

Oxid dusnatý v hypotalamo-hypofyzární regulaci – II. Stres, zánět a apoptóza

Maruna P.

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK Praha

SOUHRN

Cíl studie: Charakterizovat úlohu oxidu dusnatého za fyziologických a patologických podmínek hypotalamo-hypofyzární osy, zejména při stresové odpovědi, zánětu a apoptóze.

Typ studie: Souhrnný článek.

Pracoviště: Ústav patologické fyziologie 1. LF Univerzity Karlovy v Praze.

Závěr: Vedle role, kterou oxid dusnatý zaujímá ve fyziologické regulaci hypotalamických a hypofyzárních hormonů v klidovém období, přibývá rovněž poznatků o jeho úloze jako modulátoru stresové hypotalamo-pituitární osy. NO ovlivňuje syntézu, centrální i periferní účinky kortikoliberinu a ACTH. Zmínit je třeba i předpokládaný význam NO v procesu zánětu a apoptózy v hypofýze. Novější poznatky, získané výzkumem na geneticky modifikovaných zvířatech s vyřazenou tvorbou NO, poskytují nový pohled na skutečnou roli NO v hypotalamo-pituitární regulaci.

Klíčová slova: apoptóza, hypofýza, oxid dusnatý, stres, zánět.

SUMMARY

Maruna P.: Nitric oxide in hypothalamic-pituitary regulation – II. Stress, inflammation and apoptosis

Objective: To characterize an influence of nitric oxide in both physiological and pathological states involving hypothalamus and pituitary gland – stress response, inflammation and apoptosis.

Design: Review.

Setting: Department of Pathological Physiology, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague.

Conclusion: Except its physiological role in a hypothalamic-pituitary regulation in a rest phase, NO acts as a new neuromediator of a hypothalamic-pituitary stress axis. NO modulates corticoliberine and ACTH synthesis and effects. We discuss a potential role of NO in both inflammatory and apoptotic changes in pituitary gland, too. The recent research on genetically modified animals with knockout NO synthesis gives a new insight into a role of NO in hypothalamic-pituitary regulation.

Key words: apoptosis, inflammation, nitric oxide, pituitary gland, stress.

1. Úvod

Úloha oxidu dusnatého (NO) v regulaci stresové hypotalamo-pituitární osy a jeho možné účinky v regulaci zánětu v mikroprostředí adenohipofýzy přesahují fyziologický rámec, do kterého NO zasadila předchozí část této souhrnné práce. NO je zánětlivým mediátorem, zprostředkovávajícím některé efekty cytokinů, zejména faktoru nekrotizujícího tumory (TNF), interleukinu-1 (IL-1) a interferonu- γ (IFN- γ) včetně účinků proapoptotických. Předmětem spekulací je zatím vztah aktivity neuronální NO syntázy (nNOS) k produkci ACTH, antidiuretického hormonu (ADH) a oxytocinu v patogenezi endogenních psychóz.

2. Stresová osa – kortikotropin uvolňující hormon (CRH) a adrenokortikotropní hormon (ACTH)

Konstitutivní varianta NOS se vyskytuje v různých oblastech mozku, výrazně je ale kumulována v hypotalamických strukturách zapojených v regulaci neurohormonální sekrece, především v neuronech paraventriculárních jader a částečně i v jádrech supraoptických [17].

Bazální produkce CRH není NO ovlivněna. Většina autorů však prokázala stimulační efekt NO na indukovanou produkci CRH [9]. Experimentální aplikace donoru NO (3-morpholino-sydnomininu) do *nucleus supraopticus* formou mikroinfuze významně zvýšila produkci CRH, ale například také ADH [16]. NO zprostředkovává stimulační efekt cholinergních neuronů na tvorbu NO: acetylcholin aktivuje muskarinové receptory interneuronů, které aktivují vlastní NOS. Uvolněný NO v CRH neuronech cyklooxygenázovou cestou indukuje exocytózu sekrečních granúl CRH. Noradrenalin, který rovněž stimuluje sekreci CRH v hypotalamu, nevyžaduje pro svou akci NOS.

Tento stimulační efekt NO na syntézu CRH se uplatňuje i ve fyziologických situacích. Byl potvrzen v experimentu s psychoemotivními stresovými podněty u potkana [11], stejně tak jako při infekční stresové stimulaci.

