ИЛ-1 – рецептором – ИЛ-1_{R1}. К числу названных биохимических взаимодействий относятся система ядерного фактора кВ (в английской транскрипции – NFкВ) и митоген-активированной протеинкиназы (в английской транскрипции – MAPK) [21]. В мозге идентифицированы рецепторы к ТФР- β : ТФР- β _{R1} и ТФР- β _{R2} [12, 21]. В ЦНС идентифицированы также следующие цитокины и рецепторы к ним: ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-10, хемокины (например, ИЛ-8, просталктин, комплекс регулируемых активных нормальных синтезируемых и выделяемых T-клеток – РАНТ) и нейропоэтические цитокины (например, ИЛ-6, ИЛ-11, ФИЛ и др.).

Все типы клеток в ЦНС (нейроны, глиальные и эндотелиальные клетки) могут вырабатывать ФНО- α . На биоактивность данного цитокина большое влияние оказывает ФНО- α -связывающий протеин (ФСР), оказывающий нейропротекторное влияние после черепно-мозговой травмы у грызунов [82]. ФНО- α усиливает также выработку ИЛ-10, который по механизму отрицательной обратной связи тормозит выделение ФНО- α [104]. Высвобождение ФНО- α из микроглии подавляется фракталкином, который также вырабатывается в ЦНС [107].

Среди всех представителей семейства цитокинов ИЛ-1 только ИЛ-1 β секретируется клетками микроглии немедленно в ответ на повреждение мозга [20]. Сегодня не изучены клеточные механизмы секреции ИЛ-1 β , однако, по всей видимости, этот процесс происходит при участии фермента каспаза-1 и тесным образом зависит от активации пуринергических P₂X₇-рецепторов в макрофагах и микроглии [30]. Высвобождаемая при повреждении клеток АТФ активирует P₂X₇-рецепторы, вследствие чего снижается концентрация K⁺ внутри клеток, активируется каспаза-1, высвобождается ИЛ-1 β и отмечается гибель макрофагов или микроглиальных клеток [24]. Однако, скорее всего, высвобождение ИЛ-1 β происходит независимо от гибели этих клеток [30]. При ишемическом инфаркте мозга увеличивается количество P₂X₇ рецепторов, однако в этих условиях весьма сомнителен факт наличия нужного количества молекул АТФ, необходимых для активации этих рецепторов [17].

Немного известно о механизмах секреции ТФР β . Показано увеличение выработки в астро-

цитах под влиянием ТФР β латентного ТФР β -связывающего протеина-2, который способствует процессу аутоактивации ТФР β [51]. Изоформы ТФР β имеют различные участки, регулирующие процессы их транскрипции и трансляции, что сказывается на разной скорости их выработки в ответ на действие определенных стимулов. По всей видимости, это также регулирует их активность [3, 32].

Механизмы регуляции активности названных и других цитокинов тесно связаны между собой. Так, ФНО- α индуцирует экспрессию ИЛ-6 и ТФР β [6, 15]. Аналогичным образом, ИЛ-1 стимулирует выработку ИЛ-6, ФНО- α и ТФР β [6, 9, 18], в то время как ТФР β тормозит выработку ФНО- α [15].

Возбуждающие аминокислоты могут непосредственно регулировать секрецию цитокинов при своем избыточном накоплении в ЦНС во время повреждения мозга. Показано, что постсинаптический протеин-95 связывается с активированным участком NR₂ NMDA-рецептора и участком GluR₆ каинатного рецептора, вследствие чего инициируется процесс фосфорилирования белка *c-jun*-N-терминал-киназы [79, 80]. При этом *c-jun*-N-терминал-киназа активирует фактор транскрипции JUN, который усиливает выработку провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФ- α/γ . Противовоспалительные вещества, например глюкокортикоиды (ГК), тормозят выработку ИЛ-1 β и ФНО- α [16], несмотря на различные эффекты данных цитокинов на функционирование и гибель нейронов [74]. Каннабиноиды [производные 2-(2,2-изопропил-5-метилфенил)-5-пентил-резорцинола] тормозят выработку и высвобождение из глии ИЛ-1 и ФНО- α [73]. Более того, эти вещества оказывают противовоспалительный и нейропротекторный эффекты в условиях *in vitro* и *in vivo* [62].

