

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

*Садова Валентина Алексеевна*

врач-невролог

ООО «СОНАР»

канд. мед. наук, доцент, докторант

ФГОУ ВПО «Уральский государственный университет физической культуры»

г. Челябинск, Челябинская область

*Кузнецов Николай Юрьевич*

врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики

ГБУЗ «ОКБ №3»

аспирант

ФГОУ ВПО «Уральский государственный университет физической культуры»

г. Челябинск, Челябинская область

*Сумная Дина Борисовна*

врач-невролог

ООО «СОНАР»

д-р мед. наук, профессор

ФГОУ ВПО «Уральский государственный университет физической культуры»

г. Челябинск, Челябинская область

### **ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ОСЛОЖНЕННЫХ РАЗВИТИЕМ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ**

*Аннотация:* в статье ставится цель исследовать динамику изменения содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в гуморальных средах (кровь-лихорадка) у больных в остром периоде черепно-мозговых травм (ЧМТ) средней степени тяжести, осложненных развитием нозокомиальных пневмоний. На

*основании анализа полученных данных установлено, что при развитии пневмоний в остром периоде ЧМТ средней степени тяжести отмечается раннее достоверное увеличение в крови и ликворе исследованных провоспалительных цитокинов. Уровень повышения данных маркеров воспалительного процесса в крови, при данном осложнении выше, чем в ликворе. Определение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе в остром периоде травм может служить для ранней диагностики пневмоний. Требуется дальнейшее исследование содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ЧМТ для уточнения параметров увеличения данных маркеров воспаления у пациентов с травмой различной степени тяжести и различных возрастных групп и разработки способов ранней диагностики и прогнозирования течения ЧМТ различной степени тяжести.*

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, нозокомиальные пневмонии, провоспалительные цитокины.

#### *Актуальность*

Высокой летальности у больных в остром периоде ЧМТ особенно средней и тяжелой степени тяжести может способствовать развитие разнообразных осложнений. Большое влияние на частоту и тяжесть осложнений черепно-мозговой травмы оказывает состояние иммунной системы организма. Развитие иммунного ответа формируется с участием цитокинов. Провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и IL-6 являются важными патофизиологическими посредниками острого воспалительного ответа.

В ряде работ показано, что баланс про- и противовоспалительных гуморальных факторов влияет на течение и исход черепно-мозговых травм (ЧМТ). Дисбаланс цитокинов может способствовать развитию разнообразных воспалительных осложнений.

Целью исследования являлось изучение динамики изменения содержания провоспалительных цитокинов в гуморальных средах (кровь-ликвор) у больных в остром периоде черепно-мозговых травм средней степени тяжести, осложненных развитием нозокомиальных пневмоний.

#### Материалы и методы исследования

На базе городского нейрохирургического центра ОКБ №3 и кафедре биохимии ФГОУ ВПО «Урал ГУФК» обследованы пациенты с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести с благоприятным течением (группа сравнения А – 28 человек), пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести, осложненной пневмонией (группа сравнения Б – 55 человек), группа контроля – здоровых (норма) – 15 человек. В вышеуказанных группах проведено определение количественного содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 в периферической крови и ликворе методикой твердофазного хемолюминисцентного иммуноанализа в автоматическом анализаторе IMMULITE AUTOMATED IMMUNOASSAY SYSTEM. Все больные обследованы рентгенологически (рентгенография легких), всем пациентам с ЧМТ проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга).

#### *Результаты обследования и их обсуждение*

Прослеживается коррелятивная связь между концентрацией провоспалительных цитокинов, температурой тела, выраженностью общемозговой симптоматики и объемом очага ушиба по данным компьютерной томографии головного мозга.

Высокие уровни IL-1 $\beta$  и IL-6 коррелируют с пиковыми уровнями в периферической крови острофазовых белков и эффекторных клеток воспаления, а также их активностью (рис. 1, 2 и 3).

