

МИКРОГЛИОЗ В БЕЛОМ ВЕЩЕСТВЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИИ: МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹А.М.Майбогин*, ²М.К.Недзведь

¹Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Россия

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

© Майбогин А.М., Недзведь М.К., 2019 г.

Течение хронической HCV-инфекции в 50% случаев сопровождается поражением головного мозга. Наиболее частыми его проявлениями являются различные когнитивные, психогенные и неврологические расстройства. Считается, что в их основе лежит активация инфицированных HCV клеток микроглии и связанное с этим эксайтотоксическое повреждение нейронов. По данным литературы, аналогичные изменения микроглии в белом веществе мозга играют важную роль в патогенезе ВИЧ-ассоциированной субкортикальной деменции. Несмотря на активное изучение роли микроглии при HCV-инфекции, структурные изменения и тканевые реакции этих клеток в мозге остаются неизученными. В связи с этим целью работы явилось комплексное иммуноморфологическое исследование микроглии из различных отделов белого вещества мозга при HCV-инфекции. Объектом исследования явилось белое вещество мозга 40 умерших в исходе хронической HCV-инфекции. Контрольную группу составило 20 умерших без инфекционной и психической патологии. После предварительной гистологической обработки по стандартной методике из образцов белого вещества готовили гистологические срезы, которые окрашивали с применением обзорной и элективной окрасок. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием антител к вирусному белку NS3 и антител к клеткам микроглии CD68. Для оценки реактивных изменений микроглии в нервной ткани применяли предложенную ранее методику определения микроглиоза. Статистическую обработку результатов проводили методом дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса с использованием пакета прикладных программ SSPS. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05. В результате было установлено, что при хронической HCV-инфекции в белом веществе головного мозга развиваются продуктивные изменения клеток микроглии по типу диффузно-очагового анизоморфного микроглиоза, выраженность которого достоверно различается в зависимости от отделов мозга ($p=0,000$). Наиболее высокие показатели микроглиоза определяются в белом веществе подкорковых отделов больших полушарий и ствола мозга ($p=0,05$). Морфологическими особенностями микроглиоза при хронической HCV-инфекции являются формирование глиальных узелков, фагоцитарная трансформация микроглии с преобладанием амебоидных клеток, появление зернистых шаров, скопления палочковидных клеток в гиппокампе, а также перифокальные дегенеративные изменения в белом веществе мозга. Обнаруженные изменения могут рассматриваться как морфологический эквивалент активации инфицированных HCV клеток микроглии. Полученные данные указывают на то, что микроглиоз является типичным морфологическим признаком поражения мозга при хронической HCV-инфекции, а его проявления играют важную роль в патогенезе HCV-ассоциированного поражения центральной нервной системы.

Ключевые слова: головной мозг, HCV-инфекция, микроглия, белое вещество, морфологическое исследование

MICROGLIOSIS IN WHITE MATTER OF THE BRAIN IN CHRONIC HCV-INFECTION: MORPHOLOGICAL STUDY

¹A.M.Maybogin*, ²M.K.Nedzved

¹Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

²Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The course of a chronic HCV infection in 50% of cases is followed by affection of the brain. Its most frequent manifestations are various cognitive and psychogenic and neurological disorders. It is considered they are based on the activation of HCV infected microglial cells and related to this excitotoxic injury of neurons. According to the data of literature similar changes of microglia in white matter play an important role in a pathogenesis of HIV-associated subcortical dementia. Despite active studying the role of microglia in HCV infection, structural changes and tissue reactions of these cells in nervous tissue remain unexplored. In this regard the purpose of this research was comprehensive immunomorphological research of microglia cells in white matter of dif-

