

# ЭКСПРЕССИЯ КЛЮЧЕВЫХ МОЛЕКУЛ КЛАССИЧЕСКОГО ПУТИ АКТИВАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

Алексеева А.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Расстройства аутистического спектра (РАС) — это сложные нарушения развития нервной системы, причины которых пока до конца не изучены. Исследования показывают, что воспалительные процессы и изменение иммунных функций могут играть важную роль в развитии аутизма. Повышение уровней провоспалительных цитокинов в мозге детей с РАС приводит к негативной регуляции синаптической пластичности, а также к нарушению пролиферации и дифференцировки нейронов через активацию сигнального пути ядерного фактора-каппа-В (NF-κB). Цель работы — анализ уровней мРНК: TLR2, TLR4, MyD88, IκBα, NF-κBp50, NF-κBp65 в лейкоцитах периферической крови детей в сопоставлении со степенью тяжести расстройств аутистического спектра. Обследовано 126 детей в возрасте от 3 до 13 лет, соотношение по полу мальчики : девочки — 4:1, среди которых 45 детей имели типичное нейроразвитие, 81 ребенок — клинически подтвержденный диагноз РАС. По шкале оценки детского аутизма 51 ребенок демонстрировал легкую или умеренную степень тяжести РАС (CARS 29–36 баллов) и 30 детей имели тяжелую степень аутизма (CARS 36–60 баллов). Экспрессию молекул путей передачи воспалительного сигнала определяли в лейкоцитах периферической крови с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с SYBRGreen. Для сравнения выборок применяли однофакторный дисперсионный анализ с попарными сравнениями по Фриману–Тьюки. Установлено, что в лейкоцитах детей с тяжелым течением РАС значимо снижена экспрессия MyD88 и субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF-κB, и значимо повышена экспрессия ингибитора NF-κB — IκBα, по сравнению с контрольной группой. В лейкоцитах детей с легким течением РАС обнаружено снижение экспрессии NF-κB p65 на уровне тенденции. При сравнении групп детей с разной степенью тяжести симптомов аутизма (легкий/тяжелый) значимых различий в уровнях мРНК ключевых сигнальных молекул классического пути активации воспаления в лейкоцитах крови не выявлено. Таким образом, в лейкоцитах крови детей с тяжелым течением РАС наблюдается ингибирование экспрессии ключевых молекул классического пути активации воспаления (NF-κB), что приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов: IL-1β, IL-18 и IL-2, на фоне повышенной экспрессии ключевого цитокина Th1 — IFNγ.

**Ключевые слова:** ядерный фактор-каппа-В, воспаление, лейкоциты, экспрессия, расстройства аутистического спектра, дети

## Адрес для переписки:

Алексеева Анна Сергеевна  
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный  
университет», г. Челябинск, Россия  
454001, Россия, г. Челябинск,  
ул. Братьев Кашириных, 129.  
Телефон: 8 (912) 790-01-70.  
E-mail: 96\_anya@mail.ru

## Address for correspondence:

Anna S. Alekseeva  
Chelyabinsk State University  
129 Bratiev Kashirinykh St  
Chelyabinsk  
454001 Russian Federation  
Phone: +7 (912) 790-01-70.  
E-mail: 96\_anya@mail.ru

## Образец цитирования:

А.С. Алексеева, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова  
«Экспрессия ключевых молекул классического пути  
активации воспаления в лейкоцитах крови детей с  
аутизмом» // Российский иммунологический журнал,  
2024. Т. 27, № 4. С. 825–830.  
doi: 10.46235/1028-7221-16783-EOK

© Алексеева А.С. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

A.S. Alekseeva, Yu. Yu. Filippova, A.L. Burmistrova  
“Expression of key molecules of the classical inflammation  
activation pathway in blood leukocytes of autistic children”,  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 825–830.  
doi: 10.46235/1028-7221-16783-EOK

