



В. О. МАЛАХОВ<sup>1</sup>, В. С. ЛИЧКО<sup>2</sup>, К. В. ГРЕЦЬКИХ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>Медичний інститут Сумського державного університету

<sup>3</sup>КУ «Харківська міська клінічна лікарня № 7»

## Гематоенцефалічний бар'єр як частина нейро-імунно-ендокринної системи

Наведено відомості про сучасний стан проблеми гематоенцефалічного бар'єра як частини нейро-імунно-ендокринної системи у світовій неврологічній практиці. Описано основні зв'язки між основними адаптивними системами організму — нервовою, імунною та ендокринною. На підставі даних літератури і власних досліджень висвітлено можливості управління нейро-імунно-ендокринною системою через вплив на гематоенцефалічний бар'єр.

**Ключові слова:** цереброспінальна рідина, гомеостаз, макрофаги, цитокіни, нейропептиди.

Останніми десятиріччями нові напрями науки на стику неврології, психіатрії, імунології та ендокринології — нейроімунологія та психонейроімунологія зумовили появу концепції про існування в організмі єдиної нейро-імунно-ендокринної системи (НІЕС). Нервова та імунна системи демонструють численні аналогії: схожість функціональної організації, наявність центральних і периферичних структур регуляції, можливості пам'яті, наявність на клітинах обох систем однакових антигенних маркерів, наявність низки імунних ефектів у медіаторів нервової системи і навпаки, загальна провідна роль гіпоталамуса [1, 7, 10, 31].

Виявлення багатьох шляхів гіпоталамо-гіпофізарної імуномодуляції, поява думки про те, що тимус є частиною гіпоталамо-гіпофізарно-тимусної осі, вивчення ролі опіоїдів, нейротрансмітерів, поліпептидів, на рівні яких замикається зворотний зв'язок від імуноцитів на регуляторні центри гіпоталамуса, зумовило розуміння того, що існує суворо детермінована циркуляція інформації між імунною, нервовою та ендокринною системами, що ці системи не можна розділити морфологічно, біохімічно та функціонально [6, 8, 9, 15, 18].

В. В. Абрамов (1991) на підставі власних досліджень і з посиланням на роботи J. E. Merrill та спів-

авт. (1987), H. Wekerle та співавт. (1987), С. Hughes та співавт. (1988), H. Reiber та співавт. (1988), S. Gordon та співавт. (1993) вперше повідомив про можливість проникнення в центральну нервову систему (ЦНС) крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) імунокомпетентних клітин з наступною модуляцією функціонального стану низки нервових структур [2, 10, 12, 32].

На ранніх етапах онтогенезу клітини нейроектодерми потрапляють у різні органи і тканини, а клітини крові — в паренхіму мозку, що розвивається. У здійсненні та регуляції цього процесу відіграють провідну роль цереброспінальна рідина (ЦСР) і структури ГЕБ [6, 9, 12, 32].

Етіопатогенез неопластичного процесу в ЦНС і на периферії нині також пов'язують з дезінтеграцією нервової, імунної та ендокринної складових єдиної регуляторної системи. Про значення ЦСР і особливого імунного статусу мозку в протипухлинному захисті організму свідчить той факт, що пухлини у відносно імунологічно привілейованому місці організму рідко виникають, рідко метастазують, не спричиняють ракової кахексії, тобто їх розвиток стримується [2, 4, 11, 13, 39].

Імунобіохімічні зміни ліквору при пухлинах мозку становлять великий інтерес. Їх об'єднують терміном «імунобіохімічний неопластичний синдром». На розвиток потужної імунної реакції в ЦСР вказують бага-

© В. О. Малахов, В. С. Личко, К. В. Грецьких, 2014

то авторів, які встановили наявність клітинно-гуморальної протипухлинної кооперації при розвитку новоутворень головного мозку, в цьому вбачають перспективу вирішення проблеми терапії [7, 8, 12].

Розвиток внутрішньочерепного інфекційного процесу також пов'язаний із виснаженням захисних чинників ЦСР. У міру розвитку реакції саногенезу, яка полягає у збільшенні інтратектального синтезу Ig G, досягається санація інфекційного вогнища [5, 9, 19].

