Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления

Волков А.И.[1], Мельников М.В.[1, 2, 3], Бойко А.Н.[1, 2]

[1]Отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;
[2]кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;
[3]лаборатория клинической иммунологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва
[1]Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10; [2]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
[3]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 24

В мозге экспрессируется значительное количество уникальных антигенов, способных активировать адаптивный иммунный ответ, повышая риск развития в центральной нервной системе (ЦНС) аутоиммунного воспаления. В связи с этим в ЦНС существует комплексная система защиты, препятствующая развитию аутоиммунных реакций. Обсуждается наличие в ЦНС, помимо гематоэнцефалического и гематоликворных барьеров оболочек мозга и сосудистых сплетений желудочков, сложных систем дренирования антигенов и циркуляции антигенпрезентирующих клеток. Кроме того, взаимодействие ЦНС с периферической иммунной системой в норме происходит в специфических зонах (сосудистые сплетения желудочков, периваскулярные пространства и оболочки мозга), а резидентные клетки врожденной иммунной системы (макрофаги, микроглия, астроциты) имеют ограниченные возможности антигенпрезентации и не мигрируют в регионарные лимфатические узлы. В норме выявлены признаки активации адаптивного иммунитета против антигенов ЦНС, которая, однако, не приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. В статье рассматриваются механизмы поддержания естественной иммунологической толерантности в ЦНС, а также их нарушение при аутоиммунной патологии ЦНС.

Ключевые слова: *иммунологическая толерантность; гематоэнцефалический барьер; глимфатическая система; рассеянный склероз.*
Контакты: *Андрей Игоревич Волков;* ***ai-volkov@yandex.ru***
Для ссылки: *Волков АИ, Мельников МВ, Бойко АН. Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-4-9*

Mechanisms of brain protection against autoimmune inflammation

Volkov A.I.[1], Melnikov M.V.[1, 2, 3], Boyko A.N.[1, 2]

[1]Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;
[2]Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]Laboratory of Clinical Immunology, Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow
[1]1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia; [2]1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;
[3]24, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

A significant number of unique antigens expressed in the brain can activate an adaptive immune response, increasing the risk of autoimmune inflammation in the central nervous system (CNS). As a result, a complex protection system exists in the CNS to prevent autoimmune reactions. In addition to the blood-brain- and blood-cerebrospinal fluid-barriers, we discuss complex systems of antigen drainage and circulation of antigen-presenting cells in the CNS. Moreover, the interaction of the CNS with the peripheral immune system typically occurs in specific areas (choroid plexuses, perivascular spaces, and brain meninges), and resident cells of the innate immune system (macrophages, microglia, astrocytes) have limited opportunities for antigen presentation and do not migrate to regional lymph nodes. There are signs of activation of adaptive immunity against CNS antigens in normal conditions, which, however, do not lead to autoimmune diseases. The review covers the mechanisms of maintaining natural immune self-tolerance in the CNS and their failure in autoimmune CNS pathology.

Keywords: *immunological tolerance; blood-brain barrier; glymphatic system; multiple sclerosis.*
Contact: *Andrey Igorevich Volkov;* ***ai-volkov@yandex.ru***
For reference: *Volkov AI, Melnikov MV, Boyko AN. Mechanisms of brain protection against autoimmune inflammation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-4-9*

Известно, что к антигенам «забарьерных» (иммунопривилегированных) органов, включая центральную нервную систему (ЦНС) отсутствует системная (центральная) иммунологическая толерантность, т. е. специфичные к антигенам мозга Т- и В-лимфоциты в норме способны циркулировать в организме, однако проникновению таких лимфоцитов в ЦНС препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Вместе с тем в ЦНС необходим надзор со стороны

иммунной системы в случае персистирования какого-либо патогена. Показано, что в составе ЦНС присутствуют резидентные клетки врожденного и адаптивного иммунного ответа. Также установлены пути миграции иммунных клеток как с периферии в ЦНС, так и из ЦНС в глубокие шейные лимфатические узлы, что указывает на отсутствие полной иммунологической изоляции ЦНС [1]. В то же время, несмотря на «надзор» со стороны иммунной системы, в норме аутоиммунное воспаление в ЦНС не развивается. В лекции обсуждаются основные механизмы иммунологического надзора и поддержания иммунологической толерантности в ЦНС.