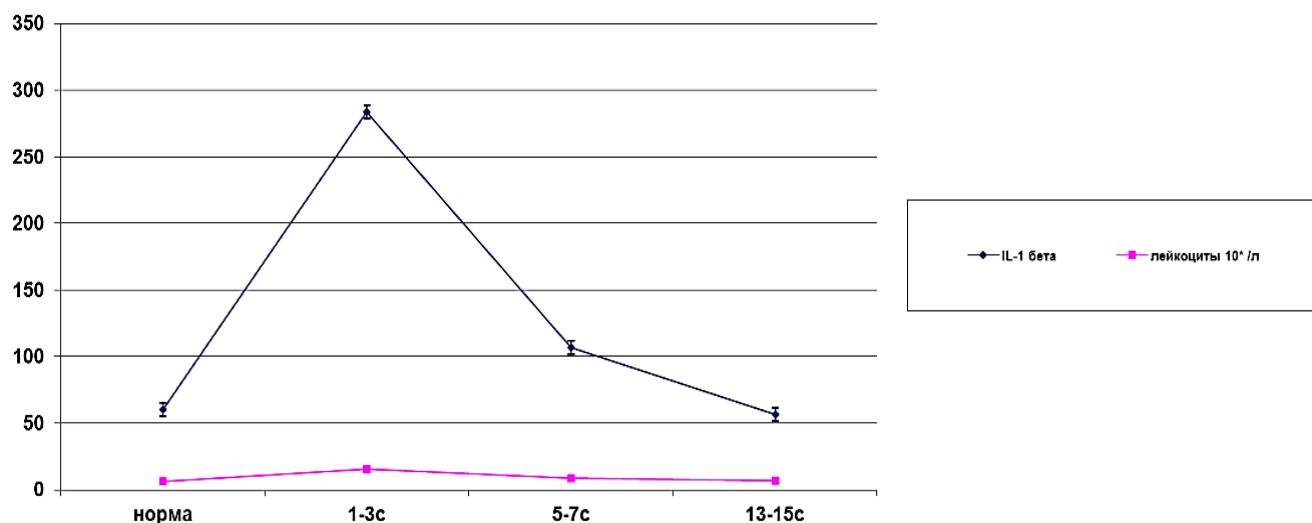


Рис. 1. Содержание IL-1бета и лейкоцитов в крови при ЧМТ

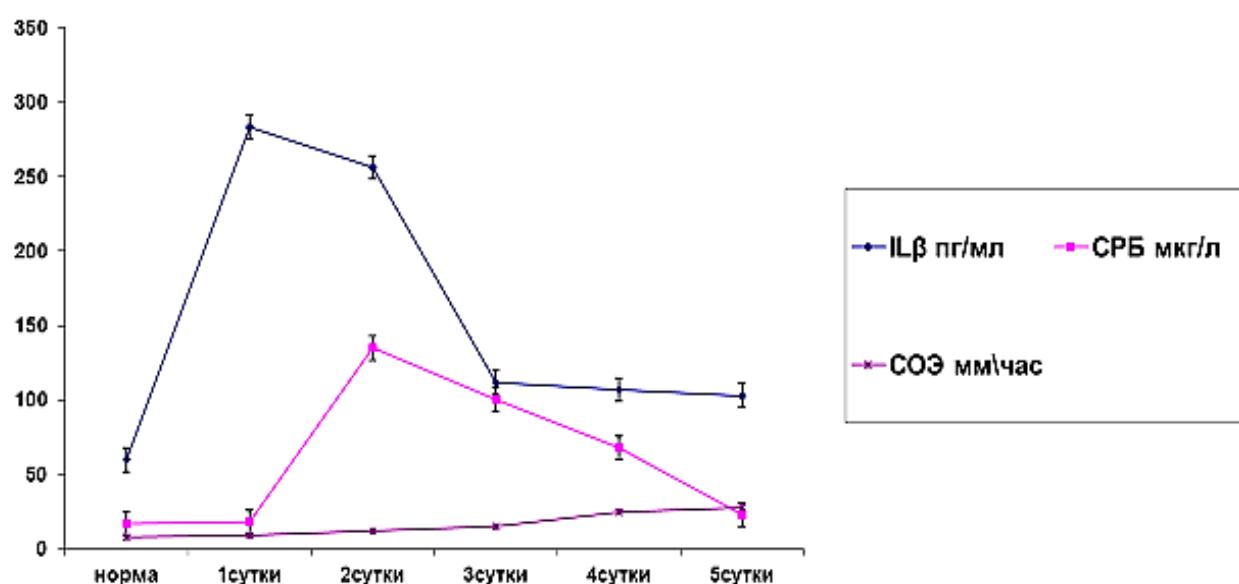


Рис. 2. Динамика IL-1, СРБ и СОЭ при черепно-мозговой травме средней тяжести при благоприятном течении

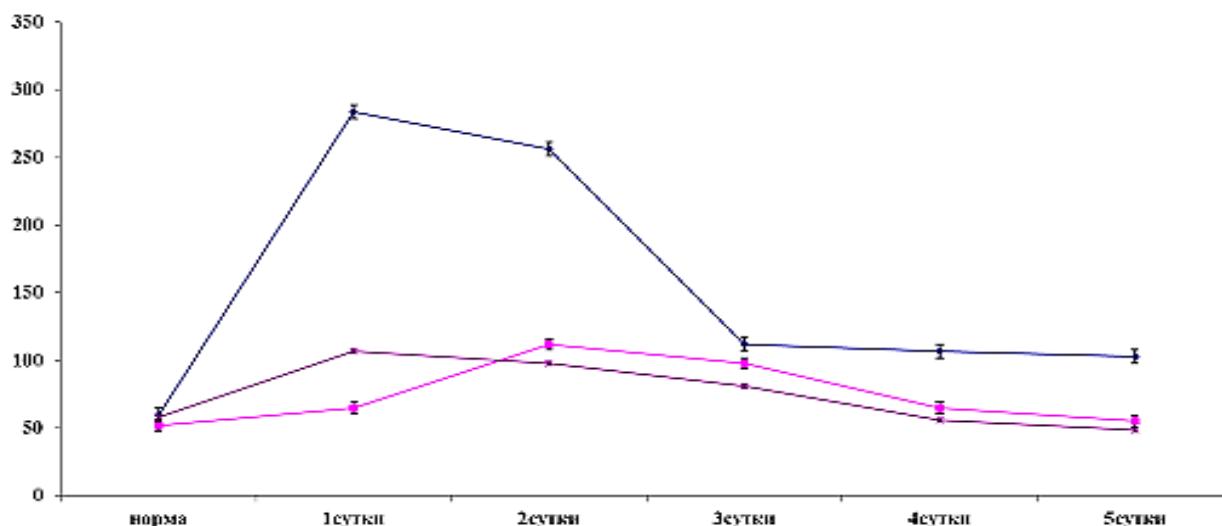


Рис. 3. Динамика IL-1 $\beta$ , содержания нейтрофилов и активности фагоцитоза при ЧМТ

При ЧМТ средней степени тяжести с благоприятным течением без осложнений содержание IL-1 $\beta$  в периферической крови и ликворе существенно повышается уже в первые часы после травмы, достигая максимума на вторые сутки, сохраняясь высоким до 3х суток с постепенным снижением в дальнейшем, но оставаясь повышенным ( $p < 0,05$ ) до 2х недель после ЧМТ в сыворотке крови и до конца первой недели ( $p < 0,05$ ) в ликворе (рис. 4, 5).

