

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

Immunopathogenesis of infectious-inflammatory diseases of central nervous system

G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko

Research Institute of Children Infections, FMBA Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре даны современные представления о роли резидентных клеток ЦНС (астроциты, микроглия) в развитии врожденного иммунного ответа при проникновении в мозг возбудителя или его антигенов. Описан механизм распознавания возбудителя «паттерн распознающими» (Toll-подобными) рецепторами клеток нейроглии и продукция этими клетками как медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины, так и факторов негативной регуляции воспаления, защищающих ЦНС от повреждения и дегенерации.

Ключевые слова: инфекция, иммунный ответ, ЦНС.

Abstract. The review includes the contemporary information about the role of resident cells of the CNS (astrocytes, microglia) in development of innate immune response against pathogen (or its products) invasion in the brain. The detection of invading pathogens by pattern-recognition (Toll-like) receptors of neuroglia is described. Also is described the production by these cells of inflammatory mediators, including proinflammatory cytokines, as well as inflammation down-regulating factors that protect the CNS from alteration and degeneration.

Key words: infection, immune response, CNS.

Введение

В течение многих лет центральная нервная система (ЦНС) рассматривалась как «иммунопривилегированный» орган, не чувствительный к воспалительным стимулам и не формирующий воспалительных реакций. В настоящее время общепризнано, что резидентные клетки ЦНС в ответ на повреждение или внедрение инфекционных агентов развивают воспалительный и иммунный ответ, направленный на восстановление гомеостаза мозга [1]. Ранний и эффективный локальный ответ тем более необходим, что ЦНС изолирована гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) от клеток иммунной системы и гуморальных факторов иммунной защиты. Кроме того, в тканях ЦНС нет необходимых компонентов для полноценного представления антигена Т-лимфоцитам — антигенпредставляющих (АПК) дендритных клеток и экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) на имеющихся клетках. В связи с этим иммунная система мозга способна осуществлять лишь механизмы врожденного иммунитета, тогда как клетки специфического адаптивного иммунного ответа (Т- и В-лимфоциты) поступают из циркуляции с помощью специальных механизмов преодоления ГЭБ.

Клетки, участвующие в иммунной защите ЦНС

При инфекциях, распространяющихся с кровью, главными реактивными клетками являются периваскулярные макрофаги мозга, которые продуцируют интерлейкин (IL)-1 β и фактор некроза опухолей (TNF)- α . Мишенью этих цитокинов служит эндотелий, в котором IL-1 β и TNF- α усиливают экспрессию молекул адгезии, обеспечивая инфильтрацию иммунных клеток в окружающие ткани [2].

При проникновении возбудителя или его антигенов в паренхиму мозга врожденный иммунный ответ осуществляют резидентные клетки — микроглия, астроциты и даже нейроны [3]. Способность нейронов к самозащите показана в опытах *in vitro*: внеклеточные стимулы вызывают в этих клетках экспрессию иммунных факторов, характерных для лимфоидной ткани [4]. В частности, недавно идентифицированный клеточный антивирусный протеин — аполипопротеин В, каталитический, подобный полипептиду 3G энзим (APOBES3G), экспрессирован не только в клетках иммунной системы, но и в клетках ЦНС, включая нейроны [5].

Микроглия является популяцией резидентных макрофагов ЦНС и, обладая многими функциями

макрофагов, обеспечивает первую линию защиты против инвазивных патогенов. Клетки микроглии снабжены широким репертуаром «паттерн распознающих рецепторов», включая члены семейства Toll-рецепторов (TLR) и фагоцитарные рецепторы, которые совместно осуществляют функции распознавания возбудителей. Связывая эти рецепторы, клетки микроглии приобретают активированный фенотип, характеризующийся способностью к пролиферации, миграции к очагу инфекции и фагоцитозу. Кроме того, активация микроглии вызывает продукцию целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые осуществляют несколько функций: прямое уничтожение возбудителя или активацию фагоцитирующих клеток, а также рекрутирование из периферии и активацию иммунных клеток, инфильтрирующих ткани инфицированного мозга. Микроглия распознает и отвечает на широкий ряд возбудителей, способных колонизировать ЦНС, включая бактерии, вирусы и грибы [6]. Показано, что клетки микроглии конститутивно экспрессируют небольшое количество TLR1, TLR2, TLR6 и рецептора макрофагов CD14, возрастающее при экспозиции микроглии с пептидогликаном клеточной стенки бактерий [7]. Рецепторами распознавания липополисахаридов (ЛПС) бактерий служат CD14 и TLR4, которые конститутивно экспрессированы в циркумвентрикулярных органах, хороидальном сплетении и мозговых оболочках. Циркулирующий ЛПС вызывает быструю активацию генов CD14 и TLR4, а также широкого ряда медиаторов воспаления в этих образованиях, тогда как в отдаленных от них местах, как и в паренхимальной микроглии, ответ на ЛПС развивается медленнее. Система врожденного иммунного ответа в тканях мозга тонко регулируется на уровне транскрипции генов. Кратковременная активация этой системы, по-видимому, не причиняет вреда нейронам [8].

