

УДК: 611.81.013; 616.8; 612-017; 616-002.2
<https://doi.org/10.25557/2074-014X.2024.12.34-42>

Роль иммунной системы в развитии мозга

Клюшник Т.П.¹ д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор;
<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Зозуля С.А.¹ к.б.н., ведущий научный сотрудник; <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Генералов В.О.² д.м.н., профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники;
<https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

Ободзинская Т.Е.² врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины;
<https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

1 – ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Москва, Россия

2 – Клиника «ПланетаМед»
Москва, Россия

Введение. Достигнутые за последнее десятилетие успехи в области иммунологии существенно изменили представления об иммунной системе мозга, ее взаимосвязях с периферической иммунной системой, а также о роли иммунных клеток в процессах развития мозга. Показана роль иммуновоспалительных процессов в нарушении развития мозга и связанных с ними психических заболеваниях.

Цель: обобщить данные научной литературы, касающиеся роли иммунных клеток и медиаторов иммунных реакций в поддержании гомеостаза и процессах развития и функционирования нервной системы.

Метод. Поиск научных публикаций в базах данных MedLine/PubMed, GoogleScholar и eLibrary для обобщения результатов, свидетельствующих об участии иммунных клеток в процессах развития мозга.

Результаты. Данные литературы свидетельствуют о вовлеченности иммунной системы в развитие и функционирование мозга на всех этапах онтогенеза. В нейроиммунные взаимосвязи и вовлечены иммунные клетки, находящиеся как непосредственно в мозге (микроглия), так и в мозговых оболочках, а также периферические иммунocyты. В регуляции развития и функционирования мозга принимают участие синтезируемые иммунными клетками мозга и крови биологически активные молекулы и медиаторы врожденного иммунитета (цитокины, биогенные амины, аминокислоты, пептиды, нейротрансмиттеры и др.). Данные свидетельствуют в пользу существования причинно-следственной связи между дисфункцией микроглии, привлечением в мозг периферических иммунных клеток и нарушениями развития нервной системы.

Ключевые слова: мозг, иммунные клетки, микроглия, цитокины, нарушения развития нервной системы, нейроиммунные взаимосвязи

Для цитирования: Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е. Роль иммунной системы в развитии мозга. *Психическое здоровье* 2024; 19(12): 34-42.

Автор для корреспонденции: Клюшник Татьяна Павловна; **e-mail:** klushnik2004@mail.ru

Финансирование. Публикация подготовлена в рамках выполнения научной темы «Комплексная мультидисциплинарная оценка развития детей от рождения до 3-х лет» в соответствии с госзаданием № 075-03-2024-570/2 от 22.05.2024

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 18.10.2024

The role of the immune system in brain development

Klyushnik T.P.¹, Zozulya S.A.¹, Generalov V.O.², Obodzinskaya T.E.²

1 - Scientific Center for Mental Health
Moscow, Russia

2 - Clinic «Planeta-med»
Moscow, Russia

Introduction. Advances in immunology over the past decade have significantly changed our understanding of the brain's immune system, its relationships with the peripheral immune system, and the role of immune cells in brain development. The role of immune-inflammatory processes in impaired brain development and associated mental illnesses is shown.

Objective: to summarize the scientific literature on the role of immune cells and mediators of immune responses in maintaining homeostasis and in the development and functioning of the nervous system.

Method. Search for scientific publications in the MedLine/PubMed, GoogleScholar, and eLibrary databases to summarize the results

indicating the involvement of immune cells in brain development.

Results. Literature data indicate the involvement of the immune system in the development and functioning of the brain at all stages of ontogenesis. Neuroimmune relationships involve immune cells located both directly in the brain (microglia) and in the meninges, as well as peripheral immunocytes. Biologically active molecules and mediators of innate immunity (cytokines, biogenic amines, amino acids, peptides, neurotransmitters, etc.) synthesized by immune cells of the brain and blood participate in the regulation of brain development and functioning. The data indicate the existence of a cause-and-effect relationship between microglia dysfunction, the recruitment of peripheral immune cells to the brain, and disorders of nervous system development.

Key words: brain, immune cells, microglia, cytokines, disorders of nervous system development, neuroimmune relationships

For citation: Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E. The role of the immune system in brain development. *Psichicheskoe zdorovie [Mental health]* 2024; 19(12): 34-42. (In Russian).

Corresponding author: Tatyana P. Klyushnik; **e-mail:** klushnik2004@mail.ru

Funding. The publication was prepared as part of the scientific topic «Comprehensive multidisciplinary assessment of the development of children from birth to 3 years» in accordance with state assignment No. 075-03-2024-570/2 dated 05/22/2024

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Accepted: 18.10.2024

Введение

Значительное количество данных, полученных за последние десятилетия, свидетельствует о тесных взаимосвязях мозга и иммунной системы в процессе онтогенеза [1-5]. В течение длительного времени считалось, что иммунная привилегированность мозга, определяемая существованием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), не допускает проникновения в мозг циркулирующих иммунных клеток и большинства растворимых компонентов крови. Возможность контакта периферической иммунной системы с ЦНС допускалась лишь при тяжелых аутоиммунных и инфекционных заболеваниях мозга [1].

