

Иммунопатогенез нейровоспаления – современная концепция (обзор литературы)

Г.С. Карпович^{1,2}, С.С. Андреев¹, И.В. Куимова¹, О.О. Обухова³, Т.И. Рябиченко³, В.Ф. Залялов²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3», Новосибирск, Россия

³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Нейровоспаление – состояние, характеризующееся широким спектром различий как в отношении клеточных элементов, участвующих в инициации этого процесса (микроглия, астроциты), так и в отношении его патогенеза в целом. Отсутствие единого мнения по вопросу патогенетических моделей нейровоспаления лишь подчеркивает недостаточную изученность данного патологического феномена. В настоящем обзоре рассматриваются особенности нейровоспаления как явления на примере модели инфекционных заболеваний центральной нервной системы, таких как менингиты. Несмотря на особенности собственно нейровоспаления, в его эффекторные механизмы вовлечены те же цитокины, что и при «классическом» варианте воспаления (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IFN- γ и др.). Это позволяет рассматривать данные молекулы как потенциальные мишени воздействия, позволяющие предотвращать как развитие острого воспаления, так и хронического процесса, связанного с долгосрочными неврологическими и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: нейровоспаление, воспаление, инфекционные болезни, педиатрия, нейроинфекции, неврология, менингит.

Образец цитирования: Карпович Г.С., Андреев С.С., Куимова И.В., Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Залялов В.Ф. Иммунопатогенез нейровоспаления – современная концепция (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):157-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-157-169

Immunopathogenesis of neuroinflammation – a modern concept (literature review)

G.S. Karpovich^{1,2}, S.S. Andreev¹, I.V. Kuimova¹, O.O. Obukhova³, T.I. Ryabichenko³, V.F. Zalyalov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia

³Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Neuroinflammation is a condition characterized by a wide range of differences both in the cellular elements involved in this process (microglia, astrocytes) and in its pathogenesis as a whole. The lack of consensus on the pathogenetic models of neuroinflammation only highlights the insufficient study of this pathological phenomenon. This review examines the characteristics of neuroinflammation as a phenomenon using infectious diseases of the central nervous system, such as menin-

Поступила в редакцию 01.10.2025
Прошла рецензирование 10.12.2025
Принята к публикации 02.02.2026

Автор, ответственный за переписку
Карпович Глеб Сергеевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Received 01.10.2025
Revised 10.12.2025
Accepted 02.02.2026

Corresponding author
Gleb S. Karpovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

gitis. Despite the specific peculiarities of neuroinflammation itself, its effector mechanisms involve the same cytokines as those found in “classical” inflammation (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IFN- γ , etc.). This allows these molecules to be considered as potential targets, enabling the prevention of both acute inflammation and chronic processes associated with long-term neurological and cognitive impairment.

Keywords: neuroinflammation, inflammation, infectious diseases, pediatrics, neuroinfections, neurology, meningitis.

Citation example: Karpovich G.S., Andreev S.S., Kuimova I.V., Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Zalyalov V.F. Immunopathogenesis of neuroinflammation – a modern concept (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):157-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-157-169

ВВЕДЕНИЕ

Нейровоспаление на современном этапе является одним из наиболее интересных и неоднозначных вопросов, связанных с инфекционными и неинфекционными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС). Изучение данного процесса требует применения междисциплинарного подхода, в рамках которого аккумулируются знания нескольких наук, таких как нейробиология, иммунология, молекулярная биология и клиническая медицина. В рамках медицинской практики концепция нейровоспаления охватывает широкий спектр заболеваний, в основе которых лежит данный патогенетический механизм. Следует отметить тот факт, что многие из этих патологий до недавнего времени нередко считали «чисто неврологическими». Среди таких заболеваний, помимо инфекций ЦНС, в частности бактериальных и вирусных менингитов, энцефалитов и постинфекционных когнитивных нарушений [1], также выделяют и группу нейродегенеративных болезней (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС) [2]), ряд острых нарушений, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, а также некоторые психиатрические расстройства – депрессия, шизофрения и биполярное расстройство [3]. С ростом распространенности перечисленных выше заболеваний, в том числе и встречаемости различных инфекционных агентов среди детского населения, увеличивается и социальная значимость, а именно бремя последствий перенесенных заболеваний ЦНС, сопровождающихся воспалением – в частности, последствий постинфекционных осложнений (например, после COVID-19 и энтеровирусных менингитов), которые также могут быть связаны с персистирующим нейровоспалением и когнитивными нарушениями [4].

INTRODUCTION

Neuroinflammation is currently one of the most interesting and controversial issues related to infectious and non-infectious diseases of the central nervous system (CNS). Studying this process requires an interdisciplinary approach, integrating knowledge from several disciplines, including neurobiology, immunology, molecular biology, and clinical medicine. In medical practice, the concept of neuroinflammation encompasses a wide range of diseases based on this pathogenesis. It is noteworthy that, until recently, many of these pathologies were often considered purely neurological. Among such diseases, in addition to CNS infections, in particular bacterial and viral meningitis, encephalitis and post-infectious cognitive impairment [1], there are also a group of neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [2]), a number of acute disorders such as stroke, traumatic brain injury, as well as some psychiatric disorders – depression, schizophrenia and bipolar disorder [3]. With the increasing prevalence of the above-mentioned diseases, including the incidence of various infectious agents among the pediatric population, the social significance also increases, namely the burden of the consequences of inflammation-associated CNS diseases, in particular, the consequences of post-infectious complications (for example, after COVID-19 and enteroviral meningitis), which may also be associated with persistent neuroinflammation and cognitive impairment [4].

FEATURES OF THE NEUROINFLAMMATION MECHANISMS

Despite the high potential significance of neuroinflammation in the pathogenesis of infectious and non-infectious diseases of the CNS, many aspects of this topic remain insufficiently studied. The CNS isolation, particularly the brain, as well as the complexity of regulation and the specificity of anatomical

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Несмотря на высокую потенциальную значимость процессов нейровоспаления в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний ЦНС, многие вопросы этой темы изучены недостаточно. Изолированность ЦНС, особенно головного мозга, а также сложность регуляции и специфичность анатомических структур, реализуемая как онтогенетически, так и в рамках рутинного функционирования головного мозга, обуславливает значимые различия, выявляемые при сравнении нейровоспаления и «классического» воспаления, протекающего в тканях. Такие различия касаются как дифференцированного клеточного состава, так и специфичных цитокиновых реакций. Кроме того, характерной только для нейровоспаления особенностью является наличие индуцирующих воспаление патогенетических механизмов, таких как инфекционный агент, аутоиммунный процесс и пр. Указанные факты легли в основу настоящего обзора, который посвящен вопросам патогенеза и механизмов нейровоспаления, а также возможных мишеней терапевтического воздействия.