Вследствие усиленного выделения хемокинов в условиях ишемии и травмы ЦНС первоначально в астроцитах, затем в макрофагах и клетках реактивной микроглии в пределах поврежденного участка ЦНС регулируется поступление воспалительных молекул в ЦНС [57], что является важнейшим этапом ответной реакции при травматическом и ишемическом повреждении мозга.

Фракталкины также регулируют секрецию ФНО- α в ЦНС; при их нейтрализации специфическими антителами потенцируется липополисахарид-индуцированное высвобождение ФНО- α в мозге [108]. Цитокины могут опосредовать синтез и высвобождение хемокинов и их рецепторов. ТФР β селективно увеличивает количество рецепторов хемокина-1 в астроцитах [35], ИЛ-1 и ФНО- α стимулируют выработку комплекса регулируемых активных нормальных синтезируемых и выделяемых T-клеток (RANTES) клетками мик-

роглии и астроцитами, ТФР β и ИЛ-10 регулируют выработку всех хемокинов [42, 68].

Следовательно, сегодня еще неизвестны основные стимулы, инициирующие выработку и секрецию цитокинов и ФР в ЦНС, поскольку их выработка начинается заблаговременно и задолго до запрограммированной гибели клеток. Самый ранний непосредственный стимул для выработки цитокинов и ФР – гиперизбыточная активность нейронов, которая проявляется в виде местной деполяризации, распространяющейся депрессии [42, 68] и индукции судорог, и может возникнуть в течение нескольких секунд после повреждения ЦНС. Непонятно, насколько выраженной должна быть гиперактивация нейронов для инициации выработки цитокинов: к примеру, можно ли достичь подобного эффекта при переходящей “физиологической гиперактивации”. Неясны также роль и место данной гиперактивации нейронов в функционировании нейронов. Остается также невыясненным вопрос о первичности гиперактивации нейронов как стимула для выработки цитокинов.

2.4. Проникновение цитокинов в ЦНС

Большинство своих нейротропных эффектов цитокины реализуют посредством взаимодействия с ЦНС, причем варианты подобных взаимодействий весьма разнообразны: при этом совершенно не важно центральное или периферическое происхождение цитокинов.

Цитокины проникают через ГЭБ в местах его повреждения или посредством активного транспорта [3, 101]. При этом проникшие в ЦНС цитокины оказывают прямые эффекты. Однако если рассматривать эффекты цитокинов, которые высвобождаются периферическими иммунными органами вследствие их активации, следует отметить, что они косвенно опосредуют некоторые функции ЦНС, такие как нейроэндокринные процессы, формирование поведения, повышение температуры и сон. Вследствие секреции цитокинов из эндотелиоцитов в большом количестве высвобождаются и поступают в ЦНС вторичные мессенджеры, такие как оксид азота, простагландины и др. – данный биохимический каскад представляет собой дополнительный не прямой механизм повреждения ЦНС. Следовательно, циркулирующие цитокины могут опосредовать альтерирующие эффекты на ЦНС, стимулируя секреторную функцию эндотелиальных клеток сосудов.

Кроме сосудистых путей “доставки” сигналов в ЦНС при активации периферических отделов ЦНС сигналы могут поступать в ЦНС непосредственно по периферическим нервам. Известно, что одним из основных “нервных” путей воздействия цитокинов на ЦНС является парасимпати-

ческий механизм под влиянием блуждающего нерва. Показана стимуляция выработки КРГ гипоталамусом и АКТГ гипофизом под влиянием цитокинов, находящихся вне пределов ЦНС. Выделившийся в этом случае АКТГ стимулирует образование надпочечниками ГК, оказывающих противовоспалительные эффекты [26, 67, 87]. ГК не могут полностью подавить выработку всех провоспалительных цитокинов периферическими иммунными органами, несмотря на их известные иммуносупрессивные свойства. Полученные клиничко-лабораторные данные в условиях *ex vivo* подтверждают способность глиальных клеток продуцировать большое количество цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИФ- α , ФНО- α и ТФР- β [23]. Такая регуляторная ось “гипоталамус-гипофиз-надпочечники” иммунных ответов работает по механизму “обратной связи” между ЦНС и иммунной системой, обеспечивая функционирование иммунных механизмов в физиологических условиях.

