

# Экспериментальное изучение иммуномодулирующих свойств ликвора при бактериальных гнойных менингитах у детей

Л. А. АЛЕКСЕЕВА, Н. В. СКРИПЧЕНКО, Г. Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА, Н. Е. МОНАХОВА, А. А. ЖИРКОВ, Т. В. БЕССОНОВА

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней  
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Изучение роли компонентов ликвора в процессах пато- и саногенеза заболеваний центральной нервной системы является фундаментальной проблемой медицины и биологии. Цель работы — в эксперименте *in vitro* изучить иммуномодулирующие свойства ликвора при бактериальных гнойных менингитах у детей.

В ФГА-стимулированной реакции бласттрансформации лейкоцитов исследованы иммуномодулирующие свойства высокомолекулярной и низкомолекулярной фракций ликвора 33 детей с бактериальным гнойным менингитом (БГМ) разной этиологии и 12 детей без менингита. Исследовано влияние образцов цельного ликвора 8 детей с БГМ на выработку иммунорегуляторных цитокинов клетками крови. Концентрацию цитокинов (ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 $\beta$ ) в надосадках 3-х дневной культуры клеток крови определяли методом проточной цитометрии.

В тесте ФГА-РБТЛ выявлены эффекты фракций ликвора, направленные как на стимуляцию, так и на супрессию бластообразования. Максимальная частота стимулирующего эффекта фракций выявлена у детей с менингококковым менингитом. Установлена связь динамики образования бластных форм под воздействием фракций ликвора с тяжестью течения заболевания. Исследованные образцы ликвора детей с БГМ максимально стимулировали выработку клетками крови провоспалительного цитокина ИЛ-6, тогда как на синтез других иммунорегуляторных цитокинов воздействие было неоднозначным.

**Ключевые слова:** ликвор, бактериальный гнойный менингит, культура клеток крови, ФГА-РБТЛ, цитокины, дети

## Experimental Study of Immunomodulatory Features of Cerebrospinal Fluid in Case of Bacterial Purulent Meningitis in Children

L. A. Alekseeva, N. V. Skripchenko, G. F. Zheleznikova, N. E. Monakhova, A. A. Zhirkov, T. V. Bessonova

Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Investigation of the role of cerebrospinal fluid components in the processes of patho- and sanogenesis of central nervous system diseases is a fundamental problem of medicine and biology. The work aim was to study immunomodulatory features of cerebrospinal fluid in case of bacterial purulent meningitis (BPM) in children by an *in vitro* experiment.

There were studied immunomodulatory features of high-molecular and low-molecular fractions of cerebrospinal fluid of 33 children with bacterial purulent meningitis of different etiology and 12 children without meningitis by phytohemagglutinin (PHA)-stimulated reaction of leukocyte blast transformation. There was studied the influence of homogeneous cerebrospinal fluid samples of 8 children with bacterial purulent meningitis upon the production of immunoregulatory cytokines by blood cells. Concentration of cytokines (Interleukin (IL)-12, Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ ) in supernatants of 3-day old cultures of blood cells was detected by flow cytometry method.

The effects of cerebrospinal fluid fractions directed on both stimulation and suppression of blast production were identified by phytohemagglutinin-stimulated reaction of leukocyte blast transformation (PHA-RLBT) test. The maximal frequency of stimulating effect of fractions was revealed in children with meningococcal meningitis. There was detected a link between the dynamics of blast forms production under the influence of cerebrospinal fluid fractions and severity of the disease course. The studied cerebrospinal fluid samples of children with bacterial purulent meningitis stimulated IL-6 proinflammatory cytokine production by blood cells as much as possible whereas the influence upon the synthesis of other immunoregulatory cytokines was ambiguous.