Однако микроглия, участвуя не только в элиминации возбудителя, но и в восстановлении поврежденных участков мозга, синтезирует как нейротрофические, так и нейротоксические факторы, с чем связаны неврологические дисфункции при инфекциях ЦНС [9, 10]. Высвобождение медиаторов воспаления клетками микроглии или рекрутированными в ЦНС клетками адаптивной иммунной системы может вести к повреждению тканей ЦНС и нейродегенерации. Таким образом, активация микроглии через TLR имеет двойкий эффект — запуск ответа, необходимого для уничтожения возбудителя, и риск нейротоксических процессов в ЦНС. Исход TLR-индуцированной активации микроглии зависит от тонкого баланса между защитным и повреждающим эффектами этой активации [11]. Установлено, что в контроле реакций врожденного иммунитета клетками ЦНС

участвует ряд ключевых регуляторных факторов, среди которых важное место занимают нейроиммунные регуляторные протеины (CD95L, TNF, CD200, CD47, CD55, CD46, сиаловые кислоты, С3а, HMGB1), которые блокируют врожденный иммунитет на клеточном и молекулярном уровнях, подавляя воспаление [10]. Обсуждается роль рецепторов хемокинов, в частности, CCR5, экспрессированном в клетках ЦНС, в модуляции локальных иммунных реакций и нейропротекторных механизмах [12].

Другой тип резидентных клеток — астроциты (макроглия), составляющие большинство клеток нейроглии, в состоянии покоя и активации экспрессируют преимущественно TLR3, основной рецептор вирусов, проникших в ЦНС. Кроме самого рецептора, астроциты экспрессируют также все адапторы — молекулы, необходимые для передачи сигнала от TLR (MyD88 и др.). Экспозиция астроцитов с IFN- γ , IL-1 β и IFN- β значительно усиливает экспрессию ими TLR3, но не других TLR. По-видимому, именно астроциты обеспечивают основную линию защиты при вирусных инфекциях ЦНС [13]. Позднее установлено, что не только астроциты, но и микроглия экспрессирует TLR3, тогда как антивирусный иммунный ответ на периферии поддерживается кооперацией разных TLR (3, 7/8 и 9) [14]. Врожденный иммунитет к вирусным инфекциям ЦНС в значительной степени обусловлен генетически детерминированным уровнем экспрессии TLR3 в тканях мозга. Так, у детей, переносящих энцефалит, вызванный herpes simplex virus-1 (HSV-1), обнаружен дефицит TLR3, обусловленный доминантно-негативной аллелью гена этого рецептора [15]. TLR-индуцированный иммунный ответ необходим для подавления репликации вируса и перевода его в латентную фазу, а также для поддержания антивирусного состояния в дальнейшем, препятствующего реактивации вируса. Однако высвобождение медиаторов воспаления, включая реактивные кислородные радикалы, вызывает коллатеральное повреждение нервной ткани с гибелью клеток и развитием патологических очагов в ЦНС. Данные свидетельствуют, что избыточная активация TLR ведет скорее к неблагоприятному исходу, чем к эффективной защите от вируса. В связи с этим активно изучается антивирусное и адьювантное действие различных лигандов TLR в поисках молекул терапевтического воздействия для снижения неоправданного повреждения ЦНС [14].