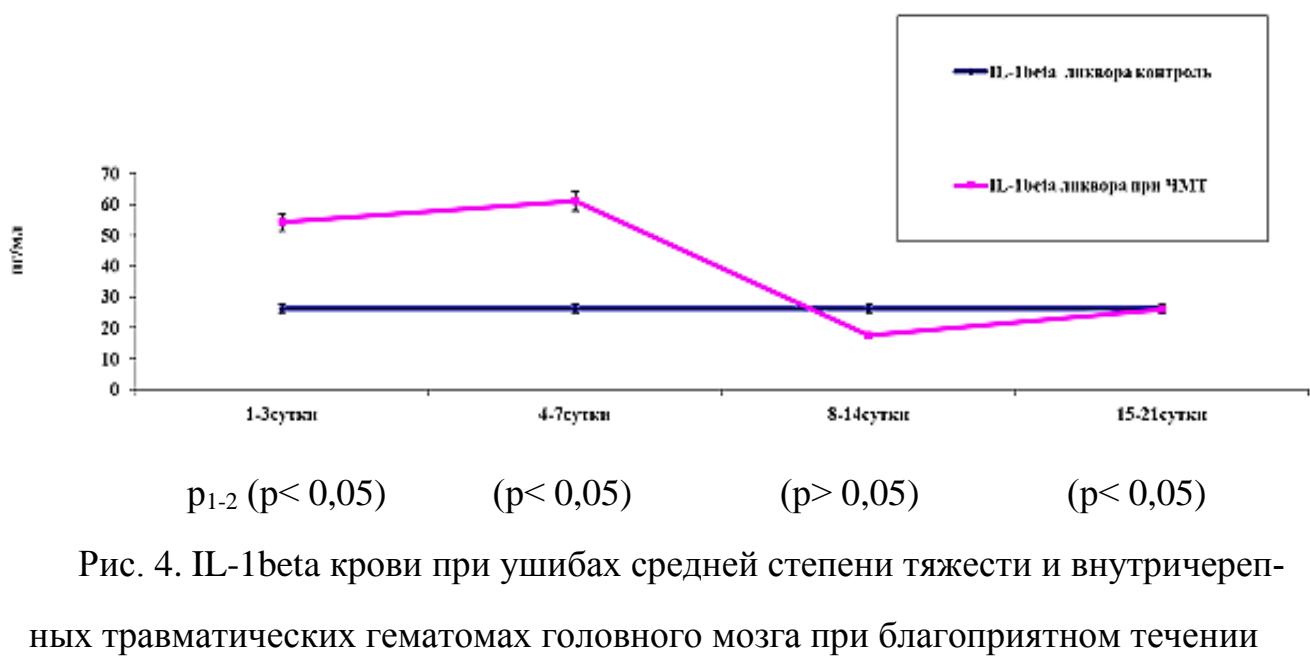


Рис. 4. IL-1 $\beta$  крови при ушибах средней степени тяжести и внутричерепных травматических гематомах головного мозга при благоприятном течении посттравматического периода

