

УДК 591.88: 591.481.1: 599

МИКРОГЛИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ПРОИСХОЖДЕНИЕ, СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

© 2019 г. О. С. Алексеева^{1,2,*}, О. В. Кирик², Е. Г. Гилерович², Д. Э. Коржевский²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: osa72@inbox.ru

Поступила в редакцию 22.06.2018 г.

После доработки 27.12.2018 г.

Принята к публикации 22.03.2019 г.

В обзоре обобщены данные о микроглиоцитах головного мозга млекопитающих. Представлена общая характеристика этих клеток. Обращено внимание на особенности их структуры, функций и молекулярной организации на разных этапах онтогенеза. Особое внимание уделено критическому анализу различных гипотез происхождения микроглии. Изложены современные представления об участии микроглиоцитов в регуляции нейрогенеза и нейровоспаления. Проанализированы данные недавних экспериментальных исследований по токсическому воздействию на микроглию головного мозга. Отмечена перспективность использования методов селективного удаления микроглиоцитов из нервной ткани при моделировании нейропатологии с целью оценки вклада микроглии в развитие адаптивных и нейродегенеративных процессов.

Ключевые слова: микроглия, головной мозг, нейрогенез, нейровоспаление, млекопитающие

DOI: 10.1134/S0044452919040028

ВВЕДЕНИЕ

Микроглия является основным регуляторным компонентом барьерной системы головного мозга, в составе которой принято выделять гематоэнцефалический, ликвороэнцефалический и гематоликворный барьеры (ГЭБ, ЛЭБ и ГЛБ соответственно). Благодаря существованию этих барьеров, головной мозг в значительной степени изолирован от клеток иммунной системы, циркулирующих в крови. Функцию иммунной защиты в мозге осуществляют микроглиальные клетки. Их совокупность составляет внутреннюю (собственную) иммунную систему мозга. Они образуют первую линию защиты ЦНС от различных возбудителей инфекций, способных преодолевать эндотелиальный барьер [1]. Микроглиоциты присутствуют во всех областях головного мозга животных и человека, однако, распределение их в структурах мозга различно [2].

Микроглия, благодаря лабильности формы отростков, является одним из основных маркеров состояния мозговых формаций при различных патологиях и экспериментальных воздействиях. Для изучения состояния микроглии при развитии таких распространенных нейропатологий человека, как рассеянный склероз, эпилептиформная актив-

ность, ишемия и др., в современной экспериментальной биологии и медицине часто используются зооморфные экспериментальные модели, существенно удаленные от человека. И речь идет, прежде всего, о различных видах лабораторных животных. Это крыса [3–6], кролик [7], мышь [8], рыба (*Danio rerio*) [9] и др. Экстраполяция результатов модельных исследований на человека можно проводить только при наличии выраженного параллелизма в организации и цитохимических свойствах микроглии гомологичных областей мозга лабораторных животных и человека, в отношении чего имеются определенные сомнения. Существование противоречивых данных, полученных с использованием различных морфологических методов и экспериментальных подходов, обуславливает необходимость тщательного анализа и систематизации полученных ранее данных о происхождении, структуре и функциях микроглии отдельных регионов головного мозга и, в частности, нейрогенных зон, составляющих основу собственного восстановительного потенциала ЦНС. В последние годы в экспериментальных исследованиях функций микроглии распространение получил нейрофармакологический подход, предусматривающий использование токсичных для этих клеток соединений с целью уменьшения популяции микроглиоцитов

ЦНС. Данный подход представляется перспективным, но для его адекватного использования необходим детальный анализ результатов проведенных исследований.

КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В 2019 г. исполняется 100 лет открытию микроглии. Термин “микроглия” был впервые использован для обозначения конкретной популяции глиоцитов головного мозга испанским ученым Пио дель Рио-Ортегой (Rio-Hortega) в 1919 г. [10]. Ранее им был разработан серебряно-карбонатный метод, который позволил определить форму клеток, включая отростки, у глиоцитов, которые ранее никто не мог четко визуализировать ни с использованием классических гистологических методов окраски, ни с помощью импрегнации солями серебра [10, 11]. С. Рамон-и-Кахаль называл эти клетки “третьим элементом” нервной системы (в дополнение к нейронам и нейроглии) или безотростчатой глией “адендритическими корпускулами” [12]. По представлениям С. Рамон-и-Кахаля и его школы, глия состоит из отдельных клеток, которые своими разветвлениями образуют переплетение, создающее впечатление сети. Другие исследователи (Гольцер, Гельд и другие представители немецкой школы), считали, что глиальные клетки не обособлены, а частично связаны своими отростками друг с другом в виде синцития, образуя истинную трехмерную сеть, заполняющую собой пространство между нервными клетками, нервными волокнами, сосудами, эпендимой и мягкой оболочкой мозга. Они выделяли под названием “маргинальная глия” те из клеток, которые своими отростками участвовали в образовании периферии мозга, остальные же причисляли к “основной глии” [13–15].

В целом, до определения клеточной идентичности микроглии и олигодендроглии, представления об организации нервной ткани ЦНС предусматривали существование следующих клеточных элементов: нейронов, клеток нейроглии (макроглии), которые подразделяли на фиброзные (волокнистые) клетки, протоплазматические клетки и смешанные формы, клеток эпендимы и “адендритических корпускул”. Последние, как оказалось ясным позже, скрывали два новых элемента нервной ткани – клетки микроглии и олигодендроглии [12]. Уже в ранних исследованиях было высказано обоснованное предположение о том, что микроглия (в противоположность другим клеткам нервной ткани) имеет мезодермальное происхождение [16]. Вскоре после открытия микроглиоцитов эти клетки стали нередко обозначать как “мезоглию” и клетки Ортега (Гортега). Такие названия нередко использовали и отечественные нейрогистологи и патологи [17]. В настоящее время эти дополнительные термины не используются. В России открытие

микроглии стимулировало интерес к изучению этой новой разновидности глиальных клеток у ряда талантливых ученых, среди которых следует отметить имена В.К. Белецкого, М.М. Александровской и П.Е. Снесарева, внесших весомый вклад в развитие отечественной неврологии и нейромофологии [17].

До появления современных иммуноцитохимических маркеров микроглии существовали только методы импрегнации, которые не обладали хорошей воспроизводимостью, были достаточно трудоемки и требовали исключительно высокого профессионализма при их применении в лаборатории. И лишь с 80-х годов XX века в гистологическую практику прочно вошли относительно специфические реагенты для выявления клеток микроглии – антитела к ферритину, к белкам главного комплекса гистосовместимости, лектины. В 1996 г. был охарактеризован новый высокоселективный маркер микроглии – белок Iba-1 [18]. Достоинством этого маркера является широкая межвидовая консервативность антигенных эпитопов, что позволяет использовать антитела к этому белку для выявления микроглии у различных лабораторных животных и человека [19]. Преимуществом Iba-1 как селективного микроглиального маркера является возможность проводить с его использованием трехмерные реконструкции клеток [4] и изучать сложную организацию отростков микроглиоцитов [19].

ПРОИСХОЖДЕНИЕ МИКРОГЛИИ

Пио дель Рио-Ортега [16] впервые выдвинул концепцию мезодермального происхождения микроглии. Используя метод импрегнации серебром, он обнаружил концентрацию пиальных амебодных клеток в трех областях эмбрионального мозга: в верхней сосудистой основе (tela choroidea), мягкой мозговой оболочке, покрывающей ножки мозга и нижней сосудистой основе, которые он назвал “фонтанами микроглии”. В ходе эмбрионального развития первично-амебодные клетки из этих областей мигрируют в мозг через мозолистое тело, свод, внутреннюю капсулу, парус мозжечка и основания черепных нервов и превращаются в разветвленную форму микроглии. Этот взгляд получил широкое распространение среди современников [20, 21]. Эта гипотеза находит наиболее убедительные подтверждения в современных исследованиях. Считается, что предшественники микроглии (эмбриональные макрофаги) образуются из мезодермы желточного мешка в эмбриональный период развития организма. Колонии этих клеток заселяют мозг до закрытия гематоэнцефалического барьера, после формирования которого поддерживается устойчивая самовозобновляющаяся популяция микроглиальных клеток. Во взрослом состоянии она сохраняется благодаря пролиферации микроглиоцитов *in situ* [22, 23].