Отже, інтегровані в єдиний блок нервова, ендокринна та імунна системи визначають найважливіші структурно-функціональні параметри життєдіяльності організму. Це «стовбур», основа існування організму, його адаптаційних можливостей [1, 4, 10, 25].

Великий інтерес становить функціональна асиметрія НІЕС, яка зумовлює структурну і функціональну асиметрію лікворної системи. В контралатеральних ділянках ЦНС виявлено різний кількісний вміст медіаторів, нейрогормонів, нейропептидів, а також рецепторів до них [5, 9, 19, 39].

Оскільки нервова, імунна та ендокринна системи функціонують як єдиний блок, було висловлено і доведено припущення про асиметрію імунної та ендокринної систем. Так, клітини червоного кісткового мозку з лівої стегнової кістки і клітини лівої частки тимуса проліферативно більш активні, ніж аналогічні елементи на протилежному боці. При введенні клітин частин тимуса з різною активністю у регуляції гуморальної імунної відповіді, ця активність залежить від домінантної півкулі головного мозку донорів, від яких були отримані клітини, а також від того, в організм яких реципієнтів вони потрапили — ліво- чи правопівкульних [6, 5, 11, 31].

Нейроанатомічні та нейрофізіологічні особливості асиметрії півкуль головного мозку мають важливе значення в умовах патології, що пояснює поліморфізм і гетерогенність синдромів при латералізованому церебральному ураженні, а також появу в ЦСР чинника позиційної асиметрії. При введенні ліквору хворого з руховими порушеннями у здорового реципієнта виникають порушення, аналогічні таким у тварини-донора, і навіть на тому самому боці [2, 9, 15].

Нейропептиди є носіями інформації і мають високу специфічність: одні повідомляють про ураження правого боку, інші — про ураження лівого. Більшість авторів згодні з фізичною теорією індукування асиметрії організмів всіх рівнів розвитку, пояснюючи філогенетичний розвиток асиметрії взаємодією біологічних об'єктів з електромагнітним випромінюванням. Першопричиною цього є поляризація молекул води, формування третинної структури регуляторних білків у складі рідких середовищ організму, зокрема ліквору [7, 9, 11, 17].

При підвищенні рівня організації живих організмів більше значення у формуванні асиметрії мають внутрішні чинники, але у взаємодії з чинниками навколишнього середовища. Механізм виникнення

асиметрії полягає в нерівномірному прямому нейрогенному впливі на структуру органів або їх частин, що призводить до неоднакової їх чутливості до гормонів та медіаторів і неоднакової утилізації ними поживних речовин, а також до асиметричних змін судинного тону залоз та їх кровопостачання [4, 10, 24].

Таким чином, нервова, ендокринна та імунна системи асиметричні внаслідок низки морфологічних і функціональних чинників, причому асиметричні як «окремо», так і у складі єдиного блоку. Явище функціональної асиметрії виявлено в нормі, за патології та при експериментальних впливах. Урахування морфофункціональної асиметрії — класичний підхід до вивчення регуляторних систем, який нині отримав потужний розвиток [7, 9, 25].

У мозку немає лімфоїдної системи, а ГЕБ перешкоджає проникненню високомолекулярних білків та імунокомпетентних клітин з крові, тобто цей орган у нормі ізольований від імунної системи організму. Тому тривалий час залишалося невідомим, чи існує і якщо так, то як здійснюється імунний захист мозку (поза механізмами розвитку аутоімунних реакцій) [2, 9, 19, 25, 32]. Протягом останніх десятиліть з'явилися дані, які дають змогу частково відповісти на це питання. Виявилось, що мозок має власну відносно автономну імунну систему. Це робить актуальною проблему вивчення взаємозв'язків нервової та імунної систем як в теоретичному, так і в клінічному аспекті.

#### **Лімфоїдні клітини цереброспінальної рідини і білки мозкової тканини**

У класичній неврології та імунології тривалий час імунні функції нервових клітин заперечували. Однак дослідження, проведені із застосуванням новітніх методів, продемонстрували несподівані результати. Виявилось, що в ЦСР містяться Т- і В-лімфоцити, які виконують специфічні імунні функції та здатні до розвитку локальної імунної відповіді [5, 6, 11, 20, 22].