В ходе активации клетки микроглии начинают экспрессировать некоторое количество молекул МНС и приобретают антигенпрезентирующие свойства. Это позволяет им стимулировать адаптивный иммунный ответ против инфицирующего агента. Однако основная масса антигенспецифи-

ческих Т- и В-лимфоцитов формируется на периферии и поступает в ткани ЦНС через активированный эндотелий ГЭБ. Из этого следует, что исход инфекции ЦНС в значительной мере зависит от эффективности системного адаптивного иммунного ответа на антигены возбудителя. Показано, в частности, что низкий уровень в крови CD8+ Т-лимфоцитов служит достоверным предиктором прогрессирующей энцефалопатии у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (HIV-1) [16]. У пациентов с HIV-индуцированным энцефалитом обнаружено значительно большее количество В-лимфоцитов в тканях мозга, чем у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (AIDS) без вовлечения в процесс ЦНС. Однако число В-клеток в ЦНС прямо коррелировало с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов в крови и было гораздо меньше популяции В-лимфоцитов, инфильтрирующих мозг у пациентов с энцефалитом иной этиологии. Эти сопоставления свидетельствуют о том, что противовирусный иммунный ответ в ЦНС требует присутствия В-лимфоцитов, специфичных к антигенам возбудителя, и что CD4+ Т-лимфоциты играют важную роль в рекрутировании В-клеток в ЦНС [17].

Иммунорегуляторные пептиды (цитокины) в патогенезе инфекций ЦНС

Защита против вирусных инфекций ЦНС решающим образом зависит от ранней продукции интерферонов (IFN) I типа и экспрессии IFN-индуцированных генов, которые функционируют как эффекторы врожденного противовирусного иммунитета [14]. Показано, что экспрессия антивирусного протеина APOBEC3G в нейронах и астроцитах усиливается под воздействием IFN как I, так и II типов (IFN- α , IFN- β и IFN- γ) [5]. В одной из последних работ установлен противовирусный эффект нового члена семейства IFN I типа — IFN- λ . В инфицированных HSV-1 и обработанных IFN- λ астроцитах и нейронах репликация вируса значительно снижалась: происходила редукция синтеза вирусной ДНК и белков. Показано, что обработка астроцитов и нейронов IFN- λ ведет к стимуляции синтеза IFN- α/β , активации некоторых IFN-зависимых генов и экспрессии IFN регуляторных факторов (IRF) в астроцитах и нейронах [18].

Роль IFN I и II типов в запуске врожденного иммунного ответа в ЦНС реализуется через стимуляцию экспрессии TLR на поверхности резидентных клеток, в частности, TLR3 на астроцитах [13]. Считают, что IFN- γ (IFN II) играет центральную роль в элиминации вирусов из ЦНС. Показано, что нейроны отвечают на IFN- γ подобно периферическим фибробластам и лимфоцитам. Установлена важная роль IFN- γ в патогенезе ряда вирусных инфекций ЦНС (вызванными вирусом кори /MV/, HSV-1 и

вирусом везикулярного стоматита /VSV/). IFN- γ индуцирует IRF и NO синтетазу I типа с продукцией NO, играющей существенную роль в элиминации вируса из нейронов [19]. Астроциты, активированные IFN- γ , отвечают на связывание TLR3 (но не других TLR) продукцией IL-6, что говорит о связи этих двух цитокинов в противовирусном иммунном ответе [13].

Связывание TLR3 индуцирует в культуре астроцитов продукцию TNF- α и целого ряда хемокинов: CCL2(MCP-1), CCL5(RANTES), CCL20(MIP-3 α) и CXCL10(IP-10) [13]. Хемокины (малые индуцибельные цитокины), привлекающие иммунные клетки в ЦНС и активирующие их *in situ*, по современной классификации разделены на 4 группы по положению в молекуле остатков цистеина — CX3C, CC, C и CX3C (α -, β -, γ - и δ -хемокины соответственно). Большинство из них, наряду с обозначением по новой классификации, сохраняют и прежнее, функциональное название [20]. Хемокины являются ключевыми медиаторами селективной миграции лейкоцитов разного типа при воспалении в ЦНС. Показано, что астроциты плода человека в отсутствие какой-либо стимуляции в культуре экспрессируют mRNA для множества рецепторов хемокинов, при этом TNF- α и IL-1 β значительно повышают уровень экспрессии ряда из них. Примечательно, что TNF- α в синергизме с IFN- γ индуцируют в астроцитах экспрессию mRNA и синтез рецепторов хемокинов CXCR4 и CCR5, одновременно являющихся корецепторами HIV, что, по-видимому, служит важным звеном патогенеза HIV-инфекции ЦНС. Эта комбинация цитокинов наиболее эффективно стимулирует также продукцию астроцитами хемокинов CXCL10(IP-10), CCL5(RANTES), CXCL9(MIG), CCL2(MCP-1) и CXCL8(IL-8). Следовательно, астроциты служат важным источником хемокинов в ЦНС, функционируя в зависимости от регуляции цитокинами, в особенности TNF- α и IFN- γ [21]. Позднее другие авторы обнаружили, что продукция астроцитами CXCL8(IL-8) усиливается под действием цитокинов TNF- α и IL-1 β , источником которых служат макрофаги, инфицированные HIV-1. CXCL8(IL-8), вызывающий хемотаксис не только нейтрофилов, но и моноцитов, вероятно, участвует в моноцитарной инфильтрации ЦНС, характерной для HIV-1-ассоциированной деменции [22].