Другой, более поздней, гипотезой возникновения микроглии является ее нейроэктодермальное происхождение. Этой гипотезы придерживались многие авторы второй половины XX века [24–27]. Согласно ей считалось, что предшественниками микроглии являются субэпендимные клетки (глиообласты, спонгиобласты), которые образуются из нейроэктодермы [27, 28]. Основанием для таких выводов послужили эксперименты с введением ^3H -тимидина молодым животным (крысам [27] и мышам [29]). Ультраструктурные исследования образцов показали, что до 91% глиальных клеток (микроглии и астроглии) в гиппокампе появлялись после рождения. Тем не менее данный факт не обязательно свидетельствует о нейроэктодермальном происхождении микроглии гиппокампа. Данные ранних иммуногистохимических исследований, в которых использовались неселективные маркеры микроглиальных и нейроэпителиальных клеток [30, 31], трактовались в пользу нейроэпителиального происхождения микроглии.

Третья гипотеза происхождения микроглии говорит о дифференцировке микроглиоцитов из моноцитов крови. Гипотеза была предложена Santha и Juba [32], но экспериментальные свидетельства в пользу возможности формирования новых клеток микроглии из предшественников – моноцитов – были получены только в 70-е годы XX века [5, 33].

Отдельно следует отметить, что, помимо дискуссионного вопроса об источниках формирования популяции микроглии в эмбриогенезе, существует и вопрос об источнике пополнения ее популяции у взрослого индивидуума. По-видимому, наиболее типичными являются два пути – это пролиферация микроглиоцитов *in situ* и дифференцировка новых микроглиоцитов из моноцитов крови, попадающих в нервную ткань при повреждении ГЭБ [3, 34].

Подводя итог многообразным противоречивым данным о происхождении клеток микроглии, можно сделать вывод о том, что их первично мезодермальное происхождение в настоящее время представляется наиболее убедительным. Не противоречит мезодермальной природе микроглии и возможность образования новых ее клеток из моноцитов крови. Однако для неповрежденного мозга такой путь увеличения микроглиальной популяции нетипичен. Несмотря на неубедительность нейроэктодермальной концепции происхождения микроглии, не следует полностью исключать возможность формирования небольшого числа микроглиоцитов из нейральных стволовых клеток (НСК) взрослого мозга. При этом сохраняются определенные сомнения в тканевой идентичности самих НСК (с учетом возможности их трансдифференцировки).

СТРУКТУРНАЯ И ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОГЛИОЦИТОВ

Микроглиоциты – это клетки, имеющие малые размеры перинуклеарной области (около 6 мкм в длину и 3–4 мкм в ширину). Редко встречаются округлые клетки. Ядра этих клеток также вытянутые (овальные), изредка встречаются клетки с ядрами округлой или треугольной формы. Гетерохроматин в ядрах преимущественно локализуется вблизи ядерной оболочки, иногда его скопления наблюдаются и в центре ядра. Нередко в ядрах микроглиоцитов определяются очаговые скопления белка Iba-1. Ядро окружает тонкий слой перинуклеарной цитоплазмы. В этой зоне располагаются немногочисленные органеллы: митохондрии, эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, центриоли, лизосомы и липидные капли. От перинуклеарной зоны отходят немногочисленные тонкие отростки, которые начинают ветвиться обычно на расстоянии около 5 мкм от тела клетки [35, 36]. Такая микроглия называется отростчатой (многоотростчатой) или разветвленной.