© Alekseeva A.S. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16783-EOK

## EXPRESSION OF KEY MOLECULES OF THE CLASSICAL INFLAMMATION ACTIVATION PATHWAY IN BLOOD LEUKOCYTES OF AUTISTIC CHILDREN

Alekseeva A.S., Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** Autism spectrum disorders (ASD) are complex neurodevelopmental disorders, whose causes are currently not fully understood. Research suggests that inflammation and changes in immune functions may play an important role in the development of autism. Increased levels of proinflammatory cytokines in the brains of autistic children lead to negative regulation of synaptic plasticity, as well as impaired proliferation and differentiation of neurons through activation of the nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway. The purpose of the work is to analyze the levels of mRNA: TLR2, TLR4, MyD88, I $\kappa$ B $\alpha$ , NF- $\kappa$ B p50, NF- $\kappa$ B p65 in peripheral blood leukocytes of children in comparison with the severity of autism spectrum disorders. The study included 126 children aged from 3 to 13 years (the ratio of boys to girls was 4:1): 45 children with typical neurodevelopment, and 81 children with a clinically confirmed diagnosis of autism. According to the Childhood Autism Rating Scale, 51 children had mild to moderate ASD (CARS score: 29-36), and 30 children had severe autism (CARS score: 36-60). The expression of inflammatory signal transduction pathway molecules was determined in peripheral blood leukocytes using real-time polymerase chain reaction with SYBRGreen. To compare the samples, one-way ANOVA and Tukey's test were used. It was found that in leukocytes of children with severe ASD, the expression of the adapter protein MyD88 and the p65 subunit of the nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B was significantly reduced, and the expression of the NF- $\kappa$ B inhibitor, I $\kappa$ B $\alpha$ , was significantly increased, compared to the control group. In leukocytes of children with mild ASD, a decrease in NF- $\kappa$ B p65 expression was found at a trend level. When comparing groups of children with different severity of autism symptoms (mild/severe), no significant differences were found in the levels of mRNA of key signaling molecules of the classical inflammation activation pathway in blood leukocytes. Thus, in the blood leukocytes of children with severe ASD, suppression of the expression of key molecules of the classical inflammation activation pathway (NF- $\kappa$ B) is observed, which leads to a decrease in the expression of pro-inflammatory cytokines: IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-2, against the background of increased expression of key cytokine of Th1 cells – IFN $\gamma$ .

*Keywords:* nuclear factor kappa B, inflammation, leukocytes, expression, autism spectrum disorders, children

### Введение

Согласно современным представлениям, адаптацию организма к изменениям окружающей среды и поддержание гомеостаза обеспечивают сложные двунаправленные взаимодействия между иммунной и нервной системами [13]. Эти системы связаны между собой в единое целое посредством множества молекул, таких как нейротрансмиттеры, цитокины, гормоны, их рецепторы и т. д. [14]. Изменения в кооперации иммунной и нервной систем могут играть ключевую роль в патогенезе многих заболеваний, включая психические расстройства, такие как аутизм [3].

Авторами показано, что при расстройствах аутистического спектра (РАС) воспалительное окружение на раннем этапе жизни, включая активацию материнского иммунитета во время беременности, перинатальное системное воспаление и детскую инфекцию, может влиять на нормальное развитие нервной системы. Повы-

шение уровней провоспалительных цитокинов в мозге (прежде всего IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ ) приводит к негативной регуляции синаптической пластичности и обрезки синапсов клетками микроглии, а также к нарушению пролиферации и дифференцировки нейронов через активацию сигнального пути ядерного фактора-каппа-В (NF- $\kappa$ B) [14].