NO je zapojen do imuno-neuroendokrinního oblouku systémové zánětlivé reakce, kdy prozánětlivé cytokiny – TNF, IL-1, IL-6, IFN γ a další – stimulují sekreci CRH a následně ACTH a glukokortikoidů. Důkaz, že cytokiny indukovaná produkce CRH je mediována NO, byl podán v případě IL-2. IL-2 (a zřejmě další cytokiny) nestimuluje sekreci CRH přímo. Stimulační proces probíhá přes cytokinovou aktivaci cholinergních neuronů, následnou aktivaci nitrenergických interneuronů a aktiva-

ci CRH neuronů. Je pravděpodobné, že podobný mechanismus se uplatňuje i u dalších cytokinů (nelze přitom vyloučit možnost, že účinek IL-2 je zprostředkován jiným cytokinem, IFN γ uvolňovaným působením IL-2 v *eminencia mediana – nucleus arcuatus*).

Vztah NOS k modulaci syntézy ACTH v hypofýze je ale komplexní povahy. Jestliže aplikace NO potěňuje stimulační efekt CRH na syntézu ACTH, vede současně k potlačení stimulačního efektu ADH na jeho produkci [4, 5, 6]. Ani vztah NO k aktivaci CRH-ACTH osy není do současné doby jednoznačný a někteří autoři docházejí k odlišným závěrům [15].

Blokáda NOS v adenohypofýze nemá na bazální sekreci ACTH žádný vliv. Naopak aplikace donoru NO do hypofýzy stimuluje sekreci ACTH. Sekrece ACTH experimentálně stimulovaná morfinem přes opioidní receptory [12] nebo histaminem přes H1 receptory [6] je rovněž mediována NO.

Na periferní úrovni se uplatňuje antagonismus ACTH a NO. Aplikace NO donoru blokuje v experimentu na zvířeti hypertenzi navozenou ACTH. ACTH inhibuje aktivitu indukovatelné NO syntázy (iNOS) v makrofázích [1].

Nově se ukazuje, že NO se uplatňuje i v modulaci efektů ACTH v kůře nadledvin. Imunohistochemickým barvením s využitím protilátek proti NOS bylo prokázáno, že v kůře nadledvin je NOS exprimována výhradně ve chromafinních buňkách. NO neovlivňuje bazální sekreci kortizolu, ale signifikantně inhibuje ACTH stimulovanou tvorbu kortizolu [8].

3. NO a cytokiny v hypotalamo-pituitární regulaci

Během infekce dochází pod vlivem bakteriálního lipopolysacharidu (endotoxinu) a dalších antigenů k aktivaci imunokompetentních buněk a k vyplavení řady cytokinů. Mimo jiné se tyto cytokiny dostávají různými cestami i do mozku, především do oblasti hypotalamu a hypofýzy. Některé prozánětlivé cytokiny, jako např. IL-1, jsou v průběhu infekčního zánětu indukovány přímo v neuronech CNS. Vedle řady dalších efektů (horečka, anorexie, behaviorální změny) tyto cytokiny navodí odpověď stresové hypotalamo-pituitární osy na infekční podnět. Přibývá důkazů, že se v tomto procesu na několika úrovních účastní i NO.

Přímá aplikace endotoxinu do *nucleus paraventricularis* nebo *nucleus supraopticus* aktivuje v těchto jádrech tvorbu nNOS [19]. Indukci nebo naopak inhibici jednotlivých izoform NOS v hypofýze a v hypotalamu lze experimentálně navodit i aplikací jednotlivých prozánětlivých cytokinů.

IL-2 cestou stimulace cholinergních neuronů v hypotalamu aktivuje nNOS. Uvolněný NO difunduje parakrinním mechanismem do CRH sekrečních neuronů a stimuluje uvolnění CRH. IL-2 působí rovněž přímo na adenohypofýzu a zvyšuje sekreci ACTH.