Особенности иммунологического надзора в ЦНС

Известно, что для развития адаптивного иммунного ответа необходимы захват и представление антигена наивным Т-клеткам с их активацией и направлением дальнейшей дифференцировки. Эту роль в организме выполняют профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК), прежде всего дендритные клетки (ДК). ДК захватывают антиген и мигрируют во вторичные лимфоидные органы, где антиген в составе молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) презентируется Т-клеткам (процессинг). В зависимости от ряда условий (тип антигена, микроокружение) ДК могут как вызывать иммунологическую толерантность, так и индуцировать иммунный ответ. В составе ЦНС ДК обнаруживаются в паутинной оболочке и сосудистых сплетениях желудочков мозга, что может объяснять реакцию отторжения аллотрансплантатов в субарахноидальные пространства, мозговые желудочки и отсутствие отторжения при трансплантации в вещество мозга [2].

Барьеры мозга, а также АПК, расположенные в определенных участках мозга, создают особые условия для доступа клеток адаптивной иммунной системы в ЦНС. Так, у здоровых людей в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) присутствует примерно 150–170 тыс. лимфоцитов, которые одинаково распределены между желудочками мозга и ЦСЖ вокруг спинного мозга [3, 4]. В ЦСЖ большинство иммунных клеток представлено Т-лимфоцитами, с соотношением CD4+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток примерно 3,5:1 [5]. Популяция Т-клеток в ЦСЖ желудочков и субарахноидальном пространстве представлена преимущественно Т-клетками иммунологической памяти [6, 7]. На животной модели рассеянного склероза (РС) – экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) – выделена дополнительная субпопуляция Т-клеток, которые, вероятно, остаются в ЦНС после предыдущих инфекций (резидентные Т-клетки иммунологической памяти). Они обеспечивают автономную защиту ЦНС от будущих инфекций [8]. В ЦСЖ также присутствует небольшое количество ДК (1–2% от мононуклеарной клеточной фракции) [2].

Хотя нет прямых доказательств проникновения иммунных клеток в субарахноидальное пространство, имеется все больше подтверждений того, что лимфоциты могут попадать в желудочки мозга через сосудистые сплетения [9]. В строме сосудистого сплетения обнаружено большое количество Т-клеток [10]. Полагают, что проникновение лимфоцитов в ЦНС регулируется взаимодействием молекул межклеточной адгезии (интегрины, селектины и др.), которые экспрессируются эндотелиальными клетками стромы сосудистого сплетения и иммунными клетками [9]. По-видимому, иммунорегуляторная функция сосудистого сплетения желудочков может заключаться в селективной регуляции проникновения клеток адаптивной иммунной системы в ликворные пространства [10, 11].