Наиболее важная и эволюционно консервативная роль NF- $\kappa$ B состоит в регуляции иммунного и воспалительного ответа. У млекопитающих семейство NF- $\kappa$ B включает пять членов: белки p50, p52, p65 (Rel-A), c-Rel и Rel-B, которые образуют гомо- или гетеродимеры и в покоящихся клетках остаются в виде неактивного комплекса с ингибирующими молекулами – белками I $\kappa$ B [5]. Описаны два различных пути передачи сигналов NF- $\kappa$ B: классический путь, активируемый патогенами и медиаторами воспаления через толл-подобные рецепторы (TLRs) и рецепторы

«цитокинов тревоги» – IL-1 и TNF $\alpha$ ; и альтернативный путь, триггером которого, в основном, выступают сигналы развития. Наиболее распространенной формой NF- $\kappa$ B, запускаемой патологическими стимулами по классическому пути, является гетеродимер NF- $\kappa$ B p65:p50. Непропорциональное увеличение экспрессии субъединицы NF- $\kappa$ B p65 может приводить к последующей индукции генов провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и выраженной воспалительной реакции [5].

Результаты оценки нарушений в экспрессии сигнальных молекул классического пути активации NF- $\kappa$ B, как в мозге, так и в клетках периферической иммунной системы у лиц с РАС носят дискуссионный характер [7, 8, 9] и требуют дальнейшего изучения.

**Цель работы** – анализ уровней мРНК: TLR2, TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B p50, NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B $\alpha$  в лейкоцитах периферической крови детей в сопоставлении со степенью тяжести расстройств аутистического спектра.

## Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы периферической крови 126 детей дошкольного и школьного возраста (от 3 до 13 лет), с преобладанием мальчиков (соотношение по полу мальчики : девочки – 4:1), среди которых 45 детей имели типичное нейроразвитие (ТРД), а 81 ребенок – клинически подтвержденные диагнозы по МКБ-10: F84.0 ранний детский аутизм, F84.1 атипичный аутизм и F83.1 задержка психоречевого развития с аутистически подобным поведением. У всех детей с РАС, перед взятием биологического материала, психотерапевтами были определены клинико-динамические характеристики тяжести состояния с использованием шкал оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS), и высоко функционального детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale High Functional, CARS-HF). В результате оценки 51 ребенок демонстрировали легкую или умеренную степень РАС (CARS от 29 до 36 баллов) и 30 детей имели тяжелую степень аутизма (CARS от 36 до 60 баллов). Набор в исследование осуществлялся после подписания родителями или законными представителями детей информированного согласия.

В работе проведена оценка уровней мРНК: TLR2, TLR4, гена первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88), NF- $\kappa$ Bp50, NF- $\kappa$ Bp65, I $\kappa$ B $\alpha$  в лейкоцитах периферической крови детей с РАС и ТРД. На первом этапе из образцов периферической венозной крови путем центрифугирования и последующего лизиса эритроцитов выделяли лейкоциты, из которых

на втором этапе методом фенол-хлороформной экстракции получали суммарную РНК. Оценку качества выделенной РНК, проведение реакции обратной транскрипции мРНК в кДНК и полимеразной цепной реакции в реальном времени с SYBRGreen осуществляли согласно инструкциям производителей, как описано ранее [1]. Первичные нуклеотидные последовательности праймеров, используемых в работе, были взяты из статей: Malvandi A.M. с соавт. (2011), Huang S. и соавт. (2023), Dominska K. и соавт. (2017) [4, 6, 10]. Экспрессию генов-мишеней нормализовали по «гену домашнего хозяйства» – гену глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). Нуклеотидные последовательности праймеров для GAPDH, а также параметры программ обратной транскрипции и амплификации взяты из статьи Plotnikova M.A. и соавт. (2016) [12]. Уровень мРНК рассчитывали в относительных единицах по методу 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>) с учетом эффективности реакции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в пакете PAST (v. 3.15). Для приведения значений к нормальному распределению данные преобразовывали с помощью трансформации Бокса–Кокса. После этого для всех показателей проводили наивную ретрансформацию и рассчитывали средние значения и 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения выборок применяли однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными парными сравнениями по Фриману–Тьюки. Во всех случаях эффекты считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . При уровне значимости  $0,05 < p \leq 0,10$  результаты рассматривали как тенденции.

