

ИММУННАЯ СИСТЕМА МОЗГА. ЗАЩИТА И УПРАВЛЕНИЕ

© Ольга Александровна Маталыгина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ольга Александровна Маталыгина — к.м.н., доцент. E-mail: omatalygina@mail.ru

РЕЗЮМЕ. В статье разбирается биологический смысл и описывается строение гематоэнцефалического барьера. Рассматриваются автономная и адаптивная иммунная система мозга, их состав и функции, возможности участия иммунной системы мозга в общей иммунной системе организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гематоэнцефалический барьер, мозг, иммунитет.

THE BRAIN'S IMMUNE SYSTEM. PROTECTION AND CONTROL

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Olga A. Matalygina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.
E-mail: omatalygina@mail.ru

SUMMARY. The article understands the biological meaning and describes the structure of the blood-brain barrier. The autonomous and adaptive immune system of the brain, their composition and functions, the possibility of the brain's immune system's involvement in the body's overall immune system are considered.

KEY WORDS: blood-brain barrier, brain, immunity.

Интегративная активность всех отделов головного мозга порождает самый удивительный из всех нейробиологических феноменов — психику. Но, кроме того, установлена еще одна важнейшая функция мозга — участие в сложнейших процессах иммунитета.

Центральная нервная система (ЦНС) исторически была описана как иммунопривилегированный орган. До недавнего времени считалось, что ее ткань находится за пределами контроля иммунной системы. Биологическая трактовка понятия «иммунная привилегия мозга» основывалась на том, что для мозга сильное проявление иммунной реакции «непозволительно», поскольку из-за объемных ограничений черепа оно может быстро привести к резкому возрастанию внутричерепного давления и, соответственно, нарушить нейрофизиологические функции, вызывая гибель нейронов и олигодендроцитов [26].

Для ограничения возможности развития такого сценария мозг защищен гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Предположение о том,

что в мозге между кровью и непосредственно мозговой тканью есть что-то, что мешает веществам легко проникать из кровеносного русла в мозг, впервые высказал в конце XIX в. Пауль Эрлих. Детальные исследования по этому вопросу были проведены Линой Штерн, которая в 1921 г. ввела термин «гематоэнцефалический барьер». Научные исследования последних лет показали, что ГЭБ является сложным мультиклеточным комплексом. Его важнейшей частью являются эндотелиальные клетки микрососудов мозга. Они тесно выстилают кровеносные сосуды, соединяясь между собой посредством замыкательных пластинок, и снаружи дополнительно уплотняются ножками окружающих их астроцитов. Составной частью ГЭБ является базальная мембрана (неклеточный базальный слой), тесно связанная с эндотелиальными клетками. Непроницаемость ГЭБ поддерживается наличием в эндотелиальных клетках микрососудов системы ферментов, препятствующих проходимости ряда биологически активных веществ. Благодаря ГЭБ

многие вещества, особенно крупномолекулярные соединения, циркулирующие в крови, не проникают ни в нейроны, ни в спинномозговую жидкость. Это обеспечивает относительное постоянство внутренней среды мозга [22]. Только у небольшого количества образований головного мозга (около 1–1,5%) ГЭБ отсутствует. К таким образованиям относят: хориоидальные сплетения (основное), эпифиз, гипофиз и серый бугор. Однако и в этих структурах также существует свой кровно-ликворный барьер.