**Keywords:** cerebrospinal fluid, bacterial purulent meningitis, blood cell culture, phytohemagglutinin-stimulated reaction of leukocyte blast transformation (PHA-RLBT), cytokines, children

**Для цитирования:** Л. А. Алексеева, Н. В. Скрипченко, Г. Ф. Железникова, Н. Е. Монахова, А. А. Жирков, Т. В. Бессонова. Экспериментальное изучение иммуномодулирующих свойств ликвора при бактериальных гнойных менингитах у детей. Детские инфекции. 2017. 16(4):5-9  
DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-5-9>

**For citation:** L. A. Alekseeva, N. V. Skripchenko, G. F. Zheleznikova, N. E. Monakhova, A. A. Zhirkov, T. V. Bessonova. Experimental Study of Immunomodulatory Features of Cerebrospinal Fluid in Case of Bacterial Purulent Meningitis in Children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(4):5-9  
DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-5-9>

**Контактная информация:** Алексеева Лидия Аркадьевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, +7(812) 234-34-18, kldidi@mail.ru

**Lydiya A. Alekseeva**, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7(812) 234-34-18, kldidi@mail.ru

Изучение роли компонентов ликвора (синонимы: цереброспинальная жидкость, спинномозговая жидкость) в процессах пато- и саногенеза заболеваний центральной нервной системы является фундаментальной проблемой медицины и биологии. В составе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) обнаружены различные биологически активные вещества (белки, нейропептиды, цитокины, гормоны и др.) благодаря которым она способна

выполнять функции транспорта, дренирования, регуляции и иммунной защиты мозга [1–4]. Обсуждается проблема наличия собственной иммунной системы мозга и ее функционирование в условиях нормы и патологии [5, 6]. Большой интерес в последние годы вызывает изучение иммунорегуляторных цитокинов [7]. Показано, что цитокины могут вырабатываться не только иммунокомпетентными клетками, но и клетками мозговой паренхимы [8, 9].

С другой стороны, установлена возможность воздействия на иммунокомпетентные клетки нейропептидов (вазопрессин, окситоцин, эндорфины, энкефалины) [10]. Актуальность экспериментального изучения роли компонентов ликвора при бактериальных гнойных менингитах (БГМ) обусловлена тяжестью их течения, высокой частотой осложнений и неврологических последствий, особенно у детей. При БГМ увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) приводит к существенному изменению клеточного и биохимического состава ЦСЖ. Установлено, что эти изменения ассоциируют с тяжестью поражения мозга, характером течения заболевания и его исходом [11]. В ходе клинко-экспериментальных исследований получены доказательства терапевтической эффективности эндолумбального введения донорского ликвора при нейроинфекциях [12]. В эксперименте *in vivo* на модели пневмококкового менингоэнцефалита у кроликов установлено, что интрацестернальное введение донорского ликвора, либо его высоко- и низкомолекулярной фракции оказывает воздействие на различные патогенетические процессы, включая антителообразование, интерферонообразование, белковый и клеточный состав крови и ликвора испытуемых животных [13]. Однако остается открытым вопрос о механизмах воздействия компонентов ликвора на интратекральные и системные иммунные реакции при инфекционных и иных заболеваниях центральной нервной системы, что смогло бы дополнить современные представления о процессах их патогенеза.

**Цель** настоящей работы — в эксперименте *in vitro* на культуре клеток крови исследовать иммуномодулирующее воздействие компонентов ликвора детей с бактериальными гнойными менингитами.

## Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено на культуре клеток крови детей с БГМ в стадии реконвалесценции, чьи образцы ликвора тестировали. Использовали образцы ликвора, полученного при диагностической люмбальной пункции в остром периоде и в стадии реконвалесценции. Исследованы высокомолекулярные (белковые) и низкомолекулярные (пептидные) фракции ликвора 33 детей с БГМ (18 менингококковой этиологии, 7 — гемофильной, 3 — пневмококковой, 5 — неуточненной) в динамике заболевания и 12 детей с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) — группа сравнения. У 8 детей с БГМ, преимущественно менингококковой этиологии, исследованы иммуномодулирующие свойства цельного ликвора.