Следовательно, приведенные данные свидетельствуют о возможности как прямого, так и опосредованного влияния цитокинов и ФР на течение процессов в ЦНС. Причем воздействия данных субстанций на ЦНС осуществляются в физиологических и патологических условиях. Следует отметить количественные и качественные различия в эффектах цитокинов на ЦНС в условиях ее повреждения различного генеза. Показаны также выраженные взаимомодулирующие эффекты цитокинов и нейромедиаторов, цитокинов и гормонов и/или рилизинг-факторов, что позволяет приблизиться к пониманию сложных механизмов нейротропных эффектов изучаемых субстанций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrass C.K., O'Connor S.W., Scarpace P.J., Abrass I.B. Characterization of the beta-adrenergic receptor of the rat peritoneal macrophage // *J. Immunol.* 1985. V. 135. № 2. P. 1338–1341.
2. Akiyoshi M., Shimizu Y., Saito M. Interleukin-1 increases norepinephrine turnover in the spleen and lung in rats // *Biochem Biophys Res Commun.* 1990. V. 173. № 3. P. 1266–1270.
3. 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 enzyme immunoassays // *J. Neuroimmunol.* 1997. V. 79. № 1. P. 22–28.
4. Banks W.A., Ortiz L., Plotkin S.R., Kastin A.J. 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 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991. V. 259. № 3. P. 988–996.
5. Barone F.C., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* 1999. V. 19. № 8. P. 819–834.