Naopak IL-1 blokuje v neuronech hypotalamu tvorbu luteolibnerinu (LHRH) navozenou NO. Výsledkem je alterace pulzní sekrece luteinizačního hormonu (LH), ale nikoli folikuly stimulujícího hormonu (FSH) v adeno-

hypofýze. IL-1 blokadou endotelové NO syntázy (eNOS) inhibuje rovněž syntézu somatolibnerinu (GHRH) v hypotalamu. NO mj. inhibuje uvolnění prolaktin inhibujícího hormonu (tj. dopaminu), proto je výsledkem působení IL-1 zvýšená produkce prolaktinu. Na úrovni hypofýzy IL-1 aktivací iNOS a zvýšenou tvorbou NO alteruje tvorbu řady adenohypofyzárních hormonů.

TNF α , pleiotropní prozánětlivý cytokin s řadou neuroendokrinních aktivit, je rovněž silným aktivátorem iNOS. Recentní studie prokázaly, že TNF α indukuje iNOS ve folikulárních buňkách adenohypofýzy a inhibiční efekt TNF α na tvorbu prolaktinu je zprostředkován NO [18]. O úloze NO v interakci TNF α s dalšími hormony hypofýzy není zatím dostatek informací.

Rovněž granulocyto-makrofágový faktor stimulující kolonie (GM-CSF) inhibuje sekreci LHRH. Efekt GM-CSF je zprostředkován γ -aminomáselnou kyselinou (GABA). Je navozen aktivací GABA-ergních neuronů a uvolněním GABA. Prostřednictvím GABA-A receptorů na synapsích neuronů je blokována nitroergní aktivace tvorby LHRH.

Účinky IL-6 na hypotalamus nejsou ovlivněny aktivitou NOS [23].

U dalšího prozánětlivého cytokinu IFN γ je řadu let znám jeho inhibiční vliv na sekreci hypofyzárních hormonů. Supresivní efekt je zprostředkován především nesekrečními folikulárními buňkami hypofýzy. Tyto buňky vystavené působení IFN γ zvyšují mnohonásobně expresi iNOS a prodlužují své výběžky mezi sekreční buňky adenohypofýzy. Imunofluorescenčním barvením bylo prokázáno, že po zánětlivé stimulaci představují folikulární buňky 65 % elementů exprimujících NOS. Na druhou stranu se však 80 % folikulárních buněk tvorby NO neúčastní. Přesný mechanismus parakrinního modulačního efektu navozeného iNOS přes folikulární buňky není dosud znám [20]. Potvrdilo se, že NO zprostředkovává inhibiční efekt IFN γ na sekreci prolaktinu [22].

Tyto zánětlivé a stresové účinky NO jsou zčásti zprostředkovány aktivací guanylátcyklázy s tvorbou cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), zčásti aktivací cyklooxygenázy a lipooxygenázy s uvolněním prostaglandinu E₂, respektive leukotrienů. NO tak hraje významnou modulační roli v odpovědi hypotalamu a hypofýzy na zánětlivou cytokinovou stimulaci [13].

4. NO v modulaci apoptózy buněk adenohypofýzy

NO je významným faktorem v modulaci apoptózy – programované buněčné smrti. NO může buňku chránit před apoptózou, za jiných podmínek může naopak iniciovat buněčnou smrt, rozhoduje koncentrace NO, typ buněk a současné působení dalších faktorů [22]. Cytoprotektivní efekt NO byl experimentálně prokázán u apoptózy indukované kadmii: přidání NO má na buňky adenohypofýzy vystavené působení Cd²⁺ protektivní efekt [14]. NO reguluje apoptózu nejen v adenohypofýze, ale i v thymocytech, buňkách pankreatu, hepatocytech, neuronech v řadě jiných tkání.

Imunohistochemickými metodami bylo zjištěno, že nejcitlivější jsou na apoptotický efekt NO laktotrofy. Většina apoptotických buněk vystavených působení NO byla totiž imunopozitivní na prolaktin. Jedním z prvních projevů cytotoxicity NO je inhibice uvolnění prolaktinu. Na druhém místě v pořadí citlivosti následují gonadotrofy [22].