Прежде чем рассматривать нейровоспаление как специфический процесс поражения ЦНС, следует остановиться на механизме и особенностях этого процесса и его отличиях от «классического» тканевого воспаления. В целом воспаление определяется как комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, направленная на уничтожение агента, вызвавшего это повреждение, и на восстановление поврежденной ткани. Основную роль в реализации механизмов воспаления играют клетки врожденного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки) и медиаторы воспаления (цитокины, хемокины, простагландины, компоненты комплемента), которые запускают и поддерживают воспалительный процесс, индуцируя адаптивные механизмы иммунитета [5]. Реализация механизмов адаптивного иммунитета базируется на специфическом селективном взаимодействии, в основе которого лежит презентация антигена, являющаяся скорее точечным высокоэффективным способом элиминации возбудителя, нежели процессом, базирующимся на механизмах воспаления. В свою очередь, закономерно, что нейровоспаление – это комплекс иммунных и клеточных реакций в ЦНС, возникающих в ответ на инфекцию, травму, ишемию, нейродегенерацию или аутоиммунные реакции.

structures, realizing both ontogenetically and as part of the brain's regular functioning, determines the significant differences revealed when comparing neuroinflammation with “classical” inflammation in tissues. These differences concern both the differentiated cellular composition and specific cytokine responses. Furthermore, a specific feature of neuroinflammation is the presence of inflammation-inducing pathogenetic mechanisms, such as infectious agents, autoimmune processes, and others. These facts form the basis of our review, which focuses on the pathogenesis and mechanisms of neuroinflammation, as well as potential therapeutic targets.

Before considering neuroinflammation as a specific process of CNS damage, it is necessary to dwell on the mechanism and characteristics of this process and its differences from “classical” inflammation in tissue. In general, inflammation is defined as a comprehensive local vascular-mesenchymal response to tissue damage, aimed at destroying the causative agent and at repairing the tissue damaged. The main role in the operation of inflammatory mechanisms is played by innate immune cells (macrophages, neutrophils, and mast cells) and inflammatory mediators (cytokines, chemokines, prostaglandins, complement components), which initiate and maintain the inflammatory process, inducing adaptive mechanisms of immunity [5]. The operation of adaptive immunity mechanisms is based on a specific selective interaction, caused by antigen presentation, which is more of a targeted, highly effective way of eliminating the pathogen than an inflammation-induced process. In turn, it is natural that neuroinflammation is a set of immune and cellular reactions in the CNS in response to infection, injury, ischemia, neurodegeneration, or autoimmune reactions.

Neuroinflammation has several key characteristics. Unlike “classical” inflammation, glial cells (microglia, astrocytes, and oligodendrocytes), but not neutrophils and macrophages, play a leading role in this process beyond the blood-brain barrier (BBB). The specific cell subset profile, as well as the isolation of the pathological process, determine specific characteristics. In particular, the inflammatory response is limited by the BBB, which prevents the migration of immune cells. In other words, the inflammatory cascade within the BBB is realized via primarily by local cell subsets rather than migrating cellular elements. In general, a number of certain analogies can be traced within the inflammatory cascade, primarily associated with the cytokines involved in inflammatory reactions, in particular IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, etc. However, it should be emphasized that even in insignificant concentrations, these inflam-

Нейровоспаление имеет ряд ключевых особенностей. В отличие от «классического» воспаления, ключевую роль в реализации данного процесса за пределами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) играют глиальные клетки (микроглия, астроциты и олигодендроциты), а не нейтрофилы и макрофаги. Специфический набор клеточных элементов, а также изолированность патологического процесса обуславливают резидентные особенности, в частности, то, что воспалительная реакция ограничена ГЭБ, который препятствует миграции иммунных клеток, т.е. воспалительный каскад в пределах ГЭБ реализуется преимущественно за счет местных клеточных популяций, а не мигрирующих клеточных элементов. В целом в рамках воспалительного каскада прослеживается ряд определенных аналогий, главным образом базирующихся на цитокинах, принимающих участие в воспалительных реакциях, в частности IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1 и др. Однако следует сделать акцент на том, что указанные воспалительные медиаторы даже в незначительных концентрациях могут оказывать самостоятельное повреждающее действие на нейроны. Учитывая высокую дифференциацию нервной ткани, ее высокую чувствительность к оксидативному стрессу, процесс воспаления в ЦНС может носить крайне деструктивный характер, обусловленный не столько первичным прямым действием повреждающего агента, сколько реакциями ответа на повреждение, в частности реакциями нейровоспаления. Таким образом, нейровоспаление можно рассматривать с нескольких точек зрения: 1) как защитный механизм (элиминация патогенов, репарация тканей); 2) как патологический процесс – нарушение регуляции и степени выраженности нейровоспаления в остром периоде и, следовательно, поражение тканей ЦНС вследствие гиперэкспрессии медиаторов воспаления; 3) как фактор, запускающий механизмы нейродегенерации (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), следствием которых являются демиелинизация (рассеянный склероз (РС), лейкоэнцефалопатии), когнитивные и психиатрические расстройства (депрессия, шизофрения) [6–8].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Нельзя не сказать о сложностях изучения нейровоспаления. Нейронауки в целом на сегодняшний момент являются общемировым трендом, однако как сложность организации структуры ЦНС в целом, так и отдельно взятых составля-

ющих медиаторов могут независимо повреждать нейроны. Given the high differentiation of nervous tissue and its high sensitivity to oxidative stress, the inflammatory process in the CNS can be extremely destructive, caused not so much by the primary direct action of the causative agent, as by the response to injury, in particular, neuroinflammation reactions. Thus, neuroinflammation can be considered from several points of view: (1) as a protective mechanism (pathogen elimination, tissue reparation); (2) as a pathological process – disturbance of regulation and severity of neuroinflammation in the acute phase and, consequently, damage to CNS tissues due to hyperexpression of inflammatory mediators; (3) as a factor triggering the mechanisms of neurodegeneration (Alzheimer's disease, Parkinson's disease), leading to demyelination (multiple sclerosis (MS), leukoencephalopathies), cognitive and psychiatric disorders (depression, schizophrenia) [6–8].