## Результаты и обсуждение

В работе проведена оценка относительных уровней мРНК ключевых сигнальных молекул классического пути активации воспаления (NF- $\kappa$ B), в лейкоцитах детей в зависимости от наличия/отсутствия РАС и степени его тяжести. Данные представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что в лейкоцитах детей с РАС нарушена экспрессия некоторых сигнальных молекул классического пути активации воспаления с участием фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. Выраженность изменений уровней мРНК ассоциирована с тяжестью симптомов аутизма.

Так, в периферических иммунных клетках детей с легкой степенью РАС, на фоне неизменной экспрессии ключевых TLRs – TLR2 и TLR4, принимающих сигнал активации от различных молекулярных образцов (включая микроорганизмы и молекулы клеточного повреждения тка-

ТАБЛИЦА. УРОВНИ мРНК (у. е.) TLR2, TLR4, MYD88, IκBα И NF-κB (СУБЪЕДИНИЦ P50 И P65) В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ АУТИЗМА, СРЕДНЕЕ (95% ДИ)

TABLE. mRNA LEVELS (c. u.) OF TLR2, TLR4, MYD88, IκBα AND NF-κB (P50 AND P65 SUBUNITS) IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES OF CHILDREN WITH DIFFERENT SEVERITY OF AUTISM, M (95% CI)

Показатель Indicator	Нормотипичное развитие Normal development (n = 45)	Легкий аутизм Mild autism (n = 51)	Тяжелый аутизм Severe autism (n = 30)	one-way ANOVA	
				F (df <sub>1</sub> -df <sub>2</sub> )	p
	1	2	3		
TLR2	160,05 (139,18-182,12)	147,91 (127,89-169,52)	155,89 (127,21-188,75)	0,277 (2-123)	0,759
TLR4	85,61 (73,34-98,09)	86,79 (76,49-97,05)	84,73 (70,51-100,44)	0,0813 (2-123)	0,922
MyD88	25,73 (22,31-29,33)	19,42 (16,13-23,22)	19,01 (14,41-24,26) p <sub>3-1</sub> = 0,034	3,488 (2-123)	0,034
IκBα	51,54 (44,38-59,48)	60,92 (51,26-72,02)	86,71 (70,67-102,98) p <sub>3-1</sub> = 0,006	4,902 (2-123)	0,009
NF-κB p50	79,94 (71,95-90,25)	77,67 (68,97-88,56)	78,19 (66,45-91,73)	0,835 (2-123)	0,436
NF-κB p65	232,20 (182,57-292,96)	145,27 (118,55-180,89) p <sub>2-1</sub> = 0,082	129,21 (101,12-167,34) p <sub>3-1</sub> = 0,013	4,584 (2-123)	0,012

Примечание. у. е. – условные единицы; ДИ – доверительный интервал. p<sub>2-1</sub> – различия на уровне тенденции между детьми с легким аутизмом и детьми с типичным нейроразвитием (0,05 < p ≤ 0,10); p<sub>3-1</sub> – значимые различия между детьми с тяжелым аутизмом и детьми с типичным нейроразвитием.

Note. c. u., conventional units; CI, confidence interval. p<sub>2-1</sub>, differences at the trend level between the indicators of children with mild autism and children with typical neurodevelopment (0.05 < p ≤ 0.10); p<sub>3-1</sub>, significant differences between the indicators of children with severe autism and children with typical neurodevelopment (p ≤ 0.05).