Aktivace kaspáz je hlavní cestou iniciující apoptózu a uplatňuje se i při apoptóze indukované NO. Inhibitory kaspázy-9 a kaspázy-3 částečně tlumí efekt NO, což potvrzuje účast těchto enzymů na proapoptotických účincích NO v adenohypofýze, ale současně ukazuje, že se uplatní i jiné mechanismy na kaspázách nezávislé [22]. NO může indukovat apoptózu také reakcí se superoxidovým aniontem za vzniku peroxynitritu, který se následně štěpí na vysoce reaktivní molekuly, jako je hydroxylový radikál (OH[•]), poškozující lipidové membrány. Řada efektů NO, jak proapoptotických, tak i protiapoptotických, může být závislá na schopnosti NO nitrosylovat proteiny.

NO zprostředkovává apoptotický efekt TNF α na buňky adenohypofýzy a inhibiční efekt TNF α na produkci prolaktinu [7]. Efekty TNF α v hypofýze přitom interferují s účinkem estradiolu, který sám zvyšuje eNOS expresi v buňkách adenohypofýzy [21]. TNF α v hypofýze zvyšuje expresi iNOS, kdežto down reguluje estrogenem indukovanou expresi eNOS [7].

Během zánětu se exprese NOS v adenohypofýze zvyšuje až 50násobně. NO je tak produkován ve vysoké koncentraci a po dlouhou dobu. Experimentálně prokázané apoptotické účinky NO se tak zřejmě uplatňují i fyziologicky. Apoptóza navozená NO současně otevírá nové možnosti v léčbě tumorů hypofýzy, zejména prolaktinomů rezistentních na dopaminergní preparáty.

5. Experimenty na geneticky pozměněných myších s vyřazenou syntézou nNOS

Výzkumy prováděné ve 2. polovině 90. let vedly k názoru, že NO je významný mediátor neuroendokrinních regulací zapojený do genové exprese a uvolnění řady hypotalamických a hypofyzárních hormonů. Nový pohled na skutečný význam NO v těchto regulacích přinesly experimenty na homozygotních myších s vyřazenou syntézou jednotlivých izoform NOS. Nejčasněji zastoupenou formou NOS v hypotalamu je neuronální izoenzym (nNOS), proto se skupina dr. Bernsteina v roce 1998 soustředila na myši s vyřazenou syntézou právě tohoto izoenzymu [4]. Studována byla exprese genu a uvolnění CRH, LHRH, ADH, proopiomelanokortinu (POMC) a jeho derivátů ACTH, β -endorfinu a α -melanocyty stimulujícího hormonu (α -MSH). Pro porovnání byla sledována i skutečná aktivita jednotlivých izoform NOS. Prakticky v celém vyšetřovaném spektru hormonů se testované myši nelišily od zdravých kontrol. Alterována byla tvorba jediného působku – β -endorfinu. Bazální tvorba ostatních hormonů včetně POMC a jeho dalších derivátů nebyla narušena, proto Bernstein usoudil, že inhibice tvorby β -endorfinu se odehrává na posttranslační úrovni v těch neuronech, které za normálního stavu exprimují nNOS.

O 3 roky později stejná skupina publikovala výsledky další studie na myších s vyřazenou syntézou nNOS. Práce se tentokrát zaměřila na tvorbu POMC v hypofýze [10]. Předchozí závěry bylo nutno revidovat, protože u postižených zvířat byla dramaticky snížena exprese mRNA POMC ve srovnání s kontrolami. Tento pokles byl nejvýraznější v buňkách intermediálního laloku, zatímco přední lalok byl postižen jen minimálně.

Tyto a další studie nicméně dokázaly, že vyřazení nNOS nemá pro postižené zvíře fatální následky, neovlivňuje kvalitu života, množení ani dobu přežívání. Z pohledu endokrinologa se ukazuje, že nNOS není nezbytná pro bazální sekreci většiny hypotalamických a hypofyzárních hormonů a její nepřítomnost za klidových podmínek nemá žádné klinické projevy. Navazující práce by měly odpovědět na otázku, nakolik se vyřazení genu pro nNOS projevuje v zátěžových situacích, jakými jsou infekce, psychoemotivní stres nebo osmotická zátěž.