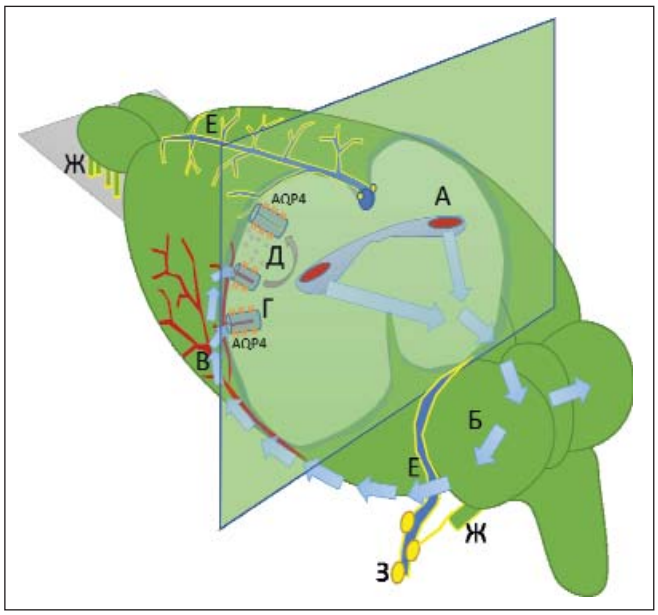
ДК потенциально могут презентировать антигены и за пределами ЦНС. Имеются экспериментальные свидетельства возможностей миграции ДК из ЦНС [1]. Описано три потенциальных пути. Так, при введении ДК костномозгового происхождения в стриатум крыс клетки мигрировали в периваскулярные пространства, после чего проникали в просвет сосудов, преодолевая ГЭБ [12]. Другие авторы показали, что у мышей ДК из желудочков мозга мигрируют вдоль ростального миграционного пути в обонятельную луковицу и оттуда, вероятно, вдоль перинервальных пространств обонятельных нервов, через решетчатую пластинку и лимфатическую сеть подслизистой основы полости носа, в глубокие шейные лимфатические узлы [13]. Третий путь миграции может заключаться в проникновении ДК с током ЦСЖ в лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки (ТМО) [1].

Существует гипотеза, что ЦСЖ может выполнять функцию лимфатической системы ЦНС благодаря существованию направленного тока и обмена ЦСЖ и межклеточной жидкости мозга через периваскулярные пространства, ограниченные ножками астроцитов, – так называемой «глимфатической системы» [14]. Согласно этой концепции ЦСЖ, образуемая сосудистым сплетением желудочков, через отверстия Люшка и Мажанди, попадает в субарахноидальное пространство, где омывает пиальные артерии. Проникая в периартериальное пространство пиальных артерий, ЦСЖ под действием градиента давления, создаваемого пульсацией сосудов, движется вглубь мозга. В веществе мозга в периваскулярных пространствах происходит обмен жидкости, поступающей из ЦСЖ, а также через ГЭБ, с межклеточной жидкостью мозга. Этот процесс обеспечивают аквапорин-4-водные каналы (AQP4), в большом количестве экспрессируемые на люминальной поверхности астроцитов (см. рисунок).

Другая точка зрения на процесс циркуляции ЦСЖ и интерстициальной жидкости в ЦНС отвергает концепцию «глимфатической системы» в виде аквапорин-4-зависимых конвективных перетоков между интерстициальной жидкостью и периваскулярными пространствами [15]. Однако факт конвективного движения растворов вдоль периваскулярных пространств крупных сосудов и диффузионного обмена между ЦСЖ и интерстициальной жидкостью на уровне капилляров считается общепризнанным. Такая система представляет собой эффективный механизм очистки мозга от клеточного дебриса и продуктов метаболизма, слишком крупных, чтобы проникать через эндотелий сосудов мозга [16].

Исторически главной системой оттока ЦСЖ считались арахноидальные грануляции, направляющие ЦСЖ в венозные синусы ТМО. Впоследствии было показано, что значительная часть ЦСЖ дренируется через перинервальные пространства черепно-мозговых и спинальных нервов, в особенности обонятельного и блуждающего, а также вдоль внутренней сонной артерии [17]. Этот путь считается наи-

более важным в транспорте крупномолекулярных соединений. В частности, показано, что до 50% альбумина, меченного радиоактивным йодом и введенного в хвостатое ядро мышей, поступает в лимфатическую сеть подслизистой основы носа [18].