Высокомолекулярная (ВМФ) и низкомолекулярная (НМФ) фракции получены методом гель-фильтрации на сефадексе G-50 fine с использованием в качестве элюента фосфатного буфера (0,1 моль/л, pH 7,4). Тестирование фракций ликвора проведено в модельной тест-системе фитогемагглютинин-стимулированной бласттрансфор-

мации лейкоцитов (ФГА-РБТЛ). К 1,5 мл среды Хенкса с добавлением канамицина для предотвращения роста бактерий добавляли 0,1 мл крови, 0,1 мл раствора фитогемагглютинина (фирмы «Дифко», в конечной концентрации 10 мкг/мл) и 0,5 мл одной из фракций ликвора (высоко- или низкомолекулярной). В контрольную пробу добавляли 0,5 мл простерилизованного фосфатного буфера. Инкубацию осуществляли в течение 3-х дней с дальнейшим морфологическим подсчетом числа бластных форм в пробах (Новиков Д.К., 1996). Рассчитывали индекс иммуномодуляции — отношение числа бластов при добавлении ВМФ или НМФ в культуру клеток крови к числу бластов в контрольной пробе. Для проверки спонтанного образования бластных форм лимфоцитов параллельно ставили пробы без добавления фитогемагглютинина, являющегося неспецифическим индуктором иммунного ответа. Результаты обрабатывали статистически, достоверность различия средних значений проверяли с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Тестирование действия цельного ликвора на выработку цитокинов иммунокомпетентными клетками крови также проводили в спонтанном и стимулированном ФГА (концентрация 10 мкг/мл) варианте. Гепаринизированную кровь детей, полученную в стадии реконвалесценции, разводили в пропорции 1:1 со средой RPMI-1640, обогащенной L-глутамином, содержащей пенициллин (100 МЕ/мл) и стрептомицин (10 мг/мл). В опытные пробы крови добавляли 10 мкл ликвора, полученного либо в остром периоде, либо в стадии реконвалесценции, в контрольные — 10 мкл физиологического раствора. В супернатантах 3-х дневной культуры клеток крови определяли концентрацию 6-ти цитокинов: ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IL-10, ИЛ-1 $\beta$  (Human Inflammatory Cytokine CBA kit, BD, США) на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (BD, США). Получение и обработка данных осуществлялась с помощью специализированных программ CellQuest Pro (BD, США) и FCAP Array. Для анализа результатов рассчитывали индексы иммуномодуляции, представляющие соотношение концентрации цитокинов в надосадке 3-х дневной культуры опытной и контрольной проб. При его увеличении свыше 1,1 — результат оценивали как стимулирующий, при снижении меньше 0,9 — как ингибирующий функциональную активность и синтез цитокинов лимфоцитами крови.

## Результаты и их обсуждение

При добавлении фракций ЦСЖ к культуре клеток крови спонтанного образования бластных форм у большинства исследованных образцов ликвора не выявлено. При одновременной инкубации с ФГА фракции ликвора оказывали эффекты, направленные как в сторону увеличения числа бластных форм лимфоцитов по сравнению с контрольными пробами (иммуностимуляция), так и в сторону их снижения (иммуносупрессия). В группе сравнения, фракции чаще оказывали супрессорное воз-

**Таблица 1.** Динамика пролиферативной активности клеток крови в тесте ФГА-РБТЛ в присутствии фракций ликвора

| Фракции ликвора | Количество (%) blastов при инкубации с ликвором острого периода и периода реконвалесценции ( $M \pm m$ ) |                         |                |                         |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
|                 | Группа «1»                                                                                               |                         | Группа «2»     |                         |
|                 | Острый период                                                                                            | Период реконвалесценции | Острый период  | Период реконвалесценции |
| ВМФ             | 62,5 $\pm$ 5,8                                                                                           | 45,7 $\pm$ 6,7 *        | 40,5 $\pm$ 6,4 | 57,1 $\pm$ 6,1 *        |
| НМФ             | 55,2 $\pm$ 7,3                                                                                           | 43,5 $\pm$ 6,7 *        | 47,4 $\pm$ 5,8 | 61,9 $\pm$ 5,1 *        |