Благодаря форме клетки и пространственной ориентации отростков формируется круглая, овальная или веретенообразная уплощенная микротерритория, которая контролируется каждой индивидуальной клеткой. В здоровом зрелом мозге микроглиальные клетки неподвижны, только небольшая их часть (5%) может совершать микроперемещение, изменяя свое местоположение на 1–2 мкм. В противоположность этому, отростки микроглиоцитов находятся в постоянном движении, регулярно проходя циклы элонгации и сокращения. Сокращение и удлинение отростков происходят со скоростью 1.47 мкм/мин. Помимо этого, на отростках постоянно формируются временные филоподиеподобные образования. Высокая динамичность отростков позволяет микроглии осуществлять мониторинг окружающей микросреды и очищать ее от накопленных продуктов метаболизма и поврежденных тканевых элементов [37]. В отношении трактовки представленных A. Nimmerjahn и соавт. [37] данных следует заметить, что авторы придерживаются далеко не общепринятой концепции о принадлежности микроглии к стромальным элементам мозга, тогда как нервные элементы определяют термином “паренхима”. С точки зрения классической нейрогистологии этот подход следует считать терминологически неправильным. Микроглия, являясь компонентом единой нервной ткани мозга млекопитающих, не может противопоставляться другим ее элементам с использованием понятий “строма” и “паренхима”. Существовавшие на ранних этапах развития нейрогистологии представления о глии, как аналоге соединительной ткани (то есть стромы) мозга, следует считать устаревшими.

При трансформации отростчатой микроглии в амeboидную происходит увеличение размеров тела клетки (за счет возрастания объема перинуклеарной цитоплазмы). При этом отростки укорачиваются и утолщаются. В цитоплазме появляется большое количество лизосом, гипертрофируется комплекс Гольджи. У фагоцитирующей микроглии в цитоплазме регистрируются множественные фагосомы. После гипоксического воздействия на мозг молодых неполовозрелых животных в ранние сроки (3–7 сут) в клетках амeboидной микроглии регистрируются вакуоли, встречаются клетки с большим содержанием липидных капель. Через 14–28 дней после воздействия в цитоплазме присутствуют фагосомы и большое количество липидных капель. Вакуоли на этом сроке исчезают [38].

Отростчатая микроглия является неактивной или “покоящейся” (по старой терминологии) формой микроглии. Такое неактивное состояние находится под контролем ряда нейрональных факторов, включающих CD200 и фракталкин (CX3CL1) [39]. CD200 – гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах нейронов. Его рецептор (CD200R) находится на мембранах микроглиальных клеток [40, 41]. Взаимодействие рецептора и лиганда (CD200) поддерживает микроглию в неактивном состоянии, доказательством чему служат работы, выполненные на генетической модели с удалением гена, кодирующего CD200 [42]. В них были продемонстрированы усиление индуцированной микроглиальной активации и появление амeboидных микроглиоцитов. Кроме CD200, в неактивном состоянии микроглию поддерживает и другой нейрональный фактор – фракталкин, синтезируемый не только нейронами, но и эндотелиоцитами капилляров мозга. Связывание фракталкина с его рецепторами, локализованными на мембране микроглиоцитов, поддерживает эти клетки в многоотростчатом (неактивном) состоянии [43, 44]. Фракталкин-сигналинг задействован в нейрон-микроглиальных взаимодействиях в нейрогенных нишах. Деплеция рецептора фракталкина или применение фармакологических антагонистов этого рецептора у молодых крыс приводит к снижению нейрогенеза [6]. Уровень фракталкина падает с возрастом, и у старых животных это может приводить к усилению эндогенной внутримозговой воспалительной реакции (нейровоспаления) и подавлению нейрогенеза. Инъекция фракталкина старым животным восстанавливает нейрогенез и возвращает микроглию в неактивное состояние [6]. Утрата фракталкин/CX3CR1-сигналинга также вызывает недостаточность моторной памяти, когнитивных функций и синаптической пластичности через усиление активации микроглии и усиление нейровоспаления [45].