Схематическое изображение глимфатической системы мыши. ЦСЖ образуется сосудистым сплетением желудочков (А) и затем движется в субарахноидальное пространство через отверстия Люшка и Мажанди (Б). Далее она проникает из субарахноидального пространства в периартериальные пространства и движется вдоль артерий (В), после чего направляется вглубь мозга вдоль проникающих артерий (Г), где происходит обмен веществ между интерстициальной жидкостью, периартериальными и перивенозными пространствами (Д). Обмену способствует высокая экспрессия AQP4 периваскулярными астроцитами. ЦСЖ дренируется через лимфатические сосуды, расположенные вдоль вен ТМО (Е), а также по периневральным и перивенозным пространствам (Ж). Дальнейшее движение лимфы происходит через лимфатическую сосудистую сеть шеи, связанную с глубокими шейными лимфатическими узлами (З)[1]

Schematic presentation of mouse glymphatic system. CSF is produced by the choroid plexus of the ventricles (A) and then moves into the subarachnoid space through the Lyushka and Magendie foramina (B). Further on, it penetrates from the subarachnoid space into the periarterial spaces and moves along the arteries (C), and moves deeper into the brain along the penetrating arteries (D), where the exchange of substances occurs between the interstitial fluid, periarterial, and perivenous spaces (E). The exchange is facilitated by the high expression of AQP4 by perivascular astrocytes. CSF is drained through lymphatic vessels located along the veins of the dura mater (F), as well as along the perineural and perivenous spaces (G). Further movement of lymph occurs through the lymphatic trunk of the neck, associated with deep cervical lymph nodes (H)

[1]Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

В 2015 г. были изучены лимфатические сосуды ТМО человека, прилегающие к верхнему сагиттальному синусу и поперечным синусам. Предполагается участие лимфатических сосудов ТМО в дренировании ЦСЖ и интерстициальной жидкости мозга, а также миграции Т-лимфоцитов и ДК [19–23].

Таким образом, миграция антигенов, а также иммунных клеток, а именно – АПК (нагруженных антигенами/аутоантигенами), из ЦНС в глубокие шейные лимфатические узлы принципиально возможна. Однако важно отметить, что в этом случае ДК способны как поддерживать иммунологическую толерантность, индуцируя развитие Т-регуляторных клеток ($T_{рег}$), так и, напротив, направлять иммунный ответ по Th1- или Th17-зависимому пути и запускать аутоиммунное воспаление. В то же время факторы, определяющие тип иммунного ответа при таком процессе, точно не установлены.

Механизмы защиты мозга от аутоиммунной агрессии при повреждениях и инфекциях

В ЦНС основные функции врожденного иммунного ответа выполняют клетки микроглии и астроциты. Активированная микроглия и астроциты способны экспрессировать целый ряд провоспалительных факторов, повышающих проницаемость ГЭБ для лейкоцитов [23–25]. Принято выделять два основных фенотипа микроглии (М1 и М2) и астроцитов (А1 и А2). Если первые фенотипы ассоциируются преимущественно с нейротоксическими свойствами, то вторым отводится нейропротективная и противовоспалительная функция, хотя в недавних обзорах акцентируется более комплексная роль этих клеток [26–28]. Так, оборотной стороной активации микроглии в участке воспаления является очистка клеточного дебриса, необходимая для переключения воспаления на восстановительный этап. На многих моделях ЭАЭ у животных показано, что поглощение миелина микроглией приводит к экспрессии ряда сигнальных молекул, стимулирующих дифференцировку олигодендроцитов и ремиелинизацию [25]. Астроглиоз также не только представляет собой один из этапов воспаления, но и стимулирует репаративные процессы в ЦНС [23–25]. Формирование глиального рубца отграничивает зону воспаления, препятствуя, таким образом, дальнейшей инвазии иммунных клеток в мозг с развитием аутоиммунного поражения. У мышей с нарушением экспрессии основных астроцитарных маркеров – глиофибриллярного кислого протеина и виментина – нарушение реактивного астроглиоза и формирования глиального рубца после тромботического инсульта негативно сказывалось на функциональном восстановлении [25].

ДК также могут выполнять функцию ограничения воспаления. В частности, выделяют популяции толерогенных ДК, которые не экспрессируют достаточное количество молекул костимуляции или воспалительных медиаторов, но экспрессируют ингибиторные корецепторы и иммуносупрессивные молекулы, что вызывает анергию и гибель Т-клеток даже в условиях воспаления. Показано, что в условиях воспаления ДК, презентирующие аутоантигены, могут индуцировать дифференцирование $T_{рег}$ [29].