6. Benveniste E.N., Sparacio S.M., Norris J.G. et al. Induction and regulation of interleukin-6 gene expression in rat astrocytes // *J. Neuroimmunol.* 1990. V. 30. № 2–3. P. 201–212.
7. Besedovsky H.O., del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses // *Endocr. Rev.* 1996. V. 17. № 1. P. 64–102.
8. Besedovsky H.O., del Rey A., Klusman I. et al. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991. V. 40. № 4–6. P. 613–618.
9. Bethea J.R., Chung I.Y., Sparacio S.M. et al. Interleukin-1 beta induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human astroglia cells // *J. Neuroimmunol.* 1992. V. 36. № 2–3. P. 179–191.
10. Beutler B., Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response // *Annu. Rev. Immunol.* 1989. V. 7. № 1. P. 625–655.
11. Botchkina G.I., Meistrell M.E., Botchkina I.L., Tracey K.J. Expression of TNF and TNF receptors (p55 and p75) in the rat brain after focal cerebral ischemia // *Mol. Med.* 1997. V. 3. № 11. P. 765–781.
12. Bottner M., Unsicker K., Suter-Crazzolara C. Expression of TGF-beta type II receptor mRNA in the CNS // *Neuroreport.* 1996. V. 7. № 18. P. 2903–2907.
13. Breder C.D., Dinarello C.A., Saper C.B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus // *Science.* 1988. V. 240. № 4850. P. 321–324.
14. Bredow S., Guha-Thakurta N., Taishi P. et al. Diurnal variations of tumor necrosis factor alpha mRNA and alpha-tubulin mRNA in rat brain // *Neuroimmunomodulation.* 1997. V. 4. № 2. P. 84–90.
15. Chao C.C., Hu S., Sheng W.S. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates the release of bioactive transforming growth factor-beta in murine microglial cell cultures // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1995. V. 7. № 3. P. 358–365.
16. Chensue S.W., Terebuh P.D., Remick D.G. et al. In vivo biologic and immunohistochemical analysis of interleukin-1 alpha, beta and tumor necrosis factor during experimental endotoxemia. Kinetics, Kupffer cell expression, and glucocorticoid effects // *Amer. J. Pathol.* 1991. V. 138. № 2. P. 395–402.
17. Collo G., Neidhart S., Kawashima E. et al. Tissue distribution of the P2X7 receptor // *Neuropharmacology.* 1997. V. 36. № 9. P. 1277–1283.
18. da Cunha A., Jefferson J.J., Tyor W.R. et al. Control of astrocytosis by interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 in human brain // *Brain Res.* 1993. V. 631. № 1. P. 39–45.
19. Davatelis G., Wolpe S.D., Sherry B. et al. Macrophage inflammatory protein-1: a prostaglandin-independent endogenous pyrogen // *Science.* 1989. V. 243. № 4894. P. 1066–1068.
20. Davies C.A., Loddick S.A., Toulmond S. et al. The progression and topographic distribution of interleukin-1 beta expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999. V. 19. № 1. P. 87–98.
21. Debets R., Timans J.C., Homey B. et al. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2 // *J. Immunol.* 2001. V. 167. № 3. P. 1440–1446.
22. del Zoppo G., Ginis I., Hallenbeck J.M. et al. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia // *Brain Pathol.* 2000. V. 10. № 1. P. 95–112.
23. De Rijk R., Michelson D., Karp B. et al. 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 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82. № 7. P. 2182–2191.
24. Di Virgilio F. The P2Z purinoceptor: an intriguing role in immunity, inflammation and cell death // *Immunol. Today.* 1995. V. 16. № 11. P. 524–528.
25. Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism // *Blood.* 1991. V. 77. № 8. P. 1627–1652.
26. Dunn A.J. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992. V. 261. № 3. P. 964–969.
27. Elenkov I.J., Hasko G., Kovacs K.J., Vizi E.S. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice // *J. Neuroimmunol.* 1995. V. 61. № 2. P. 123–131.
28. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system // *Pharmacol. Rev.* 2000. V. 52. № 4. P. 595–638.
29. Eskandari F., Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. V. 966. № 1. P. 20–27.
30. Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S. et al. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin // *J. Exp. Med.* 1997. V. 185. № 3. P. 579–582.
31. Fiers W. Precursor structures and structure-function analysis of TNF and lymphotoxin // *Immunol. Ser.* 1992. V. 56. № 1. P. 79–92.
32. Flanders K.C., Ren R.F., Lippa C.F. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease // *Prog. Neurobiol.* 1998. V. 54. № 1. P. 71–85.
33. Gray P.W., Glaister D., Chen E. et al. Two interleukin 1 genes in the mouse: cloning and expression of the cDNA for murine interleukin 1 beta // *J. Immunol.* 1986. V. 137. № 11. P. 3644–3648.
34. Greenfeder S.A., Nines P., Kweel L. et al. Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. № 23. P. 13757–13765.
35. Han Y., Wang J., Zhou Z., Ransohoff R.M. TGFbeta1 selectively up-regulates CCR1 expression in primary murine astrocytes // *Glia.* 2000. V. 30. № 1. P. 1–10.
36. Haour F., Marquette C., Tsiang H. et al. Interleukin-1 receptors in brain and pituitary. Characterization and modulation during infection and stress // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994. V. 741. № 1. P. 324–337.
37. 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. V. 47. № 1–2. P. 133–137.
38. Hasko G., Nemeth Z.H., Vizi E.S. et al. An agonist of adenosine A3 receptors decreases interleukin-12 and interferon-gamma production and prevents lethality in endotoxemic mice // *Eur. J. Pharmacol.* 1998. V. 358. № 3. P. 261–268.