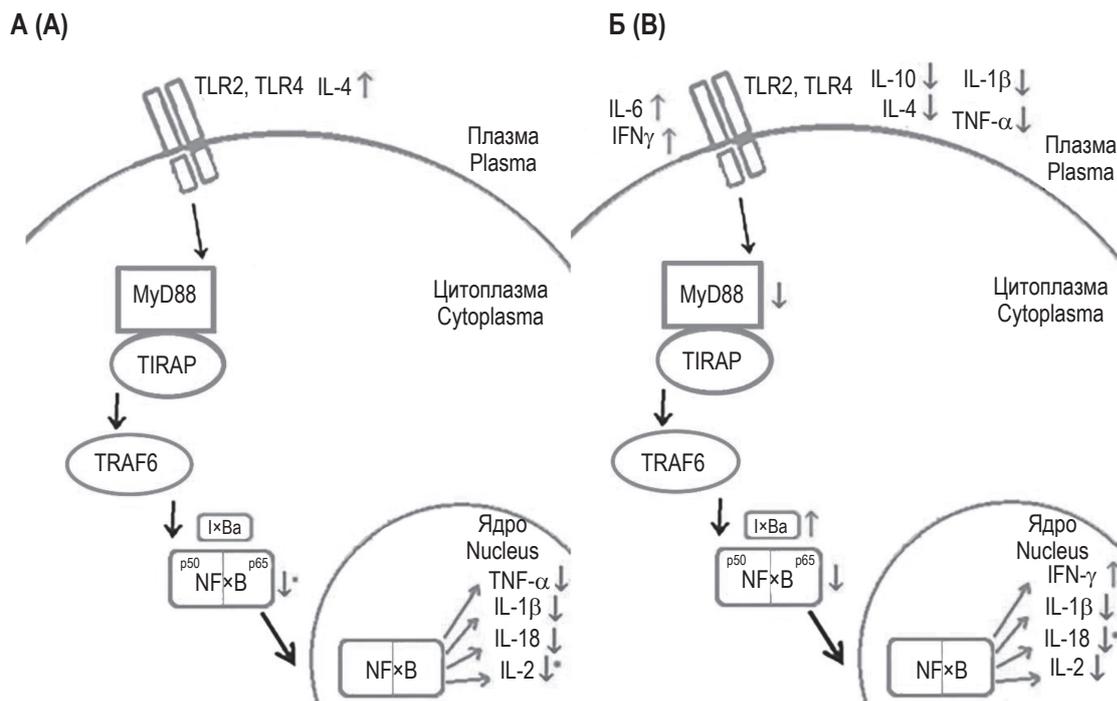
ни организма), на уровне тенденции показаны низкие уровни мРНК субъединицы p65 фактора транскрипции NF-κB, по сравнению с аналогичными показателями ТРД (табл. 1). Как нами было установлено ранее, такое снижение основного белка-активатора воспаления находят отражение в значимом снижении уровней экспрессии провоспалительных цитокинов: TNFα, IL-1β, IL-18 и IL-2, в лейкоцитах детей с легкой формой РАС [2]. Схематичное изображение наблюдаемых нами изменений представлено на рисунке 1А.

В лейкоцитах периферической крови детей с тяжелой степенью РАС изменения уровней мРНК затрагивают 3 из 6 изученных показателей, которые свидетельствуют о подавлении классического пути активации воспаления (NF-κB), по сравнению ТРД. При этом значимо низкая экспрессия основного адаптерного белка TLRs – MyD88 и субъединицы p65 фактора транскрипции NF-κB усилена высокими уровнями мРНК главного ингибитора фактора транскрипции NF-κB – IκBα (табл. 1, рис. 1Б). Это приводит к низкой экспрессии провоспалительных цитоки-

нов: IL-1β, IL-18 и IL-2, в лейкоцитах детей с тяжелой формой РАС [2].

При сравнении групп детей с РАС с разной степенью тяжести симптомов аутизма (легкая/тяжелая) значимых различий в уровнях мРНК ключевых сигнальных молекул классического пути активации воспаления в лейкоцитах крови не обнаружено (табл. 1).

