

Терапевтическая модуляция микроглии: от молекулярных механизмов к клиническому применению в неврологии

А.А. Шумкина

Адрес для переписки: Анна Андреевна Шумкина, shumkina_a_a@student.sechenov.ru

Для цитирования: Шумкина А.А. Терапевтическая модуляция микроглии: от молекулярных механизмов к клиническому применению в неврологии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 100–106.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-100-106

Микроглия является ключевым регулятором нейровоспаления и участвует в патогенезе рассеянного склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, инсульта, хронической боли и других заболеваний. В статье представлены фенотипы микроглии, сигнальные пути активации и болезнь-специфичные механизмы. Рассмотрены современные подходы к терапевтической модуляции микроглии и перспективы ее использования в клинической неврологии.

Ключевые слова: микроглия, нейровоспаление, нейроиммунная модуляция, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, хроническая боль

Введение

Современная неврология переживает этап переосмысления фундаментальных представлений о механизмах нейровоспаления, что обусловлено ограниченной эффективностью терапевтических подходов к лечению пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), болезнью Паркинсона (БП), рассеянным склерозом, постинсультными нарушениями, хронической болью. Именно к микроглии как ключевому регулятору нейроиммунных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) приковано внимание исследователей. Углубленное изучение этих механизмов создает предпосылки для разработки терапевтических стратегий, направленных на селективную нейроиммунномодуляцию микроглиальных функций, что, согласно современным экспериментальным исследованиям, обладает значительным потенциалом. Правда, в настоящее время клинические данные ограничены в количестве и воспроизводимости доклинических результатов.

Цель данной публикации – комплексная систематизация современных подходов к терапевтической модуляции микроглии на основе анализа ее биологии, механизмов активации и болезнь-специфичных нейроиммунных каскадов.

Биология микроглии: основы и современные представления

В 1919 г. исследователь Пио дель Рио-Хортега впервые обнаружил новый тип глиальных клеток. Из-за малого размера сомы он назвал их микроглией. Ученый установил, что клетки микроглии способны выполнять фагоцитарную функцию в отношении дендритных шипиков

и клеточного детрита, а также взаимодействовать с другими клетками мозгового вещества. Последние 20 лет исследования микроглии демонстрируют экспоненциальный рост.

Микроглия – резидентные мононуклеарные фагоциты ЦНС, регулирующие развитие мозга, поддержание нейронных сетей и восстановление после повреждений. Микроглия динамична, гетерогенна, может выполнять как нейропротекторные, так и нейротоксичные функции, строго модулируется со стороны микроокружения, поддается перепрограммированию, «старает», изменяется с возрастом и реагирует на ось «кишечник – микробиота – мозг» [1].

Классически выделяли «покоящуюся» микроглию (M0) и два полярных фенотипа – M1 (провоспалительный, нейротоксичный) и M2 (нейропротекторный). M1-микроглия продуцирует интерлейкин (ИЛ) 1 бета, ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, CCL2 (CC-chemokine ligand 2), активирует пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и ядерного фактора каппа В (NF-kB) и экспрессирует МНС класса II (класс молекул главного комплекса гистосовместимости), Fc-рецепторы, интегрины и костимулирующие молекулы. M2-микроглия выделяет противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-13), GDNF, BDNF и поддерживает репаративные процессы. Современные данные демонстрируют существование широкого спектра промежуточных и болезнь-специфичных фенотипов, выходящих за рамки бинарной модели [2].

Анализ транскриптомов (RNA-seq) при БА, амиотрофическом латеральном склерозе и старении позволил вы-

делять болезньассоциированную микроглию (DAM) – подтип, локализующийся вокруг бляшек бета-амиоида и участвующий в их клиренсе [1, 3]. DAM характеризуется сохранением базовых микроглиальных маркеров (IBA1, HEXB, CST3), снижением экспрессии «гомеостатических» генов (P2RY12, CX3CR1, TMEM119, CD33, P2RY13) и повышением экспрессии лизосомальных и липидметаболических генов, включая *ctsd*, *trem2*, *tyrobp*, липопротеинлипазу (*Lpl*), аполипопротеин E (*ApoE*). При ишемическом инсульте описан иной профиль микроглии – SAM (stroke-associated microglia), характеризующийся усилением антиоксидантных путей PRDX1 – SRXN1 – TXN1 и специфическим ответом на окислительный стресс [4]. Известно несколько состояний микроглии при БА. Речь, в частности, идет о гомеостатической микроглии, амилоидчувствительной, дистрофической и подвижной [5].