6. NOS a otázky lidské patofyziologie

V roce 1998 Bernstein publikoval výsledky zatím ojedinelé klinické studie realizované na histologickém materiálu získaném z hypotalamu zemřelých pacientů. Zaměřil se na pacienty, kteří se před smrtí léčili s psychiatrickými diagnózami, a zjišťoval zastoupení NOS v jednotlivých strukturách hypotalamu – mediálním preoptickém regionu, ve ventromediálním, infundibulárním a suprachiasmatickém jádře a v laterálním hypotalamu. U všech vyšetřovaných skupin zemřelých osob bylo největší zastoupení nNOS nalezeno v paraventriculárním jádře, a to jak v magnocelulárních, tak i v parvocelulárních neuronech. Naopak *nucleus supraopticus* neobsahoval (na rozdíl od hlodavců) prakticky žádnou NOS. Hypotalamus a především *nucleus paraventricularis* obsahoval ve skupině schizofreniků a pacientů s endogenní depresí ve srovnání s kontrolami signifikantně méně NOS [3].

Klinický význam tohoto zjištění je nejasný. Autoři předkládají hypotézu, podle které snížená aktivita nNOS vede k disregulaci tvorby ACTH, vazopresinu nebo oxytocinu. U těchto tří působků je v jiných souvislostech uváděna zvýšená tvorba právě u pacientů s tzv. endogenními psychózami, zejména u depresí.

7. Závěr

NO je v postavení modulačního faktoru, uplatňujícího se v řešení zátěžových situací, ale také v průběhu zánětu a apoptózy postihující adenohypofýzu. Tuto roli NO je nyní třeba zasadit do širšího kontextu fyziologických a patofyziologických vztahů – gravidity, syndromu systémové zánětlivé reakce, hypoxie a dalších. Na druhou stranu geneticky pozměněné myši s vyřazenou syntézou jednotlivých forem NOS svojí vitalitou a minimálními, případně naprosto chybějícími, zdravotními odchylkami ukazují, že NO není pro přežití organismu nezbytný. Tento určitý paradox spolu s dalšími otevřenými problémy kolem NO udržuje zájem neurologů, endokrinologů i dalších výzkumníků a tím i naději na vyřešení těchto otázek.

Přehled zkratk:

ACTH	– adrenokortikotropní hormon
α -MSH	– α -melanocyty stimulující hormon
cGMP	– cyklický guanosinmonofosfát
CRH	– kortikotropin uvolňující hormon, kortikoliberin
eNOS	– endoteliální syntáza oxidu dusnatého
FSH	– folikuly stimulující hormon
GABA	– γ -aminomáselná kyselina
GH	– růstový hormon, somatotropní hormon
GHRH	– hormon uvolňující růstový hormon, somatoliberin
GM-CSF	– granulocyto-makrofágový kolonie stimulující faktor
IFN	– interferon
IL	– interleukin
iNOS	– indukovatelná syntáza oxidu dusnatého
LH	– luteinizační hormon
LHRH	– luteinizační hormon uvolňující hormon
nNOS	– neuronální syntáza oxidu dusnatého
NOS	– syntáza oxidu dusnatého
POMC	– proopiomelanokortin
TNF	– faktor nekrotizující tumory