PATHOGENETIC MODELS OF NEUROINFLAMMATION

The complexities of studying neuroinflammation cannot be overlooked. Neuroscience is currently a global trend, but the complexity of both the structure of the CNS as a whole and its individual components significantly limits the ability to obtain objective knowledge, not to mention its practical application. Within medical science, the study of CNS damage, primarily urgent and disabling conditions, was undoubtedly based on the search for ways to influence the pathogenic process. However, the lack of a comprehensive approach to studying this topic has led to the emergence of numerous pathogenetic models for the development of various infectious and non-infectious CNS lesions, of which five are the most substantiated and significant. According to the infectious-immune model, viruses and bacteria activate microglia and astrocytes, followed by cytokine activation and the development of neuroinflammation (e.g., HIV-associated dementia, post-herpetic encephalitis). The autoimmune model is based on data on MS and autoimmune encephalitis: according to this model, there is a deterioration in the tolerance of immune cells to myelin proteins, leading to autoaggression and demyelination. According to the neurodegenerative model, microglia is activated by β -amyloid (in Alzheimer's disease), with the subsequent development of chronic inflammation, and in Parkinson's disease – by α -synuclein [6, 9]. According to the neurovascular model (stroke), non-penetrating and penetrating injuries lead to BBB disruption and subsequent infiltration of immune cells (microglia and astrocytes) [8]. A separate dual-hit

щих ее единиц существенно ограничивает возможность получения объективных знаний, не говоря уже об их прикладном аспекте. В рамках медицинской науки изучение поражения ЦНС как в основном ургентных и инвалидизирующих состояний, безусловно, базировалось на поиске способов воздействия на патогенетический процесс. Однако отсутствие комплексного подхода в изучении данной темы привело к появлению множества патогенетических моделей развития различных инфекционных и неинфекционных поражений ЦНС, среди которых выделяют пять наиболее обоснованных и значимых. Согласно инфекционно-иммунной модели, вирусы и бактерии активируют микроглию и астроциты с последующей активацией цитокинов и развитием нейровоспаления (например, ВИЧ-ассоциированная деменция, постгерпетические энцефалиты). Аутоиммунная модель основана на данных по РС и аутоиммунным энцефалитам: согласно этой модели, происходит нарушение толерантности иммунных клеток к белкам – миелинам, приводящее к аутоагрессии и демиелинизации. Согласно нейродегенеративной модели, активация микроглии происходит посредством β -амилоида (при болезни Альцгеймера), с дальнейшим развитием хронического воспаления, а при болезни Паркинсона – посредством α -синуклеина [6, 9]. Согласно нейрососудистой модели (инсульт), непроникающие и проникающие травмы приводят к нарушению ГЭБ и последующей инфильтрации иммунных клеток (микроглии и астроцитов) [8]. Отдельно выделяется гипотеза «двух ударов» (предложена С.Н. Hawkes et al., 2007), которая чаще рассматривается в контексте нейродегенеративных заболеваний (преимущественно в этиопатогенезе болезни Паркинсона). Согласно этой гипотезе, начальные стадии заболевания могут инициироваться инфекцией (например, через обонятельную луковицу и блуждающий нерв, вследствие гематогенной или лимфогенной диссеминации) – первый «удар», а вторым «ударом» является нарушение элиминации патологических агрегатов α -синуклеина, усиливающее нейродегенерацию [10]. При дальнейшем изучении биохимических механизмов в рамках данной гипотезы выяснилось, что первый «удар» связан с локальным воспалением, опосредованным простагландином E_2 (PGE_2) и вызванным различными патологическими состояниями (инфекциями, травмой, нейродегенерацией), а второй «удар» – с выделением внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) поврежденными клетками, который

hypothesis, proposed by Hawkes et al., 2007, is often considered in the context of neurodegenerative diseases (primarily in the etiopathogenesis of Parkinson's disease). According to this hypothesis, the initial stages of a disease can be initiated by infection (for example, through the olfactory bulb and vagus nerve, due to hematogenous or lymphogenous dissemination) – the first hit, and the second hit is deterioration in the elimination of pathological aggregates of α -synuclein, which enhances neurodegeneration [10]. Further study of the biochemical mechanisms within this hypothesis revealed that the first hit is associated with local prostaglandin E_2 (PGE_2)-mediated inflammation caused by various pathological conditions (infections, trauma, neurodegeneration), and the second hit is associated with the release of extracellular adenosine triphosphate (ATP) by damaged cells, which enhances the inflammatory response due to the P_2 -receptor activation and hyperproduction PGE_2 hyperproduction. This events forms a cycle that increases neuroinflammation [11]. By now, it has become clear that all of the above-mentioned pathogenetic models of various infectious and non-infectious CNS lesions have a single pathogenetic mechanism – neuroinflammation. The specific features of this mechanism in each individual case determine significant differences in the course and prognosis of disease.

NEUROINFLAMMATION IN INFECTIOUS DISEASES

To better understand the processes involved, we believe, it makes sense to examine neuroinflammation using the example of benign infectious CNS lesions, one of which is viral meningitis. The development of neuroinflammation in other infectious and non-infectious pathologies modifies this process, leading to different types of clinical course and potential consequences for these entities. It should also be noted that infectious meningitis initiates immune responses in the CNS that can vary in duration, including after an exacerbation, leading potentially to long-term neurological and cognitive complications. In infectious meningitis, neuroinflammation develops according to the following pattern: activation of resident immune cells (microglia and astrocytes) occurs, so microglia acts as primary phagocytes and respond the first to damage. In case of infectious damage to the dura mater, microglial cells become activated and transit from the M_0 (resting) phase to the M_1 (pro-inflammatory) or M_2 (neuroprotective/reparative) phases, caused by release of pro-inflammatory cytokines ($IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$) and reactive oxygen/nitrogen species [12]. Astro-

усиливает воспалительный ответ за счет активации P2-рецепторов и гиперпродукцией PGE₂. Это формирует цикл, усиливающий нейровоспаление [11]. К настоящему времени становится очевидным, что все указанные выше патогенетические модели развития различных инфекционных и неинфекционных поражений ЦНС имеют единый патогенетический механизм – нейровоспаление. Особенности указанного механизма в каждом конкретном случае определяют значимые различия в течении и прогнозе заболевания.