Таким образом, у детей с РАС, особенно при тяжелом течении болезни, в периферических иммунных клетках продемонстрировано снижение провоспалительного цитокинового потенциала, которое обусловлено дисрегуляцией экспрессии ключевых молекул классического пути активации воспаления. Сопоставление полученных нами результатов с данными других исследований представляется затруднительным, т. к. оценка уровней экспрессии NF-κB проводилась авторами работ на мышинных моделях, в посмертных образцах мозга (в них значимых изменений не выявлено) [9], на культуре моноцитов при стимуляции ЛПС *in vitro* (показано повышение экспрессии NF-κB1) [7], но не в пуле лейкоци-



**Рисунок 1. Схематичное изображение изменений уровней экспрессии ключевых сигнальных молекул классического пути активации воспаления и цитокинов в лейкоцитах детей с легким (А) и тяжелым (Б) аутизмом на фоне системного цитокинового поля**

**Примечание.** Стрелками показаны значимые различия в уровнях цитокинов плазмы и мРНК в лейкоцитах у детей с аутизмом по сравнению с детьми с типичным нейроразвитием. Направление стрелки вниз или вверх обозначает снижение и повышение показателя соответственно. Звездочкой обозначены различия на уровне тенденции.

Figure 1. Schematic representation of changes in the expression levels of inflammation activation classical pathway key molecules and cytokines in leukocytes of children with mild (A) and severe (B) autism against the background of a systemic cytokine field

Note. The arrows indicate significant differences in the levels of plasma cytokines and mRNA in leukocytes of children with autism compared to children with typical neurodevelopment. The direction of the arrow down or up indicates a decrease and increase of the indicator, respectively. The asterisk indicates differences at the trend level.

тов периферической крови без стимуляции. Мы считаем, что исследование цитокиновой активности всех иммунных клеток на периферии, а не отдельных субпопуляций, помогает выявить клеточную коммуникацию, совокупные нарушения иммунных функций и обосновать взаимосвязь с уровнями цитокинов в плазме крови (рис. 1).

Интересно отметить, что у детей с тяжелой степенью РАС, экспрессия провоспалительного цитокина  $IFN\gamma$  в лейкоцитах крови (уровни которой значимо повышены, рис. 1Б), по-видимому, регулируется путями, отличными от классического пути активации  $NF-\kappa B$ . Индукция экспрессии  $IFN\gamma$  может проходить через специфический рецептор к  $IFN\gamma$  либо, возможно, через альтернативный путь активации  $NF-\kappa B$ .

## Заключение

Таким образом, нами показано, что в лейкоцитах крови детей с тяжелым течением РАС наблюдается подавление экспрессии ключевых

молекул классического пути активации воспаления ( $NF-\kappa B$ ), и это событие приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов:  $IL-1\beta$ ,  $IL-18$  и  $IL-2$ , на фоне повышенной экспрессии ключевого цитокина  $Th1 - IFN\gamma$ . Сдвиг гомеостатического баланса про-/противовоспалительных цитокинов  $Th1/Th2$  в сторону  $Th1$  (прежде всего, повышение уровней  $IFN\gamma$ ), на фоне продолжительного действия стрессовых факторов, может приводить к развитию системного хронического воспаления низкой степени [11]. Вероятно, снижение экспрессии молекул классического сигнального пути активации воспаления в лейкоцитах периферической крови детей с тяжелой степенью РАС может отражать переключение системного воспаления с острого на хроническое.