На процесс контроля популяций $T_{рег}$ влияют состояние микробиома кишечника [30–32], уровни витамина D_3

[33], стресса и депрессии [34]. Показана связь таких патогенов, как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, вирусов, в частности вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса, эндотоксинов золотистого стафилококка, с развитием обострений РС [35].

Таким образом, в случае повреждения или инфекции в ЦНС создаются условия для скорейшей элиминации патогенов и дебриса с привлечением иммунных клеток с периферии, при этом вокруг зоны воспаления создается глиальный барьер, препятствующий распространению аутоиммунных реакций на соседние области мозга. Удаление разрушенного миелина активированной микроглией стимулирует ремиелинизацию и препятствует иммунной сенсибилизации к антигенам миелина. Толерогенные ДК способствуют апоптозу аутоагрессивных Т-лимфоцитов и увеличению количества $T_{рег}$.

Механизмы нарушения аутотолерантности при развитии аутоиммунных заболеваний ЦНС

В настоящее время существует две основные гипотезы развития аутоиммунного воспаления в ЦНС: «outside-in» и «inside-out». В первом случае повреждение миелина рассматривается как следствие активации адаптивного иммунного ответа против антигенов ЦНС на периферии, тогда как во втором повреждение миелина является первичным событием, запускающим аутоиммунный ответ. Пусковым механизмом при «outside-in» может быть активация миелинспецифических Т-клеток по принципу молекулярной мимикрии, т. е. в ответ на вирусные или микробные антигены, которые по своей структуре сходны с соответствующими антигенами миелина. Так, 3–4% CD4+ Т-лимфоцитов, связывающих ядерный антиген ВЭБ (EBNA-1), перекрестно реагируют с белками миелина и IgG к пептидам ВЭБ, а также связываются с миелин-олигодендроцитарным гликопротеином [36–38]. Кроме того, фрагменты миелина, высвобождающиеся при его разрушении, могут приводить к расширению спектра вовлекаемых в патологический процесс аутоантигенов (феномен распространения эпитопа).

Согласно гипотезе «inside-out», захват антигенов миелина ДК, проникающими в паренхиму мозга, может стать первичным событием в развитии аутоиммунной патологии [39]. В нескольких исследованиях показано, что ДК способны выполнять роль пускового механизма развития воспалительного процесса и прогрессирования РС [2]. Показано, что нейровоспаление при РС сопровождается повышением количества ДК в паренхиме мозга и ЦСЖ. Практически все препараты патогенетической терапии РС прямо или опосредованно влияют на функции ДК. Более того, полагают, что ДК являются ключевой мишенью глатирамера ацетата, который представляет собой единственный вид антигенспецифической терапии РС [39].

Все больше данных свидетельствует о патогенной роли В-клеток в запуске аутоиммунных процессов в ЦНС. В-клетки являются профессиональными АПК: они распознают даже малые концентрации антигенов и экспрессируют MHC II класса (спонтанная экспрессия) и молекулы костимуляции CD80 и CD86 (индуцированная экспрессия). В-клетки презентируют антиген Т-клеткам и, активировав Т-клетки, сами дифференцируются в клетки памяти и антителопродуцирующие плазматические клетки. У генетически модифицированных мышей с миелинспецифическими Т- и В-клетками развивается спонтанный ЭАЭ [40, 41]. Известно также, что для активации наивных Т-клеток необходимо взаимодействие с молекулами костимуляции, в частности CD40, CD80 и CD86. Блокада взаимодействия CD40 и CD40L приводит к резистентности к развитию ЭАЭ [42]. Показано, что у пациентов с РС усиленно экспрессируются CD40, MHC II класса и CD80 на В-лимфоцитах [42]. Кроме того, при РС повышено количество В-клеток иммунологической памяти как на периферии, так и в ЦНС [42]. В отличие от здоровых людей, у пациентов с РС обнаруживают признаки клональной активации В-клеток в ЦСЖ и паренхиме мозга [43]. Показано, что хоминг В-клеток в мозг связан с высоким уровнем В-клеточного хемокина, CXCL13, который продуцируют моноциты при активации Толл-подобных рецепторов 2-го типа [44, 45]. Уровень CXCL13 повышен в ЦСЖ пациентов с РС и имеет прогностическую ценность в отношении течения заболевания [46].