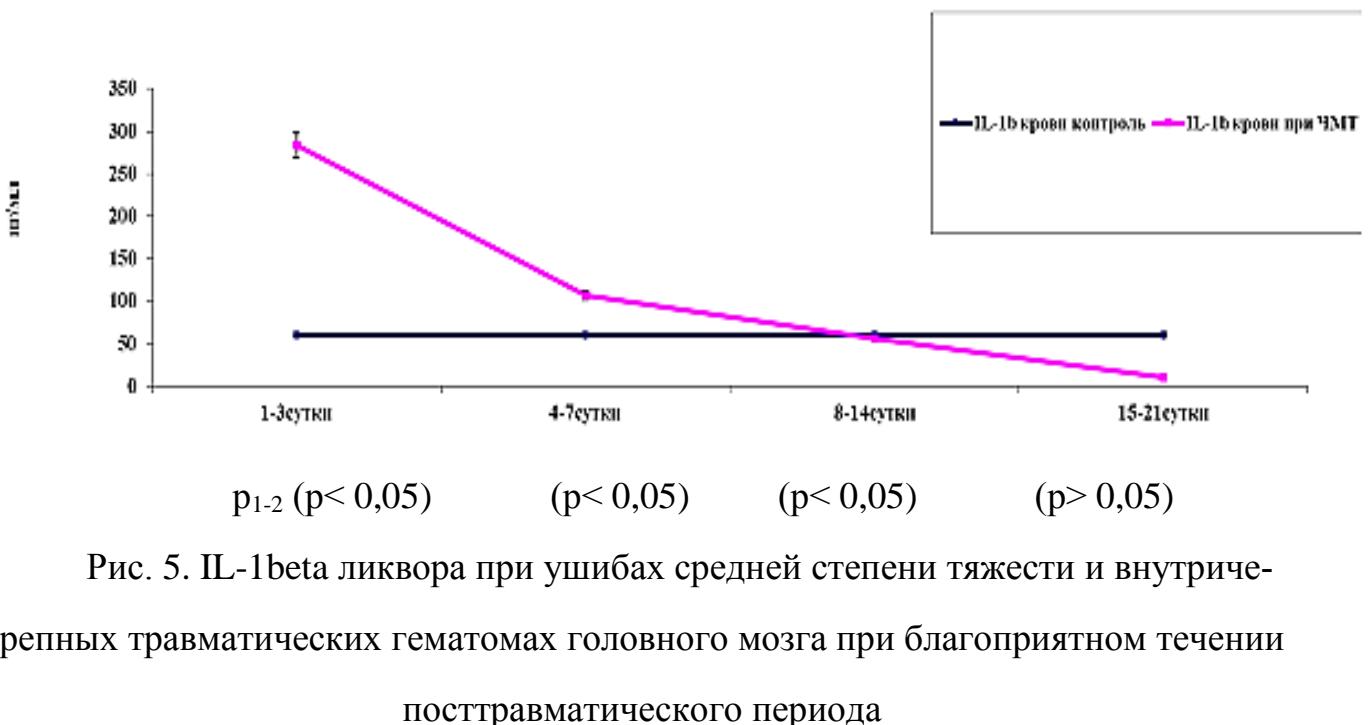


Рис. 5. IL-1beta ликвора при ушибах средней степени тяжести и внутричерепных травматических гематомах головного мозга при благоприятном течении посттравматического периода

Увеличение значений IL-6 крови отмечалось с первых часов после травмы, при этом максимальные величины их значений выявлены в сроки от 2 до 7 суток.

Умеренное повышение и последующее (в течение недели) снижение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, спинномозговой жидкости свидетельствует об адекватной реакции этой системы защиты на воспаление, способствует более благоприятному течению заболевания.

*Значительное повышение* провоспалительных цитокинов, особенно после периода их низких значений в ранние сроки, более значительно в сыворотке крови, чем в ликворе является ранним диагностическим и прогностическим признаком *присоединения нозокомиальной пневмонии* (рис. 6, 7).

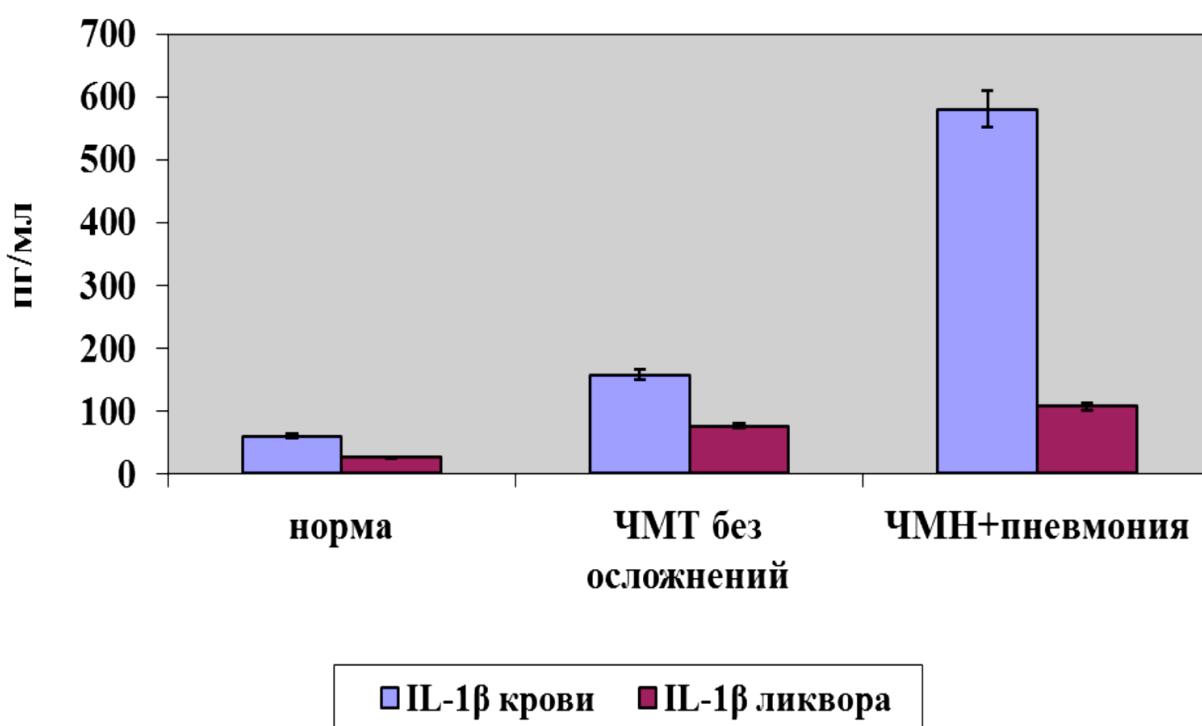


Рис. 6. Динамика изменения содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови и в ликворе у пациентов с ушибами головного мозга средней степени с благоприятным течением и осложнениями нозокомиальными пневмониями

Определение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе в остром периоде травм может служить для ранней диагностики пневмоний, так как появляется до развития ее клинических и рентгенологических проявлений (по нашим данным в большинстве случаев за 2–3 суток).

Прогностически неблагоприятны для исхода заболевания (летальные случаи) были исходно низкие значения провоспалительных цитокинов (ниже группы контроля) и отсутствие их повышения в раннем посттравматическом периоде.