З виявлених у лікворі лімфоцитів найбільше значення в імунних реакціях мають Т-хелпери, Т-супресори, Т-ампліфікатори, Т-клітини — носії імунної пам'яті, цитотоксичні Т-клітини і тривалоіснуючі Т-лімфоцити, а також В-клітини — попередники плазмочитів, які реагують на тимуснезалежні антигени, В-клітини імунної пам'яті, В-супресори, В-клітини (клітини, котрі мають цитотоксичність *in vitro* щодо оброблених антитілами клітин-мішеней), НК-клітини (натуральні, тобто природні кілери) [1, 6, 8, 22, 23].

Показано неможливість у нормі проникнення лімфоїдних клітин крові в ЦСР і толерантність лімфоцитів останньої до антигенів нервової тканини, тоді як лімфоцити крові толерантністю до антигенів нервової тканини не володіють і при контакті з цими антигенами вступають у відповідні імунні реакції [5, 7, 6, 13, 27].

У ЦСР як у нормі, так і при захворюваннях мозку, виявлено імуноглобуліни всіх основних класів —

M, A, G, D і E. Отримано також дані про локальний синтез Ig G у мозковій тканині. В осіб, у яких немає імуноглобулінів у крові, виявлено високий рівень Ig G у ЦСР, тобто генетичний дефект на рівні В-клітин крові та кісткового мозку не зачіпає імунної системи мозку, а наявні в лікворі попередники В-лімфоцитів проходять весь шлях диференціювання в імуносекретуючі клітини [2, 4, 8, 11].

Синтез Ig G на рівні ЦНС зафіксовано більш ніж у 90 % хворих на розсіяний склероз (РС) і підготовчий склерозуючий паненцефаліт. Виявлено також високу концентрацію деяких білків у нормальній ЦСР порівняно з іншими біологічними рідинами, що дало підставу припустити існування їх локального синтезу в мозковій тканині і лікворі, а також синтез безпосередньо клітинами його нейротрансмітерів [6, 9, 13, 27, 37].

Таким чином, наявні в ЦСР клітинні популяції і білки беруть участь в імунних реакціях, здійснюючи імунний нагляд у мозку та субарахноїдальному просторі, тобто утворюють імунний бар'єр мозку.

#### **Імунна функція гліальних клітин мозку**

В імунних реакціях на рівні мозку беруть участь не лише лімфоцити, які містяться в ЦСР, а й нейрогліальні елементи самого мозку — астроцити, олигодендроцити і мікроглія. Змінилися уявлення про астроцити, які тривалий час вважали лише опорою для нейронів. Вивчення цих клітин у культурі тканини показало, що вони виконують численні функції, зокрема імунні. Будучи похідними нейроектодерми, вони експресують антиген Thy-1 подібно до макрофагів, здатні синтезувати і секретувати інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інші цитокини, необхідні для індукції імунної відповіді на антиген і синтезу імуноглобулінів [1, 7, 10, 37].

Установлено, зокрема, що при РС астроцити можуть «представляти» антигени для Т-клітин, стимулювати їх сенсibiлізацію, проліферацію і перетворення на цитотоксичні лімфоцити. Астроцити також продукують простагландини (ПГ). Найважливішими сполуками цієї групи є ПГ E1, ПГ E2, ПГ E2a [6, 8, 13].

У зв'язку з особливим імунним статусом мозку становлять інтерес шляхи надходження імуноглобулінів (джерела лікворних антитіл). Поява антитіл у лікворі можлива двома шляхами: інтратекальний синтез клітинами місцевої імунної системи мозку або проникнення із сироватки крові при дисфункції ГЕБ. За відсутності імуноглобулінів у крові виявлено високий рівень їх у ЦСР, тобто дефект В-клітин крові та кісткового мозку не зачіпає імунну систему ЦНС [2, 4, 11, 22].

У регуляції функцій організму за участі ЦСР важливу роль відіграють ПГ як центрального, так і периферичного походження. Вони є модуляторами гормональної активності, а також можуть відтворювати ефекти аденогіпофізарних гормонів. При появі ПГ E2 у шлуночках мозку вміст пролактину в крові зростає в 15 разів. Цей ефект опосередкований

через гіпоталамо-гіпофізарну систему тому, що при внутрішньовенному введенні ПГ не збільшують секрецію пролактину [5, 6].