Несмотря на огромное разнообразие микроглии, для всех ее фенотипов характерны определенные феномены. Речь прежде всего идет о постоянном «патрулировании» мозга. Длительная активация вследствие смены преобладающего фенотипа приводит к нейровоспалению, провоспалительные фенотипы и субтипы микроглии отличаются сокращением ветвления. Субпопуляции микроглии формируют не кластеры, а транскрипционный континуум, необходимый для быстрой адаптации к изменениям.

Общие молекулярные механизмы и сигнальные пути активации микроглии

Микроглия человека часто находится в состоянии промежуточной активации (CD68+, сниженная P2RY12), что отличает ее от гомеостатического фенотипа у лабораторных животных [6]. Активация микроглии опосредуется рецепторами врожденного иммунитета и цитокиновыми, пуринергическими и хемокиновыми путями.

Рецептор TREM2, экспрессируемый микроглией, нейронами и астроцитами, распознает фосфатидилсерин, миелиновые обломки, бета-амилоид и ApoE. Его активация индуцирует переход к фаготипу с усилением фагоцитоза, выживания и противовоспалительного ответа, а также участвует в формировании DAM-фенотипа [5, 7].

Рецепторы P2X4, P2X7 и P2Y1 реагируют на внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ). При активации P2X7 кратковременная стимуляция обеспечивает приток Ca^{2+} и запуск вторичных мессенджеров, а длительная – формирование поры в мембране, запуск инфламмосомы NLRP3, активацию каспазы 1 и созревание ИЛ-1-бета [8].

Рецептор фракталкина CX3CR1, ограниченно экспрессируемый микроглией, регулирует взаимодействие с нейронами и иммунными клетками. Сигналинг по оси CX3CL1 – CX3CR1 способен ослабить NF-kB-зависимую экспрессию ИЛ-23 и CCL20 и тем самым ограничивать рекрутирование Th17-клеток [9, 10].

Комплементный рецептор 3 (CR3) распознает C3b/iC3b-опсонизированные структуры и участвует в фагоцитозе синапсов и агрегатов. Рецептор к конечным

продуктам гликирования (RAGE), связывающий бета-амилоид и другие молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (DAMP), активирует NF-kB и усиливает продукцию провоспалительных медиаторов [9].

Толл-подобные рецепторы (TLR1–TLR9) экспрессируются в нейронах, микроглии и астроцитах и участвуют в распознавании сигналов патоген-ассоциированных/дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP/DAMP). Их активация ассоциирована с БА, БП, боковым амиотрофическим склерозом и инсультом и приводит к запуску NF-kB, MAPK и продукции цитокинов [6].

ИЛ-1-бета через ИЛ-1R активирует NF-kB, усиливая синтез оксид азота (NO), простагландинов и провоспалительных цитокинов [11]. ФНО-альфа, действуя через рецептор R1 ФНО-альфа, запускает NF-kB и в условиях сильного стимула – каспаза-8-зависимый апоптоз [12]. Микроглия опосредует комплемент-зависимый синаптический «прунинг» через C3–CR3, что при патологической активации приводит к избыточной потере синапсов [13]. Понимание этих универсальных путей прайминга микроглии лежит в основе разработки стратегий ее терапевтической модуляции.

Патологически детерминированные сигнальные пути и механизмы, отличающие каждое заболевание

Болезнь-специфичный характер участия микроглии в патогенезе заболеваний ЦНС и уникальный молекулярный профиль при каждом из них открывают возможность создания методов таргетного терапевтического воздействия.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание ЦНС, характеризующееся нейровоспалением и нейродегенерацией. Все больше исследований подтверждают важную роль микроглии в развитии данного заболевания.

В активных очагах головного мозга практически все микроглиальные клетки находятся в состоянии активации – снижается экспрессия рецептора P2RY12, TMEM119. Генетические исследования показывают, что гены предрасположенности к РС преимущественно связаны с функциями микроглии, а не нейронов или астроцитов.