Потеря синаптических связей между нейронами и микроглией способствует активации последней.

Отмена контроля нейронов над микроглией вызывает хроническое воспаление и высвобождение провоспалительных цитокинов. Эти процессы могут иметь важное значение при старении из-за невозможности справиться с воспалением и окислительным стрессом, который повреждает мембранные структуры клеток [46].

Подобно тканевым макрофагам периферических тканей, микроглия подразделяется на две функциональные категории: классически активированный провоспалительный фенотип M1, характеризующийся продуцированием провоспалительных и нейротоксических медиаторов; и альтернативно активированный фенотип M2, участвующий в репарации ткани и ремоделировании, характеризующийся секрецией противовоспалительных медиаторов [47, 48]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что дисрегуляция микроглии и дисбаланс этих фенотипов могут приводить к возникновению многих аутоиммунных проявлений [47, 49].

В физиологических условиях в зрелом мозге микроглия может продуцировать различные нейротрофические факторы, такие как BDNF (нейротрофический фактор мозга), GDNF (нейротрофический фактор глиальных клеток). Эта функция контролируется цитокинами, хемокинами, трофическими факторами и другими молекулами. Имеющиеся данные указывают на то, что микроглия имеет рецепторы для нейромедиаторов, нейропептидов и нейромодуляторов, что определяет связь между реакцией микроглии и нейрональной активностью [50]. Согласно Н. Кетенману и соавт. [51], в физиологических условиях микроглия секретирует нейротрофический фактор мозга, макрофаг-колониестимулирующий фактор, трансформирующий ростовой фактор бета, интерлейкин 1-бета, которые действуют на рецепторы, расположенные на нейронах. В свою очередь нейроны, секретируя нейромедиаторы, взаимодействуют с микроглиоцитами, имеющими рецепторы нейромедиаторов (ГАМК, серотонина, дофамина, глутамата).

Ультраструктурными иммуноцитохимическими исследованиями в цитоплазме микроглиоцитов были обнаружены поглощенные фрагменты синаптических контактов. Разветвленная микроглия может поглощать синаптические структуры благодаря специальным механизмам, включающим фагоцитоз аксонных терминалей и дендритных шипиков, тем самым участвуя в реорганизации межнейронных связей [52]. Следовательно, микроглия влияет на нейронную активность.

Таким образом, в здоровом взрослом мозге с нормально функционирующими ГЭБ и ЛЭБ, микроглиальные клетки принимают участие в регуляции процессов образования новых нейронов,

изменения их физиологической активности, синаптической пластичности и апоптоза. При патологии, проявлением которой служит развитие воспалительной реакции, формируется амeboидный фенотип микроглии, для которого характерно преобладание фагоцитарной функции и секреции цитокинов.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОГЛИИ НЕЙРОГЕННЫХ ЗОН

В различных областях мозга микроглия имеет свои структурные особенности и может взаимодействовать с другими клетками. Предполагаемые нейрогенные зоны, как правило, ассоциированы с областью ЛЭБ. Эти области находятся под особым контролем таких клеток собственной иммунной системы мозга, как внутрижелудочковые макрофаги и субэпендимные микроглиоциты. К внутрижелудочковым макрофагам относят клетки, которые располагаются на поверхности сосудистого сплетения (клетки Колмера), клетки, свободно перемещающиеся в ликворе желудочков и супраэпендимные макрофаги, перемещающиеся по поверхности эпендимы [53]. Среди супраэпендимных макрофагов выделяют два основных морфологически различимых типа клеток. Первый тип клеток встречается на бесресничной эпендиме. Для него характерна уплощенная, вытянутая форма клетки, что позволяет ей расплываться на поверхности эпендимоцитов. Поверхность этих клеток неровная: образует складчатости, ворсинчатые выпячивания, микропузырьки, ламеллоподии и тонкие радиальные псевдоподии. Второй тип клеток встречается на поверхности ресничных эпендимоцитов. Это округлые клетки с гладкой поверхностью, имеющие одну или несколько широких псевдоподий [54, 55]. Наибольший интерес представляет микроглия общепризнанных нейрогенных зон — субвентрикулярной зоны боковых желудочков и субгранулярной зоны зубчатой фасции гиппокампа — поскольку именно она, как предполагается [6], участвует в регуляции нейрогенеза.