Исследования барьерных структур мозга одновременно лишили ГЭБ статуса непроницаемой «китайской стены». Оказалось, что он не является жесткой структурой, а представляет собой скорее динамическую систему с функцией дифференцированной мембраны. Перенос веществ из крови через ГЭБ осуществляется различными путями. Один из основных способов переноса веществ через эндотелиальную клетку — микропиноцитоз. Другим способом является эндо-экзоцитоз. При этом переносимое вещество захватывается в люминальную ямку, затем поверхность клетки замыкается над ямкой и содержащимся в ней веществом. Транспортируемое вещество проходит через толщу клетки и выделяется на противоположной стороне ее поверхности [7]. Селективная проницаемость ГЭБ, осуществляемая при помощи комбинации специфических ионных каналов и транспортеров, позволяет необходимым для мозга веществам проходить через мембрану клеток эндотелия и регулировать обменные процессы в мозге. Она обеспечивает стабильное окружение нейронов, поддерживает оптимальный для реализации функций мозга ионный состав, раздельное существование центрального и периферического пулов нейротрансмиттеров, а также предотвращает вход макромолекул в мозг [16, 17].

В силу своей обособленности мозг является для остального организма потенциальным аутоантигеном [7, 8]. При повреждении ГЭБ (например, при травме) барьерная функция нарушается, и в обособленную среду мозга могут попадать антитела, вырабатываемые организмом в ответ на попадание в кровь антигенов мозга.

Мозг человека обособливается от иммунокомпетентной системы остального организма уже в процессе эмбриогенеза. Поскольку селективная проницаемость ГЭБ ограничивает доступ в мозг крупных молекул, в том числе антител и антигенов, а также в связи с отсутствием в нем собственной лимфатической си-

стемы, мозг сформировал свою, относительно автономную иммунную систему. Ее функции выполняются с помощью трех подсистем.

1. Лимфоидные клетки спинномозговой жидкости (Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции), естественные киллерные клетки, моноциты и макрофаги. Они несут свои специфические иммунные функции и способны к развитию локального иммунного ответа в спинномозговой жидкости (СМЖ) и ЦНС. 25% всех лейкоцитов СМЖ приходится на долю макрофагов. Среди клеток лимфоцитарного ряда Т-лимфоциты составляют 76–95%, В-лимфоциты — только 5–24%; от 4 до 15% клеток дифференцированы как «нулевые».

Большое значение для иммунных реакций в СМЖ и ЦНС имеют следующие субпопуляции:

- Т-хелперы (Th1, Th2, Th17), Т-супрессоры, Т-амплификаторы, Т-клетки — носители иммунной памяти, цитотоксические Т-клетки и долгоживущие Т-лимфоциты;
- В-клетки — предшественники плазмочитов, В1-клетки, реагирующие на тимуснезависимые антигены, В2-клетки, реагирующие на тимусзависимые антигены, В-цитотоксические клетки, В-клетки иммунной памяти, В-супрессоры;
- К-клетки (естественные цитолитические киллерные клетки — НК-клетки).

Функциональные характеристики лимфоцитов СМЖ и крови почти не отличаются. Как и клетки крови, Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции способны при стимуляции антигенами взаимодействовать и синтезировать иммуноглобулины и антитела, подвергаться митозу и бласттрансформации, осуществляя иммунологические функции в ЦНС и СМЖ. В то же время показаны различия в морфологическом строении мембранных структур лимфоцитов крови и СМЖ. Выявлена функциональная несовместимость Т-лимфоцитов крови и СМЖ.

Лимфоциты СМЖ непосредственно контактируют с мозговыми антигенами и толерантны к ним. В последние годы выявлены также толерантные к нервной ткани лимфоциты в мозговой паренхиме человека.

В норме и при заболеваниях ЦНС в СМЖ выявлены иммуноглобулины разных классов: IgM, IgA, IgG, IgD, IgE. Получены данные, свидетельствующие о локальном синтезе IgG в ЦНС. Высокая концентрация некоторых белков в нормальной СМЖ, например, IgG может сохраняться даже у лиц с агаммаглобулинемией [15].

2. Глиальные клетки нервной ткани (клетки микроглии и астроциты) и клетки эндотелия мозговых сосудов.