Запуск активации микроглии зависит от взаимодействия миелиноидных клеток с CD4+ Т-клетками. Последние начинают продуцировать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), который активирует микроглию и в сочетании с интерфероном (ИФН) гамма стимулирует дифференцировку моноцитов в воспалительные макрофаги, усиливая повреждение ткани [3].

Дополнительным механизмом усиления иммунопатологии при РС является нарушение баланса между регуляторными Т-клетками (T_{reg}) и провоспалительными Th17-клетками. Показано, что у пациентов с РС T_{reg} обладают повышенной экспрессией TLR2. Активация TLR2 приводит к индукции ИЛ-6, ИФН-гамма, ИЛ-17 и GM-CSF [3].

подтверждающими его защитную роль, результаты ряда исследований демонстрируют, что фагоцитоз бета-амилоида микроглией может способствовать формированию амилоидных бляшек [1].

Инсульт

Ишемический инсульт – одна из главных причин тяжелой инвалидности и смертности в мире. Постинсультные нейровоспаление и когнитивные нарушения привлекают все больше внимания в аспекте разработки новых эффективных стратегий лечения.

Микроглия влияет на развитие инсульта с ранних этапов: сначала способствует нейровоспалению, а на поздних стадиях участвует в восстановлении после ишемии благодаря индукции образования глиального рубца.

Дегенерирующие нейроны выделяют сигналы опасности, такие как ламинин, матриксные металлопротеиназы, альфа-синуклеин и нейромеланин. Поэтому считается, что амибоидная микроглия в зоне ишемического ядра поляризована в фенотип M1. Активированная нейротоксичная микроглия высвобождает PGE₂, ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, NO, ROS и перекись водорода. Эти медиаторы формируют длительные воспалительные каскады, что приводит к усилению повреждения мозга [20].

Как показали экспериментальные исследования инсульта, активация пути Notch индуцирует поляризацию микроглии в фенотип M1, подавляет M2-ответ и усугубляет ишемическое повреждение [21].

Реактивная микроглия может усиливать распространение и токсичность тау-белка через активацию NLRP3-инфламмосомы и сигнального пути NF-κB. Активация инфламмосомы приводит к превращению прокаспазы 1 в активную каспазу 1, которая расщепляет про-ИЛ-1-бета и про-ИЛ-18 до их активных провоспалительных форм и способствует их секреции. Повышение активности каспазы 1 может запускать гибель клеток напрямую через пироптоз или косвенно через апоптоз [21].

Стресс-индуцированная гипералгезия

Рост распространенности хронической боли, не поддающейся традиционному лечению, требует изучения нейроиммунных механизмов патогенеза данного состояния. Исследования подтверждают участие микроглии в формировании гипералгезии, нейропатической и функциональной боли.

Высокий уровень стресса способствует длительной центральной сенситизации. В дорсальном роге спинного мозга повторяющиеся болевые сигналы усиливают высвобождение нейромедиаторов, переводящих микроглию в провоспалительное (M1) состояние. Это вызывает низкоуровневое нейровоспаление и элиминацию синапсов. Активированная микроглия действует на центральные звенья восприятия боли после праймирования рецепторов врожденного иммунитета (TLR2/4, P2X, P2Y, CX3CR1), цитокиновых (ИЛ-1R, ФНО-R) и хемокиновых (CCR2, CXCR3) рецепторов. В результате усиливается синтез цитокинов (ИЛ-1-бета, ФНО-альфа, ИЛ-6) и медиаторов (простагландинов, оксидантов), активируется сигнальный путь NF-κB, из-

меняется уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF). При этом количество BDNF вначале повышается как нейротрофическая реакция микроглии, но при длительном стрессе снижается за счет изменения преобладающего фенотипа на нейротоксичный. Увеличение активности рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) также приводит к постсинаптической гипервозбудимости, которая способствует нисходящему усилению боли [22, 23].

В ответ на стресс микроглия активируется во множестве областей мозга, включая префронтальную кору, латеральные, базолатеральные, центральные и базомедиальные ядра миндалина, зубчатую извилину гиппокампа. В гипоталамусе и миндалине микроглиальная активация приводит к секреции кортикотропин-рилизинг-гормона, в гиппокампе угнетает нейрогенез, в префронтальной коре нарушает когнитивные функции [24]. По данным ПЭТ, денервация конечности вызывает активацию глии за пределами первичной проекционной зоны, например в таламусе человека [24].