Заключение

Несмотря на существование ГЭБ и гематоликворных барьеров, ЦНС не является полностью изолированной от периферической иммунной системы, и иммунный надзор, в том числе с участием клеток адаптивной иммунной системы, осуществляется в ЦНС непрерывно. Однако проникновение лимфоцитов в мозг строго регулируется и происходит в ограниченных зонах: это преимущественно сосудистые сплетения желудочков и лептоменингеальные оболочки мозга, где расположены ДК, регулирующие направленный трафик лимфоцитов. При этом в паренхиму мозга в норме лимфоциты и АПК практически не допускаются, а лейкоцитарный состав ЦСЖ представлен преимущественно специфическими популяциями Т-клеток иммунологической памяти.

При повреждениях мозга и инфекционных процессах активация паттерн-распознающих рецепторов, специфичных для различных патогенов, вызывает направленную активацию микроглии и астроцитов, которые продуцируют комплекс медиаторов воспаления, повышающих проницаемость ГЭБ. В результате в ЦНС развивается активный воспалительный процесс с привлечением клеток адаптивной иммунной системы с периферии. Но скорейшая элиминация патогенов и продуктов распада миелина, наряду с формированием астроглиального барьера и участием толерогенных ДК, предупреждает развитие аутоиммунного воспаления.

Однако механизмы поддержания иммунологической толерантности несовершенны и при определенных обстоятельствах могут индуцировать аутоиммунное воспаление. Срыв иммунологической толерантности при аутоиммунных заболеваниях ЦНС может быть связан как с эндогенными (деструкция миелина с последующей активацией миелин-специфических Т- и В-лимфоцитов), так и с экзогенными (сенсибилизация Т- и В-лимфоцитов к антигенам ЦНС вследствие молекулярной мимикрии, двойной экспрессии Т-клеточного рецептора) факторами. Вероятно, дальнейшие исследования позволят более полно раскрыть механизмы активации аутоиммунного процесса при РС, а также уточнят этиологические факторы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Laere M, Berneman ZN, Cools N. To the Brain and Back: Migratory Paths of Dendritic Cells in Multiple Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Mar 1;77(3):178-92. doi: 10.1093/jnen/nlx114

2. Мельников МВ, Пащенков МВ, Бойко АН. Дендритные клетки при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):22-3. [Melnikov MV, Paschenkov MV, Boyko AN. Dendritic cells in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(2):22-30 (In Russ.)].

3. Kivisäkk P, Mahad DJ, Callahan MK, et al. Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 8;100(14):8389-94. doi: 10.1073/pnas.1433000100. Epub 2003 Jun 26.

4. Provencio JJ, Kivisäkk P, Tucky BH, et al. Comparison of ventricular and lumbar cerebrospinal fluid T cells in non-inflammatory neurological disorder (NIND) patients. *J Neuroimmunol.* 2005 Jun;163(1-2):179-84. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.03.003. Epub 2005 Apr 22.

5. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2012 Sep;12(9):623-35. doi: 10.1038/nri3265. Epub 2012 Aug 20.

6. De Graaf MT, Smitt PA, Luitwieler RL, et al. Central memory CD4+ T cells dominate the normal cerebrospinal fluid. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011 Jan;80(1):43-50. doi: 10.1002/cyto.b.20542

7. Sallusto F, Impellizzieri D, Basso C, et al. T-cell trafficking in the central nervous system. *Immunol Rev.* 2012 Jul;248(1):216-27. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01140.x

8. Steinbach K, Vincenti I, Kreutzfeldt M, et al. Brain-resident memory T cells represent an autonomous cytotoxic barrier to viral infection. *J Exp Med.* 2016 Jul 25;213(8):1571-87. doi: 10.1084/jem.20151916. Epub 2016 Jul 4.