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Для лучшего понимания происходящих процессов нейровоспаление, с нашей точки зрения, рационально рассматривать на примере доброкачественных инфекционных поражений ЦНС, одним из которых является вирусный менингит. Развитие нейровоспаления при других инфекционных и неинфекционных патологиях изменяет указанный процесс, приводя к различным вариантам клинического течения и потенциальных последствий указанных нозологий. Также следует отметить, что инфекционные менингиты инициируют иммунные реакции в ЦНС, которые могут отличаться длительностью, в том числе и после обострения, потенциально приводя к долгосрочным неврологическим и когнитивным осложнениям. При инфекционных менингитах нейровоспаление развивается по следующей схеме. Происходит активация резидентных иммунных клеток (микроглии и астроцитов) (в данном случае микроглия выполняет функцию фагоцитов первого порядка и первой реагирует на повреждение). При инфекционном поражении твердой мозговой оболочки клетки микроглии активируются и переходят из фазы M0 (покой) в фазы M1 (провоспалительная) или M2 (нейропротективная/репаративная), и высвобождаются провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IL-6) и активные формы кислорода/азота [12]. Астроциты, в свою очередь, подвергаются реактивному астроглиозу, что также приводит к продукции цитокинов, хемокинов и изменению проницаемости ГЭБ. В дальнейшем это позволяет проникать периферическим иммунным клеткам через гематоэнцефалический барьер (Т-лимфоцитам, моноцитам, нейтрофилам), что лишь усиливает нейровоспаление. Нейтрофилы являются наиболее ранними из периферических клеток, быстро выводятся из кровотока при активации эндотелия и градиентах CXCL-хемокинов, а дальнейшее высвобождение

cytes, in turn, undergo reactive astrogliosis, which also leads to cytokine and chemokine production and changes in BBB permeability. Further, this allows peripheral immune cells (T-lymphocytes, monocytes, neutrophils) to penetrate the BBB, which only increases neuroinflammation. Neutrophils are the earliest of the peripheral cells, and are rapidly removed from the blood circulation by endothelial activation and CXCL chemokine gradients, while the subsequent release of proteases/metalloproteinases and proinflammatory mediators leads to increased tissue edema and microvascular dysfunction [13]. In turn, recruited during acute injury blood monocytes actively penetrate the CNS via the endothelial pathway and through brain-border niches (a significant axis being CCR2+ monocytes), influencing the production of TNF, IL-1 β , ROS/NO and proteases, enhancing barrier dysfunction, and recruiting other immune cells in the acute phase. In the reparation phase, their role is reduced to phagocytosis of detritus, tissue remodeling, and maintenance of angiogenesis/remyelination processes [14].

Among T cell subsets, CD4+ cells, using the Th1/Th17-like effector response mechanism (IFN- γ , IL-17, etc.), maintain inflammatory activation of microglia/astrocytes, enhance the recruitment of myeloid cells, and tissue damage. CD8+ cells may be responsible for direct cytotoxicity and maintenance of chronic inflammation (most often in demyelinating diseases), while Treg are often considered as an anti-inflammatory/pro-reparative component, a decrease in its function or disbalance in the effector cell/Treg system toward the former is associated with the chronification of inflammation [15]. Changes in BBB permeability are observed in both bacterial and viral meningitis, although in bacterial meningitis it usually causes more severe sequelae [12, 16]. Both bacterial and viral meningitis are associated with increased levels of IL-6, TNF- α , MCP-1, and IFN- γ in the cerebrospinal fluid (CSF). In viral (serous) meningitis, cytokine levels increase less intensely but can persist longer, potentially leading to the development of chronic neuroinflammation. Ultimately, microglial hyperactivation leads to indirect synaptic pruning and neuronal apoptosis. This pathway is largely associated with cognitive decline after meningitis [12, 16–19].

Despite significant differences, the presence of a common link between neuroinflammation and “classical” inflammation – cytokine responses – is clear. The same cytokines are involved in both infection-induced neuroinflammation and “classical” inflammation, which essentially allows them to be considered potential targets for further pathogenetic ther-

ние протеаз / металлопротеиназ и провоспалительных медиаторов приводит к усилению отека ткани и микрососудистой дисфункции [13]. В свою очередь, рекрутируемые при острых повреждениях моноциты крови активно проникают в ЦНС по эндотелиальному пути и через пограничные ниши (значимая ось – CCR2+ моноциты), в острой фазе оказывая влияние на продукцию TNF, IL-1 β , ROS/NO, протеаз, усиление дисфункции барьеров, рекрутирование других иммунных клеток. В фазе репарации их роль сводится к фагоцитозу детрита, ремоделированию ткани и поддержке процессов ангиогенеза/ремиелинизации [14].

Среди популяций Т-клеток CD4+, используя механизм Th1/Th17-подобного эффекторного ответа (IFN- γ , IL-17 и др.), поддерживают воспалительную активацию микроглии / астроцитов, усиливают рекрутирование миелоидных клеток и повреждение ткани. CD8+ могут быть ответственны за прямую цитотоксичность и поддержание хронического воспаления (чаще всего – при демиелинизирующих заболеваниях), а Treg часто рассматриваются как противовоспалительный/прорепаративный компонент, снижение функции которого или изменение баланса в системе эффекторные клетки/Treg в сторону первых связывают с хронизацией воспаления [15]. Изменение проницаемости ГЭБ наблюдается как при бактериальном, так и при вирусном менингите, хотя в случаях бактериальных менингитов оно обычно вызывает более тяжелые последствия [12, 16]. Как бактериальный, так и вирусный менингит связан с повышением уровней IL-6, TNF- α , MCP-1 и IFN- γ в ликворе. При вирусном (серозном) менингите уровень цитокинов повышается менее интенсивно, но может сохраняться дольше, вследствие чего возможно развитие хронического нейровоспаления. В конечном счете гиперактивация микроглии приводит к опосредованному сокращению синапсов и апоптозу нейронов. Этот путь в большей степени связан с ухудшением когнитивных функций после перенесенного менингита [12, 16–19].

Несмотря на значимые отличия, очевидно наличие единого связующего звена между нейровоспалением и «классическим» воспалением – цитокиновых реакций. Как при инфекционно-обусловленном нейровоспалении, так и при «классическом» воспалении играют роль одни и те же цитокины, что, по сути, позволяет рассматривать их как потенциальные мишени для дальнейшей патогенетической терапии вышеуказанных состояний. Среди ключевых цитокинов

апы of these conditions. Among the pivotal cytokines, several molecules deserve special attention.