Терапевтические подходы

Рассмотрим терапевтические подходы – от общих перспективных методов купирования нейровоспаления и патологической активации микроглии до непосредственно исследуемых в настоящее время препаратов, предположительно эффективных в отношении конкретного заболевания.

Лечение рассеянного склероза

Терапевтические методы при РС, направленные на модуляцию работы микроглии, наиболее изучены по сравнению с подходами при других заболеваниях. Возможно, поэтому нейроиммуномодуляция микроглии при лечении РС может стать первым шагом на пути к широкому применению данного терапевтического принципа. Вклад микроглии в прогрессирование РС частично объясняется ее способностью поддерживать компартментализированное воспаление. Это делает микроглию ключевой мишенью при терапии прогрессирующих форм заболевания, которые слабо отвечают на лечение, направленное преимущественно на клетки периферической иммунной системы.

Одним из перспективных методов считается ингибирование тирозинкиназы Брутона (ВТК), поскольку некоторые ВТК-ингибиторы способны пересекать гематоэнцефалический барьер и подавлять патогенные функции микроглии, одновременно способствуя ремиелинизации. Генетические варианты, связанные с риском развития РС, например MERTK (MER proto-oncogene, tyrosine kinase) – ген, кодирующий рецептор тирозинкиназы, экспрессируемый в микроглии, – вовлечены в процессы фагоцитоза и ремиелинизации, что указывает на них как на потенциальные мишени терапевтического воздействия [25].

Понимание механизмов перехода микроглии от защитного к разрушительному состоянию в будущем может привести к созданию методов, направленных на регуляцию конкретных фенотипов микроглии [6].

Лечение болезни Паркинсона

Переход микроглии из покоящегося состояния в активное регулируется внутриклеточным Ca^{2+} . Поэтому изменение Ca^{2+} -сигналинга рассматривается как инструмент влияния на микроглиальный фенотип. Антагонисты кальциевых каналов L-типа (LTCC) уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов и ROS, что делает их потенциальными средствами снижения хронического нейровоспаления при БП и БА.

Существует устойчивая ассоциация между мутациями LRRK2 и повышенным риском развития БП. Микроглия с мутацией LRRK2-G2019S демонстрирует усиленную активацию, повышенный фагоцитоз и увеличение секреции провоспалительных цитокинов. Подавление активности LRRK2 улучшает митохондриальную функцию, снижает воспалительный ответ и повреждение дофаминергических нейронов [26].

Ингибиторы CSF1R, например PLX5622, временно уменьшают число активированных микроглиальных клеток [27]. В моделях нейродегенерации, включая БП, такая деактивация способствует сохранению дофаминергических нейронов.

В модели БП стимуляция блуждающего нерва снижает экспрессию глиальных маркеров в черной субстанции и голубом пятне, демонстрируя потенциал нейромодуляции [28].

Лечение болезни Альцгеймера

Интерес к инновационным противовоспалительным и нейропротективным иммуномодуляторным стратегиям лечения БА возрастает. Одним из перспективных направлений считается терапевтическая модуляция микроглии. Агонисты TREM2 стимулируют пролиферацию, фагоцитоз микроглии и иммунорегуляторные программы к TREM2 с выраженным доклиническим эффектом. Усиление сигнального пути TREM2 с помощью 4D9-моноклонального агонистического антитела приводит к улучшению выживаемости макрофагов, повышению фагоцитарной активности первичной микроглии, снижению амилоидной нагрузки в мышечной модели БА, а также к ускоренному восстановлению в моделях демиелинизации.

AL002 – гуманизированное моноклональное IgG1-антитело, специально спроектированное как агонист TREM2. По результатам второй фазы клинических исследований AL002 не продемонстрировал статистически значимого замедления клинического ухудшения по сравнению с плацебо [29].

Одним из перспективных способов воздействия на микроглию является ингибирование NLRP3. MCC950 (CRID3) непосредственно ингибирует сигнально-активированную форму NLRP3, что препятствует активации каспазы 1 и выделению ИЛ-1-бета/ИЛ-18 при воспалительных стимулах. В ряде доклинических моделей нейродегенерации MCC950 снижал маркеры нейровоспаления, защищал нейроны от пироптоза и улучшал поведенческие и когнитивные показатели [30].