В субвентрикулярной пролиферативной зоне боковых желудочков и в III желудочке головного мозга, непосредственно под эпендимой, локализуются микроглиоциты, имеющие структурные особенности, отличающие их от других клеток отростчатой микроглии — субэпендимные микроглиоциты. Среди них выделяют две основные разновидности — веретеновидные и корзинчатые. Реже встречаются промежуточные формы [56]. Веретеновидные микроглиоциты имеют два главных отростка, вытянутых вдоль базальной части эпендимного пласта. От главных отростков в сторону просвета желудочка отходят тонкие неветвящиеся и разветвленные отростки, которые проникают между эпендимоцитами, иногда достигая по-

лости желудочка. В сторону окружающей нервной ткани отходят более тонкие и длинные разветвляющиеся отростки, имеющие изломанный вид. Корзинчатые микроглиоциты направляют в сторону полости желудочка свои немногочисленные неветвящиеся толстые отростки, которые проникают в пласт эпендимных клеток. Отростки, проникающие между эпендимоцитами, имеют непосредственный контакт с церебро-спинальной жидкостью (ЦСЖ). Возможно, что популяции резидентных субвентрикулярных микроглиоцитов, присутствующих в субэпендимной зоне [25, 57], и эпендимных клеток могут взаимодействовать между собой для предотвращения проникновения токсичных веществ из желудочковой системы в мозг.

Субэпендимные микроглиоциты активируются при повреждении перивентрикулярных областей мозга и отвечают здесь за фагоцитоз клеточных обломков. Кроме того, активированные микроглиоциты могут мигрировать из субэпендимной зоны к месту повреждения, расположенному на расстоянии сотен микрометров [58], что отличает их от обычных отростчатых микроглиоцитов. Существует мнение, что возможна миграция клеток и через слой эпендимы [59]. В этом случае можно считать, что субэпендимные микроглиоциты и внутрижелудочковые макрофаги являются близкородственными популяциями.

Субвентрикулярная зона (СВЗ) располагается непосредственно под эпендимой с латеральной стороны боковых желудочков. Во взрослом мозге клетки микроглии присутствуют на всем протяжении СВЗ и контактируют со стволовыми клетками (клетками типа В1) [60]. Образование контактов между клетками СВЗ и микроглии начинается с момента заселения микроглиоцитами эмбрионального мозга. На этом этапе развития микроглия выполняет преимущественно функцию фагоцитоза, удаляя остатки нейронов, подвергнувшихся апоптозу [61]. У взрослых животных в СВЗ клетки микроглии высвобождают нейрогенные факторы, которые стимулируют нейрогенез, но не поддерживают самообновление самих нейральных стволовых клеток [62]. Этот процесс контролируют многочисленные сигнальные молекулы, такие как CD200, VEGF, TGF- β , IGF-1, TNF- α , TLR-9, CX3CL1, CX3CR1, IL-1 β , IFN- γ [60, 63, 64]. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что микроглия также секретирует цитокины, регулирующие олигодендрогенез [65]. При развитии патологических процессов в СВЗ происходят активация микроглии и трансформация ее отростчатой формы в амeboидную. Амeboидная микроглия фагоцитирует поврежденные клетки и выделяет нейротрофические факторы, которые активируют НСК. Таким образом, микроглиальные клетки являются важным компонентом субвентрикулярной проли-

феративной зоны, влияющим на пролиферацию и дифференцировку НСПК.