Interleukin-6 (IL-6) is a multifunctional cytokine of the acute phase and a key mediator between innate and adaptive immunity. IL-6, whose level rapidly increases in the CSF in bacterial and viral meningitis, provides hyperproduction of acute-phase proteins in the liver and is involved in Th17 cell differentiation, which enhances the recruitment of neutrophils to the CNS [20]. In serous (in particular, enteroviral) meningitis, IL-6 levels in the CSF are often moderately elevated and correlate with the severity of headache and meningeal syndrome, but not always – with the severity of outcome [21].

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is one of the main proinflammatory cytokines that triggers the inflammatory cascade. In meningitis, it activates endothelial cells, increases the expression of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1), which facilitates the migration of neutrophils into the CNS [22], and increases BBB permeability, which can lead to cerebral edema and increased intracranial pressure. In high concentrations, it can induce apoptosis of neurons and oligodendrocytes. In bacterial meningitis, the level of TNF- α in the CSF significantly correlates with severity of the course and an unfavorable prognosis [23]. In serous virus-induced inflammation, TNF- α is moderately elevated, but is still associated with fever and meningeal symptoms. It should also be noted that the study of the cytokine profile in aseptic lesions of the dura mater (aseptic meningitis) also demonstrated an increase in the concentration of these cytokines, which confirms the generality of the pathogenetic mechanisms of neuroinflammation [24].

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a chemokine responsible for migration monocytes, macrophages, and T-cells to sites of inflammation. In meningitis (especially in viral serous), it plays a leading role in recruiting monocytes to the CNS. Elevated levels of MCP-1 in the CSF are observed in enteroviral and herpetic meningitis; their concentration correlates with lymphocytic pleocytosis [25]. MCP-1 causes a chronic or lingering course of serous meningitis, promoting the persistence of inflammatory infiltrates in the pia mater. Recently, the role of this cytokine in various inflammation-induced pathologies has been increased. Data on its significant contribution to the immune response differentiation, in particular, type I and II hypersensitivity reactions, began to appear [26, 27]. A significant role of MCP-1 in the development of a number of conditions associated with systemic inflammation, especially in pediatric practice, has also been reported [28].

можно выделить ряд молекул, заслуживающих особого внимания.

Интерлейкин-6 (IL-6) – мультифункциональный цитокин острой фазы, ключевой медиатор между врожденным и адаптивным иммунитетом. IL-6, уровень которого быстро повышается в спинномозговой жидкости (СМЖ) при бактериальных и вирусных менингитах, стимулирует продукцию белков острой фазы в печени, участвует в дифференцировке Th17-клеток, что усиливает рекрутирование нейтрофилов в ЦНС [20]. При серозных (в частности, энтеровирусных) менингитах уровень IL-6 в СМЖ часто умеренно повышен и коррелирует с выраженностью головной боли и менингеального синдрома, но не всегда – с тяжестью исхода [21].

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) – один из главных провоспалительных цитокинов, запускающий каскад воспаления. При менингитах активирует эндотелиальные клетки, повышает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), что облегчает миграцию нейтрофилов в ЦНС [22], повышает проницаемость ГЭБ, что может привести к формированию отека мозга и повышению внутричерепного давления. В высоких концентрациях может индуцировать апоптоз нейронов и олигодендроцитов. При бактериальных менингитах уровень TNF- α в СМЖ значительно коррелирует с тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом [23]. При серозном воспалении, индуцированном вирусными агентами, TNF- α повышен умеренно, но все же ассоциирован с лихорадкой и менингеальными симптомами. Следует также отметить, что изучение цитокинового профиля при асептическом поражении твердой мозговой оболочки (асептический менингит) также продемонстрировало увеличение концентрации указанных цитокинов, что подтверждает общность патогенетических механизмов нейровоспаления [24].

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) – хемокин, ответственный за привлечение моноцитов, макрофагов и Т-клеток в очаг воспаления. При менингитах играет ведущую роль в рекрутировании моноцитов в ЦНС, особенно при вирусных серозных менингитах. Повышенные уровни MCP-1 в СМЖ наблюдаются при энтеровирусном и герпетическом менингите; их концентрация коррелирует с лимфоцитарным плеоцитозом [25]. MCP-1 обуславливает хроническое или затяжное течение серозных менингитов, способствуя персистенции воспалительных инфильтратов в мягких мозговых оболочках. В последнее время возрастает роль ука-

Interferon- γ (IFN- γ) is a key cytokine of the Th1 response, an activator of macrophages and microglia. In meningitis, it enhances the expression of major histocompatibility complex class II (MHC-II) molecules, increases the potential for antigen presentation, and stimulates the production of nitric oxide and reactive oxygen species [29]. Viral serous meningitis (e.g., infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV) or herpes simplex virus (HSV), mumps) is accompanied by a significant increase in the CSF level of IFN- γ . This cytokine maintains lymphocytic inflammation, and its level correlates with fever, as well as cellular and protein pleocytosis. High levels of IFN- γ are sometimes associated with a more lingering course of the disease [30].

It is well known that levels of proinflammatory cytokines increase significantly during the acute phase, often even before the onset of pleocytosis, and then often decrease to reference values during the recovery phase. This was demonstrated in a series of prospective studies with repeated lumbar punctures in children with enteroviral meningitis [29].

The influence of the etiologic agent on the cytokine profile is also significant. When comparing bacterial and viral processes, the level of cytokines differed significantly: in viral meningitis, the concentration of IL-6, MCP-1, IL-8 and IFN- γ was higher than in the control group, but dramatically lower than in bacterial meningitis, while a significant role of MCP-1 in the viral process was noted [31]. With regard to the relationship between cytokine status and clinical manifestations, serous meningitis in the vast majority of cases is associated with a milder course compared to bacterial meningitis. However, it is worth noting that in serous meningitis, a long-term increase in the CFS level of IL-6 and MCP-1 is often observed. Considering the fact that even in moderate concentrations, cytokines can damage neurons via microglial cell hyperactivation, their long-term production forms a negative basis for the possible maintenance of a site of chronic inflammation, which can clinically manifest as long-term neurological and cognitive impairment.