В настоящее время получены доказательства того, что ГЭБ является динамической морфофункциональной структурой и «интерфейсом» между сосудистой системой и мозгом, регулирующим двунаправленный транспорт веществ [2].

В поддержании гомеостаза ЦНС принимают участие не только иммунные клетки, циркулирующие в кровяном русле, но также находящиеся в паренхиме мозга **микроглиальные клетки**, которые осуществляют функции периферических иммуноцитов – фагоцитоз, презентацию антигена, синтез про- и противовоспалительных молекул и др.

Помимо этого, в последние годы большое внимание исследователей привлекают резидентные иммунные клетки – лимфоциты и макрофаги, составляющие **менингеальную иммунную систему** и находящиеся в мозговых оболочках (твердая, паутинная и мягкая), а также сосудистом сплетении и периваскулярном пространстве ГЭБ. Менингеальные оболочки обладают гораздо более разнообразным иммунным

«репертуаром», чем паренхима ЦНС. Важно также, что лимфатическая и кровеносная система, а также иннервация мозговых оболочек позволяют осуществлять многочисленные взаимодействия между мозгом и иммунной системой [3]. Лимфоциты и макрофаги, находящиеся в мозговых оболочках и обеспечивающие первый уровень защиты от микробной нейроинвазии, могут влиять на функционирование мозга и поведение, без их проникновения в паренхиму мозга [4].

Таким образом, мозг следует рассматривать как **иммунологически уникальный орган**, в развитие и поддержание гомеостаза которого вовлечены иммунные клетки, находящиеся как непосредственно в мозге (микроглия), так и находящиеся в мозговых оболочках, а также периферические иммуноциты, такие как Т-клетки, В-клетки, моноциты и макрофаги.

В регуляции развития и функционировании здорового мозга принимают участие синтезируемые иммунными клетками мозга и крови биологически активные молекулы и медиаторы врожденного иммунитета (цитокины, биогенные амины, аминокислоты, пептиды, нейротрансмиттеры и др.), мишенями для которых являются нейроны, глия, эндокринные клетки, иммуноциты крови [5]. Главная роль в нейроиммунных взаимодействиях принадлежит **цитокинам**, поддерживающих множество физиологических процессов в ЦНС и выступающих в качестве ключевых участников заболеваний мозга, патогенетическим звеном которых является воспаление [6].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что иммунная система вовлечена в процессы как нормального развития мозга, так

и нарушений его развития, а также связанные с этими нарушениями нервно-психические заболевания, такие как расстройства аутистического спектра, шизофрения, депрессия, эпилепсия, церебральный паралич и др. [1, 5].

Цель исследования: обобщить данные научной литературы, касающиеся роли иммунных клеток и медиаторов иммунных реакций в поддержании гомеостаза и процессах развития и функционирования нервной системы.

Методы

Произведен поиск научных публикаций в базах данных MedLine/PubMed, GoogleScholar и eLibrary для обобщения результатов, свидетельствующих об участии иммунных клеток в процессах развития мозга.

Результаты

Роль микроглии в развитии мозга

Микроглия (МГ) представляет собой специализированную популяцию нейроспецифических макрофагов, которые составляют примерно 80% всех иммунных клеток головного мозга. МГ развивается не из предшественников нейронов, а из эритромиелоидных предшественников, которые колонизируют паренхиму мозга до закрытия ГЭБ [7].

МГ развивающегося мозга морфологически и функционально отличается от микроглии зрелого мозга [8, 9]. Незрелые микроглиальные клетки имеют амебодную форму, что является типичной характеристикой активированной МГ, и обладают уникальными профилями транскрипции [10]. Установлено, что МГ начинает приобретать зрелый фенотип примерно к концу второй недели постнатального развития [11-13].

МГ развивающегося мозга очень чувствительна к изменениям окружающей среды. Стресс и заболевания матери во время беременности, связанные с активацией её иммунной системы, вызывают сложные изменения в экспрессии генов МГ плода, существенно отличающиеся от изменений, которые наблюдаются в зрелом мозге [14, 15].

МГ распределена в развивающемся мозге неравномерно. Предполагают, что различия в плотности МГ и экспрессии генов в различных областях развивающегося мозга могут отражать различные траектории их развития [16]. МГ обнаруживаются преимущественно вблизи кровеносных сосудов развивающегося мозга;

данные *in vitro* свидетельствуют, что секретируемые МГ факторы могут стимулировать рост и ветвление сосудов [17, 18].

Интересно отметить, что существуют половые различия в количестве, функции и фенотипе МГ во время развития мозга, в том числе, в пренатальный период, т.е. гормональные сигналы плода являются важными факторами, влияющими на региональные различия в организации мозга, которые реализуются, в том числе, с участием МГ. В целом, существующие данные указывают на существование множества различных внутренних, а также внешних сигналов, опосредованных иммунной системой матери во время беременности, которые определяют фенотип МГ во время развития [16].

МГ координирует многие высокоорганизованные и разнообразные процессы развития нервной системы, такие как **рост нейритов, пролиферация и миграция нейронов и глии, запрограммированная гибель стволовых клеток ЦНС и избыточно образующихся нейронов и синапсов, миелинизация и ремоделирование нейронных сетей** [19, 20]. Отметим, что ремоделирование нейронных сетей или их перестройка играет решающую роль в развитии мозга, а нарушение данного процесса приводит к различным неврологическим и психическим расстройствам [21].