В гиппокампе клетки микроглии имеют небольшие круглые или овальные ядра и чрезвычайно малый объем перинуклеарной цитоплазмы и многочисленные тонкие ветвящиеся отростки, пронизывающие весь нейропилль гиппокампа и проникающие в зоны компактного расположения нейронов (пирамидный слой собственно гиппокампа, зернистый слой зубчатой извилины). Тела единичных микроглиоцитов, которые располагаются в пирамидном слое гиппокампа и проникают между нейронами, имеют неправильную уплощенную форму. Большинство клеток микроглии гиппокампа можно отнести к единому морфологическому типу звездчатых тонкоотростчатых микроглиоцитов. Около кровеносных сосудов встречаются единичные вытянутые сателлитные клетки с более крупными полярными отростками, подчеркивающими их веретеновидную форму. В субгранулярной зоне гиппокампа присутствует особая ветвистая микроглия, часть отростков которой располагается параллельно внутреннему слою ядер гранулярных нейронов [35].

В этой области гиппокампа пролиферируют и дифференцируются в нейробласты нейральные прогениторные клетки (НПК), происходящие из радиальных и нерадиальных предшественников (НСК) [66]. Большинство из них гибнет путем апоптоза в течение нескольких дней после образования. Микроглия, являющаяся необходимым компонентом нейрогенной ниши, осуществляет в этой области удаление погибающих путем апоптоза нейробластов. Апоптотические клетки и их фрагменты удаляются без развития воспалительной реакции резидентной микроглией [67]. При фагоцитозе на отростках микроглиоцитов (но не в области перинуклеарной цитоплазмы) формируются специализированные структуры, получившие названия фагоцитарных карманов. Такой способ фагоцитоза является наиболее эффективным [67].

Недавно был обнаружен эффект “памяти микроглии”, непосредственно относящийся к регуляции нейрогенеза в гиппокампе. Как известно, у животных усиление двигательной активности увеличивает и нейрогенез в гиппокампе. Оказалось, что существенную роль в этом процессе играет микроглия. При добавлении микроглии, извлеченной из гиппокампа “активных” мышей, в культуру гиппокампа, полученную от малоподвижных особей, в ней увеличивалось число нейропрогениторных клеток [68], что, по мнению авторов, и доказывает наличие памяти у микроглии. Эти данные подтверждаются и тем, что усиление социальной и физической активности приводит к увеличению популяции микроглиоцитов, коррелирующему с

усилением нейрогенеза в гиппокампе [69, 70]. Таким образом, в этой нейрогенной зоне микроглия способствует поддержанию нейрогенеза и препятствует инволюции гиппокампа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО УДАЛЕНИЮ МИКРОГЛИИ ИЗ НЕРВНОЙ ТКАНИ

В настоящее время принято считать, что дисфункция микроглии и индуцированное микроглией нейровоспаление определяют прогрессирование многих неврологических заболеваний, сопровождаемых нейродегенерацией. Нерешенными остаются вопросы о роли микроглии на разных этапах развития заболевания и о возможности терапевтического воздействия на нее для замедления скорости и изменения направления развития патологического процесса. Следует отметить, что истощение (удаление) микроглии посредством генетического вмешательства или фармакологического воздействия может рассматриваться как эффективный инструмент для изучения репопуляции микроглии в центральной нервной системе и определения вклада микроглиальной реакции в развитие моделируемой патологии. При этом фармакологические воздействия представляются более физиологичными, чем генетические вмешательства.

Для изучения роли микроглии в ЦНС разработано много фармакологических стратегий. Основанием для возможности такого подхода служат данные о факторах, регулирующих жизнеспособность и развитие микроглии. Одним из таких факторов является рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) [8, 71, 72]. В организме он экспрессируется макрофагами, микроглией и остеокластами [73] и имеет 2 естественных лиганда: колониестимулирующий фактор 1 (CSF1) и интерлейкин-34 (IL-34) [74]. CSF1 регулирует пролиферацию, дифференцировку и выживание макрофагов и микроглиоцитов [73]. Это показано в экспериментах на мышах с нехваткой либо CSF1, либо CSF1R, где наблюдалось снижение плотности популяции макрофагов в различных тканях [75]. Следует заметить, что нокаутные по CSF1R мыши лишены микроглии [71] и погибают, не достигнув возраста половой зрелости, что снижает перспективность данной модели для анализа функций микроглии.