## Благодарности

Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

## Список литературы / References

1. Бурмистрова А.Л., Алексеева А.С., Казо М.Е., Филиппова Ю.Ю. Лейкоцитарная сигнатура микроРНК в контексте хронического системного воспаления при сосудистой деменции // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 399-404. [Burmistrova A.L., Alekseeva A.S., Cazaux M.E., Filippova Yu.Yu. MicroRNA signature of leukocytes in the context of chronic systemic inflammation in vascular dementia. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 399-404. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1187-MSO.
2. Филиппова Ю.Ю., Алексеева А.С., Бурмистрова А.Л. Экспрессия цитокинов лейкоцитами в ассоциации с тяжестью аутизма у детей // Российский иммунологический журнал, 2023. Т.26, № 4. С. 593-598. [Filippova Yu.Yu., Alekseeva A.S., Burmistrova A.L. Leukocyte cytokine expression is associated with severity of autism in children. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 593-598. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13911-LCE.
3. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.*, 2018, Vol. 98, no. 1, pp. 477-504.
4. Domińska K., Kowalska K., Matysiak Z.E., Płuciennik E., Ochędalski T., Piastowska-Ciesielska A.W. Regulation of mRNA gene expression of members of the NF-κB transcription factor gene family by angiotensin II and relaxin 2 in normal and cancer prostate cell lines. *Mol. Med. Rep.*, 2017, Vol. 15, no. 6, pp. 4352-4359.
5. Giridharan S., Srinivasan M. Mechanisms of NF-κB p65 and strategies for therapeutic manipulation. *J. Inflamm. Res.*, 2018, Vol. 11, pp. 407-419.
6. Huang S., Lin S., Zhou S., Huang Z., Li Y., Liu S., Liu R., Luo X., Li J., Yang J., Yuan Z. Soluble thrombomodulin alleviates Diquat-induced acute kidney injury by inhibiting the HMGB1/IκBα/NF-κB signalling pathway. *Food Chem. Toxicol.*, 2023, Vol. 178, 113871. doi: 10.1016/j.fct.2023.113871.
7. Hughes H.K., Rowland M.E., Onore C.E., Rogers S., Ciernia A.V., Ashwood P. Dysregulated gene expression associated with inflammatory and translation pathways in activated monocytes from children with autism spectrum disorder. *Transl. Psychiatry*, 2022, Vol. 12, no. 1, 39. doi: 10.1038/s41398-021-01766-0.
8. Liao X., Li Y. Nuclear Factor Kappa B in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pharmacol. Res.*, 2020, Vol. 159, 104918. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104918.
9. Malik M., Tauqeer Z., Sheikh A.M., Wen G., Nagori A., Yang K., Brown W.T., Li X. NF-κB signaling in the brain of autistic subjects. *Mediators Inflamm.*, 2011, Vol. 2011, 785265. doi: 10.1155/2011/785265.
10. Malvandi A.M., Mehrzad J., Moghaddam M.S. Gene expression quantification of Toll like receptors 2, 4 and co-molecules in human glioblastoma cell line (U87-MG): Toward a new in vitro model of inflammation. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2011, Vol. 14, no. 5, pp. 428-435.
11. Oxenkrug G. Interferon-gamma – Inducible inflammation: contribution to aging and aging-associated psychiatric disorders. *Aging Dis.*, 2011, Vol. 2, no. 6, pp. 474-486.
12. Plotnikova M.A., Klotchenko S.A., Vasin A.V. Development of a multiplex quantitative PCR assay for the analysis of human cytokine gene expression in influenza A virus-infected cells. *J. Immunol. Methods*, 2016, Vol. 430, pp. 51-55.
13. Veiga-Fernandes H., Pachnis V. Neuroimmune regulation during intestinal development and homeostasis. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 2, pp. 116-122.
14. Zhu Y., Duan S., Wang M., Deng Z., Li J. Neuroimmune interaction: a widespread mutual regulation and the weapons for barrier organs. *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2022, Vol. 10, 906755. doi: 10.3389/fcell.2022.906755.

---

### Авторы:

**Алексеева А.С.** — ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Филиппова Ю.Ю.** — д.б.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

**Бурмистрова А.Л.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

### Authors:

**Alekseeva A.S.**, Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Filippova Yu. Yu.**, PhD (Biology), Professor, Department of Microbiology, Immunology and General biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Burmistrova A.L.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 31.03.2024

Отправлена на доработку 01.04.2024

Принята к печати 02.04.2024

---

Received 31.03.2024

Revision received 01.04.2024

Accepted 02.04.2024