ferent departments of brain in HCV infection. Object of a research was autopsy samples of white brain matter from 40 patients died in the outcome of a chronic HCV infection. 20 people deceased without infectious and mental pathology made up the control group. After histological processing by standard methodic microscopic sections of white matter samples were prepared and stained with review and elective stainings. The immunohistochemical research was conducted using antibodies to virus protein NS3 and antibodies to CD68 microglia cells. The evaluation of microglia cells reactive changes in nervous tissue was performed with submitted earlier methodic. Statistical processing of results was carried out by dispersive Kruskal-Wallis analysis using the SSPS application programs. Level of significance p was accepted equal 0,05. It was established that during chronic HCV infection in white matter of the brain occurs productive changes of microglia cells. They are presented with diffuse and focal anizomorphic microgliosis which expressiveness differs depending on departments of the brain develop ($p=0,000$). The highest rates of a microgliosis are defined in white matter of brain hemispheres and a brainstem ($p=0,05$). Morphological features of microgliosis during HCV infection include glial knots formation, phagocytic transformation of microglia with prevalence of amoeboid cells, granular globes appearance, rod microglia congestions in a hippocampus and also degenerative changes in perifocal white matter. These changes of a microglia can be considered as a morphological equivalent of infected with HCV microglia cells activation. The revealed changes indicate that the microgliosis is typical morphological feature of brain injury during chronic HCV infection, and it plays an important role in the pathogenesis of the HCV-associated damage of central nervous system.

Key words: brain, HCV infection, microglia, white brain matter, morphological study

Для цитирования: Майбогин А.М., Недзьвєдь М.К. Микроглиоз в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции: морфологическое исследование // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019. Т. 11, № 3. С. 49–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-3-49-56>.

Введение. Хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV) является глобальной медико-социальной проблемой нашего времени. По данным ВОЗ, вирусом гепатита С инфицировано 2–3% мирового населения, что составляет 200–250 млн человек. 250 тысяч человек ежегодно умирает в исходе этого заболевания, из них около 80 тысяч — в странах Европы. Прогнозируемые показатели заболеваемости HCV в обозримом будущем также имеют негативную тенденцию, обусловленную предполагаемым увеличением числа инфицированных на 100% в период 2015–2020 гг. [1, 2–6].

Вирус гепатита С (HCV) относится к семейству Flaviviridae, которое включает в себя ряд вирусов, способных вызывать опасные для жизни высококонтагиозные геморрагические лихорадки и энцефалиты, в том числе вирус лихорадки денге, вирус лихорадки Западного Нила, вирус лихорадки Зика, вирус клещевого энцефалита, вирус японского энцефалита и др. Вызываемое HCV заболевание представляет собой антропонозную вирусную инфекцию с парентеральным механизмом передачи. Попадая в организм, вирус поражает главным образом клетки печени, которые являются основным источником его репликации [7–9].

Важным открытием прошедших двух десятилетий явилось обнаружение внепеченочной репликации HCV. Репликативная форма вирусного генома

была обнаружена в дендритных клетках и мононуклеарах периферической крови, клетках почек, слюнных желез, репродуктивной системы, глии и других, номенклатура которых непрерывно расширяется по мере исследования данного вопроса [1, 2, 7–10]. Репликация вируса в различных органах и тканях лежит в основе развития внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, которые в ряде случаев определяют течение и неблагоприятный исход заболевания. Считается, что их возникновение связано с цитотоксическим эффектом HCV, аутоиммунными реакциями организма, массивной антигенемией и другими факторами; однако патогенез данного феномена остается недостаточно изученным [1, 2, 7–9, 11–15].

Особый интерес среди внепеченочных проявлений заболевания представляет HCV-ассоциированное поражение центральной нервной системы (ЦНС), частота встречаемости которого достигает 50% наблюдений [1, 2, 11, 12]. Основными его клиническими проявлениями являются различные психоневрологические расстройства по типу когнитивной дисфункции, аффективно-депрессивных расстройств, повышенной утомляемости и снижения качества жизни инфицированных. Дебют данной симптоматики зачастую наблюдается уже в прецирротической стадии инфекции, а характер ее течения не зависит от степени печеночного страдания, показателей вирусной нагрузки, иммун-

ного статуса и других клинических характеристик [2–5, 11–13, 16]. Это отличает поражение мозга при HCV-инфекции от церебральных расстройств при других заболеваниях печени. При этом обращает на себя внимание сходство клинических проявлений церебральной дисфункции у HCV-инфицированных и умеренно выраженной субкортикальной деменции при ВИЧ-инфекции, которое позволяет предполагать, что в их основе лежит аналогичный патогенетический механизм [2, 6, 17].