 39. Hasko G., Szabo C. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system // *Biochem. Pharmacol.* 1998. V. 56. № 9. P. 1079–1087.
 40. Heldin C.H., Miyazono K., ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins // *Nature.* 1997. V. 390. № 6659. P. 465–471.
 41. Hole K., Clavijo A., Pineda L.A. Detection and serotype-specific differentiation of vesicular stomatitis virus using a multiplex, real-time, reverse transcription-polymerase chain reaction assay // *J. Vet. Diagn. Invest.* 2006. V. 18. № 2. P. 139–146.
 42. Hu S., Chao C.C., Ehrlich L.C. et al. Inhibition of microglial cell RANTES production by IL-10 and TGF-beta // *J. Leukoc. Biol.* 1999. V. 65. № 6. P. 815–821.
 43. Irving E.A., Barone F.C., Reith A.D. et al. Differential activation of MAPK/ERK and p38/SAPK in neurones and glia following focal cerebral ischaemia in the rat // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. V. 77. № 1. P. 65–75.
 44. Ivashkiv L.B., Ayres A., Glimcher L.H. Inhibition of IFN-gamma induction of class II MHC genes by cAMP and prostaglandins // *Immunopharmacology.* 1994. V. 27. № 1. P. 67–77.
 45. Jander S., Schroeter M., Peters O. et al. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001. V. 21. № 3. P. 218–225.
 46. Jankowsky J.L., Patterson P.H. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // *Prog. Neurobiol.* 2001. V. 63. № 2. P. 125–149.
 47. Kambayashi T., Jacob C.O., Zhou D. et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase type IV participates in the regulation of IL-10 and in the subsequent inhibition of TNF-alpha and IL-6 release by endotoxin-stimulated macrophages // *J. Immunol.* 1995. V. 155. № 10. P. 4909–4916.
 48. Karkhainen I., Rybnikova E., Pelto-Huikko M., Huovila A.P. Metalloprotease-disintegrin (ADAM) genes are widely and differentially expressed in the adult CNS // *Mol. Cell Neurosci.* 2000. V. 15. № 6. P. 547–560.
 49. Katakami Y., Nakao Y., Koizumi T. et al. Regulation of tumour necrosis factor production by mouse peritoneal macrophages: the role of cellular cyclic AMP // *Immunology.* 1988. V. 64. № 4. P. 719–724.
 50. Kinouchi K., Brown G., Pasternak G., Donner D.B. Identification and characterization of receptors for tumor necrosis factor-alpha in the brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. V. 181. № 3. P. 1532–1538.
 51. Krohn K. TGF-beta-dependent differential expression of a rat homolog for latent TGF-beta binding protein in astrocytes and C6 glioma cells // *Glia.* 1999. V. 25. № 4. P. 332–342.
 52. Kumar S., McDonnell P.C., Lehr R. et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 14. P. 10308–10314.
 53. Lacour M., Arrighi J.F., Muller K.M. et al. cAMP up-regulates IL-4 and IL-5 production from activated CD4+ T cells while decreasing IL-2 release and NF-AT induction // *Int. Immunol.* 1994. V. 6. № 9. P. 1333–1343.
 54. Laflamme N., Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components // *FASEB J.* 2001. V. 15. № 1. P. 155–163.
 55. Legos J.J., Erhardt J.A., White R.F. et al. SB 239063, a novel p38 inhibitor, attenuates early neuronal injury following ischemia // *Brain Res.* 2001. V. 892. № 1. P. 70–77.
 56. Loddick S.A., Liu C., Takao T. et al. Interleukin-1 receptors: cloning studies and role in central nervous system disorders // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998. V. 26. № 2–3. P. 306–319.
 57. Mennicken F., Maki R., de Souza E.B., Quirion R. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: a possible role in neuroinflammation and patterning // *Trends Pharmacol. Sci.* 1999. V. 20. № 2. P. 73–78.
 58. Mizuno T., Sawada M., Marunouchi T., Suzumura A. Production of interleukin-10 by mouse glial cells in culture // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. V. 205. № 3. P. 1907–1915.
 59. MohanKumar S.M., MohanKumar P.S., Quadri S.K. Specificity of interleukin-1beta-induced changes in monoamine concentrations in hypothalamic nuclei: blockade by interleukin-1 receptor antagonist // *Brain Res. Bull.* 1998. V. 47. № 1. P. 29–34.
 60. Morin D., Sapena R., Tillement J.P., Urien S. Evidence for different interactions between beta(1)- and beta(2)-adrenoceptor subtypes with adenylyl cyclase in the rat brain: a concentration-response study using forskolin // *Pharmacol. Res.* 2000. V. 41. № 4. P. 435–443.
 61. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986 // *J. Immunol.* 2005. V. 175. № 1. P. 5–14.
 62. Nagayama T., Sinor A.D., Simon R.P. et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. № 8. P. 2987–2995.
 63. Novogrodsky A., Patya M., Rubin A.L., Stenzel K.H. Agents that increase cellular cAMP inhibit production of interleukin-2, but not its activity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983. V. 114. № 1. P. 93–98.
 64. O'Neill L.A., Dinarello C.A. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense // *Immunol. Today.* 2000. V. 21. № 5. P. 206–209.
 65. Oklu R., Hesketh R. The latent transforming growth factor beta binding protein (LTBP) family // *Biochem. J.* 2000. V. 352. № 3. P. 601–610.
 66. Orange J.S., Salazar-Mather T.P., Opal S.M. et al. Mechanism of interleukin 12-mediated toxicities during experimental viral infections: role of tumor necrosis factor and glucocorticoids // *J. Exp. Med.* 1995. V. 181. № 3. P. 901–914.