Установлено, что клетки микроглии плода тоже секретируют *in vitro* набор хемокинов, в частности, под воздействием растворимого вирусного белка — Tat, регулятора транскрипции HIV-1. Взаимодействие микроглии с Tat ведет к драматическому повышению синтеза и секреции хемокинов CCL2, CXCL8, CXCL10, CCL3, CCL4 и CCL5, при этом их индукция регулируется отдельно. Поскольку вирусный протеин Tat обнаруживается в ЦНС

HIV-инфицированных лиц, авторы полагают, что этот белок способен изменять баланс хемокинов в ЦНС и, соответственно, усиливать инфильтрацию клеток-эффекторов воспаления, внося свой вклад в нейропатогенез HIV-1-инфекции [23].

Некоторые хемокины, например, индуцированный IFN- γ пептид-10 (IP-10/CXCL10), обладают нейротоксическими свойствами, что ставит вопрос об участии этих медиаторов воспаления в патогенезе HIV-энцефалита с деменцией. Астроциты, обильно представленные в ЦНС, служат важным резервуаром CXCL10, участвующего в патофизиологии HIV-1-ассоциированной деменции. Индукция в культуре астроцитов mRNA и белка CXCL10 вирусом HIV-1 усиливается провоспалительными цитокинами TNF- α и IFN- γ . Авторы предполагают, что взаимодействие HIV-1 с системой цитокинов хозяина и в организме пациента с HIV-инфекцией может вести к усиленной экспрессии нейротоксического хемокина CXCL10 [24]. Как протективные иммунные медиаторы цитокины функционируют во взаимодействии с другими медиаторами, включая сам вирус и его белки, вызывая изменения баланса между протективным и токсическим эффектами в ЦНС. Выделяют участие некоторых известных элементов врожденного иммунитета в нейропатогенезе HIV-инфекции: 1) кооперативное взаимодействие IFN- γ с факторами хозяина и вируса, например, происходящего из тромбоцитов фактора роста (PDGF) и вирусного белка Tat; 2) ответ астроцитов на вирусную инфекцию; 3) протективная роль PDGF и хемокина MCP-1 (CCL2) в выживаемости нейронов при воздействии белка Tat. Различные компоненты врожденного иммунитета мозга формируют функциональную иммунную сеть, регулиующую баланс между токсическим и протективным ответами. Вероятно, именно существование такой сети объясняет возможность длительного временного интервала (десятки лет) между проникновением HIV в ЦНС и первыми проявлениями неврологических осложнений HIV-инфекции [25].

Система цитокинов включает собственные факторы, ограничивающие воспаление и повреждение ЦНС — противовоспалительные цитокины. Ряд вирусов не вызывают значительного провоспалительного ответа в астроцитах, но индуцируют иммунные регуляторные факторы в ходе воспаления. Так, изучая экспрессию генов 268 цитокинов, хемокинов, ростовых факторов и их рецепторов в культуре астроцитов взрослых лиц, обнаружили, что герпес-вирус человека 6а (HHV-6A) сам по себе слабо влияет на генный профиль астроцитов, но существенно изменяет их ответ на провоспалительные цитокины. В условиях воздействия HHV-6A астроциты, стимулированные TNF- α и IL-1 β , экспрессировали высокий уровень противовоспалительных медиаторов, включая IL-10 и IL-11, хемо-

таксических факторов, факторов роста и факторов, контролирующих продукцию IFN I типа [26]. Напротив, HSV-1 индуцирует в клетках микроглии человека мощный синтез провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1 β , CCL5(RANTES) и CXCL10(IP-10). Оценивая возможную модуляцию ответа противовоспалительными цитокинами IL-4, IL-10 и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), установили существенную супрессию продукции TNF- α , IL-1 β , CCL5(RANTES), но не CXCL10(IP-10) под влиянием IL-10 [27].