Установлено, что HCV проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер по механизму «тряпинского коня» в моноцитах периферической крови по аналогии с механизмом нейроинвазии ВИЧ-1. Рекрутированные моноциты в дальнейшем трансформируются в клетки микроглии, которые являются основным резервуаром вируса и источником его репликации в мозге. Показано, что HCV обуславливает гиперактивацию инфицированных клеток микроглии, в результате чего происходит избыточный синтез эксайтотоксичных аминокислот, оксида азота и других нейротоксичных молекул. Это, в свою очередь, вызывает эксайтотоксическое повреждение и гибель нейронов и связанные с этим характерные неврологические проявления [2–5, 7–10, 12, 13]. Проведенными ранее исследованиями с применением методов нейровизуализации в белом веществе больших полушарий у HCV-инфицированных были выявлены существенные изменения метаболизма креатина, холина, N-ацетиласпартата и миоинозита, которые являются нейрометаболическими маркерами нейровоспаления и активации микроглии [14, 15]. Аналогичные изменения наблюдаются при поражении субкортикального белого вещества мозга при умеренно выраженной ВИЧ-ассоциированной деменции. Это свидетельствует о том, что гиперактивация микроглии играет важную роль в развитии церебральной дисфункции, характерной для данных заболеваний [6, 17, 18].

Цель и задачи. Несмотря на активное изучение патологии микроглии при HCV-инфекции, структурные изменения и клеточные реакции этих клеток в нервной ткани в настоящее время остаются практически неизученными. В связи с этим представляется актуальным проведение комплексного исследования изменений клеток микроглии белого вещества мозга при хронической HCV-инфекции на достаточном количестве секционного материала с применением морфологического и иммуногистохимического методов и последующей объективной оценкой полученных результатов.

Материалы и методы. Работа выполнена на архивном и текущем материале ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и прозектуры Государственной службы судебных экспертиз Управления по Гомельской области. Объектом исследования явились образцы мозга и печени 40 умерших в исходе хронической HCV-инфекции в возрасте от 35 до 76 лет (медиана возраста 47,0 (42,0–49,0) лет). Во всех случаях диагноз был подтвержден как минимум двукратным прижизненным выявлением общих антител к HCV с интервалом не менее 6 месяцев, а также методом полимеразной цепной реакции согласно действующих клинических протоколов. В исследуемую группу включали только те случаи, в которых при иммуногистохимическом исследовании антигены HCV определялись в веществе мозга и в ткани печени. Характер и выраженность изменений печени при патологоанатомическом исследовании определяли по полуколичественным шкалам оценки индекса гистологической активности (ИГА) по R.G.Knodell и индекса степени склероза (ГИС) по V.J.Desmet. Во всех случаях определяемые показатели составили более 16 баллов. Контрольную группу составило 20 умерших без инфекционной и психической патологии в возрасте от 31 до 72 лет (медиана возраста 49,5 (44,0–55,0) года).

При секционном исследовании мозг извлекали целиком и фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Для исследования белого вещества вырезали кусочки белого вещества лобной и височной долей, а также гиппокампа, мозжечка и ствола мозга, которые после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. С парафиновых срезов готовили срезы толщиной 3–4 мкм. Для оценки микроглиоза срезы окрашивали гематоксилином и эозином, люксолом быстрым голубым по методу Клювера и Баррера, а также серебром по методу Миягавы–Александровской. Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике на срезах мозга с использованием первичных антител к вирусному белку NS3 (клон MMM33) и к CD68 (клон KP1) [10]. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе LeicaAxioskop 2 plus, оборудованного цифровой фотокамерой Digital Interface DFW-X710.