Антагонисты P2X7-рецептора блокируют АТФ-зависимую активацию этого ионного канала на микроглии, предотвращая NLRP3-опосредованную активацию, высвобождение ИЛ-1-бета и другие провоспалительные

реакции, что приводит к снижению микроглиальной активности [1].

В ЦНС при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, включая РС и БА, наблюдается отложение фибрина. Поэтому одним из потенциальных терапевтических подходов считается применение моноклональных антител, связывающихся с определенным эпитопом фибрина. Такой подход позволяет подавлять воспаление и окислительный стресс, индуцированные фибрином, в отсутствие влияния на систему свертывания крови [15].

В исследованиях выявлено повышение экспрессии CALHM2 (calcium homeostasis modulator protein 2) в мышечной модели БА. Полное или микроглиально-специфическое удаление CALHM2 приводило к значительному снижению отложения бета-амилоида, нейровоспаления и когнитивных нарушений. Механизм заключался в подавлении провоспалительной активности микроглии и усилении фагоцитоза, что восстанавливало баланс между воспалением и клиренсом амилоида [31]. Разработан селективный блокатор кальций-активируемого калиевого канала $KCa_{3.1}$, экспрессированного в микроглии, – сеникапок. Ингибирование $KCa_{3.1}$ снижает провоспалительную активацию микроглии в моделях БА [32].

Лечение инсульта

В настоящее время изучаются различные методы иммунотерапии инсульта, в том числе модулирующие активность микроглии. Наиболее перспективными терапевтическими мишенями являются каспаза 1 и каспаза 3, NLRP1-, NLRP3-белки.

Исследователи оценивали эффективность ингибитора каспазы 1 в первичных кортикальных нейронах в условиях ишемии. Применяли возмещающие концентрации ингибитора каспазы 1 Ac-YVAD-CMK, после чего анализировали уровни расщепленной каспазы 1. Концентрации ингибитора каспазы 1 выше 30 мкМ снижали уровни расщепленной каспазы 1 и каспазы 3 – маркера апоптоза [33].

Достаточно давно установлено, что внутривенный иммуноглобулин (IVIg) значительно снижает уровни NLRP1, NLRP3, ASC, XIAP, каспазы 1, каспазы 11, ИЛ-1-бета и ИЛ-18, но молекулярный механизм этого эффекта неизвестен. Исследование, проведенное на модели церебральной ишемии, подтвердило наблюдаемые последствия. Установлено, что повышение экспрессии белков инфламмосомы NLRP1 и NLRP3 и предшественников ИЛ-1-бета и ИЛ-18 в нейронах при ишемии может быть индуцировано активацией рецепторов распознавания образов (PRRs), таких как TLR, рецептор продвинутых продуктов гликирования и ИЛ-1R1, которые распознают DAMP-сигналы, высвобождаемые в инфарктном очаге. Сигналинг через TLR приводит к праймингу микроглии [33].

Стимуляция блуждающего нерва на похожих моделях подавляет пироптоз, опосредованный инфламмосомой NLRP3, и снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1-бета и ИЛ-18 в ткани мозга, что демонстрирует нейропротективный эффект, частично обусловленный подавлением микроглиального воспаления [20].

Таблица 1. Нейромодуляция и поведенческие методы терапии, регулирующие активность микроглии

Показатель	Тип лечения	Механизм действия
Пульсирующая радиочастотная терапия (PRF)	Нейромодуляция	Изменение уровня цитокинов*
Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) и транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS)	Нейромодуляция	Изменяет патологическую пластичность болевых цепей таламуса. Изменяет возбудимость нейронов через смещение потенциала*
Стресс-менеджмент	Поведенческие методы	Предотвращает гиперактивацию глии. Хронический стресс повышает уровень NK1R микроглии в спинном мозге**
Регуляция сна	Поведенческие методы	Депривация сна инициирует глия-опосредованную низкоуровневую воспалительную реакцию***
Лечебная физкультура	Поведенческие методы	Устраняет гиперактивность астроцитов и микроглии*

* В эксперименте принимали участие люди.