В развивающемся мозге МГ участвует в контроле численности популяции различных типов клеток, секретируя как нейротрофические факторы, например, фактор роста нервов (NGF), так и токсические факторы, включая активные формы кислорода и азота, а также непосредственно фагоцитируя нейронные предшественники [22-24]. Показано, что микроглиальный фагоцитоз связан с активацией классического каскада комплемента [25]. Для избегания уничтожения нейронного предшественника или нейрона и синапса, клетки используют сигнал, в основе которого лежит взаимодействие микроглиального белка SIRPα и мембранного гликопротеина нейронов CD47 [26].

МГ также регулирует миелинизацию, способствуя выживанию и дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов (OPCS), а также созреванию олигодендроцитов [27]. Она может напрямую стимулировать миелинизацию с помощью секреторных факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) [28].

Таким образом, в настоящее время исследователями показана вовлеченность МГ в различные процессы, характерные для развивающегося мозга. Однако, несмотря на признание роли МГ в развитии

нервной системы, остается вопрос, является ли эта роль исключительной и критичной. Некоторые исследователи предполагают, что другие группы иммунных клеток могут столь же эффективно выполнять функции МГ в контроле процессов развития мозга. Так, удаление МГ у мышей путем нокаута гена CSF1R, определяющего ключевой фактор ее выживания и существенно не влияющего на другие популяции клеток ЦНС, не вызывало нарушений зрения или слуха у экспериментальных животных, что свидетельствует о том, что МГ не является единственным «дирижером» процессов формирования нейронных сетей [29].

Существенным ограничением современных исследований роли МГ в развитии ЦНС является то обстоятельство, что они проводятся преимущественно на животных моделях, а также *ex vivo* и *in vitro*, что связано с отсутствием в настоящее время методов, позволяющих специфично воздействовать на МГ *in vivo*. Вместе с тем, перенос результатов экспериментальных исследований с животных на человека представляет собой одну из наиболее сложных проблем биологии. Исследования *ex vivo* и *in vitro* также связаны с некоторыми ограничениями. Так, транскрипционный анализ МГ, удаленной из микросреды мозга, продемонстрировал, что процедуры изоляции и условия *in vitro* вызывают снижение в МГ экспрессии ряда генов, связанных с поддержанием гомеостаза, и повышение экспрессии генов, связанных с воспалением [30]. Вероятно, дальнейшая разработка инструментов исследования функций МГ будет способствовать уточнению её роли в процессах развития нервной системы.

Значительный вклад МГ в различные процессы развития нервной системы предполагает, что формирование **нарушений развития мозга** может быть связано с **микроглиальной дисфункцией** [31-33]. Для изучения этой связи часто используют мышинные модели материнской иммунной активации, осуществляемой на разных сроках беременности различными иммуногенами, что приводит к формированию у потомства ряда фенотипов нарушения развития [34-36]. Важно отметить, что у человека материнская инфекция не всегда приводит к нарушениям развития нервной системы у потомства, но может являться основой, при которой различные воспалительные состояния во взрослой жизни действуют как «второй удар», усиливающий дисфункцию МГ и способствующий развитию неврологических и психических расстройств [37].

На роль МГ в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС) указывают результаты транскриптомного анализа мозга пациентов, свидетельству-

ющие о связи РАС с генами, связанными с активацией глиальных клеток, а также ассоциированными с иммунной системой и воспалением [38]. Эти результаты подтверждают данные иммуногистохимического анализа, а также результаты позитронно-эмиссионной томографии, демонстрирующие наличие активированной МГ и признаков нейровоспаления [39, 40] во многих областях мозга пациентов с РАС (мозжечке, среднем мозге, мосте, веретенообразных извилинах, передней поясной извилине и орбитофронтальной коре [41, 42]). Помимо этого, во многих работах сообщается о выявлении высокого уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF α и IL-1 β в посмертных образцах мозга [43-45] и крови [46-48] пациентов с РАС. Схожие признаки дисфункции МГ выявлены в мозге больных шизофренией [49-51].

С активацией МГ, в том числе на ранних, эмбриональных этапах развития, связывают различные поведенческие отклонения, такие как обсессивно-компульсивное поведение, социальные нарушения, агрессивность, а также когнитивные нарушения. Эта активация ассоциирована с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и нейротоксических факторов, нарушающих процессы формирования и функционирования нейронных сетей, а также процессы нейротрансмиссии [52, 53]. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу существования причинно-следственной связи между дисфункцией МГ и нарушениями развития нервной системы, однако для более полного понимания механизмов этих нарушений необходимо проведение дополнительных исследований и более тщательное изучение их нейробиологической основы.

Роль периферических иммунных клеток в развитии мозга

МГ является наиболее распространенным и наиболее изученным типом иммунных клеток в головном мозге. Однако, в мозге были обнаружены и другие иммунные клетки, включая макрофаги, дендритные клетки, лимфоидные и тучные клетки, В- и Т-лимфоциты, содержащиеся преимущественно в мозговых оболочках. Наиболее гетерогенной по репертуару иммунных клеток является твердая мозговая оболочка [54]. Показано, что иммунные клетки могут поступать в мозговые оболочки не только из системного кровообращения, но также из костного мозга черепа и позвоночника [55].