Для оценки клеточных реакций микроглии в веществе мозга применялась разработанная нами инструкция «Метод морфологической диагностики и оценки микроглиоза в белом веществе головного мозга при различных заболеваниях на основе имму-

ногистохимического выявления биомолекулярного маркера микроглии» [19]. По данным литературы, содержание клеток микроглии в белом веществе мозга в норме не превышает 13–15% от общего количества глиальных клеток. Продуктивные изменения микроглии, заключающиеся в относительном повышении количества этих клеток в нервной ткани получили определение микроглиоз. Данные изменения наблюдаются при различных заболеваниях ЦНС, а в некоторых случаях (болезнь Альцгеймера и др.) являются одним из наиболее ранних патологоанатомических признаков нейродегенеративных изменений вещества мозга [19, 20].

В настоящем исследовании пороговым значением для определения микроглиоза принималось содержание клеток микроглии более 15% от общей глиальной популяции. Подсчет клеток микроглии, экспрессирующих CD68, а также остальных клеток глиального фенотипа в белом веществе проводили

Результаты и их обсуждение. При иммуноморфологическом исследовании было установлено, что содержание CD68-позитивных клеток в белом веществе из подкорковых отделов превышало 30% во всех случаях из исследуемой группы (табл. 1). Значения аналогичного показателя во всех исследованных отделах мозга из контрольной группы не превышали 13%. Позитивная реакция NS3 обнаруживалась в ткани печени и в ткани мозга в виде стойкого коричневого цитоплазматического окрашивания. В белом веществе мозга вирусные маркеры обнаруживались в 100% наблюдений, преимущественно в клетках микроглиального фенотипа, а также в эндотелии мелких церебральных сосудов и клетках инфильтрата в пространствах Вирхова–Робена. В 5 случаях (12,5%) цитоплазматическая экспрессия вирусных маркеров обнаруживалась в клетках перивентрикулярной эпендимы в глубоких отделах белого вещества.

Таблица 1

Значения микроглиоза в различных отделах белого вещества мозга при хронической HCV-инфекции

Отдел мозга	Степень выраженности (баллы)				Медианное значение
	0	1	2	3	
Подкорка лобной доли, %	0,0	0,0	5,0	95,0	3,0
Подкорка височной доли, %	0,0	0,0	10,0	90,0	3,0
Ствол мозга, %	10,0	5,0	15,0	70,0	3,0
Мозжечок, %	30,0	5,0	10,0	55,0	3,0
Гиппокамп, %	25,0	5,0	37,5	32,5	2,0

на гистологических срезах в 10 случайных полях зрения при увеличении $\times 400$. Значение микроглиоза определяли как отношение числа имmunопозитивных клеток к общему числу клеток глии, выражаемое в процентах. Результаты оценивали следующим образом: отсутствие микроглиоза (количество окрашенных на CD68 клеток составляет менее 15%) — 0 баллов; 15–30% окрашенных на CD68 клеток — слабо выраженный микроглиоз — 1 балл; более 30 до 40% — умеренно выраженный микроглиоз — 2 балла; более 40% окрашенных на CD68 клеток — выраженный микроглиоз — 3 балла. При определении результатов учитывали, чтобы не менее 25% иммунопозитивных клеток имело амебоидное строение [19].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS. Сравнительный анализ между группами проводили методом дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

При исследовании статистической связи между параметрами микроглиоза и отделами мозга методом дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса выдвигалась нулевая гипотеза об отсутствии различий средних рангов микроглиоза в зависимости от отделов головного мозга. Для всех зависимых переменных нулевая гипотеза отвергалась (статистика критерия — $H=49,686$; степень свободы — $df=4$, уровень значимости — $p=0,000$, объем выборки — $n=200$). Попарное сравнение выборок для выявления статистически достоверных различий по исследуемому критерию в различных отделах мозга проводили с использованием критерия Манна–Уитни.