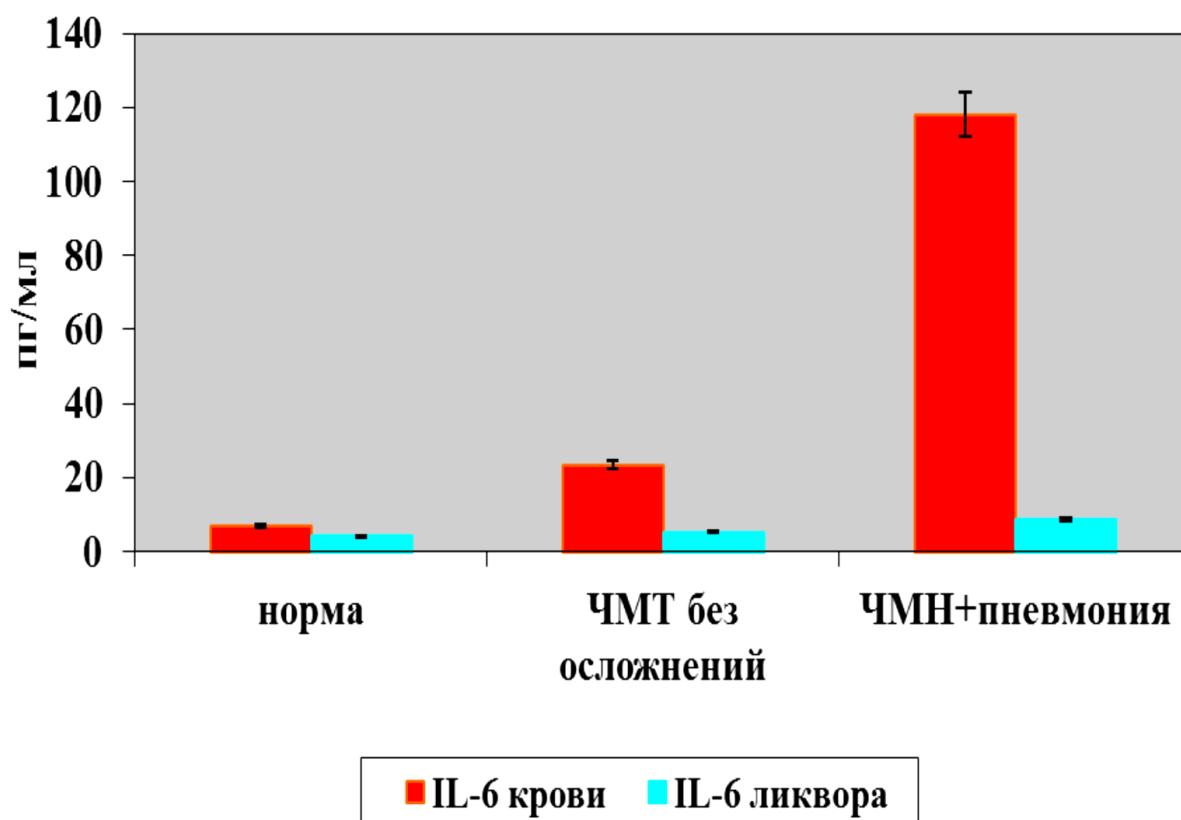


Рис. 7. Динамика изменения содержания IL-6 в сыворотке крови и в ликворе у пациентов с ушибами головного мозга средней степени с благоприятным течением и осложнениями нозокомиальными пневмониями

### *Заключение*

Умеренное повышение и последующее (в течение недели) снижение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости свидетельствует об адекватной реакции этой системы защиты на воспаление, что способствует благоприятному течению заболевания.

Прогностически неблагоприятны для исхода заболевания (летальные случаи) были исходно низкие значения провоспалительных цитокинов (ниже группы контроля) и отсутствие их повышения в раннем посттравматическом периоде.

При развитии пневмоний в остром периоде ЧМТ средней степени тяжести характерно раннее достоверное и значительное увеличение в сыворотке крови и

ликворе провоспалительных цитокинов. Уровень повышения данных маркеров воспалительного процесса в сыворотке крови, при данном осложнении выше, чем в ликворе.

Определение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе в остром периоде травм может служить для ранней диагностики пневмоний, так как появляется до развития ее клинических и рентгенологических проявлений.

Требуется дальнейшее исследование содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ЧМТ для уточнения параметров увеличения данных маркеров воспаления у пациентов с травмой различной степени тяжести в различных возрастных группах, разработки способов ранней диагностики и прогнозирования течения ЧМТ.

### ***Список литературы***

1. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.
2. Вернет Ф. Клеточная иммунология. Пер с англ. – М.: Мир, 1971. – 537 с.
3. Галактионов В. Т. Иммунология: Учебник. – М.: Изд-во МГУ, 1998. – 480 с.
4. Дроздов В.Н. Диагностическое значение уровня интерлейкина-6 в послеоперационном периоде // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – №12. – С. 24–33.
5. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей  $\alpha$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$  в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология. – 2001. – №5. – С.18–22.
6. Иммунофизиология. Под ред. Карцевой Е.А. – Санкт Петербург: Наука, 1993. – 681 с.