Иммунные клетки мозговых оболочек оказывают значительное влияние на функционирование и раз-

витие ЦНС как в физиологических условиях, так и при состояниях, связанных с воспалительным статусом, без их проникновения в паренхиму мозга [4]. Это влияние реализуется посредством синтезируемых этими клетками иммунных факторов (интерфероны, цитокины, простагландины, хемокины, биогенные амины). Эти факторы рассматриваются в качестве молекулярного связующего звена между менингеальным иммунитетом, микроглией и нервными клетками при развитии мозга.

Иммунные клетки мозговых оболочек также выполняют функцию защиты мозга от патогенов и, по существу, служат «привратником», который изолирует паренхиму головного и спинного мозга от периферии. Мозговые оболочки развивают и поддерживают иммунные реакции быстрее, чем паренхима мозга, в связи с чем исследования менингеального иммунитета могут способствовать разработке новых стратегий лечения заболеваний мозга, основанных на контроле нейровоспалительных реакций, минуя ГЭБ [54, 56, 57].

Для исследования роли периферических иммунных клеток в развитии мозга используются эксперименты на животных с моделированием дефицита различных типов иммунных клеток. Так, показано, что у мышей с дефицитом Т-клеток нарушается способность выполнять тесты на пространственное обучение и память в водном лабиринте Морриса [58, 59]. Мыши с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, у которых отсутствуют Т- и В-клетки, демонстрируют более выраженные нарушения обучаемости [60]. Истощение пула CD4⁺ Т-клеток антителами у взрослых мышей также ухудшает выполнение задачи прохождения водного лабиринта Морриса. Показано, что снижение обучаемости связано со снижением CD4⁺ Т-клетками выработки нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и связанным с этим нарушением нейрогенеза в гиппокампе [59].

Другое нарушение функции, наблюдаемое у мышей с дефицитом Т- и В-клеток, было связано с социальным поведением. Так, в работе [61] социальное поведение мышей оценивалось по степени предпочтения другой мыши неодушевленному предмету. В отличие от контрольных животных, мыши с дефицитом Т- и В-клеток не проводили больше времени рядом с другими особями. Введение животным Т-клеток из селезенки контрольных мышей способствовало относительной нормализации нарушенного социального поведения.

У мышей с дефицитом Т-клеток выявлено сниженное исследовательское поведение и повышенный

уровень тревожности, а также снижение объемов нескольких областей мозга, включая гиппокамп, миндаля и гипоталамус [62]. Интересно, что результаты клинических исследований указывают на то, что сниженное количество Т-клеток [63, 64] и их дисфункция [65] ассоциированы с некоторыми фенотипами расстройств аутистического спектра.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что функциональный пул Т-клеток необходим для нормального развития и функционирования мозга.

В функционировании мозга принимают участие и другие типы периферических иммунных клеток. Так, у экспериментальных мышей с дефицитом тучных клеток наблюдаются опосредованные интерфероном-гамма (IFN- γ) нарушения обучения и формирования памяти, нейрогенеза в гиппокампе и повышение уровня тревожности [66–68].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что IFN- γ -опосредованная иммунная защита от патогенов развивается во взаимосвязи с социальным поведением: по мере того, как животные становятся более социальными, они подвергаются воздействию большего количества патогенов и, следовательно, нуждаются в адекватном иммунном ответе (в частности, опосредованном IFN- γ), который, в том числе, модулирует функции ЦНС и поведение [69].

Прижизненные исследования показали, что другие иммунные клетки – макрофаги (CX3CR1^{sfp/+}) обнаруживаются с высокой плотностью в твердой мозговой оболочке (400 клеток/мм²), а также в мягкой мозговой оболочке (300 клеток/мм²), но не в субарахноидальном пространстве. Напротив, дендритные клетки присутствуют в твердой мозговой оболочке (10 клеток/мм²), субарахноидальном пространстве (25–30 клеток/мм²) и мягкой мозговой оболочке (25–30 клеток/мм²). Менингеальные макрофаги, по-видимому, не мигрируют и остаются локализованными вдоль менингеальных кровеносных сосудов [70]. Также считается, что макрофаги, находящиеся в сосудистом сплетении, частично образованы эмбриональными предшественниками, но со временем заменяются циркулирующими моноцитами [71], что свидетельствует о тесной взаимосвязи менингеального и системного (периферического) иммунитета.

Макрофаги экспрессируют множество рецепторов (хемокиновые, рецепторы-«мусорщики», интегрины, Toll-подобные рецепторы и др.), что позволяет им обнаруживать широкий спектр различных молекул, связанных с действием неблагоприятных факторов и реагировать на них [72]. Для выполнения

своих иммунологических функций макрофаги используют различные механизмы. К ним относятся фагоцитоз, высвобождение различных медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины, биоактивные липиды, ферменты, активные формы кислорода и азота, и другие токсические метаболиты; макрофаги экспрессируют костимулирующие молекулы, такие как CD40 и PD-L1; а также участвуют в Т-клеточном ответе посредством процессинга и презентации антигена [73, 74].