Установлено, средние ранги показателей микроглиоза образуют 3 гомогенных подмножества, различия в каждом из которых не являются статистически значимыми. Полученные данные позволяют сделать вывод, что микроглиоз был наиболее выражен в белом веществе лобной и височной долей ($PK=0,869$, $p=0,05$); менее выраженный

характер данного критерия наблюдался в белом веществе ствола мозга ($PK=0,278$, $p=0,05$), а наименьший уровень в белом веществе гиппокампа ($PK=0,787$, $p=0,05$). Значения средних рангов выраженности исследуемого признака в мозжечке позволяют отнести его в подмножество 1 и 2 (табл. 2).

в белом веществе гиппокампа у инфицированных HCV (рис. *в*). В отличие от этого, в белом веществе гиппокампа умерших из контрольной группы наблюдались лишь единичные клетки данного типа. Структурными особенностями палочковидной микроглии являлись выявляемые методом серебрения продолговатые или подковообразные

Таблица 2

Однородные группы (подмножества) средних рангов микроглиоза в результате попарных сравнений в анализе Краскела–Уоллиса

Отдел мозга	Однородные подмножества, образованные на основе асимптотической значимости; $p=0,05$ (в ячейках указан выборочный средний ранг)		
	1	2	3
Гиппокамп	65,750		
Мозжечок	82,925	82,925	
Ствол мозга		102,445	
Подкорковое белое вещество височной доли			123,600
Подкорковое белое вещество лобной доли			127,800
Статистические критерии подмножеств			
Статистика критерия	0,988	3,099	0,712
Значение двухстороннего критерия	0,320	0,078	0,399
Скорректированное значение двухстороннего критерия (PK)	0,787	0,278	0,869

Это согласуется с имеющимися данными нейропривизуализации о гиперактивации клеток микроглии в подкорковых отделах белого вещества при рассматриваемой патологии [14, 15]. Количественные изменения клеток микроглии при хронической HCV-инфекции сопровождаются их структурной трансформацией. Как в контрольной, так и в исследуемой группе пул микроглии был представлен четырьмя основными морфофункциональными типами этих клеток: рамифицированным, амебоидным, палочковидным и круглым [19, 20]. Однако в белом веществе мозга HCV-инфицированных отмечалось выраженное преобладание клеток амебоидного типа, количество которых достигало 50% и более от числа общей популяции микроглии. Морфологически они характеризовались более крупными размерами, наличием развитой цитоплазмы с неправильным контуром содержащей вакуоли, органеллы и глыбчатые включения. В большинстве клеток наблюдались признаки распада отростков или их полное отсутствие. Выраженные признаки амебоидной трансформации наблюдались в глубоких отделах подкоркового белого вещества, перивентрикулярных зонах и в стволовых отделах (рис. *а*).

Кроме того, обращало на себя внимание большое количество клеток палочковидной микроглии

гиперхромные ядра и наличие 1–2 тонких отростков [20]. Распределение микроглии в белом веществе при хронической HCV-инфекции имело диффузно-очаговый характер с формированием скоплений по типу глиальных розеток и узелков, в составе которых также обнаруживались олигодендроциты и клетки воспалительного инфильтрата (рис. *б*). Миelinовые волокна по периферии микроглиальных скоплений имели признаки дегенеративных изменений: определялась их отечность, наличие очагов разрежения, аксональной дегенерации и селективной демиелинизации, выявляемой при окраске на миелин.