Микроглия является подклассом глиальных клеток, но, в отличие от прочих — астроцитов и олигодендроцитов, происходит из моноцитов крови, т.е. от клеток иммунной системы. Ее клетки первыми реагируют на прямое повреждение ЦНС. Находясь в покое, они имеют небольшие размеры, тела продолговатой формы, снабженные короткими отростками со вторичными и третичными ответвлениями. Этими отростками микроглия активно «сканирует» окружение. Получив информацию об изменении в окружающей среде (инфекции, травмы, инсульт, нейродегенеративные заболевания, любые нарушения, которые могут указывать на реальную или потенциальную угрозу для ЦНС), клетки активируются [18, 29]. Возникают быстрые и значительные изменения в их форме, экспрессии генов и функциональной активности. Микроглия переходит в амебоидную форму, становится подвижной, активно продвигается к месту повреждения и очищает клеточный дебрис [24]. Микроглия является главным продуцентом провоспалительных цитокинов и хемокинов, а именно ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 [28]. В то же время супрессивных цитокинов (ИЛ-10) она выделяет больше, чем провоспалительных. Это создает в ЦНС физиологически адекватное микроокружение, что исключительно важно для нормального функционирования нервной системы и, вероятно, является одной из ведущих причин, ограничивающих развитие иммунного ответа в ЦНС.

При выраженной активации микроглии в процесс нейровоспаления включаются и клетки астроглии [27]. Помимо своей основной функции — обеспечения нейронов питательными веществами и поддержания необходимой концентрации электролитов во внеклеточном пространстве, астроциты специализированы на локальной антиген-презентирующей функции, что позволяет им поддерживать очаговые реакции при повреждениях мозга [23].

С помощью астроцитов и микроглии реализуются механизмы врожденного иммунитета — основной защиты мозга от инфекций. Процесс начинается с распознавания PAMPs — патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, которые связываются с Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на плазматической мембране или эндосомальных компартментах этих клеток [20]. В типичном сценарии привлечение TLR ведет к активации NF- κ B, что приводит к усилению транскрипции генов, кодирующих семейство цитокинов IL-1. Клетки микроглии экспрессируют все виды TLR, в астроцитах экспрессиру-

ется их ограниченное число [19, 21]. Под воздействием патогенов активированная микроглия секретирует биологически активные IL-1 β и IL-18, которые, в свою очередь, вызывают синтез вторичных провоспалительных цитокинов как в клетках микроглии, так и в астроцитах.

Важным для осуществления защиты мозга является локальный синтез белков системы комплемента. Большинство из белков комплемента, образующихся в мозге, реализуют эффекты действия через классический и альтернативный пути активации, могут быть синтезированы астроцитами и клетками микроглии, а модуляторами активности их синтеза являются провоспалительные цитокины. Провоспалительные цитокины также увеличивают проницаемость ГЭБ и способствуют привлечению лейкоцитов крови в мозг.

Адаптивный иммунный ответ в головном мозге значительно ограничен, так как паренхима здорового мозга содержит лишь незначительное количество профессиональных антигенпрезентирующих клеток. Но высвобождение хемоаттрактантов глиальными клетками позволяет привлечь в ЦНС клетки периферической иммунной системы [25]. Их миграция осуществляется через стенки капилляров в хориоидном сплетении, в субарахноидальном пространстве и происходит при повышении проницаемости ГЭБ. Т-клетки, мигрировавшие в воспалительный очаг мозга, остаются в периваскулярной области и не продвигаются дальше в паренхиму мозга. Они синтезируют хемокины, привлекающие лейкоциты в очаг воспаления. Активированный эндотелий сам начинает продуцировать ряд провоспалительных цитокинов и хемокинов, усиливая дальнейшую активацию клеток эндотелия и лейкоцитов и дальнейший приток клеток в ЦНС.

3. Гуморальные факторы, биологически активные вещества — это третья подсистема автономной иммунной системы мозга.

Она включает в себя гормоны (тимозин), находящиеся в субарахноидальном пространстве и СМЖ, медиаторы, пептиды, цитокины [13, 14].