Literatura

1. **Altavilla, D., Bazzani, C., Squadrito, F. et al.** Adrenocorticotropin inhibits nitric oxide synthase II mRNA expression in rat macrophages. *Life Sci.*, 2000, 66, p. 2247–2254.
2. **Bernstein, H. G., Keilhoff, G., Seidel, B. et al.** Expression of hypothalamic peptides in mice lacking neuronal nitric oxide synthase: reduced $\hat{\alpha}$ -END immunoreactivity in the arcuate nucleus. *Neuroendocrinology*, 1998, 68, p. 403–411.
3. **Bernstein, H. G., Stanarius, A., Baumann, B. et al.** Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience*, 1998, 83, p. 867–875.
4. **Bugajski, J., Borycz, J., Gadek-Michalska, A. et al.** Effect of L-NAME, a specific nitric oxide synthase inhibitor, on corticotropin-releasing hormone-elicited ACTH and corticosterone secretion. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1998, 49, p. 607–616.
5. **Bugajski, J., Gadek-Michalska, A., Glod, R. et al.** Influence of nitric oxide synthase inhibitors on the vasopressin-induced pituitary-adrenocortical activity and hypothalamic catecholamine levels. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1998, 49, p. 617–626.
6. **Bugajski, A. J., Koprowska, B., Thor, P. et al.** Involvement of nitric oxide in central histaminergic stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2000, 51, p. 907–915.
7. **Candolfi, M., Jaita, G., Zaldivar, V. et al.** Tumor necrosis factor-alpha-induced nitric oxide restrains the apoptotic response of anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*, 2004, 80, p. 83–91.
8. **Cartier, F., Do-Rego, J. L., Remy-Jouet, I. et al.** Evidence for the involvement of nitric oxide in the control of steroid secretion by the frog adrenal gland. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2001, 77, p. 251–259.
9. **Gonzalez-Hernandez, T., Afonso-Oramas, D., Cruz-Muros, I. et al.** Interleukin-6 and Nitric Oxide Synthase Expression in the Vasopressin and Corticotrophin-releasing Factor Systems of the Rat Hypothalamus. *J. Histochem. Cytochem.*, 2005 [epub ahead of print].
10. **Keilhoff, G., Seidel, B., Reiser, M. et al.** Lack of neuronal NOS has consequences for the expression of POMC and POMC-derived peptides in the mouse pituitary. *Acta Histochem.*, 2001, 103, p. 397–412.
11. **Kim, C. K., Rivier, C. L.** Nitric oxide and carbon monoxide have a stimulatory role in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to physico-emotional stressors in rats. *Endocrinology*, 2000, 141, p. 2244–2253.
12. **Lesage, J., Bernet, F., Montel, V. et al.** Morphine-induced stimulation of pituitary-adrenocortical activity is mediated by activation of nitric oxide in the early stages of postnatal life in the rat. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001, 144, p. 441–451.
13. **McCann, S. M., Kimura, M., Karanth, S. et al.** Nitric oxide controls the hypothalamic-pituitary response to cytokines. *Neuroimmunomodulation*, 1997, 4, p. 98–106.
14. **Poliandri, A. H., Velardez, M. O., Cabilla, J. P. et al.** Nitric oxide protects anterior pituitary cells from cadmium-induced apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004, 37, p. 1463–1471.
15. **Rivier, C.** Role of nitric oxide and carbon monoxide in modulating the ACTH response to immune and nonimmune signals. *Neuroimmunomodulation*, 1998, 5, p. 203–213.
16. **Seo, D. O., Rivier, C.** Microinfusion of a nitric oxide donor in discrete brain regions activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Neuroendocrinol.*, 2001, 13, p. 925–933.
17. **Sortwo, M. A.** Involvement of nitric oxide in the regulation of gonadotropin-releasing hormone release from the GT1-1 neuronal cell line. *Endocrinology*, 1994, 134, p. 1782–1787.
18. **Theas, S., De Laurentiis, A., Candolfi, M. et al.** Nitric oxide mediates the inhibitory effect of tumor necrosis factor-alpha on prolactin release. *Neuroendocrinology*, 2001, 74, p. 82–86.
19. **Uribe, R. M., Lee, S., Rivier, C.** Endotoxin stimulates nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus through nitric oxide synthase I: correlation with hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. *Endocrinology*, 1999, 140, p. 5971–5981.
20. **Vankelecom, H., Matthys, P., Deneff, C.** Inducible nitric oxide synthase in the anterior pituitary gland: induction by interferon- α in a subpopulation of folliculostellate cells and in an unidentifiable population of non-hormone-secreting cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 1997, 45, p. 847–857.
21. **Velardez, M. O., del Carmen Diaz, M., Lasaga, M. et al.** Estrogen decreases the sensitivity of anterior pituitary to the inhibitory effect of nitric oxide on prolactin release. *Horm. Res.*, 2003, 60, p. 111–115.
22. **Velardez, M. O., Poliandri, A. H., Cabilla, J. P. et al.** Long-term treatment of anterior pituitary cells with nitric oxide induces programmed cell death. *Endocrinology*, 2004, 145, p. 2064–2070.
23. **Wang, J., Dunn, A. J.** Mouse interleukin-6 stimulates the HPA axis and increases brain tryptophan and serotonin metabolism. *Neurochem. Int.*, 1998, 33, p. 143–154.

Do redakce došlo 10. 3. 2006.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Pavel Maruna, CSc.
Ústav patologické fyziologie 1. LF UK
U nemocnice 5
120 00 Praha 2
e-mail: maruna@lf1.cuni.cz