В пользу активной демиелинизации свидетельствовали и наблюдаемые в периваскулярных пространствах скопления зернистых шаров, нагруженных липидными включениями (рис. *г*). Последние осуществляют резорбцию и элиминацию деструктурированного миелина и представляют собой конечную стадию фагоцитарной трансформации микроглиальных клеток. Концентрация зернистых шаров в нервной ткани наблюдается при различных патологических процессах, характеризующихся деструктивными изменениями миелина и аксональных цилиндров. Обнаруживаемые при HCV-инфекции множественные мелкие фокусы демиелинизации являются признаками обострения патологического процесса

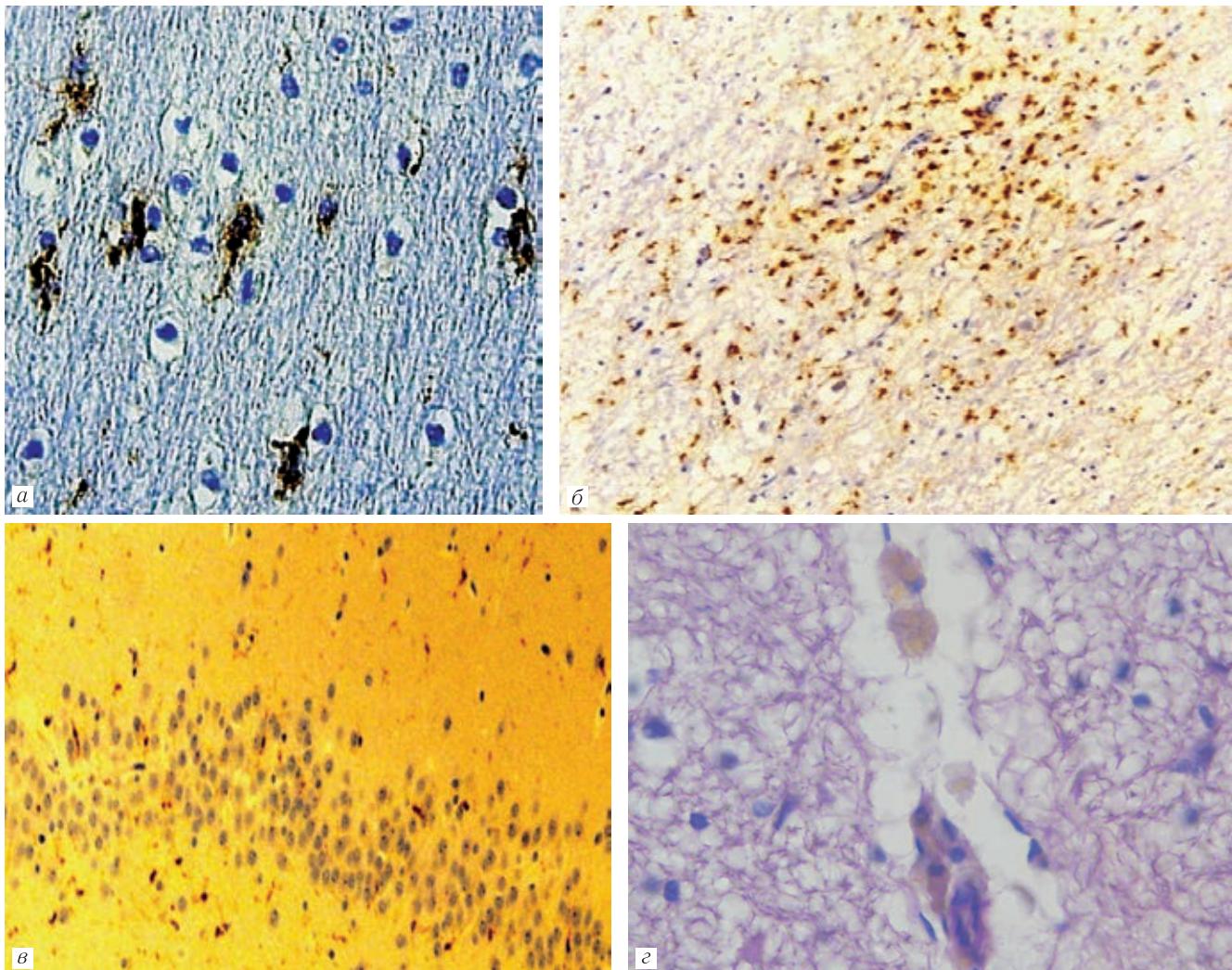


Рисунок. Морфологические и иммуногистохимические особенности изменений клеток микроглии белого вещества мозга при хронической HCV-инфекции. *а* — амебоидные клетки микроглии в подкорковом белом веществе больших полушарий. Иммуногистохимическая реакция с антителами (Ат) к CD68. Объектив $\times 100$; *б* — микроглиальный узелок в подкорковом белом веществе больших полушарий. Иммуногистохимическая реакция с Ат к CD68. Объектив $\times 40$; *в* — палочковидная микроглия в области зернистого слоя гиппокампа, интенсивно окрашенные хромогеном DAB в темно-коричневый цвет. Иммуногистохимическая реакция с Ат к CD68; *г* — зернистые шары, нагруженные продуктами распада миелина, в периваскулярном пространстве на фоне периваскулярного отека и разрежения белого вещества. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив $\times 40$

в мозге. Их наличие в субкортикальных отделах позволяет предполагать определенную связь между повреждением белого вещества и развитием HCV-ассоциированной церебральной дисфункции и должно учитываться при морфологических и функциональных исследованиях.