Among the specific, rare forms of meningitis, Mollaret's meningitis is distinguished – recurrent aseptic (serous) meningitis first described by the French neurologist Pierre Mollaret in 1944. The disease is characterized by recurring episodes of meningeal syndrome (headache, stiff neck, photophobia, fever), interspersed with long-term asymptomatic remissions. This disease was considered idiopathic for the longest time, but modern research points to the leading role of herpes viruses, primarily HSV-2, and, less commonly, HSV-1, varicella zoster virus,

званного цитокина при различных патологиях, связанных с воспалением. Появляются данные о его значительном вкладе в дифференциацию типа иммунного ответа, в частности реакций гиперчувствительности I и II типов [26, 27]. Также сообщается о значимой роли MCP-1 развитии ряда состояний, ассоциированных с системным воспалением, особенно в педиатрической практике [28].

Интерферон- γ (IFN- γ) – ключевой цитокин Th1-ответа, активатор макрофагов и микроглии. При менингитах усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС-II), повышает потенциал презентации антигена, стимулирует продукцию оксида азота и реактивных форм кислорода [29]. Вирусные серозные менингиты (например, при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) или herpes simplex virus (HSV), эпидемическом паротите) сопровождаются значительным повышением IFN- γ в СМЖ. Этот цитокин поддерживает лимфоцитарное воспаление, а его уровень коррелирует с лихорадкой, а также клеточным и белковым плеоцитозом. Высокие уровни IFN- γ иногда ассоциированы с более затяжным течением заболевания [30].

Хорошо известно, что уровень провоспалительных цитокинов значительно возрастает в остром периоде, нередко даже до появления плеоцитоза, а затем зачастую снижается до нормальных значений в фазе выздоровления. Это было продемонстрировано в серии проспективных исследований с повторными люмбальными пункциями у детей с энтеровирусными менингитами [29].

Влияние этиологического агента на цитокиновый профиль также значительно. При сравнении бактериального и вирусного процесса уровень цитокинов существенно отличался: при вирусном менингите концентрация IL-6, MCP-1, IL-8 и IFN- γ был выше, чем в контрольной группе, но значительно ниже, чем при бактериальном менингите, при этом отмечалась заметная роль MCP-1 в вирусном процессе [31]. Что касается связи цитокинового статуса и клинических проявлений, то серозные менингиты в подавляющем большинстве случаев ассоциированы с более легким течением в отличие от бактериальных менингитов, однако стоит отметить, что при серозных менингитах нередко наблюдается длительное повышение уровня IL-6 и MCP-1 в ликворе. Учитывая тот факт, что даже в умеренных концентрациях цитокины могут повреждать нейроны путем гиперактивации клеток микроглии,

EBV, and cytomegalovirus. Unlike bacterial meningitis, Mollaret's meningitis is mild and is not associated with a high mortality rate. It differs from other viral meningitis by the recurrent nature and typical association with HSV-2 [32–34]. The cytokine profile in Mollaret's meningitis is characterized by a strong local chemokine response in the CNS with a minimal systemic reactions (high levels of CXCL10/11, etc.), which confirms the leading role of “intracerebral” generation of mediators [35].

CONCLUSION

Cytokine responses are the backbone of neuroinflammation, and studying their characteristics in various neuroinflammation-associated diseases provides the basis for developing effective programs to target inflammatory processes localized beyond the BBB. This, in turn, provides a possible modality for therapy of these infectious and non-infectious diseases. The characteristics of neuroinflammation, including new data obtained in studying the cytokine role in inflammation, are fundamental to understanding the course and outcome of CNS pathologies. Taking into account the above, targeting cytokine responses can be considered a potential mechanism for modulating neuroinflammation and, consequently, for the treatment of inflammatory diseases of the CNS.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

их длительная продукция формирует негативную базу для возможного поддержания очага с развитием хронического воспаления, что клинически может проявляться долгосрочными неврологическими и когнитивными нарушениями.

Среди специфических, редких форм менингитов выделяют менингит Молларе (Mollaret's meningitis) – рецидивирующий асептический (серозный) менингит, впервые описанный французским неврологом Pierre Mollaret в 1944 г. Заболевание характеризуется повторяющимися эпизодами менингеального синдрома (головная боль, ригидность затылочных мышц, фотофобия, лихорадка), между которыми наблюдаются длительные бессимптомные ремиссии. Данное заболевание долгое время считалось идиопатическим, однако современные исследования указывают на ведущую роль герпес-вирусов, прежде всего HSV-2, реже HSV-1, varicella zoster virus, ВЭБ и цитомегаловируса. В отличие от бактери-

альных менингитов, менингит Моллара протекает не в тяжелой форме и не ассоциирован с высокой летальностью. От других вирусных менингитов отличается рецидивирующим характером и типичной ассоциацией с HSV-2 [32–34]. В отношении цитокинового профиля для менингита Моллара характерен мощный хемокиновый ответ локально в ЦНС при минимальном системном фоне (высокий уровень CXCL10/11 и др.), что подтверждает ведущую роль «внутричерепной» генерации медиаторов [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокиновые реакции составляют основу нейровоспаления, а изучение их особенностей при различных заболеваниях, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит нейровоспалению, является базой для разработки эффектив-

ных программ воздействия на процессы воспаления, локализованные за пределами ГЭБ, что, в свою очередь, является возможным путем реализации программ терапевтической коррекции указанных инфекционных и неинфекционных заболеваний. Особенности нейровоспаления, в том числе новые данные, полученные при исследовании роли цитокинов в процессе воспаления, являются основой понимания течения и исходов патологий ЦНС. Воздействие на цитокиновые реакции, учитывая сказанное выше, может рассматриваться как потенциально возможный механизм модуляции нейровоспаления и, как следствие, терапии воспалительных заболеваний ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carter J.A., Neville B.G.R., Newton C.R.J.C. Neurocognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review // *Brain Res. Rev.* 2003;43(1):57-69. DOI: 10.1016/S0165-0173(03)00192-9.
2. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes // *Transl. Neurodegener.* 2020;9(1):42. DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2.
3. Najjar S., Pearlman D.M., Alper K. et al. Neuroinflammation and psychiatric illness // *J. Neuroinflammation.* 2013;10:43. DOI: 10.1186/1742-2094-10-43.
4. Huang H.I., Shih S.R. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system // *Viruses.* 2015;7(11):6051-6066. DOI: 10.3390/v7112920.
5. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature.* 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature07201.
6. Heneka M.T., Kummer M.P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(7):463-477. DOI: 10.1038/nri3705.
7. Amor S., Peferoen L.A.N., Vogel D.Y.S. et al. Inflammation in neurodegenerative diseases – an update // *Immunology.* 2014;142(2):151-166. DOI: 10.1111/imm.12233.
8. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details // *J. Neurochem.* 2016;139(S2):136-153. DOI: 10.1111/jnc.13607.
9. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
10. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарев В.А. Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2021;40(4):25-32. DOI: 10.17816/rmmar83615.
11. Fiebich B.L., Akter S., Akundi R.S. The two-hit hypothesis for neuroinflammation: role of exogenous