\* — различия достоверны по сравнению с острым периодом

действие (63,6% при исследовании ВМФ и 80% — при исследовании НМФ), реже незначительно стимулировали. Индексы иммуномодуляции составили в среднем для ВМФ  $0,89 \pm 0,12$ , для НМФ —  $0,90 \pm 0,12$ . Можно полагать, что при отсутствии острых воспалительных процессов в оболочках и ткани мозга действие фракций ликвора направлено на незначительное подавление функциональной активности лимфоцитов крови, что может указывать на участие компонентов ЦСЖ в обеспечении изолированности нервной ткани от общих иммунных реакций организма.

В остром периоде БГМ фракции ликвора оказывали разнонаправленный эффект на пролиферативную активность лейкоцитов в тесте ФГА-РБТЛ, с преимущественно стимулирующим эффектом. При исследовании действия ВМФ в целом по группе показатели составили 56% и 44% при исследовании НМФ — 62,5% и 37,5% для стимулирующего и супрессорного эффекта соответственно. Обнаружена зависимость частоты встречаемости эффекта от этиологии БГМ. При менингококковом менингите стимулирующий эффект фракций наблюдали чаще, чем в группе детей с менингитами иной этиологии. При исследовании ВМФ он наблюдался в 64% случаев менингококкового менингита и в 45% случаях при менингитах иной этиологии, при исследовании НМФ — в 79% и в 29% соответственно.

В стадии реконвалесценции высокомолекулярные компоненты ликвора почти с равной частотой оказывали иммуностимулирующий и иммуносупрессорный эффект (52% и 48% соответственно в целом по группе). Однако, в отличие от острого периода, частота стимулирующего эффекта была выше при менингитах неменингококковой этиологии (66,7%), чем при менингококковых менингитах (56,3%). В то же время низкомолекулярные компоненты ликвора в стадии реконвалесценции чаще оказывали супрессорное действие (60% в целом по группе), при этом стимулирующий эффект оказывали 72,2% исследованных пулов НМФ при менингококковом менингите, при менингитах иной этиологии — 37,5%, что совпадает с аналогичным распределением в острую стадию заболевания. Вероятно, состав низкомолекулярного пула компонентов ликвора при менингококковом менингите отличается наличием, преимущественно, активирующих проли-

феративную активность лимфоцитов крови биохимических субстанций. При сопоставлении направленности иммуномодулирующего действия фракций ликвора с особенностями клинического течения БГМ обнаружено, что стимулирующее действие фракций в остром периоде в 67% случаев ассоциировалось со среднетяжелой и тяжелой формой БГМ и лишь в 33% случаев сопровождалось крайне тяжелое течение болезни. При супрессорном воздействии фракций, наоборот, у 66,7% больных заболевание протекало в крайне тяжелой форме и лишь у 33,3% — в тяжелой, при отсутствии среднетяжелых форм. Крайне тяжелое течение БГМ выявлено у детей с пневмококковой и гемофильной этиологией заболевания.

При изучении эффектов компонентов ликвора в динамике у каждого больного выявлено либо снижение числа бластных форм к стадии реконвалесценции (группа «1»), либо увеличение (группа «2»). Статистическая обработка данных по группам выявила достоверные различия эффектов, оказываемых, как высокомолекулярными фракциями ликвора, так и низкомолекулярными (табл. 1).