9. Ghersi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, et al. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2018 Mar;135(3):337-61. doi: 10.1007/s00401-018-1807-1. Epub 2018 Jan 24.

10. Baruch K, Ron-Harel N, Gal H, et al. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 5;110(6):2264-9. doi: 10.1073/pnas.1211270110. Epub 2013 Jan 18.

11. Kunis G, Baruch K, Rosenzweig N, et al. IFN-γ-dependent activation of the brain's choroid plexus for CNS immune surveillance and repair. *Brain.* 2013 Nov;136(Pt 11):3427-40. doi: 10.1093/brain/awt259. Epub 2013 Oct 1.

12. Hochmeister S, Zeitelhofer M, Bauer J, et al. After injection into the striatum, in vitro-differentiated microglia- and bone marrow-derived dendritic cells can leave the central nervous system via the blood stream. *Am J Pathol.* 2008 Dec;173(6):1669-81. doi: 10.2353/ajpath.2008.080234. Epub 2008 Oct 30.

13. Mohammad MG, Tsai VW, Ruitenberg MJ, et al. Immune cell trafficking from the brain maintains CNS immune tolerance. *J Clin Invest.* 2014 Mar;124(3):1228-41. doi: 10.1172/JCI71544. Epub 2014 Feb 24.

14. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol.* 2018 Jan 24;13:379-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018

15. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, et al. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.* 2018 Mar;135(3):387-407. doi: 10.1007/s00401-018-1812-4. Epub 2018 Feb 10.

16. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv.* 2019 Feb 27;5(2):eaav5447. doi: 10.1126/sciadv.aav5447. eCollection 2019 Feb.

17. Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. *Acta Neuropathol.* 2018 Jul;136(1):139-52. doi: 10.1007/s00401-018-1862-7. Epub 2018 May 12.

18. Papadopoulos Z, Herz J, Kipnis J. Meningeal Lymphatics: From Anatomy to Central Nervous System Immune Surveillance. *J Immunol.* 2020 Jan 15;204(2):286-93. doi: 10.4049/jimmunol.1900838

19. Rua R, McGavern DB. Advances in Meningeal Immunity. *Trends Mol Med.* 2018 Jun;24(6):542-59. doi: 10.1016/j.molmed.2018.04.003. Epub 2018 May 3.

20. Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, van Gijn J. A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nat Med.* 2019 Apr;25(4):538-40. doi: 10.1038/s41591-019-0417-3

21. Schläger C, Körner H, Krueger M, et al. Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid. *Nature.* 2016 Feb 18;530(7590):349-53. doi: 10.1038/nature16939. Epub 2016 Feb 10.

22. Hatfield JK, Brown MA. Group 3 innate lymphoid cells accumulate and exhibit disease-induced activation in the meninges in EAE. *Cell Immunol.* 2015 Oct;297(2):69-79. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.06.006. Epub 2015 Jul 2.

23. Pekny M, Pekna M, Messing A, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol.* 2016 Mar;131(3):323-45. doi: 10.1007/s00401-015-1513-1. Epub 2015 Dec 15.

24. Brambilla R. The contribution of astrocytes to the neuroinflammatory response in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathol.* 2019 May;137(5):757-83. doi: 10.1007/s00401-019-01980-7. Epub 2019 Mar 7.

25. Sims NR, Yew WP. Reactive astrogliosis in stroke: Contributions of astrocytes to recovery of neurological function. *Neurochem Int.* 2017 Jul;107:88-103. doi: 10.1016/j.neuint.2016.12.016. Epub 2017 Jan 3.

26. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2020 Mar 20;11:374. doi: 10.3389/fimmu.2020.00374. eCollection 2020.

27. Gharagozloo M, Gris KV, Mahvelati T, et al. NLR-Dependent Regulation of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2018 Jan 18;8:2012. doi: 10.3389/fimmu.2017.02012. eCollection 2017.