Таким образом, в ЦНС функционирует относительно автономная иммунная система, не зависящая от общей иммунной системы организма. При антигенной стимуляции эта система активируется и осуществляет локальные иммунные реакции и иммунный надзор. Но мозг участвует также в общей иммунной системе [12, 18]. В клетках иммунной системы были обнаружены рецепторы для нейропептидов. Доказано также, что нервная система

иннервирует центральные и периферические иммунокомпетентные органы, и ее волокна могут вступать в непосредственный контакт с лимфоцитами и макрофагами и изменять интенсивность иммунного ответа в крови [5]. Повреждение определенных участков головного мозга приводит к угнетению функций иммунной регуляции. С другой стороны, в клетках нервной системы обнаружены рецепторы для иммунопептидов и цитокинов, синтезируемых клетками иммунной системы [1]. Антигенное воздействие на периферии приводит к активации различных структур головного мозга [4, 6, 29].

В первую очередь на введение антигена реагируют структуры гипоталамуса [11]. Гипоталамус является ключевым звеном аппарата нервной регуляции. Он получает информацию о внедрении в организм антигена уже через несколько минут и дает начало эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки, а также к гормонам эндокринных желез. В структуру центрального аппарата нейроиммунотензии входит также гиппокамп. Нарушение состояния гипоталамуса и связанных с ним отделов мозга может приводить к нейрогенному иммунодефициту [2, 19]. Установлено, что отдельные его проявления наблюдаются при черепно-мозговой травме, эпилепсии, паркинсонизме, патологических реакциях на психоэмоциональный стресс, шизофрении и других болезненных состояниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 15–20 лет изменились представления о роли мозга в индукции и регуляции иммунных ответов. Эволюционно выработанная автономная иммунная система ЦНС обладает рядом отличительных особенностей, большая часть которых связана с наличием ГЭБ. Иммунологическая защита ЦНС преимущественно сводится к реакциям врожденного иммунитета, хотя существует и возможность проникновения с периферии активированных Т-клеток и, следовательно, реакций адаптивного иммунитета. Появились данные, обосновавшие функционирование мозга как одного из центральных органов системы иммунного гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Журн. неврологии и психиатрии. 1998; 3: 54–6.
2. Бородин Ю.И. и соавт. Зависимость субпопуляционного состава клеток тимуса от времени суток, режима освещения и введения мелатонина. Материалы X конгресса Международной ассоциации лимфологов. 2010; 137 (4): 39.
3. Ганнушкина И.В., Шафранова В.П., Рясина Т.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. АМН СССР.М.: Медицина; 1977.
4. Григорян А.С., Кругляков П.В. Клеточная терапия при травме головного мозга. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2009; 4 (1): 35–43.
5. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Ветлугина Т.П. и соавт. Антитела к нейромедиаторам как возможные нейроиммунные маркеры риска формирования зависимости от психоактивных веществ. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013; 2: 13–16.
6. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015; 6 (2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296–108
7. Лебедев В.В. Гематоэнцефалический барьер в практической нейрохирургии. Нейрохирургия. 2006; 2: 6–11.
8. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга (иммунология и иммунопатология спинномозговой жидкости). М.: Медицина; 1986.
9. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.; 2006.
10. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Руководство для врачей. Сер. Современная медицина. Санкт-Петербург; 2000.
11. Перекрест С.В., Гаврилов Ю.В., Абрамова Т.В. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-fos гена). Медицинская иммунология. 2006; 8 (5–6): 631–6.
12. Симбирцев А.С. Иммунология. 1998; 3: 9–16.
13. Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Константинова И.А., Груднев М.А. Журн. неврологии и психиатрии. 2005; 3: 48–51.
14. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Детская иммунология. 2004; 1: 1–14.
15. Цветанова Е.М. Ликворология. Пер. с болг. 2-е изд., перераб., с доп. Киев: Здоров'я; 1986.
16. Abbott N.J., Friedman A. Overview and introduction: the blood-brain barrier in health and disease. Epilepsia. 2012; 53 (6): 1–6.
17. Begley D.J., Brightman M.W. Structural and functional aspects of the blood-brain barrier. Prog. Drug. Res. 2003; 61: 39–78.
18. Chew L.J., Takanohashi A., Bell M. Microglia and inflammation: impact on developmental brain injuries. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2006; 12: 105–112.
19. Downes C.E., Crack P.J. Review Neural injury following stroke: are Toll-like receptors the link between the im-