Увеличение или снижение бластообразования к стадии реконвалесценции происходило однонаправленно в присутствии ВМФ и НМФ ликвора у большинства обследованных больных (64%). Сопоставление с клиническими особенностями течения БГМ показало, что при снижении числа бластных форм к периоду реконвалесценции заболевание протекало в среднетяжелой и тяжелой форме без формирования резидуальных неврологических последствий. У больных с увеличением числа blastов к периоду реконвалесценции заболевание протекало в крайне тяжелой (у 63,6% больных) и в тяжелой форме с осложнениями (у 36,4% больных детей). Связь динамики иммуномодулирующего действия компонентов ликвора с тяжестью течения и исходами БГМ у детей свидетельствуют о важной их роли в процессах пато- и саногенеза. Вероятно, в остром периоде компоненты ликвора способствуют активации реакций адаптивного иммунного ответа. При этом в случае менингитов пневмококковой, гемофильной, неясной этиологии в остром периоде стимулирующее действие компонентов ликвора менее выражено по сравнению с менингококковым менингитом, что, возможно, связано с более быстрой манифестацией клинического проявления в последнем случае. Вероятно, стиму-

лирующее действие ликвора на иммунокомпетентные клетки крови в остром периоде с последующим снижением эффекта к стадии реконвалесценции оказывает благоприятное действие на течение заболевания и его исход.

Одним из возможных механизмов воздействия компонентов ликвора на активность лимфоцитов крови является их влияние на синтез цитокинов, обладающих различными функциями, направленными на регуляцию процессов воспаления и иммунной защиты. Данные литературы свидетельствуют об их участии в пролиферативной и цитотоксической активности лимфоцитов (ИЛ-12, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), стимуляции продукции других цитокинов (ФНО- $\alpha$ ), участии в миграции клеток к очагу повреждения (ИЛ-8), противовоспалительном действии (ИЛ-10) и других функциях. Анализ результатов исследования концентрации цитокинов в супернатантах 3-х дневной культуры клеток крови после совместной инкубации с ликвором выявил значительный разброс показателей, при этом иногда эффект не был обнаружен. В некоторых случаях уровень цитокинов в контрольных образцах (кровь + физиологический раствор) был крайне низким, либо не определялся вовсе, что затруднило подсчет индекса иммуномодуляции.

Исследованные образцы ликвора оказывали разнонаправленное действие на синтез клетками крови таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  ИЛ-1 $\beta$ . У 4-х из 8 обследованных пациентов совместная инкубация их образцов крови с ликвором и ФГА приводила к изменению контрольных показателей ИЛ-12, как в сторону увеличения, так и снижения концентрации. Индексы иммуномодуляции колебались в пределах от 0,44 до 1,55. Концентрация ФНО- $\alpha$  практически не определялась в большинстве исследованных клеточных культур, за исключением одного больного, ликвор, которого в остром периоде стимулировал синтез ФНО- $\alpha$  (индекс иммуномодуляции 1,78), а в стадии реконвалесценции ингибировал (индекс иммуномодуляции 0,48). У большинства обследованных больных обнаружено воздействие ликвора на синтез клетками крови ИЛ-1 $\beta$ , концентрация которого в надосадках клеточных культур достигала в отдельных случаях 436,6 пкг/мл. Расчет индексов иммуномодуляции выявил как стимулирующий, так и иммуносупрессорный эффект (индексы иммуномодуляции колебались в диапазоне от 0,21 до 36,3).

При исследовании ИЛ-6, установлено, что у большинства обследованных больных ликвор, полученный в остром периоде БГМ, вызывал увеличение его образования клетками крови как в спонтанном варианте теста (индексы иммуномодуляции в пределах от 1,1 до 25,43), так и в стимулированном (индексы иммуномодуляции в пределах от 1,1 до 13,9). Ликвор, полученный в стадию реконвалесценции, у части больных увеличивал выработку ИЛ-6 по сравнению с контрольными пробами, у остальных ингибировал, как в спонтанном, так и стимулированном ФГА варианте теста. Индексы иммуномодуляции колеба-

лись в пределах от 0,11 (выраженная супрессия) до 2,61 (умеренная стимуляция).