REFERENCES

1. Carter J.A., Neville B.G.R., Newton C.R.J.C. Neurocognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res. Rev.* 2003;43(1):57-69. DOI: 10.1016/S0165-0173(03)00192-9.
2. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl. Neurodegener.* 2020;9(1):42. DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2.
3. Najjar S., Pearlman D.M., Alper K. et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J. Neuroinflammation.* 2013;10:43. DOI: 10.1186/1742-2094-10-43.
4. Huang H.I., Shih S.R. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system. *Viruses.* 2015;7(11):6051-6066. DOI: 10.3390/v7112920.
5. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature.* 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature07201.
6. Heneka M.T., Kummer M.P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(7):463-477. DOI: 10.1038/nri3705.
7. Amor S., Peferoen L.A.N., Vogel D.Y.S. et al. Inflammation in neurodegenerative diseases – an update. *Immunology.* 2014;142(2):151-166. DOI: 10.1111/imm.12233.
8. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J. Neurochem.* 2016;139(S2):136-153. DOI: 10.1111/jnc.13607.
9. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
10. Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu., Pushkarev V.A. The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2021;40(4):25-32. DOI: 10.17816/rmmar83615. (In Russ.)
11. Fiebich B.L., Akter S., Akundi R.S. The two-hit hypothesis for neuroinflammation: role of exogenous ATP in

- ATP in modulating inflammation in the brain // *Front. Cell Neurosci.* 2014; 8:260. DOI: 10.3389/fncel.2014.00260.
12. Thorsdottir S., Henriques-Normark B., Iovino F. The role of microglia in bacterial meningitis: inflammatory response, experimental models and new neuroprotective therapeutic strategies // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019;10:576. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00576.
13. Patel J.C., Shukla M., Shukla M. Cellular and molecular interactions in CNS injury: the role of immune cells and inflammatory responses in damage and repair // *Cells.* 2025;14(12):918. DOI: 10.3390/cells14120918.
14. Gu Y., Zhang X., Li H. et al. Novel subsets of peripheral immune cells associated with promoting stroke recovery in mice // *CNS Neurosci. Ther.* 2024; 30(4):e14518. DOI: 10.1111/cns.14518.
15. Shokr M.M. Beyond the blood-brain barrier: unraveling T cell subsets in CNS immunity and disease // *Inflammopharmacology.* 2025;33(10):5799-5818. DOI: 10.1007/s10787-025-01955-z.
16. Rodriguez-Smith J., Lin Y.C., Tsai W.L. et al. Cerebrospinal fluid cytokines correlate with aseptic meningitis and blood-brain barrier function in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: central nervous system biomarkers in neonatal-onset multisystem inflammatory disease correlate with central nervous system inflammation // *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1325-1336. DOI: 10.1002/art.40055.
17. Grandgirard D., G  umann R., Coulibaly B. et al. The causative pathogen determines inflammatory profile in cerebrospinal fluid and outcome in patients with bacterial meningitis // *Mediators Inflamm.* 2013;2013:312476. DOI: 10.1155/2013/312476.
18. Schw  ter J., Branca M., B  vic A. et al. Long-term sequelae after viral meningitis and meningoencephalitis are frequent, even in mildly affected patients, a prospective observational study // *Front. Neurol.* 2024;15:1411860. DOI: 10.3389/fneur.2024.1411860.
19. Damiano R.F., Guedes B.F., de Rocca C.C. et al. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19 // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2021;272(1):139-154. DOI: 10.1007/s00406-021-01286-4.
20. Zhang X., Guarin D., Mohammadzadehhonarvar N. et al. Parkinson's disease and cancer: a systematic review and meta-analysis of over 17 million participants // *BMJ Open.* 2021;11(7):e046329. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046329.
21. Милованова О.А., Мазанкова Л.Н., Моисеенкова Д.А., Солдатова И.А. Неврологические осложнения и исходы бактериальных менингитов у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;4-2:4-11.
22. Stanimirovic D., Shapiro A., Wong J. et al. The induction of ICAM-1 in human cerebromicrovascular endothelial cells (HCEC) by ischemia-like conditions promotes enhanced neutrophil/HCEC adhesion // *J. Neuroimmunol.* 1997;76(1-2):193-205. DOI: 10.1016/S0165-5728(97)00057-x.
23. K  pa L., Adamek B., Stolarz W. Diagnostic value of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) determination in cerebrospinal fluid (CSF) in the course of neural infections // *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998;32(3):533-542.
- modulating inflammation in the brain. *Front. Cell Neurosci.* 2014; 8:260. DOI: 10.3389/fncel.2014.00260.
12. Thorsdottir S., Henriques-Normark B., Iovino F. The role of microglia in bacterial meningitis: inflammatory response, experimental models and new neuroprotective therapeutic strategies. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019;10:576. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00576.
13. Patel J.C., Shukla M., Shukla M. Cellular and molecular interactions in CNS injury: the role of immune cells and inflammatory responses in damage and repair. *Cells.* 2025;14(12):918. DOI: 10.3390/cells14120918.
14. Gu Y., Zhang X., Li H. et al. Novel subsets of peripheral immune cells associated with promoting stroke recovery in mice. *CNS Neurosci. Ther.* 2024; 30(4):e14518. DOI: 10.1111/cns.14518.
15. Shokr M.M. Beyond the blood-brain barrier: unraveling T cell subsets in CNS immunity and disease. *Inflammopharmacology.* 2025;33(10):5799-5818. DOI: 10.1007/s10787-025-01955-z.
16. Rodriguez-Smith J., Lin Y.C., Tsai W.L. et al. Cerebrospinal fluid cytokines correlate with aseptic meningitis and blood-brain barrier function in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: central nervous system biomarkers in neonatal-onset multisystem inflammatory disease correlate with central nervous system inflammation. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1325-1336. DOI: 10.1002/art.40055.
17. Grandgirard D., G  umann R., Coulibaly B. et al. The causative pathogen determines inflammatory profile in cerebrospinal fluid and outcome in patients with bacterial meningitis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:312476. DOI: 10.1155/2013/312476.
18. Schw  ter J., Branca M., B  vic A. et al. Long-term sequelae after viral meningitis and meningoencephalitis are frequent, even in mildly affected patients, a prospective observational study. *Front. Neurol.* 2024;15:1411860. DOI: 10.3389/fneur.2024.1411860.
19. Damiano R.F., Guedes B.F., de Rocca C.C. et al. Cognitive decline following acute viral infections: : literature review and projections for post-COVID-19. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2021;272(1):139-154. DOI: 10.1007/s00406-021-01286-4.
20. Zhang X., Guarin D., Mohammadzadehhonarvar N. et al. Parkinson's disease and cancer: a systematic review and meta-analysis of over 17 million participants. *BMJ Open.* 2021;11(7):e046329. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046329.
21. Milovanova O.A., Mazankova L.N., Moiseenkova D.A., Soldatova I.A. Neurological complications and outcomes of bacterial meningitis in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;4-2:4-11. (In Russ.)
22. Stanimirovic D., Shapiro A., Wong J. et al. The induction of ICAM-1 in human cerebromicrovascular endothelial cells (HCEC) by ischemia-like conditions promotes enhanced neutrophil/HCEC adhesion. *J. Neuroimmunol.* 1997;76(1-2):193-205. DOI: 10.1016/S0165-5728(97)00057-x.
23. K  pa L., Adamek B., Stolarz W. Diagnostic value of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) determination in cerebrospinal fluid (CSF) in the course of neural infections. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998;32(3):533-542.