7. Ишмухаметов З.Ш. Патогенетическая иммунокорригирующая терапия бактериальных осложнений черепно-мозговой травмы / З.Ш. Ишмухаметов, В.И. Горбунов, И.В. Ганнушкина // Тезисы доклада I съезда нейрохирургов Украины. – Киев, 1993. – С.59–60.
8. Калинин Ю.Т., Н.М. Пустошилова, Л.А. Денисов и др. Изучение антиинфекционного потенциала рекомбинантного фактора некроза опухоли а // Вестник РАМН. – 1998. – №10. – С.29–32.
9. Карцева Е.А. Иммунофизиология: истоки и современные аспекты развития // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – №8. – С. 36–42.
10. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача – СПб.: Гиппократ, 1998. – 156 с.
11. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – №3. – С. 30–44.
12. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммупонитокины и локальная иммунокоррекция. // Иммунология. – 1995. – №7. – С. 4–7.
13. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. – М.: Антидор, 1998. – Т. 1. – С. 19–20, 461.
14. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы. / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Том 8. – №3. – С. 292–302.
15. Кравцов С.А. Интенсивная терапия в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Кравцов. – Новосибирск, 2002. – 38 с.

16. Лесников В. А., Ефремов О.М., Симбирцев А.С. и др. Пирогенная активность нативного и рекомбинантного интерлейкина – 1 $\beta$  человека // Вестник РАМН. – 1993. – №2. – С. 23–26.
17. Лисяный Н.И. Иммунная система головного мозга: за и против // Нейроиммунология: Материалы XI всероссийской конференции. – СПб, 2002. – С.156–158.
18. Маянский А.Н., Виксман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразоля: Метод. рекомендации. – Казань, 1979. – 11 с.
19. Научные труды VI Международного конгресса «Проблемы иммунореабили-зации: физиология и патология иммунной системы». / Под ред. Сетшвили Р.И. – Израиль. – 3–6 мая 2000.
20. Несмеянов В.А. Цитокины иммунной системы. – М. – 1997. – С. 79–120.
21. Пинегин В.В. Современные представления о физиологии фагоцитарного процесса // Новости науки и техники. Серия Медицина. Аллергия, астма и клин, иммунология. – 2000. – № 8. – С. 57–65.
22. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Имму-нология. – 1995. – №4. – С.34–40.
23. Потапов А.А., Гайтур Э.И. Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под. ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Антидор, 1998. – Т.1. – С. 152–169.
24. Роит А. Основы иммунологии / Пер. с англ. — М.: Мир, 1991. – 328 с.
25. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

26. Садова В.А., Кучин Д.Г., Сорвилов И.В., Дрягин В.Г., Курзов Л.Г. Нозокомиальные пневмонии при сочетанных травмах // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – №2/1 (29). – С.197–198.
27. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – Элиста: АПП «Джан-гар», 2000. — 184 с.
28. Серебряная Н.Б., Новик А.А., Шаманский С.И. и др. Диагностическое и прогностическое значение интерлейкина-6 при злокачественных неходжкинских лимфомах // Вестник РАМН. – 1998. – №10. – С.32–35.
29. Сетшвили Р.И. Введение в иммунологию. – М.: Наука,1987. – 230 с.
30. Сетшвили Р.И. Физиология иммунной системы. // Аллергология и иммунология. – 2003. – Том 4. – №1. – С. 7–22.
31. Сетшвили Р.И. Физиология функциональной системы иммунного гомеостаза // Int. J. Immunorehah. – 2003. – Т. 5. – №1. – С. 5–16.
32. Сетшвили Р.И., Малашхия К.А. Иммунофизиология мозга // Int. J. Immunorehah. – 2003. – Т. 5. – №1. – С. 33–40.
33. Сетшвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы / Int. J. Immunorehah. – 1999. – №11. – С. 5–12.
34. Сетшвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина-Здоровье, 2003. – 240 с.
35. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое методическое руководство. – Уфа, 1997. – 24 с.
36. Симбирцев А.С. Интерлейкин -1: от эксперимента в клинику // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. – №3. – С. 431–438.
37. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. – 1999. – №4. – С. 9–14.

38. Симбирцев А.С., Кетлинский С.А., Гершанович М.Л. Новые подходы к клиническому применению беталейкина – рекомбинантного интерлейкина-1бета человека // Terra Medica. – 2000. – №1 (17). – С. 3–6.
39. Симбирцев А.С., Котов А.Ю., Пигарева Н.В. и др. Взаимосвязь IL-1 и глюкокортикоидных гормонов в регуляции иммунного ответа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – №2. – С. 183–185.
40. Сорвилов И.В., Садова В.А., Сумная Д.Б., Кучин Д.Г., Атманский И.А. Пневмонии в остром периоде сочетанных черепно-мозговых травм (СЧМТ) // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т.13. – №1. – С. 77.
41. Сумная Д.Б. Изучение динамики про- и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости и периферической крови в остром периоде черепно-мозговой травмы (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2003. – 320 с.
42. Сумная Д.Б., Сумная В.А., Чернов С.В. Функциональная асимметрия мозга и цитокиновый ответ при черепно-мозговой травме // Нейроимmunология. – 2003. – Т. 1. – №2. – С. 143–144.
43. Сумная Д.Б. Динамика про и противовоспалительных факторов периферической крови и спинномозговой жидкости в остром периоде черепно-мозговой травмы // Нейроиммунология. – 2003. – №4. – С. 11–15.
44. Сумная Д.Б. Способ прогнозирования присоединения воспалительных осложнений в остром периоде черепно-мозговой травмы // Известия Челябинского научного центра УрО РАН. – 2003. – Вып.3 (20). – С. 118–120.
45. Сумная Д.Б., Козель А.И., Попов Г.К. Нейроиммунноэндокринные взаимодействия в остром периоде черепно-мозговой травмы // Int. J. on Immunorehabilitation, 2004. – V.6. – №1. – P. 182–183.
46. Сумная Д.Б., Козель А.И., Попов Г.К. Провоспалительные цитокины в диагностике воспалительных осложнений в остром периоде черепно-мозговой

травмы // Russian Journal of Immunology. Official journal of Russian Society of Immunology. – 2004. – Vol.9, Supplement 1. – P. 53.