67. Palamarchouk V.S., Zhang J., Zhou G. et al. Hippocampal norepinephrine-like voltammetric responses following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus // *Brain Res. Bull.* 2000. V. 51. № 4. P. 319–326.
68. Pang L., Ye W., Che X.M. et al. Reduction of inflammatory response in the mouse brain with adenoviral-mediated transforming growth factor- β expression // *Stroke*. 2001. V. 32. № 2. P. 544–552.
69. Pastores S.M., Hasko G., Vizi E.S., Kvetan V. Cytokine production and its manipulation by vasoactive drugs // *New Horiz.* 1996. V. 4. № 2. P. 252–264.
70. Plata-Salaman C.R., Ilyin S.E., Turrin N.P. et al. Kindling modulates the IL- β system, TNF- α , TGF- β 1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. V. 75. № 2. P. 248–258.
71. Plata-Salaman C.R., Oomura Y., Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin-1 β : suppression of food intake by direct action in the central nervous system // *Brain Res.* 1988. V. 448. № 1. P. 106–114.
72. Pratt B.M., McPherson J.M. TGF- β in the central nervous system: potential roles in ischemic injury and neurodegenerative diseases // *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997. V. 8. № 4. P. 267–292.
73. Puffenbarger R.A., Boothe A.C., Cabral G.A. Cannabinoids inhibit LPS-inducible cytokine mRNA expression in rat microglial cells // *Glia*. 2000. V. 29. № 1. P. 58–69.
74. Reagan L.P., McEwen B.S. Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus // *J. Chem. Neuroanat.* 1997. V. 13. № 3. P. 149–167.
75. Rothwell N.J. Sixteenth Gaddum Memorial Lecture December 1996. Neuroimmune interactions: the role of cytokines // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 121. № 5. P. 841–847.
76. Rothwell N.J. Annual review prize lecture cytokines – killers in the brain? // *J. Physiol.* 1999. V. 514. № 1. P. 3–17.
77. Rothwell N.J., Luheshi G.N. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target // *Trends Neurosci.* 2000. V. 23. № 12. P. 618–625.
78. Ruddle N.H. Tumor necrosis factor (TNF- α) and lymphotixin (TNF- β) // *Curr. Opin. Immunol.* 1992. V. 4. № 3. P. 327–332.
79. Sattler R., Xiong Z., Lu W.Y. et al. Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein // *Science*. 1999. V. 284. № 5421. P. 1845–1848.
80. Savinainen A., Garcia E.P., Dorow D. et al. Kainate receptor activation induces mixed lineage kinase-mediated cellular signaling cascades via post-synaptic density protein 95 // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 14. P. 11382–11386.
81. Shimizu N., Hori T., Nakane H. An interleukin-1 β -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. V. 18. № 1. P. 14–23.
82. Shohami E., Bass R., Wallach D. et al. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNF α) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996. V. 16. № 3. P. 378–384.
83. Siegel M.D., Zhang D.H., Ray P., Ray A. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and CLEO elements // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. № 41. P. 24548–24555.
84. Smith D.E., Renshaw B.R., Ketchum R.R. et al. Four new members expand the interleukin-1 superfamily // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 2. P. 1169–1175.
85. Spengle R.N., Allen R.M., Remick D.G. et al. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor // *J. Immunol.* 1990. V. 145. № 5. P. 1430–1434.
86. Sperlagh B., Hasko G., Nemeth Z., Vizi E.S. ATP released by LPS increases nitric oxide production in raw 264.7 macrophage cell line via P2Z/P2X7 receptors // *Neurochem. Int.* 1998. V. 33. № 3. P. 209–215.
87. Straub R.H., Westermann J., Scholmerich J., Falk W. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs // *Immunol. Today*. 1998. V. 19. № 9. P. 409–413.
88. Strle K., Zhou J.H., Broussard S.R. et al. IL-10 promotes survival of microglia without activating Akt // *J. Neuroimmunol.* 2002. V. 122. № 1–2. P. 9–19.
89. Surprenant A., Rassendren F., Kawashima E. et al. The cytolytic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor (P2X7) // *Science*. 1996. V. 272. № 5262. P. 735–738.
90. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system // *Brain Res Bull.* 2001. V. 54. № 4. P. 329–38.
91. Szelenyi J., Kiss J.P., Puskas E. et al. Contribution of differently localized alpha 2- and beta-adrenoceptors in the modulation of TNF- α and IL-10 production in endotoxemic mice // *Ann. N.Y. Sci.* 2000. V. 917. № 1. P. 145–153.
92. Szelenyi J., Kiss J.P., Vizi E.S. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF- α production by alpha2- and beta-adrenoceptors in mice // *J. Neuroimmunol.* 2000. V. 103. № 1. P. 34–40.
93. Taga T. Gp130, a shared signal transducing receptor component for hematopoietic and neuropoietic cytokines // *J. Neurochem.* 1996. V. 67. № 1. P. 1–10.
94. Taishi P., Bredow S., Guha-Thakurta N. et al. Diurnal variations of interleukin-1 β mRNA and beta-actin mRNA in rat brain // *J. Neuroimmunol.* 1997. V. 75. № 1–2. P. 69–74.
95. Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R. et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes // *Nature*. 1992. V. 356. № 6372. P. 768–774.
96. Vezzani A. Inflammation and epilepsy // *Epilepsy Curr.* 2005. V. 5. № 1. P. 1–6.
97. Vezzani A., Conti M., De Luigi A. et al. Interleukin-1 β immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. № 12. P. 5054–5065.
98. Vizi E.S. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. V. 851. № 1. P. 388–396.