Показано також, що  $\gamma$ -інтерферон, який продукується Т-лімфоцитами у дослідях *in vivo* та *in vitro* індукуює підвищення експресії антигенів на гліальних клітинах мозку, зокрема деяких антигенів системи HLA II класу. В цьому випадку гліальні клітини, індукуючи імунні реакції, одночасно можуть набувати чутливості до лізису цитотоксичними Т-лімфоцитами і, за деякими даними, самі здатні синтезувати інтерферони [7, 9, 13, 38].

У регуляції імунних реакцій також бере участь фактор дозрівання глії, який ініціює розвиток гліальних елементів. За здатністю представлення антигенів астроцити подібні до моноцитів, макрофагів і клітин Лангерганса та шкіри. Як відомо, в астроцитах трапляються обидва класи молекул головного комплексу гістосумісності, що забезпечують повний діапазон функціонування їх як клітин, які представляють антиген Т-лімфоцитам. Зв'язування фракції CD4 Т-лімфоцитів з астроцитами — перша стадія імунної відповіді. Наступні стадії ще остаточно не визначено, але припускають, що активовані CD4-клітини продукують  $\gamma$ -інтерферон, який стимулює астроцити до експресії антигенів HLA II класу, виділення ІЛ-1, а останній активує нові Т-клітини, що сприяє посиленню імунних реакцій нервової тканини [4, 8, 11, 33].

Мікрогліальні клітини, які мають мезодермальне походження, відносять до клітин системи мононуклеарних фагоцитів і вважають попередниками макрофагів. Вони експресують на своїй поверхні рецептори до імуноглобулінів (Fc-рецептори). В умовах *in vitro* мікрогліальні клітини здатні трансформуватися в макрофагоподібні клітини з вираженою фагоцитарною активністю. Ці дані підтверджують гіпотезу про походження мікроглії від активованих макрофагів, які проникли в мозок [7, 9].

Молекули ендотеліальної адгезії, лейкоцитарна міграція крізь ГЕБ, цитокинова та пептидергічна системи мозку. Для реалізації багатьох імунних і біологічних функцій необхідний прямий взаємний контакт клітин. Зазвичай він забезпечується молекулами адгезії.

При різних захворюваннях ЦНС на лімфоцитах, макрофагах та ендотеліальних клітинах виявлено різні типи молекул (антигенів) адгезії, які сприяють надходженню лімфоцитів і гранулоцитів у вогнища запалення мозкової тканини. Найбільш вивчені антигени адгезії на мембранах лімфоцитів та ендотеліальних клітинах. При патології нервової системи (РС, нейропатії) їх експресія різко збільшується, що сприяє надходженню імунокомпетентних клітин до вогнища запалення. Потужними індукторами експресії антигенів адгезії при імунній відповіді та запаленні є деякі цитокини [4, 9, 36].

Особливість міграції лейкоцитів у ЦНС і нейромережу — вкрай мала кількість лейкоцитів у здо-

ровій тканині мозку, що є аргументом на користь припущення про імунологічну привілейованість ЦНС. Причиною цього може бути низька стартова активність молекул ендотеліальної адгезії на поверхні ендотеліоцитів мозку. Характер задіяння лейкоцитів у ЦНС відрізняється від такого в інші тканини, що генетично зумовлене і виявляється рідкістю нейтрофільної інфільтрації. У дорослих здатність залучати нейтрофіли в ЦНС практично втрачається, що пояснюється змінами в здатності мозку синтезувати певні цитокіни та хемокіни [6, 8, 10, 26].

Існує багато припущень щодо ролі селективних захоплення лейкоцитів у судинну систему ЦНС. Установлено, що початкова фаза Т-клітинної міграції крізь ГЕБ не містить селективних опосередкованих проникнення, але при цьому спостерігається інтегрин-опосередкована виражена адгезія [5, 9, 17, 24].

За аналогією із судинним ендотелієм в інших тканинах кількість молекул суперсімейства імуноглобулінів, таких як ICAM-1 (міжклітинна молекула адгезії 1) та VCAM-1 (молекула адгезії судинних клітин), розташованих на поверхні ендотеліоцитів мозку, має провідне значення у підтримці адгезії і міграції лейкоцитів [5, 6, 11, 21, 30].