47. Сумная Д.Б., Кучин Д.Г., Львовская Е.И. Участие провоспалительных цитокинов, лактогенных гормонов и белка теплового шока ферритина в нейроиммунных и гормональных механизмах регуляции в остром периоде черепно-мозговой (ЧМТ) и черепно-лицевой (ЧЛТ) травмы // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы IV Всероссийской конф. с международным участием, посвященная 80-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. – СПб, 2005. – С. 236–237.

48. Сумная Д.Б., Садова В.А., Львовская Е.И. Некоторые аспекты нейроиммунохимических особенностей межполушарной асимметрии в остром периоде ЧМТ // Нейроиммунология. – 2007. – Т5. – №2. – С. 100–101.

49. Сумная Д.Б., Садова В.А., Шкаредных В.Ю., Кузнецов Н. Ю., Львовская Е.И. Роль биохимических маркеров в прогнозировании течения черепно-мозговой травмы // 7th International Scientific Conference «European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches»: Papers of the 7th International Scientific Conference. December 16, 2013, Stuttgart, Germany. – Р. 32–34.

50. Сумная Д.Б., Садова В.А., Львовская Е.И., Кучин Д.Г., Шкаредных В.Ю., Сорвилов И.В., Кузнецов Н.Ю., Атманский И.А. Иммуно-биохимический мониторинг в остром периоде черепно-мозговых (ЧМТ) и сочетанных (СТ) травм // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15. – №2. – С. 147.

51. Фрейдлии И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. Новости науки и техники, серия Медицина. – 2000. – №8. – С. 73–80.

52. Фрейдлин И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 23–25.

53. Фрейдлин И.С. Некоторые морфологические и функциональные характеристики моноцитов периферической крови человека, культивируемых *in vitro* / И.С. Фрейдлин, С.В. Немировский, Т.А. Рудакова // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. – Омск, 1976. – Вып.4. – С. 13–14.
54. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой регуляции // Иммунология. – 2001. – №5. – С. 4–15.
55. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов / И.С. Фрейдлин. – М.: Медицина, 1984. – 271 с.
56. Фрейдлин И.С. Цитокины в клинике // 2-й Национальный конгресс Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакотерапии». 21–24 сентября 1998, Москва – М., 1998. – С. 104–112.
57. Фрейдлин И.С. Цитокины в клинике. // 2-й Национальный конгресс Российской ассоциации аллергологов.
58. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишени цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – №3. – С. 499–514.
59. Хайтов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНИТИ РАН, 2001. – 223 с.
60. Хайтов Р.М. Физиология иммунной системы. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Том 86. – №3. – С. 252–267.
61. Хайтов Р.М., Пинегин В.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия нарушений иммунной системы // Практикующий врач. – 1997. – Т. 9. – С. 5–13.
62. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. – №3. – С. 415–429.

63. Чурляев Ю.А. Классификация и патогенез черепно-мозговой травмы // Фундаментальные проблемы реаниматологии. Избранные лекции: Труды института НИИ общей реаниматологии. Под ред. В.В. Морозова. – М., 2003. – Т. 3. – С. 399–424.
64. Шкаредных В.Ю., Садова В.А., Сумная Д.Б. Оценка динамики изменения содержания ферритина в периферической крови и ликворе при отеке головного мозга и воспалительных осложнениях после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13. – №1. – С. 76.
65. Ярилин А.А. Система цитокипов и принципы её функционирования в норме и при патологии. // Иммунология. – 1997. – №5. – С. 7.
66. Ader R. Cohen N. In: Psychoneuroimmunology. Eds. R. Ader, D.L. Helton, N. Cohen. – San Diego: Academic, 2001. – P. 3–34.
67. Alexander W. S. et al. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon γ signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine / Cell. — 1999. — Vol. 98. — P. 597–608.
68. Arend W.P. Interleukin-1 receptor antagonist // Adv. Immunol. — 1993. — Vol. 54, №1. — P. 167–204.
69. Ban E. M., Haour F.G., Lenstra R. Brain interleukin-1 gene expression induced by peripheral lipopolysaccharide administration. // Cytokines. — 1992. — Vol. 4. — P. 48–54.
70. Ban E.M., Sarlieve L.L., Haour F. G. Interleukin-1 binding sites on astrocytes. // Neuroscience. — 1993, vol. 52. — P. 725–733.
71. Banner D. W., Janes W., Gentz R., Lesslauer W. Crystal structure of the soluble human 55 kDa TNF receptor-human TNFp complex: implications for TNF receptor activation // Cell. — 1993. — Vol. 73. — P. 431.
72. Belliao T., Stahl N., Farruggella T.J., Borba V. et al. Detection of receptors for interleukin-6, interleukin-11, leukemia inhibitory factor, oncostatin M and ciliary

neurotrophic factor in bone marrow stromal osteoblastic cells // J. Clin Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 431–437.