На фоне продуктивных изменений микроглии в нервной ткани наблюдалась диффузная гиперплазия CD68-позитивных клеток в стенках микросудов. По-видимому, это отражало повышенную иммунную стимуляцию и альтернативные изменения клеток гематоэнцефалического барьера вследствие прямого контакта с компонентами вируса, специфическими антителами и иммунными комплексами, циркулирующими в периферическом кровотоке [1, 21].

Заключение. Проведенные исследования показали, что при хронической HCV-инфекции в белом веществе головного мозга развиваются продуктивные изменения клеток микроглии, выраженность которых достоверно различается в зависимости от отделов мозга ($p=0,000$). Морфологическая картина выявленных изменений соответствует диффузно-очаговому анизоморфному микроглиозу, наиболее выраженные показатели которого определяются в белом веществе больших полушарий и ствола мозга ($p=0,05$). Полученные результаты согласуются с существующими данными нейровизуализации о том, что HCV индуцирует рекрутинг клеток-предшественников микроглии и последующую их активацию в мозге. Активированные клетки

микроглии обуславливают эксайтотоксическое повреждение и гибель нейронов в различных отделах мозга, что, в свою очередь, способствует развитию когнитивной дисфункции у соответствующих пациентов [1, 2, 8–15].

Морфологическими особенностями микроглиоза при хронической HCV-инфекции являются диффузно-очаговый характер, формирование глиальных узелков, выраженная фагоцитарная трансформация микроглии с преобладанием амебоидных клеток, появление зернистых шаров, скопления палочковидных клеток в белом веществе гиппокампа. Наблюдаемые изменения со стороны микроглии сопровождаются дегенеративными изменениями волокон белого вещества мозга. Обнаруженные

изменения являются морфологическим эквивалентом активации клеток микроглии, инфицированных HCV [1, 2–5, 12–15]. Выявленные в различных отделах белого вещества реактивные изменения клеток микроглии позволяют говорить о том, что микроглиоз является типичным морфологическим признаком поражения мозга при хронической HCV-инфекции, который имеет определяющее значение в патогенезе HCV-ассоциированной церебральной дисфункции.