Єдина молекула адгезії, виявлена на цей момент, яка також потрібна для полегшення процесу лімфоцитарної міграції, — це ICAM-2 (молекула міжклітинної адгезії 2). Антитіла, які нейтралізують LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated Antigen — мембранний селективний) / Mac-1 (Macrophage-1 antigen — мембранний селективний), взаємодіють з ICAM-1, також значною мірою знижуючи адгезію та міграцію лейкоцитів *in vivo* та *in vitro* крізь ГЕБ. Наведені дані демонструють важливість ICAM-1 для лімфоцитарної міграції крізь цей бар'єр [1, 4, 9, 13, 20, 23].

На відміну від ICAM-1, яка досить активна при низьких рівнях, VCAM-1 стимулює ендотеліоцити мозку лише після активації такими цитокінами, як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та  $\gamma$ -інтерферон, і не відіграє важливої ролі в підтримці лімфоцитарної міграції, хоча може бути корисною на ранніх стадіях адгезії [7, 8, 15, 34].

Відкриття імуномодулювальних властивостей нейропептидів істотно змінило уявлення про механізми передачі сигналів від нервової системи до імунної. На клітинах імунної системи виявлено рецептори для нейропептидів, що доводить їх участь у реалізації ефекторних ланок нейроімунної взаємодії. Проте довго залишалося неясним питання про механізми зворотного зв'язку між імунною та нервовою системами [5, 9, 18, 35].

В останні десятиріччя відкрито медіатори, за допомогою яких здійснюється взаємозв'язок між лімфоїдними і нервовими клітинами. На клітинах нервової системи виявлено рецептори до імунопептидів та цитокінів, синтезованих клітинами імунної системи [10, 16].

Цитокіни регулюють активацію, диференціювання і проліферацію як імунокомпетентних, так і інших клітин. Такі цитокіни, як інтерферон, інтерлейкін, ФНП тощо, беруть участь у регуляції функції ендокринної, нервової та імунної систем. Будучи низькомолекулярними білками (молекулярна маса — 15 кДа), вони вільно проходять крізь ГЕБ в обох напрямках, тому порушення регуляторних процесів, в яких цитокіни відіграють провідну роль, може призводити до виникнення низки найтяжчих захворювань нервової системи (дем'єлінізуювальних та інфекційних) [6, 9, 15, 17, 29].

IL-1 та IL-2 — багатофункціональні неспецифічні цитокіни, які впливають на функцію нервової системи. При травмі мозку та інсульті спостерігається посилений синтез IL-1 макрофагами, астроцитами та мікроглією мозку. IL-1 індукуює секрецію гіпоталамічного кортиколіберину, що впливає на функціональну активність гіпофізу. IL-1 має нейротропні властивості. Він бере участь у презентації антигенів, стимулює метаболізм норадреналіну в мозковій тканині, впливає на рівень ендорфінів та адренкортикотропного гормону в крові, індукуює продукцію астроцитами арахідонової кислоти [7, 9, 11, 16, 21, 28, 35].

Рецептори для IL-2 вперше виявлено в екстрактах клітин головного мозку при вірусних та аутоімунних захворюваннях. IL-2 індукуює проліферацію і диференціювання олігодендроцитів, підвищує реактивність нейронів гіпоталамусу, впливає на функціональну активність гіпофізу [9, 13, 16, 29, 30].

IL-6 продукується клітинами різних типів, зокрема мозку і передньої частки гіпофізу. Він сприяє диференціюванню В-клітин, які мігрують у вогнища вірусного та бактеріального ураження, і секреції ними противірусних антитіл. Підвищення концентрації IL-6 у ЦСР виявлено у 80% хворих з БАС [5, 9, 14, 16, 28, 38].

При вивченні функції мозку в імунологічному аспекті важливим є питання про взаємозв'язки нервової та імунної пам'яті і про участь імунної системи в патогенезі деменції. В механізмах нормального функціонування обох форм пам'яті відіграють певну роль кодування, зберігання, вилучення та передача інформації. Обидві системи пам'яті сприймають сигнали, які надходять як ззовні, так і від внутрішніх органів та тканин, адекватно реагують і забезпечують зворотний зв'язок. Для обох видів пам'яті характерні специфічність та пластичність. Вони формуються в онтогенезі і не успадковуються. В імунній системі пам'ять забезпечується дозріванням та поділом імунокомпетентних клітин, а в нервовій — синаптичними перебудовами і зміною метаболізму білків у нейронах. Порушення будь-якого з цих процесів призводить до порушення нервової або імунної пам'яті. При порушеннях функції клітин імунної пам'яті розвиваються інфекційні або аутоімунні захворювання, або злоякісні новоутворення [1, 6, 8, 17].