Главный противовоспалительный цитокин — IL-10 — синтезируется клетками нейроглии и ограничивает неврологические симптомы при инфекциях ЦНС, рассеянном склерозе (РС), инсультах и болезни Альцгеймера. Этот цитокин повышает выживаемость нейронов и клеток глии, блокируя эффекты провоспалительных цитокинов и усиливая сигналы к выживанию клетки. Особую роль противовоспалительные цитокины играют при инфекциях, индуцирующих в ЦНС наиболее эффективный, но и самый повреждающий иммунный ответ Th1-типа. Так, контроль хронической инфекции *Toxoplasma gondii* обеспечивается преимущественно присутствием IFN- γ в ЦНС. Но активированные IFN- γ клетки микроглии участвуют как в контроле размножения возбудителя, так и в повреждении тканей ЦНС при ряде заболеваний. Главным токсическим метаболитом является NO, синтезируемый клетками активированной микроглии и вызывающий повреждение нейронов при инфекции *T. gondii*. Однако при этой инфекции запускаются и регуляторные механизмы, позволяющие избежать значительного повреждения нейронов в рамках протективного иммунного ответа Th1-типа. Как установлено, эти механизмы включают аутокринную секрецию IL-10 клетками микроглии и продукцию простагландина E-2 инфицированными *T. gondii* астроцитами [28].

Таким образом, локальные реакции иммунной защиты и воспаления играют двойственную роль в патогенезе инфекций ЦНС, обеспечивая уничтожение возбудителя, но и усугубляя повреждение тканей. Баланс между этими эффектами поддерживается сложным набором регуляторных механизмов, ограничивающих избыточный воспалительный стимул и защищающих ткани ЦНС от повреждения. Воспалительные стимулы или продукты клеток воспаления индуцируют экспрессию регуляторов негативной обратной связи, таких как белки семейства супрессоров сигнала от цитокинов (SOCS), антиоксидантные ферменты и противовоспалительные цитокины. Наибольший вклад этих факторов негативной регуляции обеспечивают избыточные в ЦНС астроциты, что предохраняет микроглию от гиперактивации. Полагают, что выраженность и продолжительность воспаления в ЦНС тонко регулируется путем взаимодействия

комплекса механизмов для достижения максимального антипатогенного эффекта при наименьших тканевых повреждениях [29].