** В эксперименте принимали участие люди, эксперименты проводились на животной модели.

*** Эксперименты проводились на животной модели.

Таблица 2. Фармакологические методы модуляции микроглии

Препарат	Фармакологическая группа	Механизм действия
Миноциклин	Антибиотик группы тетрациклинов	Подавляет активность микроглии и астроцитов. Снижает уровни мРНК ФНО-альфа и ИЛ-1-бета в гиппокампе. Предотвращает повышение уровня p-r38*
Пропранолон	Неселективный бета-адреноблокатор	Снижает активацию микроглии**
Кетамин	NMDA-блокатор	Ингибирует воспалительные реакции астроцитов и микроглии***

* В эксперименте принимали участие люди, эксперименты проводились на животной модели.

** Эксперименты проводились на животной модели.

*** В эксперименте принимали участие люди.

Лечение хронической боли

Модуляция активности микроглии рассматривается как перспективная стратегия для купирования хронической боли, стресс-индуцированной гипералгезии, фибромиалгии и висцеральной гипералгезии. В настоящее время активно исследуются методы нейромодуляции – транскраниальная магнитная стимуляция и пульсирующая радиочастотная терапия (табл. 1), а также разнообразные фармакологические подходы (табл. 2). За счет постсинаптической гипервозбудимости хронический стресс приводит к активации микроглии спинного мозга и тем самым способствует развитию нейровоспаления. В связи с этим рассматривается применение поведенческих терапевтических вмешательств, которые также могут косвенно влиять на фенотипический профиль иммунных медиаторов, выделяемых микроглией [24].

Заключение

Комплексное рассмотрение новых подходов к фенотипическому разделению микроглии, нейроиммунным взаимодействиям, ключевым путям ее активации и возможностям терапевтической модуляции при различных заболеваниях позволяет глубже понять клиническую значимость микроглиальных механизмов и сформировать основу для разработки инновационных нейроиммунотерпевтических стратегий лечения заболеваний нервной системы. Успех первых доклинических и клинических исследований подтверждает перспективность данного направления, одновременно подчеркивая необходимость разработки более фенотип-ориентированных методов и расширения доказательной базы за счет дальнейших клинических исследований. *

Литература

1. Gao C., Jiang J., Tan Y., et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8 (1): 359.
2. Wei Y., Li X. Different phenotypes of microglia in animal models of Alzheimer disease. *Immun. Ageing.* 2022; 19 (1): 44.
3. Liang Z., Lou Y., Hao Y., et al. The relationship of astrocytes and microglia with different stages of ischemic stroke. *Curr. Neuropharmacol.* 2023; 21 (12): 2465–2480.
4. Kim S., Lee W., Jo H., et al. The antioxidant enzyme Peroxiredoxin-1 controls stroke-associated microglia against acute ischemic stroke. *Redox Biol.* 2022; 54: 102347.
5. Nguyen A.T., Wang K., Hu G., et al. APOE and TREM2 regulate amyloid-responsive microglia in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2020; 140 (4): 477–493.
6. Yong V.W. Microglia in multiple sclerosis: protectors turn destroyers. *Neuron.* 2022; 110 (21): 3534–3548.
7. Colonna M. The biology of TREM receptors. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23 (9): 580–594.