Полученные данные могут быть использованы для улучшения морфологической диагностики HCV-ассоциированного поражения ЦНС, а также для формирования патогенетически обоснованных подходов к лечению данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 584 с. [Tsinzerling V.A., Chukhlovina M.L. Infectious lesion of nervous system: the questions of etiology, pathogenesis and diagnostics: manual for doctors. Saint-Petersburg: ELBI-SPb, 2011, 584 p. (In Russ.)].
2. Yarlott L., Heald E., Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders — a review. *J. Adv. Res.*, 2017, Vol. 8, No. 2, pp. 139–148.
3. Hilsabeck R.C. et al. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *C. J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2003, Vol. 12, No. 2, pp. 847–854.
4. Kramer L. et al. Subclinical impairment of brain function in chroic hepatitis C infection. *J. Hepatol.*, 2002, Vol. 37, No. 3, pp. 349–354.
5. Forton D.M. et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*, 2002, Vol. 35, No. 2, pp. 433–439.
6. Hudhes E. et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2016, Vol. 3, No. 1, pp. 40–48.
7. Radkowski M. et al. Search for hepatitis C virus PNA sequence and analysis of viral sequence in the central nervous system: evidence of replication. *J. Virol.*, 2002, Vol. 76, No. 2, pp. 600–608.
8. Forton D.M. et al. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J. Virol.*, 2004, Vol. 78, No. 10, pp. 5170–5183.
9. Wilkinson J. et al. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, No. 3, pp. 1312–1319.
10. Younis L.K. et al. Immunohistochemical Detection of HCV in Nerves and Muscles of Patients with HCV Associated Peripheral Neuropathy and Myositis. *Inter. J. of Health Sci.*, 2007.— Vol. 1, No. 2, pp. 195–202.
11. Pawlowski T. et al. Depression and neuroticism in patients with chronic hepatitis C: correlation with peripheral blood mononuclear cells activation. *J. Clin. Virol.*, 2014, Vol. 60, No. 2, pp. 105–111.
12. Grover V.P. et al. Cerebral immune activation in patients with chronic hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J. Viral. Hepat.*, 2012, Vol. 19, No. 12, pp. 89–96.
13. Bokemeyer M. et al. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut.*, 2011, Vol. 60, No. 3, pp. 370–377.
14. Forton D.M. et al. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J. Hepatol.*, 2008, Vol. 49, No. 3, pp. 316–322.
15. Weissenborn K. et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*, 2006, Vol. 55, No. 11, pp. 1624–1630.
16. Goh J. et al. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis C or the presence of autoimmune disorders in chronic HCV infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, Vol. 11, No. 8, pp. 833–838.
17. Aronow H.A. et al. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system. *AIDS Read.*, 2008, Vol. 18, No. 1, pp. 43–48.

18. Bladowska J. et al. Value of perfusion-weighted MR imaging in the assessment of early cerebral alterations in neurologically asymptomatic HIV-1-positive and HCV-positive patients. *PLoS ONE [Electronic resource]*, San Francisco, 2014. URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102214> (June 08, 2019).
19. Майбогин А.М., Недзьведь М.К., Карапетян Г.М. Метод морфологической диагностики микроглиоза в белом веществе головного мозга: инструкция по применению / Утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь 11.11.2014. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2014. 18 с. [Maybogin A.M., Nedzved M.K., Karapetjan G.M. Method of morphological diagnostics of microgliosis in brain white matter. Established by the Ministry of Health Care of Republic of Belarus 11.11.2014. Gomel: Gomel State Medical University, 2014, 18 p. (In Russ.)].
20. Майбогин А.М., Недзьведь М.К. Изменения гиппокампа и стволовых отделов головного мозга при циррозе печени в исходе хронического вирусного гепатита С // Нейроиммунология. 2013, Т.11, № 1/2. С.93–94. [Maybogin A.M., Nedzved M.K. Changes in hippocampus and brainstem by liver cirrhosis as an outcome of chronic hepatitis C. *Neuroimmunology*, 2013, Vol. 11, No. 1/2, pp. 93–94 (In Russ.)].
21. Fletcher N.F. et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*, 2012, Vol. 142, No. 3, pp. 634–643.

Статья поступила 17.06.2019 г.

Контактная информация: *Майбогин Артемий Михайлович*, e-mail:art24@rambler.ru

Сведения об авторах:

Майбогин Артемий Михайлович — врач-патологоанатом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, (495) 625-87-73, e-mail:art24@rambler.ru;

Недзьведь Михаил Константинович — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83, (+37517) 277-12-01, e-mail:bsmu@bsmu.by.

**Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!**
Сообщаем, что открыта подписка на 2020 год.
ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:
каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**
Подписная цена на 1-е полугодие 2020 года (2 выпуска) — **950 руб.**