- mune system and the CNS? Br.J. Pharmacol. 2010; 160 (8): 1872–88.
20. Glezer I., Simard A.R., Rivest S. Neuroprotective role of the innate immune system by microglia. *Neurobiology of Disease*. 2007; 147 (4): 867–83.
 21. Lehnardt S. Review Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*. 2010; 58 (3): 253–263.
 22. Mae M., Armulik A., Betsholtz C. Getting to know the cast — cellular interactions and signaling at the neurovascular unit. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 1: 2750–4.
 23. Nag S. Morphology and properties of astrocytes. *Methods. Mol. Biol.* 2011; 686: 69–10.
 24. Napoli I., Neumann H. Microglial clearance function in health and disease. *Neuroscience*. 2009; 158: 1030–8.
 25. Ousman S.S., Kubes P. Immune surveillance in the central nervous system. *Nat. Neurosci.* 2012; 15 (8): 1096–1101.
 26. Ransohoff R.M., Brown M.A. Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (4): 1164–71.
 27. Schubert M., Holland L.Z., Panopoulou G.D. et al. Characterization of amphioxus *AmphiWnt8*: insights into the evolution of patterning of the embryonic dorsoventral axis. *Evol. Dev.* 2000; 2 (2): 85–92.
 28. Smith J.A., Das A., Ray S.K., Banik N.L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull.* 2011; 87: 10–20.
 29. Soulet D., Rivest S. Microglia. *Curr. Biol.* 2008; 18: 506–8.
 30. mitters as possible neuroimmune markers of the risk of developing dependence on psychoactive substances]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 2: 13–16. (in Russian).
 6. Dement'yeva Ye.A., Gurina O.P. Immunologicheskiye izmeneniya, soprovozhdayushchiye razvitiye eksperimental'nogo neoplasticheskogo protsessa. [Immunological changes accompanying the development of the experimental neoplastic process]. *Pediatr.* 2015; 6 (2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296–108 (in Russian).
 7. Lebedev V.V. Gematoentsefalicheskiy bar'yer v prakticheskoy neyrokhirurgii. [Blood-brain barrier in practical neurosurgery]. *Neyrokhirurgiya*. 2006; 2: 6–11. (in Russian).
 8. Malashkhiya Yu.A. Immunnyy bar'yer mozga (immunologiya i immunopatologiya spinnomozgovoy zhidkosti). [Immune barrier of the brain (immunology and immunopathology of cerebrospinal fluid)]. Moscow: Meditsina Publ.; 1986. (in Russian).
 9. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh. [Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn]. Moscow; 2006. (in Russian).
 10. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh. [Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns]. *Rukovodstvo dlya vrachev. Ser. Sovremennaya meditsina. Sankt-Peterburg*; 2000. (in Russian).
 11. Perekrest S.V., Gavrilov Yu.V., Abramova T.V. Aktivatsiya kletok gipotalamicheskikh struktur pri vvedenii antigenov razlichnoy prirody (po ekspressii c-fos gena). [Activation of cells of hypothalamic structures with the introduction of antigens of various nature (by expression of the c-fos gene)]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006; 8 (5–6): 631–6.
 12. Simbirtsev A.S. *Immunologiya*. [Immunology]. 1998; 3: 9–16. (in Russian).
 13. Skvortsova V.I., Sherstnev V.V., Konstantinova I.A., Grudnev M.A. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2005; 3: 48–51. (in Russian).
 14. Tabolin V.A., Volodin N.N., Degtyareva M.V. i dr. *Detskaya immunologiya*. [Pediatric immunology]. 2004; 1: 1–14. (in Russian).
 15. Tsvetanova Ye.M. *Likvorologiya*. [Liquorology]. Per. s bolg. 2-ye izd., pererab., s dop. Kiyev: Zdorov'ya Publ.; 1986. (in Russian).
 16. Abbott N.J., Friedman A. Overview and introduction: the blood-brain barrier in health and disease. *Epilepsia*. 2012; 53 (6): 1–6.
 17. Begley D.J., Brightman M.W. Structural and functional aspects of the blood-brain barrier. *Prog. Drug. Res.* 2003; 61: 39–78.
 18. Chew L.J., Takanohashi A., Bell M. Microglia and inflammation: impact on developmental brain injuries. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2006; 12: 105–112.