8. Zhan L., Qiu M., Zheng J., et al. Fractalkine/CX3CR1 axis is critical for neuroprotection induced by hypoxic postconditioning against cerebral ischemic injury. *Cell. Commun. Signal.* 2024; 22 (1): 457.
9. Doens D., Fernández P.L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Neuroinflammation.* 2014; 11: 48.
10. Chung C.Y., Liao F. CXCR3 signaling in glial cells ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by restraining the generation of a pro-Th17 cytokine milieu and reducing CNS-infiltrating Th17 cells. *J. Neuroinflammation.* 2016; 13 (1): 76.
11. Allan S.M., Rothwell N.J. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2 (10): 734–744.
12. McCoy M.K., Malú G.T. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 45.
13. Werneburg S., Jung J., Kunjamma R.B., et al. Targeted complement inhibition at synapses prevents microglial synaptic engulfment and synapse loss in demyelinating disease. *Immunity.* 2020; 52 (1): 167–182.e7.
14. Eva L., Pleš H., Covache-Busuoc R.A., et al. A comprehensive review on neuroimmunology: insights from multiple sclerosis to future therapeutic developments. *Biomedicines.* 2023; 11 (9): 2489.
15. Krsek A., Ostojic L., Zivalj D., Baticic L. Navigating the neuroimmunomodulation frontier: pioneering approaches and promising horizons – a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (17): 9695.
16. Xu K., Li Y., Zhou Y., et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: focus on the relationship between miRNAs and microglia. *Front. Cell. Neurosci.* 2024; 18: 1429977.
17. Choi I., Wang M., Yoo S., et al. Autophagy enables microglia to engage amyloid plaques and prevents microglial senescence. *Nat. Cell Biol.* 2023; 25 (7): 963–974.
18. Gerhard A., Pavese N., Hotton G., et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C] (R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2006; 21 (2): 404–412.
19. Keren-Shaul H., Spinrad A., Weiner A., et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell.* 2017; 169 (7): 1276–1290.e17.
20. Jiang C.T., Wu W.F., Deng Y.H., Ge J.W. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (review). *Mol. Med. Rep.* 2020; 21 (5): 2006–2018.
21. Zhao S.C., Ma L.S., Chu Z.H., et al. Regulation of microglial activation in stroke. *Acta Pharmacol. Sin.* 2017; 38 (4): 445–458.
22. Sawicki C.M., Humeidan M.L., Sheridan J.F. Neuroimmune interactions in pain and stress: an interdisciplinary approach. *Neuroscientist.* 2021; 27 (2): 113–128.
23. Lu C.-L. Spinal microglia: a potential target in the treatment of chronic visceral pain. *J. Chin. Med. Assoc.* 2014; 77 (1): 3–9.
24. Nijs J., Loggia M.L., Polli A., et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2017; 21 (8): 817–826.
25. Pachner A.R. The neuroimmunology of multiple sclerosis: fictions and facts. *Front. Neurol.* 2022; 12: 796378.
26. Ho D.H., Je A.R., Lee H., et al. LRRK2 kinase activity induces mitochondrial fission in microglia via Drp1 and modulates neuroinflammation. *Exp. Neurobiol.* 2018; 27 (3): 171–180.
27. Zhang Z., Niu K., Huang T., et al. Microglia depletion reduces neurodegeneration and remodels extracellular matrix in a mouse Parkinson's disease model triggered by α -synuclein overexpression. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025; 11 (1): 15.
28. Farrand A.Q., Helke K.L., Gregory R.A., et al. Vagus nerve stimulation improves locomotion and neuronal populations in a model of Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2017; 10 (6): 1045–1054.
29. Zhao P., Xu Y., Jiang L., et al. A tetravalent TREM2 agonistic antibody reduced amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Sci. Transl. Med.* 2022; 14 (661): eabq0095.
30. Vande Walle L., Stowe I.B., Šácha .P, et al. MCC950/CRID3 potently targets the NACHT domain of wild-type NLRP3 but not disease-associated mutants for inflammasome inhibition. *PLoS Biol.* 2019; 17 (9): e3000354.
31. Cheng J., Dong Y., Ma J., et al. Microglial Calhm2 regulates neuroinflammation and contributes to Alzheimer's disease pathology. *Sci. Adv.* 2021; 7 (35): eabe3600.
32. Maezawa I., Jenkins D.P., Jin B.E., Wulff H. Microglial KCa3.1 channels as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012; 2012: 868972.
33. Fann D.Y., Lee S.Y., Manzanero S., et al. Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2013; 4 (9): e790.

Therapeutic Modulation of Microglia: from Molecular Mechanisms to Clinical Application in Neurology

A.A. Shumkina

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow*

Contact person: Anna A. Shumkina, shumkina_a_a@student.sechenov.ru

Microglia are key regulators of neuroinflammation and are involved in the pathogenesis of multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, stroke, chronic pain, and other diseases. The review presents microglia phenotypes, signaling activation pathways, and disease-specific mechanisms. Modern approaches to therapeutic modulation of microglia and prospects for its use in clinical neurology are considered.

Keywords: *microglia, neuroinflammation, neuroimmune modulation, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, stroke, chronic pain*