Незначительный эффект ликвора выявлен в отношении секреции клетками крови ИЛ-8. Индексы иммуномодуляции при инкубации крови с «острым» ликвором колебались в пределах от 0,68 до 1,32 в спонтанном варианте теста и в пределах от 0,7 до 3,0 — в стимулированном. При исследовании иммуномодулирующего действия «реконвалесцентного» ликвора индексы иммуномодуляции колебались в пределах от 0,46 до 1,64 в спонтанном варианте теста и в пределах от 0,52 до 2,5 — при ФГА-стимулированном. При исследовании концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в большинстве контрольных образцов ИЛ-10 в надосадках 3-х дневных культур крови не определялся, что не позволило рассчитать индексы иммуномодуляции и выявить направленность действия компонентов ликвора. Однако и в спонтанном, и в стимулированном варианте эксперимента в надосадках 3-х-дневных культур крови, инкубированной совместно с ликвором, у части больных обнаружено наличие ИЛ-10 в концентрации от 0,14 пкг/мл до 49,6 пкг/мл. Эти наблюдения свидетельствовали о возможном участии ликвора в стимуляции секреции ИЛ-10 клетками крови.

Обобщая данные влияния ликвора на синтез цитокинов клетками крови, можно заключить, что исследованные образцы максимально стимулировали выработку клетками крови провоспалительного цитокина ИЛ-6, что, вероятно, связано с широким спектром его функциональных свойств. ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, оказывающим влияние не только на клетки иммунной системы, но и на другие органы и ткани, в частности на синтез белков острой фазы клетками печени. В то же время в использованных условиях эксперимента не установлено однозначного воздействия ликвора на синтез ИЛ-12, ФНО-альфа, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10. Возможно, их синтез и секреция при воздействии ликвора происходит в более ранние сроки и на 3 день инкубации уже не улавливается. Не исключено также, что использованные в эксперименте клетки крови, полученные в стадии реконвалесценции, уже не реагируют на стимуляцию выработки исследованной группы цитокинов.

## Заключение

Таким образом, результаты экспериментального исследования иммуномодулирующих свойств ликвора *in vitro* свидетельствуют об участии компонентов ликвора в регуляции активности иммунокомпетентных клеток крови, влиянии на их пролиферативную активность и синтез иммунорегуляторных цитокинов. Выявлен разнонаправленный эффект, который может быть направлен как на стимуляцию, так и на супрессию их функциональной активности. Установленные ассоциации иммуномодулирующих свойств высокомолекулярных и низкомолекулярных компонентов ликвора с характером течения БГМ позво-

ляют сделать вывод о его значимой роли в определении тяжести течения заболевания и его исхода. Представляется перспективным дальнейшее экспериментальное изучение влияния компонентов ликвора на синтез цитокинов клетками крови для уточнения молекулярных механизмов пато- и саногенеза нейроинфекционных заболеваний, установления роли компонентов ликвора в формировании интратекальных и системных иммунных реакций при бактериальных гнойных менингитах у детей.