Модуляция функций ЦНС осуществляется также поступлением в мозг происходящих из менингеальных иммунных клеток факторов посредством глимфатической системы мозга – анатомическим ликворным путем элиминации продуктов жизнедеятельности ЦНС [75].

Изменения в тканевом микроокружении, такие как повреждение, нейродегенерация или инфекция ЦНС, могут инициировать устойчивую **воспалительную реакцию**, характеризующуюся активацией микроглии и привлечением в мозг периферических иммунных клеток. Астроциты, как и МГ, активируются в ответ на воспалительные стимулы, что может привести к потере их способности поддерживать ГЭБ. Показано также, что хроническое системное воспаление также способствует нарушению проницаемости ГЭБ [76]. Таким образом, источником периферических иммунных клеток, проникающих в мозг при нейровоспалении, являются как мозговые оболочки, так и системное кровяное русло [77]. Ранний клеточный иммунный ответ характеризуется инфильтрацией в паренхиму мозга клеток врожденного иммунитета, таких как макрофаги, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры (НК-клетки), с последующим проникновением также клеток адаптивного иммунитета Т- и В-лимфоцитов. Различные подтипы Т лимфоцитов взаимодействуют с другим иммунными клетками, обладают важными иммунорегуляторными функциями или распознают и уничтожают поврежденные клетки [78]. Необходимо отметить, что приведенные данные касаются нейровоспаления не только вследствие инфекционного поражения мозга [79, 80], но и нервно-психических заболеваний [81, 82].

Заключение

Совокупность приведенных данных свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в развитие и функционирование мозга на всех этапах онтогенеза. В нейроиммунные взаимосвязи вовлечены иммунные клетки, находящиеся как непосредственно в мозге

(микроглия), так и в мозговых оболочках, а также периферические иммунные клетки. В регуляции развития и функционировании мозга принимают участие синтезируемые иммунными клетками мозга и крови биологически активные молекулы и медиаторы врожденного иммунитета (цитокины, биогенные амины, аминокислоты, пептиды, нейротрансмиттеры и др.). Данные литературы свидетельствуют в пользу существования причинно-следственной связи между дисфункцией микроглии, привлечением в мозг периферических иммунных клеток и нарушениями развития нервной системы.

Таким образом, присутствие в мозге иммунных клеток и их функциональная активность необходима для нормального развития и функционирования нервной системы, но их чрезмерная активация, определяющая развитие нейровоспаления, может приводить к различным нарушениям. Цитокины, являясь важнейшими молекулами, обеспечивающими взаимосвязь между иммунной и нервной системой, выступают также в качестве главных медиаторов нейровоспаления. В настоящее время не представляется возможным определить тонкую грань между функциональной активностью иммунных клеток, связанную с поддержанием нормального развития и функционирования ЦНС, и уровнем активации этих клеток, определяющей формирование этих нарушений.

Список литературы/References

1. Малашхия ЮА. Иммунный барьер мозга (иммунология и иммунопатология спинномозговой жидкости). М.: Медицина, 1986.
2. Malashkhiya YuA. Immunnyj bar'er mozga (immunologiya i immunopatologiya spinnomozgovoj zhidkosti). M.: Medicina, 1986. (In Russ.).
3. Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;165-166:1-14. doi:10.1016/j.addr.2019.11.009
4. Rua R, McGavern DB. Advances in meningeal immunity. *Trends Mol Med.* 2018;24(6):542-559. doi:10.1016/j.molmed.2018.04.003
5. Rebejac J, Eme-Scolan E, Rua R. Role of meningeal immunity in brain function and protection against pathogens. *J Inflamm (Lond).* 2024;21(1):3. doi:10.1186/s12950-023-00374-7
6. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:783-812. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053158
7. Chu C, Artis D, Chiu IM. Neuro-immune interactions in the tissues. *Immunity.* 2020;52(3):464-474. doi:10.1016/j.immuni.2020.02.017
8. Monier A, Evrard P, Gressens P, Verney C. Distribution and differentiation of microglia in the human encephalon during the first two trimesters of gestation. *J Comp Neurol.* 2006;499(4):565-582. doi:10.1002/cne.21123
9. Lenz KM, Nelson LH. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. *Front Immunol.* 2018;9:698. doi: 10.3389/fimmu.2018.00698

10. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(4):225-242. doi:10.1038/nri.2017.125
11. Bennett ML, Bennett FC, Liddelov SA, Ajami B, Zamanian JL, Fernhoff NB, Mulinayaw SB, Bohlen CJ, Adil A, Tucker A, Weissman IL, Chang EF, Li G, Grant GA, Hayden Gephart MG, Barres BA. New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(12):E1738-46. doi: 10.1073/pnas.1525528113
12. Zengeler KE, Lukens JR. Innate immunity at the crossroads of healthy brain maturation and neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):454-468. doi: 10.1038/s41577-020-00487-7
13. Morimoto K, Nakajima K. Role of the immune system in the development of the central nervous system. *Front Neurosci.* 2019;13:916. doi:10.3389/fnins.2019.00916
14. Al-Onaizi M, Al-Khalifah A, Qasem D, ElAli A. Role of Microglia in Modulating Adult Neurogenesis in Health and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6875. doi:10.3390/ijms21186875
15. Hammond TR, Dufort C, Dissing-Olesen L, Giera S, Young A, Wysoker A, Walker AJ, Gergits F, Segel M, Nemes J, Marsh SE, Saunders A, Macosko E, Ginhoux F, Chen J, Franklin RJM, Piao X, McCarroll SA, Stevens B. Single-cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes. *Immunity.* 2019;50(1):253-271.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.11.004
16. Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S, Ben-Yehuda H, David E, Zelada González F, Perrin P, Keren-Shaul H, Gury M, Lara-Astaiso D, Thaiss CA, Cohen M, Bahar Halpern K, Baruch K, Deczkowska A, Lorenzo-Vivas E, Itzkovitz S, Elinav E, Sieweke MH, Schwartz M, Amit I. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science.* 2016;353(6301):aad8670. doi: 10.1126/science.aad8670
17. Nelson LH, Lenz KM. The immune system as a novel regulator of sex differences in brain and behavioral development. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):447-461. doi: 10.1002/jnr.23821
18. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, Denti L, Schwarz Q, Prykhozij S, Peri F, Wilson SW, Ruhrberg C. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood.* 2010;116(5):829-40. doi: 10.1182/blood-2009-12-257832.
19. Rymo SF, Gerhardt H, Wolfhagen Sand F, Lang R, Uv A, Betsholtz C. A two-way communication between microglial cells and angiogenic sprouts regulates angiogenesis in aortic ring cultures. *PLoS One.* 2011;6(1):e15846. doi: 10.1371/journal.pone.0015846
20. Wright-Jin EC, Gutmann DH. Microglia as dynamic cellular mediators of brain function. *Trends Mol Med.* 2019;25(11):967-979. doi:10.1016/j.molmed.2019.08.013
21. Miyamoto A, Wake H, Ishikawa AW, Eto K, Shibata K, Murakoshi H, Koizumi S, Moorhouse AJ, Yoshimura Y, Nabekura J. Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nat Commun.* 2016;7:12540. doi: 10.1038/ncomms12540
22. Verkhatsky A, Sun D, Tanaka J. Snapshot of microglial physiological functions. *Neurochem Int.* 2021;144:104960. doi: 10.1016/j.neuint.2021.104960
23. Marín-Teva JL, Dusart I, Colin C, Gervais A, van Rooijen N, Mallat M. Microglia promote the death of developing Purkinje cells. *Neuron.* 2004;41(4):535-47. doi: 10.1016/s0896-6273(04)00069-8
24. Wakselman S, Béchade C, Roumier A, Bernard D, Triller A, Bessis A. Developmental neuronal death in hippocampus requires the microglial CD11b integrin and DAP12 immunoreceptor. *J Neurosci.* 2008;28(32):8138-43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1006-08.2008
25. Sedel F, Béchade C, Vyas S, Triller A. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death. *J Neurosci.* 2004;24(9):2236-2246. doi:10.1523/JNEUROSCI.4464-03.2004
26. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, John SW, Barres BA. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell.* 2007;131(6):1164-78. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.036
27. Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, Sekino Y, Sato K. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. *J Neurosci.* 2014;34(6):2231-43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1619-13.2014
28. Pang Y, Fan LW, Tien LT, et al. Differential roles of astrocyte and microglia in supporting oligodendrocyte development and myelination in vitro. *Brain Behav.* 2013;3(5):503-514. doi:10.1002/brb3.152
29. Zengeler KE, Lukens JR. Innate immunity at the crossroads of healthy brain maturation and neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):454-468. doi:10.1038/s41577-020-00487-7
30. Rojo R, Raper A, Ozdemir DD, Lefevre L, Grabert K, Wollscheid-Lengeling E, Bradford B, Caruso M, Gazova I, Sánchez A, Lisowski ZM, Alves J, Molina-Gonzalez I, Davtyan H, Lodge RJ, Glover JD, Wallace R, Munro DAD, David E, Amit I, Miron VE, Priller J, Jenkins SJ, Hardingham GE, Blurton-Jones M, Mabbott NA, Summers KM, Hohenstein P, Hume DA, Pridans C. Deletion of a Csf1r enhancer selectively impacts CSF1R expression and development of tissue macrophage populations. *Nat Commun.* 2019;10(1):3215. doi: 10.1038/s41467-019-11053-8
31. Dubbelaar ML, Kracht L, Eggen BJJ, Boddeke EWGM. The Kaleidoscope of Microglial Phenotypes. *Front Immunol.* 2018;9:1753. doi:10.3389/fimmu.2018.01753
32. Lenz KM, Nelson LH. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. *Front Immunol.* 2018;9:698. doi: 10.3389/fimmu.2018.00698
33. Zengeler KE, Lukens JR. Innate immunity at the crossroads of healthy brain maturation and neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):454-468. doi: 10.1038/s41577-020-00487-7
34. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, Toovey S, Prinssen EP. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(11):643-60. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187
35. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science.* 2016;353(6301):772-7. doi: 10.1126/science.aag3194
36. Meyer U. Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):307-15. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.011
37. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain Behav Immun.* 2010;24(6):881-97. doi: 10.1016/j.bbi.2010.03.005
38. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):313-21. doi: 10.1016/j.bbr.2008.12.016
39. Petrelli F, Pucci L, Bezzi P. Astrocytes and microglia and their potential link with autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:21. doi:10.3389/fncel.2016.00021
40. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature.* 2011;474(7351):380-4. doi: 10.1038/nature10110
41. Morgan JT, Chana G, Abramson I, Semendeferi K, Courchesne E, Everall IP. Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the

- dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Brain Res.* 2012;1456:72-81. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.036
42. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, Allman JM. Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(12):2569-84. doi: 10.1007/s10803-012-1513-0
 43. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(1):49-58. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.272
 44. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* 2005;57(1):67-81. doi: 10.1002/ana.20315
 45. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, Ji L, Brown T, Malik M. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol.* 2009;207(1-2):111-6. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.002
 46. Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT, Li X. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation.* 2011;8:52. doi: 10.1186/1742-2094-8-52
 47. Jyonouchi H, Sun S, Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol.* 2001;120(1-2):170-9. doi: 10.1016/s0165-5728(01)00421-0
 48. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Симашкова НВ, Зозуля СА, Отман ИН, Коваль-Зайцев АА. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(8):41-45.
 49. Klyushnik TP, Androsova LV, Simashkova NV, Zozulya SA, Otman IN, Koval'-Zaitsev AA. Innate and adaptive immunity in children with psychotic forms of autism-spectrum disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry.* 2022;122(12):128-137. 2011;111(8):41-45. (In Russ.).
 50. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Симашкова НВ, Зозуля СА, Отман ИН, Шушпанова ОВ, Брусов ОС. Клинико-лабораторная диагностика расстройств аутистического спектра у детей. *Лабораторная служба.* 2016;5(2):22-27. doi: 10.17116/labs20165222-27
 51. Klyushnik TP, Androsova LV, Simashkova NV, Zozulya SA, Otman IN, Shushpanova OV, Brusov OS. Clinical and laboratory diagnosis of autism spectrum disorders in children. *Laboratory Service / Laboratornaya sluzhba.* 2016;5(2):22-27. (In Russ.). doi: 10.17116/labs20165222-27
 52. Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(2):137-50. doi: 10.1093/jnen/59.2.137
 53. Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett.* 1999;271(2):126-8. doi: 10.1016/s0304-3940(99)00545-5
 54. Уранова НА, Вихрева ОВ, Рахманова ВИ. Особенности взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе при непрерывно текущей шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(12):128-137. doi: 10.17116/jnevro2022122121128
 55. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Specific interactions between microglia and oligodendrocytes in white matter in continuous schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry.* 2022;122(12):128-137. (In Russ.). (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122121128
 56. Ikezu S, Yeh H, Delpech JC, Woodbury ME, Van Enoo AA, Ruan Z, Sivakumaran S, You Y, Holland C, Guillamon-Vivancos T, Yoshii-Kitahara A, Botros MB, Madore C, Chao PH, Desani A, Manimaran S, Kalavai SV, Johnson WE, Butovsky O, Medalla M, Luebke JI, Ikezu T. Inhibition of colony stimulating factor 1 receptor corrects maternal inflammation-induced microglial and synaptic dysfunction and behavioral abnormalities. *Mol Psychiatry.* 2021;26(6):1808-1831. doi: 10.1038/s41380-020-0671-2
 57. Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, Vyssotski AL, Bifone A, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci.* 2014;17(3):400-6. doi: 10.1038/nn.3641
 58. Alves de Lima K, Rustenhoven J, Kipnis J. Meningeal immunity and its function in maintenance of the central nervous system in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:597-620. doi:10.1146/annurev-immunol-102319-103410
 59. Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, Dykstra T, Beroshvili G, Greenberg ZJ, Baker W, Papadopoulos Z, Drieu A, Blackburn S, Kanamori M, Brioschi S, Herz J, Schuettelpelz LG, Colonna M, Smirnov I, Kipnis J. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science.* 2021;373(6553):eabf7844. doi: 10.1126/science.abf7844
 60. Kvešták D, Mihalić A, Jonjić S, Brzić I. Innate lymphoid cells in neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1364485. doi: 10.3389/fncel.2024.1364485
 61. Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain Res.* 2015;1617:18-27. doi:10.1016/j.brainres.2014.07.050
 62. Zarif H, Nicolas S, Guyot M, Hosseiny S, Lazzari A, Canali MM, Cazareth J, Brau F, Golzné V, Dourneau E, Maillaut M, Luci C, Paquet A, Lebrigand K, Arguel MJ, Daoudlarian D, Heurteaux C, Glaichenhaus N, Chabry J, Guyon A, Petit-Paitel A. CD8⁺ T cells are essential for the effects of enriched environment on hippocampus-dependent behavior, hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity. *Brain Behav Immun.* 2018;69:235-254. doi: 10.1016/j.bbi.2017.11.016
 63. Wolf SA, Steiner B, Akpınarlı A, Kammertoens T, Nassenstein C, Braun A, Blankenstein T, Kempermann G. CD4-positive T lymphocytes provide a neuroimmunological link in the control of adult hippocampal neurogenesis. *J Immunol.* 2009;182(7):3979-84. doi: 10.4049/jimmunol.0801218
 64. Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinlins KM, Crihfield A, Lynch KR, Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med.* 2010;207(5):1067-80. doi: 10.1084/jem.20091419
 65. Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, Marsh RL, Baker W, Smirnov I, Overall CC, Gadani SP, Turner SD, Weng Z, Peerzade SN, Chen H, Lee KS, Scott MM, Beenhakker MP, Litvak V, Kipnis J. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature.* 2016;535(7612):425-9. doi: 10.1038/nature18626
 66. Rilett KC, Friedel M, Ellegood J, MacKenzie RN, Lerch JP, Foster JA. Loss of T cells influences sex differences in behavior and brain structure. *Brain Behav Immun.* 2015;46:249-60. doi: 10.1016/j.bbi.2015.02.016
 67. Warren RP, Yonk LJ, Burger RA, et al. Deficiency of suppressor-inducer (CD4+CD45RA+) T cells in autism. *Immunol Invest.* 1990;19(3):245-251. doi: 10.3109/08820139009041839