24. Minamishima I., Ohga S., Ishii E. et al. Aseptic meningitis in children: correlation between fever and interferon-gamma level // *Eur. J. Pediatr.* 1991;150(10):722-725. DOI: 10.1007/BF01958764.
25. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases // *Biomol. Concepts.* 2018;9(1):64-79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
26. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City // *JAMA.* 2020;324(3):294-296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374.
27. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M.H. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
28. Карпович Г.С., Куимова И.В., Рябиченко Т.И. и др. Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом // *Детские инфекции.* 2024;23(4):29-34. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34.
29. Sato M., Hosoya M., Honzumi K. et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis // *Pediatrics.* 2003;112(5):1103-1107. DOI: 10.1542/peds.112.5.1103.
30. Mastroianni C.M., Lancelli L., Mengoni F. et al. Chemokine profiles in the cerebrospinal fluid (CSF) during the course of pyogenic and tuberculous meningitis // *Clin. Exp. Immunol.* 1998;114(2):210-214. DOI: 10.1046/j.1365-2249.
31. Caragheorgheopol R., Țucureanu C., Lazăr V. et al. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis // *Exp. Ther. Med.* 2023;25(5):204. DOI: 10.3892/etm.2023.11903.
32. Grinney M., Mohseni M.M. Recurrent benign lymphocytic (Mollaret's) meningitis due to herpes simplex virus type 2 // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2022;35(6):820-821. DOI: 10.1080/08998280.2022.2108991.
33. Rosenberg J., Galen B.T. Recurrent meningitis // *Curr. Pain Headache Rep.* 2017;21(7):33. DOI: 10.1007/s11916-017-0635-7.
34. Kupila L., Vainionpää R., Vuorinen T. et al. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpesviruses // *Arch. Neurol.* 2004;61(10):1553-1557. DOI: 10.1001/archneur.61.10.1553.
35. Lind L., Studahl M., Persson Berg L., Eriksson K. CXCL11 production in cerebrospinal fluid distinguishes herpes simplex meningitis from herpes simplex encephalitis // *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):134. DOI: 10.1186/s12974-017-0907-5.
24. Minamishima I., Ohga S., Ishii E. et al. Aseptic meningitis in children: correlation between fever and interferon-gamma level. *Eur. J. Pediatr.* 1991;150(10):722-725. DOI: 10.1007/BF01958764.
25. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts.* 2018;9(1):64-79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
26. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA.* 2020;324(3):294-296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374.
27. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M.H. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
28. Karpovich G.S., Kuimova I.V., Ryabichenko T.I. et al. Determination of spontaneous and stimulated cytokine production in cell culture in patients with COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome. *Children Infections.* 2024;23(4):29-34. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34. (In Russ.)
29. Sato M., Hosoya M., Honzumi K. et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics.* 2003;112(5):1103-1107. DOI: 10.1542/peds.112.5.1103.
30. Mastroianni C.M., Lancelli L., Mengoni F. et al. Chemokine profiles in the cerebrospinal fluid (CSF) during the course of pyogenic and tuberculous meningitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1998;114(2):210-214. DOI: 10.1046/j.1365-2249.
31. Caragheorgheopol R., Țucureanu C., Lazăr V. et al. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis. *Exp. Ther. Med.* 2023;25(5):204. DOI: 10.3892/etm.2023.11903.
32. Grinney M., Mohseni M.M. Recurrent benign lymphocytic (Mollaret's) meningitis due to herpes simplex virus type 2. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2022;35(6):820-821. DOI: 10.1080/08998280.2022.2108991.
33. Rosenberg J., Galen B.T. Recurrent meningitis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2017;21(7):33. DOI: 10.1007/s11916-017-0635-7.
34. Kupila L., Vainionpää R., Vuorinen T. et al. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpesviruses. *Arch. Neurol.* 2004;61(10):1553-1557. DOI: 10.1001/archneur.61.10.1553.
35. Lind L., Studahl M., Persson Berg L., Eriksson K. CXCL11 production in cerebrospinal fluid distinguishes herpes simplex meningitis from herpes simplex encephalitis. *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):134. DOI: 10.1186/s12974-017-0907-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпович Глеб Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-инфекционист, заведующий детским инфекционным отделением № 1 ГБУЗ НСО «Детская город-

ABOUT THE AUTHORS

Gleb S. Karpovich – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; Infectious Diseases Physician, Head of the Children's Infectious Diseases Department No. 1, Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0982-6952.

Semyon S. Andreev – Medical Resident, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University,

ская клиническая больница № 3», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0982-6952.

Андреев Семен Сергеевич – ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0003-6722-5124.

Куимова Ирина Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4727-1636.

Обухова Ольга Олеговна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9834-1799.

Рябиченко Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0990-0078.

Залялов Валентин Федорович – врач-педиатр ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0006-9968-3957.

Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-6722-5124.

Irina V. Kuimova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4727-1636.

Olga O. Obukhova – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9834-1799.

Tatiana I. Ryabichenko – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0990-0078.

Valentin F. Zalyalov – Pediatrician, Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0006-9968-3957.