REFERENCES

1. Akmayev I.G. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 1998; 3: 54–6. (in Russian).
2. Borodin Yu.I. i soavt. Zavisimost' subpopulyatsionnogo sostava kletok timusa ot vremeni sutok, rezhima osveshcheniya i vvedeniya melatonina. [Dependence of the subpopulation composition of thymus cells on the time of day, lighting regime and melatonin administration]. *Materialy X kongressa Mezhdunarodnoy assotsiatsii limfologov*. 2010; 137 (4): 39. (in Russian).
3. Gannushkina I.V., Shafranov V.P., Rjasina T.V. *Funktsional'naya angioarkhitektonika golovnog mozga*. [Functional angioarchitectonics of the brain]. AMN SSSR. Moscow: Meditsina Publ.; 1977. (in Russian).
4. Grigoryan A.S., Shafrayakov P.V. *Kletochnaya terapiya pri travme golovnog mozga*. [Cell therapy for brain injury]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2009; 4 (1): 35–43. (in Russian).
5. Davydova T.V., Vetrile L.A., Vetlugina T.P. i soavt. Antitela k neyromediatoram kak vozmozhnyye neyroimmunnye markery riska formirovaniya zavisimosti ot psikoaktivnykh veshchestv. [Antibodies to neurotrans-

19. Downes C.E., Crack P.J. Review Neural injury following stroke: are Toll-like receptors the link between the immune system and the CNS? *Br.J. Pharmacol.* 2010; 160 (8): 1872–88.
20. Glezer I., Simard A.R., Rivest S. Neuroprotective role of the innate immune system by microglia. *Neurobiology of Disease.* 2007; 147 (4): 867–83.
21. Lehnardt S. Review Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia.* 2010; 58 (3): 253–263.
22. Mae M., Armulik A., Betsholtz C. Getting to know the cast — cellular interactions and signaling at the neurovascular unit. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 1: 2750–4.
23. Nag S. Morphology and properties of astrocytes. *Methods. Mol. Biol.* 2011; 686: 69–10.
24. Napoli I., Neumann H. Microglial clearance function in health and disease. *Neuroscience.* 2009; 158: 1030–8.
25. Ousman S.S., Kubes P. Immune surveillance in the central nervous system. *Nat. Neurosci.* 2012; 15 (8): 1096–1101.
26. Ransohoff R.M., Brown M.A. Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (4): 1164–71.
27. Schubert M., Holland L.Z., Panopoulou G.D. et al. Characterization of amphioxus *AmphiWnt8*: insights into the evolution of patterning of the embryonic dorsoventral axis. *Evol. Dev.* 2000; 2 (2): 85–92.
28. Smith J.A., Das A., Ray S.K., Banik N.L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull.* 2011; 87: 10–20.
29. Soulet D., Rivest S. Microglia. *Curr. Biol.* 2008; 18: 506–8.