68. Saresella M, Marventano I, Guerini FR, et al. An autistic endophenotype results in complex immune dysfunction in healthy siblings of autistic children. *Biol Psychiatry*. 2009;66(10):978-984. doi:10.1016/j.biopsych.2009.06.020
69. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, Van de Water J. Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):840-849. doi:10.1016/j.bbi.2010.09.002
70. Nautiyal KM, Ribeiro AC, Pfaff DW, Silver R. Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(46):18053-7. doi: 10.1073/pnas.0809479105
71. Nautiyal KM, Dailey CA, Jahn JL, et al. Serotonin of mast cell origin contributes to hippocampal function. *Eur J Neurosci*. 2012;36(3):2347-2359. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08138.x
72. Silver R, Curley JP. Mast cells on the mind: new insights and opportunities. *Trends Neurosci*. 2013;36(9):513-21. doi: 10.1016/j.tins.2013.06.001
73. Nayak D, Zinselmeyer BH, Corps KN, McGavern DB. In vivo dynamics of innate immune sentinels in the CNS. *Intravital*. 2012;1(2):95-106. doi: 10.4161/intv.22823
74. Schain AJ, Melo-Carrillo A, Borsook D, Grutzendler J, Strassman AM, Burstein R. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2018;83(3):508-521. doi: 10.1002/ana.25169
75. Goldmann T, Wieghofer P, Jordão MJ, Prutek F, Hagemeyer N, Frenzel K, Amann L, Staszewski O, Kierdorf K, Krueger M, Locatelli G, Hochgerner H, Zeiser R, Epelman S, Geissmann F, Priller J, Rossi FM, Bechmann I, Kerschensteiner M, Linnarsson S, Jung S, Prinz M. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. *Nat Immunol*. 2016;17(7):797-805. doi: 10.1038/ni.3423
76. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):958-69. doi: 10.1038/nri2448
77. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*. 2000;164(12):6166-73. doi: 10.4049/jimmunol.164.12.6166
78. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*. 2014;159(6):1312-1326. doi:10.1016/j.cell.2014.11.018
79. Rustenhoven J, Kipnis J. Bypassing the blood-brain barrier. *Science*. 2019;366(6472):1448-1449. doi:10.1126/science.aay0479
80. Elwood E, Lim Z, Naveed H, Galea I. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function. *Brain Behav Immun*. 2017;62:35-40. doi:10.1016/j.bbi.2016.10.020
81. Passaro AP, Lebos AL, Yao Y, Stice SL. Immune response in neurological pathology: emerging role of central and peripheral immune crosstalk. *Front Immunol*. 2021;12:676621. doi:10.3389/fimmu.2021.676621
82. Smolders J, Heutinck KM, Franssen NL, Remmerswaal EBM, Hombrink P, Ten Berge IJM, van Lier RAW, Huitinga I, Hamann J. Tissue-resident memory T cells populate the human brain. *Nat Commun*. 2018;9(1):4593. doi: 10.1038/s41467-018-07053-9
83. Wakim LM, Woodward-Davis A, Bevan MJ. Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional adaptations to their tissue of residence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(42):17872-9. doi: 10.1073/pnas.1010201107
84. Brzić I, Šušak B, Arapović M, Huszthy PC, Hiršl L, Kveštak D, Juranić Lisnić V, Golemac M, Pernjak Pugel E, Tomac J, Oxenius A, Britt WJ, Arapović J, Krmpotić A, Jonjić S. Brain-resident memory CD8⁺ T cells induced by congenital CMV infection prevent brain pathology and virus reactivation. *Eur J Immunol*. 2018;48(6):950-964. doi: 10.1002/eji.201847526
85. Passaro AP, Lebos AL, Yao Y, Stice SL. Immune response in neurological pathology: emerging role of central and peripheral immune crosstalk. *Front Immunol*. 2021;12:676621. doi: 10.3389/fimmu.2021.676621
86. Sun R, Jiang H. Border-associated macrophages in the central nervous system. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):67. doi: 10.1186/s12974-024-03059-x