## Висновки

Таким чином, отримані за останні два десятиріччя дані підтверджують висунуте у 1970-х припущення про те, що мозок не лише бере участь у регуляції імунних відповідей, а й сам є органом імуні-

тету. В зв'язку з цим поняття «нейроімуннологія» набуває нового змісту. У цій новій галузі важливе значення має вивчення біологічно активних сполук, які опосередковують розвиток імунних реакцій мозку, зокрема медіаторів і цитокінів.

## Література

1. Акмаев И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук. — 2008. — № 2. — С. 18—25.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера: Пер. с англ. В. И. Кандрора. — М., 1983. — 480 с.
3. Кветной И. М., Ярилин А. А., Полякова В. О. Нейроиммуноэндокринология тимуса. — СПб.: ДЕАН, 2011. — 160 с.
4. Майзелис М. Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты // Журн. высшей нервной деятельности. — 2009. — Т. 36 (4). — С. 611—618.
5. Малахов В. О., Монастирський В. О., Личко В. С. Реакція імунно-нейро-ендокринної системи на ішемічне ушкодження головного мозку // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 14, № 4. — С. 58—61.
6. Малахов В. О., Потапов О. О., Личко В. С. Клінічна лікворологія: навчальний посібник. — Суми: Вид-во СумДУ, 2011 р. — 166 с.
7. Марченко В. С. Функціональна архітектура ГЭБ в центральних механізмах терморегуляції та гіпотермії // Наук. вісн. НАУ. — 2008. — Т. 126. — С. 88—97.
8. Мацко М. А. Соотношение некоторых медиаторов стрессреализующих и стресслимитирующих систем в остром периоде ишемического инсульта // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2010. — № 6. — С. 24—36.
9. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2010. — 384 с.
10. Рабсон А., Ройт А., Делз П. Основы медицинской иммунологии. — М.: Мир, 2006. — 315 с.
11. Скворцова В. И., Платонова И. А., Островцев И. В. и др. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. — Т. 100, № 4. — С. 22—27.
12. Adam P., Taborsky L., Sobek O. et al. Cerebrospinal fluid // Adv. Clin. Chem. — 2007. — Vol. 36. — P. 1—62.
13. Auernhammer C., Melmed S. Leukemia-inhibitory factor-neuro-immune modulator of endocrine function // Endocr. Rev. — 2012. — Vol. 21. — P. 313—345.
14. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview. Structure, regulation, and clinical implications // Neurobiol. Dis. — 2009. — Vol. 16. — P. 1—13.
15. Basedovsky H. O., Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions // Clin. Exp. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 104—122.
16. Bethin K., Vogt S., Muglia L. Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation // Proc Natl Acad Sci USA. — 2012. — Vol. 97. — P. 9317—9322.
17. Bousquet C., Chesnokova V., Kariagina A. et al. cAMP neuropeptide agonists induce pituitary suppressor of cytokine signaling-novel negative feedback mechanism for corticotroph cytokine action // Mol Endocrinol. — 2011. — Vol. 3. — P. 1880—1890.
18. Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 332. — P. 1351—1362.
19. Dermietzel R., Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry // Int. Rev. Physiol. — 2006. — Vol. 127. — P. 57—109.
20. Elenkov I. J. The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system // Pharm. Rev. — 2011. — Vol. 52, N 4. — P. 203—210.
21. Farrell C., Risau W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier // Microsc. Res. Tech. — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 495—506.
22. Fishman R. A. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. — Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 2008. — 487 p.
23. Hallenbeck J. M., Dutka A. J., Tanishima T. Polymorphonuclear leucocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period // Stoke. — 2013. — Vol. 17. — P. 246—253.
24. Harbuz M. Evidence for altered control of hypothalamic CRF in immune-mediated diseases // Ann. NY Acad. Sci. — 2012. — Vol. 771. — P. 449—458.
25. Janzer R. C. The blood-brain barrier: cellular basis // J. Inher. Metab. Dis. — 1993. — Vol. 16 (4). — P. 639—647.
26. Karalis K., Muglia L., Bae D. CRH and the immune system // J Neuroimmunol. — 2009. — Vol. 72. — P. 131—136.
27. Lamers K., Wevers R. A. Cerebrospinal fluid diagnostics: biochemical and clinical aspects // Klinicka Biochemie a Metabolismus. — 2008. — Vol. 3. — P. 63—75.
28. Lebel E., Vallieres L., Rivest S. Selective involvement of interleukin-6 in the transcriptional activation of the suppressor of cytokine signaling-3 in the brain during systemic immune challenges // Endocrinology. — 2010. — Vol. 141. — P. 3749—3763.
29. Li S., Lu A., Li B. Circadian rhythms on HPA axis hormones and cytokines of collagen induced arthritis in rats // J. Autoimmun. — 2009. — Vol. 21. — P. 224—240.
30. McEwen B. Protective and damaging effects of stress mediators // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 338. — P. 171—179.
31. O'Sullivan R. L., Lipper G., Lerner E. A. The neuro-immuno-endocrine network: relationship of mind // Arch Dermatol. — 2007. — Vol. 134. — P. 1431—1435.
32. Pachter J. S., Vries E., Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // J. Neuro-pathol. Exp. Neurol. — 2011. — Vol. 62. — P. 593—604.
33. Sage M. R., Wilson A. J. The blood-brain barrier: an important concept in neuroimaging // Am. J. Neuroradiol. — 2009. — Vol. 15 (4). — P. 601—622.
34. Sternberg E. Neural-immune interactions in health and disease // J. Clin. Invest. — 2012. — Vol. 100. — P. 2641—2647.
35. Turnbull A., Rivier C. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // Physiol Rev. — 2008. — Vol. 79. — P. 1—71.
36. Verbeek M. M., Willemsen M. A., Bloem B. R. Diagnosis in cerebrospinal fluid possible applications in neurological practice // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2007. — Vol. 149. — P. 1833—1838.
37. Vries E., Prat A. The blood-brain barrier and its microenvironment. basic physiology to neurological disease. — Taylor & Francis Group New York, 2008. — 519 p.
38. Watson M. A., Scott M. G. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid // Clin. Chem. — 2011. — Vol. 41. — P. 343—360.
39. Zhang Z. G., Zhang L., Jiang Q. et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain // J. Clin. Invest. — 2012. — Vol. 106. — P. 829—838.