28. Melnikov M, Sviridova A, Rogovskii V, et al. Serotoninergic system targeting in multiple sclerosis: the prospective for pathogenetic therapy. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Mar 10;51:102888. doi: 10.1016/j.msard.2021.102888. Epub ahead of print.

29. Yogev N, Frommer F, Lukas D, et al. Dendritic cells ameliorate autoimmunity in the CNS by controlling the homeostasis of PD-1 receptor(+) regulatory T cells. *Immunity.* 2012 Aug 24;37(2):264-75. doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.025. Epub 2012 Aug 16.

30. Кожиева МХ, Мельников МВ, Роговский ВС и др. Кишечная микробиота человека и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 [Kozhieva MKh, Mel'nikov MV, Rogovsky VS, et al. Gut human microbiota and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 (In Russ.)].

31. Malinova TS, Dijkstra CD, de Vries HE. Serotonin: A mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1144-50. doi: 10.1177/1352458517739975. Epub 2017 Nov 9.

32. Castillo-Alvarez F, Marzo-Sola ME. Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis. *Neurologia*. 2017 Apr;32(3):175-84. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.005. Epub 2015 Sep 14.

33. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*. 2020 Mar 16;12(3):783. doi: 10.3390/nu12030783

34. Morris G, Reiche EMV, Murru A, et al. Multiple Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways Explain the Frequent Presence of Depression in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2018 Aug;55(8):6282-306. doi: 10.1007/s12035-017-0843-5. Epub 2018 Jan 2.

35. Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol.* Jul-Aug 2014;33(4):266-83. doi: 10.3109/08830185.2013.823422. Epub 2013 Nov 22.

36. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, et al. Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends Mol Med.* 2020 Mar;26(3):296-310.

37. Gabibov AG, Belogurov AA Jr, Lomakin YaA, et al. Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen. *FASEB J*. 2011 Dec;25(12):4211-21. doi: 10.1096/fj.11-190769. Epub 2011 Aug 22.

38. Patel J, Balabanov R. Molecular mechanisms of oligodendrocyte injury in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(8):10647-59. doi: 10.3390/ijms130810647. Epub 2012 Aug 23.

39. Melnikov M, Sharanova S, Sviridova A, et al. The influence of glatiramer acetate on Th17-immune response in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2020 Oct 30;15(10):e0240305. doi: 10.1371/journal.pone.0240305. eCollection 2020.

40. Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H, Holz A. Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. *J Clin Invest.* 2006 Sep;116(9):2385-92. doi: 10.1172/JCI28330

41. Pöllinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med.* 2009 Jun 8;206(6):1303-16. doi: 10.1084/jem.20090299. Epub 2009 Jun 1.

42. Titus HE, Chen Y, Podojil JR, et al. Pre-clinical and Clinical Implications of «Inside-Out» vs. «Outside-In» Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2020 Oct 27;14:599717. doi: 10.3389/fncel.2020.599717. eCollection 2020.

43. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, et al. Canadian B cells in MS Team. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 2015 Oct 21;7(310):310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176

44. Cepok S, Zhou D, Vogel F, et al. The immune response at onset and during recovery from Borrelia burgdorferi meningoradiculitis. *Arch Neurol.* 2003 Jun;60(6):849-55. doi: 10.1001/archneur.60.6.849

45. Rupprecht TA, Plate A, Adam M, et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2009 Dec 30;6:42. doi: 10.1186/1742-2094-6-42

46. DiSano KD, Gilli F, Pachner AR. Intrathecally produced CXCL13: A predictive biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Dec 16;6(4):2055217320981396. doi: 10.1177/2055217320981396. eCollection Oct-Dec 2020.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания № АААА-А19-119042590021-0. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The research was carried out within the state assignment № АААА-А19-119042590021-0. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Волков А.И. https://orcid.org/0000-0001-5362-9695
Мельников М.В. https://orcid.org/0000-0001-6880-3668
Бойко А.Н. https://orcid.org/0000-0002-2975-4151