## Литература/References:

- Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. Журнал Педиатр. 2011, 3(3):21–32. [Skrichenko N.V., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F. Cerebrospinal fluid and its clinical significance in infectious diseases of the nervous system. *Zhurnal Peditr.* 2011, 3(3):21–32. (In Russ)]
- Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А. Иммунные факторы в цереброспинальной жидкости при бактериальных, грибковых или паразитарных нейроинфекциях. Клиническая лабораторная диагностика. 2012, 11: 43–47. [Zheleznikova G.F., Skrichenko N.V., Alekseeva L.A. Immune factors in cerebrospinal fluid in bacterial, fungal or parasitic neuroinfections. *Klinicheskaja Laboratornaja Diagnostika.* 2012, 11: 43–47. (In Russ)]
- Zajkowska J., Grygorczuk S., Pryszmont J. Concentration of interleukin 6 and 10 in tick-borne and purulent encephalomyelitis. *Pol. Merk. Lekarski.* 2006; 21(121):29–34.
- Фомин В.В., Сабитов А.У., Хаманова Ю.Б. Состояние цитокиновой системы при нейроинфекциях у детей. Инфекционные болезни. 2010; 8(2):342. [Fomin V.V., Sabitov A.U., Khamanova U.B. State of cytokine systems at neuroinfections in children. *Infekcionnye Bolezni=Infectious Diseases.* 2010; 8(2):342. (In Russ).]
- Малашхия Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малахия Н.Ю. Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция). Аллергология и иммунология. 2015, 16(1): 19–24. [Malashhija Ju.A., Sepiashvili R.I., Nadareishvili Z.G., Malashhija N.Ju. The problems of neurological and immunological memory and the prospects for rehabilitation (foundations and concept). *Allergologija i Immunologija.* 2015, 16(1): 19–24. (In Russ)]
- Корнева Е.А., Перекрест С.В. Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии. Медицинский академический журнал. 2013, 13(3): 7–17. [Korneva E.A., Perekrst S.V. Interaction of the nervous and immune systems in norm and pathology. *Medicinskij Akademicheskij Zhurnal.* 2013, 13(3): 7–17. (In Russ)]
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины: монография. СПб.: Фолиант, 2008: 552. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb.: Foliant, 2008: 552. (In Russ)]
- Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia.* 2010. 58(3): 253–63.
- Engelhardt B., Vajkoczy P., Weller R.O. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017. 18(2): 123–131.
- Lotti T., D'Erme A.M., Hercogova J. The role of neuropeptides in the control of regional immunity. *Clin Dermatol.* 2014. 32(5): 633–45.
- Молочный В.П., Е.С. Новик, Г.Г. Обухова. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами. Детские инфекции. 2007; 2:10–12. [Molochny V.P., E.S. Novik, G.G. Obukhov. Cytokine status of cerebrospinal fluid in children with meningococcal and enterovirus meningitis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2007; 2:10–12. (In Russ)]
- Сорокина М.Н. Диагностика неврологических осложнений и неотложная терапия бактериальных нейроинфекций у детей: Автореф. дис. ... дмн. СПб., 1992: 48. [Sorokina M.N. *Diagnosis of neurological complications and emergency therapy of bacterial neuroinfections in children: Abstract of MD Thesis (Medicine).* SPb., 1992: 48. (In Russ)]
- Сорокина М.Н., Алексеева Л.А., Аксенов О.А., Железникова Г.Ф. Молекулярные механизмы терапевтического действия ликворотрансфузии при экспериментальном пневмококковом менингоэнцефалите: Сборник научных работ, ч.1 «Бактериально-вирусные инфекции (патоморфология, патогенез, клиника, лечение)». Саратовский медицинский институт, 1993: 81–84. [Sorokina M.N., Alekseeva L.A., Aksenov O.A., Zheleznikova G.F. *Molecular mechanisms of the therapeutic action of liquorotransfusion in experimental pneumococcal meningoencephalitis.* P.1 «Bacterial viral infections (pathomorphology, pathogenesis, clinic, treatment)». Saratov Medical Institute. 1993: 81–84. (In Russ)]

## Информация о соавторах:

**Скрипченко Наталья Викторовна**, д.м.н. профессор, заместитель директора по научной работе,

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России; +7 (812) 234-10-38; snv@niidi.ru

**Natalia V. Skrichenko**, MD, professor, deputy director for scientific work, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7 (812) 234-10-38; snv@niidi.ru

**Железникова Г.Ф.**, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики,

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, +7(812) 234-90-06, zheleznikova.galina@gmail.com

**G. Zheleznikova**, MD, Senior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostic, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7(812) 234-90-06, zheleznikova.galina@gmail.com

**Монахова Н.Е.**, научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики,

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, +7(812) 234-90-06, immidi@yandex.ru

**N. Monakhova**, Researcher of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7(812) 234-90-06, immidi@yandex.ru

**Жирков А.А.**, младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики,

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, +7(812) 234-90-06, ant-zhirkov@yandex.ru

**A. Zhirkov**, Junior Researcher of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7(812) 234-90-06, ant-zhirkov@yandex.ru

**Бессонова Т.В.**, научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики,

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, +7(812) 234-34-18, bioxiimiya@mail.ru

**T. Bessonova**, Researcher of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7(812) 234-34-18, bioxiimiya@mail.ru