73. Bendzen K., Hansen M.B., Ross Ch., Svenson M. High-avidity autoantibodies to cytokines / Immunology Today. – 1998. – Vol. 19. – P. 195–242.

74. Berczi I., Nagy E. Human placental lactogen is a hemopoietic hormone // Br.J. Haematol. – 1991. – Vol. 79. – P. 355–358.

75. Berczi I., Nagy E. Immune – endocrine interactions // Molecular and Cellular Endocrine Pathology / Ed.: L. Stefanescu, H. Sasano, K. Kovacs. – Chapman and Hall, 2000. – P. 425–456.

76. Berczi I., Gorczynski R. M. New foundation of biology // Neuroimmune biology / Ed.: L. Matera, R. Rapaport, I. Berczi. – Elsevier Amsterdam – London – New York – Oxford – Paris – Shannon – Tokyo, 2001. – Vol. 1. – P. 3–45.

77. Berczi I., Szentivanyi A. Growth and Lactogenic Hormones // Neuroimmune Biology / Ed.: L. Matera, R. Rapaport, I. Berczi. – Elsevier Amsterdam – London – New York – Oxford – Paris – Singapore – Tokyo, 2002. – Vol.2. – P. 3–27.

78. Besedovsky H., Del Rev A., Sorkin E. et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. // Science. – 1986. – Vol. 233. – P. 652–654.

79. Besedovsky H., del Rev A. Sorkin, Dinarello C.A. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones / Science. – 1986. – Vol. 233. – P. 652–654.

80. Boockfor F.R., Wang D., Lin T. et al. Interleukin-6 secretion from rat Leydig cell in culture. // Endocrinology. – 1994. – Vol.134. – P. 2150–2155.

81. Breder C D. et al. Regional induction of tumor necrosis factor  $\alpha$  expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration. / 7 Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1994, vol. 91, P. 11 393–11 397.

82. Breder C.D., Dinarello G.A., Saper G.B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus // Science. – 1988. Vol. 240. – P. 321–324.
83. Breder C.D., Dinarello C.A., Saper C.B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the hypothalamus. Science. – 1988. – Vol. 240. – P. 321–324.
84. Bullock R. Massive astrocytic swelling in response to extracellular glutamate – a possible mechanism for posttraumatic brain swelling? / R. Bullock, H. Landolt, W.L. Maxwell, H. Fujisawa // Acta Neurochirurgica. – 1994. – Vol. 60. – P. 465–467.
85. Butler L.D. et al. Neuroendocrine regulation of in vivo cytokine production and effects: I. In vivo regulatory networks involving the neuroendocrine system, interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . // Neuroimmunol. 1989, vol.24, p. 143–153.
86. Chen G., McCuskey R.S., Reichlin S. Blood interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha elevation after intracerebroventricular injection of Escherichia coli endotoxin in the rat is determined by two opposing factors: peripheral induction by LPS transferred from brain to blood and inhibition of peripheral response by a brain-mediated mechanism // Neuroimmunomodulation. – 2000. – Vol.8, №2. – P. 59–69.
87. Chrousos G. P. The stress response and immune function: clinical implications. The 1999 Novartis Lecture. // Ann. NY Acad. Sci. – 2000. – Vol. 917. – P. 38–67.
88. Cifone M. G., Parroni R. et al. Interleukin-2-activated rat natural killer cells express inducible nitric oxide synthase that contributes to cytotoxic function and gamma-interferon production. / Blood. — 1999. – Vol. 93. – P.3876-3884.
89. Corbett J.A., Kwon G., Turk J., MeDaniel M.L. IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide, // Biochemistry. – 1993. – Vol. 32. – P. 437–477.

90. Cotrell J.E. Brain care in the new millenium. Will anything change? // Europ. J. Anaesth. – 2000. – №18. – P.1–2.
91. Dumaswala U.J., Zhuo L., Mahajan S. et al. Glutathione protects chemokine – scavenging and antioxidative defense functions in human RBCs // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – Is. 4. – P. 867–873.
92. Dinarello C.A. The biological properties of interleukin-1 // Eur. Cytokine Netw. – 1994. – №5. – P. 517.
93. Fassbender K., Schminke U., Ries S. et al. Endothelial – derived adhesion molecules in bacterial meningitis: association to cytokine release and intrathecal leukocyte – recruitment // J. Neuroimmunol. – 1997. – Vol. 74. – №1–2. – P. 130–134.
94. Fudok Y.A., Bratton D.J., Konowai A. ct. al. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vivo inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine paracrine mechanisms involving TGF- $\beta$ , PGE2, and PAH. // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 890–898.
95. Farrar W.L., Killian P.L., Ruff M.R. et al Visualization and characterization of interleukin-1 receptors in brain. //J. Immunol. – 1987. – Vol. 139. – P. 459–463.
96. Fontanel A. Production of cytokines in the central nervous system. // J. Neuroimmunol. – 1994. – P. 61.
97. Gordon F. J. Effect of nucleus tractus solitarius lesions on fever produced by interleukin-1 p. – 2000. – Vol. 85. – P. 102–110.
98. Pastore A., Piemonte F., Lucatelli M. Determination of Blood Total, Reduced, and Oxidized Glutathione in Pediatric Subjects // Clinical Chemistry – 2001. – Vol. 47. – Is. 8. – P. 1467–1469.
99. Stocchetti N., Rossi S., Longhi L. The role of intensive care management of severe head injury in the new millenium // Europ. J. Anaesth. – 2000. – №18. – P. 2–3.