---

В. А. МАЛАХОВ<sup>1</sup>, В. С. ЛЫЧКО<sup>2</sup>, К. В. ГРЕЦКИХ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> Медицинский институт Сумского государственного университета

<sup>3</sup> КУ «Харьковская городская клиническая больница № 7»

## Гематоэнцефалический барьер как часть нейро-иммунно-эндокринной системы

Приведены сведения о современном состоянии проблемы гематоэнцефалического барьера как части нейро-иммунно-эндокринной системы в мировой неврологической практике. Описаны основные связи между основными адаптивными системами организма — нервной, иммунной и эндокринной. На основании данных литературы и собственных исследований освещены возможности управления нейро-иммунно-эндокринной системой посредством влияния на гематоэнцефалический барьер.

**Ключевые слова:** цереброспинальная жидкость, гомеостаз, макрофаги, цитокины, нейропептиды.

V. O. MALANOV<sup>1</sup>, V. S. LYCHKO<sup>2</sup>, K. V. GRECKIH<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> Medical Institute of Sumy State University

<sup>3</sup> MI «Kharkiv Clinical Hospital N 7»

## The blood-brain barrier as a part of neuro-immune-endocrine network

The notifications about modern state of blood-brain barrier as a part of neuro-immune-endocrine network in the world neurological practice are given and discussed at the article. The basic relationships between major adaptive systems of the body — the nervous, immune and endocrine have been described. Based on literature data and own research authors highlight the important issues management capabilities of neuro-immune-endocrine system affecting the blood-brain barrier.

**Key words:** cerebrospinal fluid, homeostasis, macrophages, cytokines, neuropeptides.