99. Vizi E.S., Orso E., Osipenko O.N. et al. Neurochemical, electrophysiological and immunocytochemical evidence for a noradrenergic link between the sympathetic nervous system and thymocytes // *Neuroscience*. 1995. V. 68. № 4. P. 1263–1276.
100. Watanabe D., Yoshimura R., Khalil M. et al. Characteristic localization of gp130 (the signal-transducing receptor component used in common for IL-6/IL-11/CNTF/LIF/OSM) in the rat brain // *Eur. J. Neurosci*. 1996. V. 18. № 8. P. 1630–1640.
101. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms // *Life Sci*. 1995. V. 57. № 11. P. 1011–1026.
102. Woiciechowsky C., Asadullah K., Nestler D. et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury // *Nat. Med*. 1998. V. 4. № 7. P. 808–813.
103. Wrana J.L., Attisano L., Carcamo J. et al. TGF beta signals through a heteromeric protein kinase receptor complex // *Cell*. 1992. V. 71. № 6. P. 1003–1014.
104. Zhai Q.H., Futrell N., Chen F.J. Gene expression of IL-10 in relationship to TNF-alpha, IL-1beta and IL-2 in the rat brain following middle cerebral artery occlusion // *J. Neurol. Sci*. 1997. V. 152. P. 119–124.
105. 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. V. 263. № 13. P. 6177–6182.
106. Zhu Y., Roth-Eichhorn S., Braun N. et al. The expression of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) in hippocampal neurons: a temporary upregulated protein level after transient forebrain ischemia in the rat // *Brain Res*. 2000. V. 866. № 1–2. P. 286–298.
107. Zujovic V., Benavides J., Vige X. et al. Fractalkine modulates TNF-alpha secretion and neurotoxicity induced by microglial activation // *Glia*. 2000. V. 29. № 4. P. 305–315.
108. Zujovic V., Schussler N., Jourdain D. et al. In vivo neutralization of endogenous brain fractalkine increased hippocampal TNFalpha and 8-isoprostane production induced by intracerebroventricular injection of LPS // *J. Neuroimmunol*. 2001. V. 115. № 1–2. P. 135–143.

Поступила в редакцию
08.12.2006 г.

Receptors and Mechanisms of Neurotropic Effects of Cytokines and Growth Factors

A. A. Oleynik, R. S. Vastyanov

Odessa State Medical University

Cytokines and trophic factors (*TF*) are known to be involved not only into the immune processes but in majority cells, organs and physiological systems functional activity regulation as well as in pathological conditions. Cytokines and *TF* are shown to exert antagonistic effects on the brain, involved into local and systemic reactions modulation in response to *CNS* inflammation, infections and other types of injuries. Authors observed new data about cytokines and *TF* (particularly, the very biologically active among them – tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-beta) physico-chemical properties as the background for their neurotropic affects investigation. The contemporary data about cytokines and *TF* receptors, their interaction with neurotransmitters, penetration into the brain and their bioactivity regulation are reviewed.