Литература

1. Lucas, S. The role of inflammation in CNS injury and disease / S. Lucas, N. Rothwell, R. Gibson // Br. J. Pharmacol. — 2006. — V. 147 (Suppl.1). — P. 232–240.
2. Koonsman, J. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology / J. Koonsman, B. Drukarch, A. Van Dam // Clin. Sci. — 2007. — V. 12, № 1. — P. 1–25.
3. Falsig, J. Molecular basis for detection of invading pathogens in the brain / J. Falsig [et al.] // J. Neurosci Res. — 2008. — V. 86, № 7. — P. 1434–1447.
4. Charaborty, S. Neurons under viral attack: victims or warriors? / S. Charaborty [et al.] // Neurochem Int. — 2010. — V. 56, № 6–7. — P. 727–735.
5. Wang, Y. Expression and regulation of antiviral protein APOBEC3G in human neuronal cells / Y. Wang [et al.] // J. Neuroimmunol. 2009. — V. 206, № 1–2. — P. 14–21.
6. Mariani, M. Microglia in infectious diseases of the central nervous system / M. Mariani, T. Kielian // J. Neuroimmune Pharmacol. — 2009. — V. 4, № 4. — P. 448–461.
7. Kielian, T. Characterization of microglial responses to Staphylococcus aureus: effects on cytokine, costimulatory molecule, and Toll-like receptor expression / T. Kielian, P. Mayes, M. Kielian // J. Neuroimmunol. — 2002. — V. 130, № 1–2. — P. 86–99.
8. Rivest, S. Molecular insights on the cerebral innate immune system // Brain Behav. Immun. — 2003. — V. 17, № 1. — P. 13–19.
9. Garden, G. Microglia biology in health and disease / G. Garden, T. Möller // J. Neuroimmune Pharmacol. — 2006. — V. 1, № 2. — P. 127–137.
10. Griffiths, M. Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins / M. Griffiths, J. Neal, P. Gasque // Int. Rev. Neurobiol. — 2007. — V. 82. — P. 29–55.
11. Lehnardt, S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury / S. Lehnardt // Glia. — 2010. — V. 58, № 3. — P. 253–263.
12. Sorce, S. The chemokine receptor CCR5 in the central nervous system / S. Sorce, R. Myburgh, K. Krause // Prog. Neurobiol. — 2011. — V. 93, № 2. — P. 297–311.
13. Farina, C. Preferential expression and function of Toll-like receptor 3 in human astrocytes / C. Farina [et al.] // J. Neuroimmunol. — 2005. — V. 159, № 1–2. — P. 12–19.
14. Suh, H. Toll-like receptors in CNS viral infections / H. Suh, C. Brosnan, S. Lee // Curr. Top Microbiol. Immunol. — 2009. — V. 336. — P. 63–81.
15. Zhang, S. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis / S. Zhang [et al.] // Science. — 2007. — V. 317, № 5844. — P. 1522–1527.
16. Sánchez-Ramón, S. Low blood CD8+ T-lymphocytes and circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children / S. Sánchez-Ramón [et al.] // Pediatrics. — 2003. — V. 111, № 2. — P. 168–175.
17. Anthony, I. Effects of human immunodeficiency virus encephalitis and drug abuse on the B lymphocyte population of the brain / I. Anthony, D. Crawford, J. Bell // J. Neuroimmunol. — 2004. — V. 10, № 3. — P. 181–188.
18. Li, J. Interferon-lambda inhibits herpes simplex virus type 1 infection of human astrocytes and neurons / J. Li [et al.] // Glia. — 2011. — V. 59, № 1. — P. 58–67.
19. Chesler, D. The role of IFN-gamma in immune responses to viral infections of the central nervous system / D. Chesler, C. Reiss // Cytokine Growth Factor Rev. — 2002. — V. 13, № 6. — P. 441–454.
20. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
21. Croitoru-Lamoury, J. Expression of chemokines and their receptors in human and simian astrocytes: evidence for a central role of TNF-alpha and IFN-gamma in CXCR4 and CCR5 modulation / J. Croitoru-Lamoury [et al.] // Glia. — 2003. — V. 41, № 4. — P. 354–370.
22. Zheng, J. HIV-1-infected and/or immune-activated macrophages regulate astrocyte CXCL8 production through IL-1-beta and TNF-alpha: involvement of mitogen-activated protein kinases and protein kinase R / J. Zheng [et al.] // J. Neuroimmunol. — 2008. — V. 200, № 1–2. — P. 100–110.
23. D'Aversa, T. Expression of chemokines by human fetal microglia after treatment with the human immunodeficiency virus type 1 protein Tat / T. D'Aversa, K. Yu, J. Berman // J. Neurovirol. — 2004. — V. 10, № 2. — P. 86–97.
24. Williams, R. Proinflammatory cytokines and HIV-1 synergistically enhance CXCL10 expression in human astrocytes / R. Williams [et al.] // Glia. — 2009. — V. 57, № 7. — P. 734–743.
25. Yao, H. HIV neuropathogenesis: a tight rope walk of innate immunity / H. Yao [et al.] // J. Neuroimmune Pharmacol. — 2010. — V. 5, № 4. — P. 489–495.
26. Meeuwssen, S. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6a / S. Meeuwssen [et al.] // J. Neuroimmunol. — 2005. — V. 164, № 1. — P. 37–47.
27. Marques, C. Interleukin-10 attenuates production of HSV-induced inflammatory mediators by human microglia / C. Marques [et al.] // Glia. — 2004. — V. 47, № 4. — P. 358–366.
28. Rozenfeld, C. Soluble factors released by Toxoplasma gondii-infected astrocytes down-modulate nitric oxide production by gamma-interferon-activated microglia and prevent neuronal degeneration / C. Rozenfeld [et al.] // Infect. Immun. — 2003. — V. 71, № 4. — P. 2047–2057.
29. Yang, M. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation / M. Yang, K. Min, E. Joe // J. Neurosci. Res. — 2007. — V. 85, № 11. — P. 2298–2305.

Авторский коллектив:

Железникова Галина Федоровна — руководитель лаборатории иммунологии и аллергологии отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н. профессор, тел. 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com.

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н. профессор, тел. 8(812)234-90-06, e-mail: rmtc@mail.ru.