В мозге микроглиоциты являются единственными клетками, экспрессирующими CSF1R в физиологических условиях [76]. На это указывают данные о том, что введение мышам ингибиторов CSF1R эффективно истощало популяцию микроглии без видимых функциональных и когнитивных нарушений у животных [72, 77]. Выведение из организма ингибитора приводит к быстрой репопуляции микроглии [72]. Уменьшение популяции микроглии может быть устойчивым в том случае,

когда введение ингибитора происходит в течение длительного времени. Недавние исследования показали, что около 90% клеток микроглии мышей могут быть удалены путем введения PLX3397 – ингибитора CSF1R – в течение 21 дня [78, 79]. Эта небольшая молекула проходит через гематоэнцефалический барьер и быстро блокирует CSF1R, вызывая гибель микроглии в ЦНС [72]. Подобно микроглии головного мозга, микроглиоциты спинного мозга также могут быстро восстанавливаться после истощения, вызванного введением Mac-1-сапорина (Mac-1-saporin), селективного иммунотоксина микроглии, который вызывает разрушение гематомедуллярного барьера и продукцию провоспалительных факторов [34].

Данные, полученные в исследованиях с истощением микроглии, довольно противоречивы. Показано, что элиминация микроглии при помощи PLX3397 оказывает нейропротекторное действие, сохраняя целостность гематоэнцефалического барьера и, за счет этого, уменьшая проникновение лейкоцитов в ЦНС при внутримозговом кровоизлиянии [78]. Но, напротив, показано и то, что введение все того же PLX3397 усиливает нейровоспаление и повреждение головного мозга при ишемии [79, 80].

Использование PLX5622, который легче проникает в мозг, чем PLX3397, вызывает быстрое и значительное истощение Iba-1- и CD68-иммунопозитивной микроглии в ЦНС в течение трех дней [81]. Истощение микроглии с помощью PLX5622 компенсировало у мышей когнитивные нарушения, вызванные воздействием ионизирующего облучения, что было выявлено при тестировании животных через 4–6 нед после облучения [81]. Эти данные, наряду с другими, указывают на то, что острое истощение микроглии с использованием PLX5622 и ее последующая репопуляция способствуют устранению нейровоспаления и восстановлению мозга, несмотря на значительную потерю нейронов в гиппокампе [77].

Еще один ингибитор CSF-1R, GW2580, может одновременно истощать как микроглию, так и макрофаги [82]. Ежедневное введение GW2580 ослабляет нейроповеденческие расстройства, подобные депрессивному поведению, наблюдаемые при волчанке у мышей, и при этом способствует разрушению макрофагов в почке, что приводит к ослаблению проявлений нефрита и уменьшению протеинурии [82]. Это показывает, что ингибиторы CSF1R могут вызывать побочные эффекты (как позитивные, так и негативные), не связанные с влиянием на ЦНС. Другим недостатком использования ингибиторов CSF1R, который проявляется при их воздействии на развивающийся мозг, может

быть появление неблагоприятных изменений в нейронной активности и синаптической передаче [83].

При кажущейся простоте и доступности фармакологических методов коррекции популяции микроглиоцитов мозга, у них существуют серьезные недостатки. Здесь стоит отметить неспецифичность ингибиторов; наличие побочных эффектов в отношении поведенческих реакций; действие не только на ткань мозга, но и на другие периферические органы и ткани. В качестве альтернативы этим методам в последнее время все чаще предлагаются генетические манипуляции, направленные на получение животных с модифицированной микроглией [84, 85]. Как и в случае с фармакологическими методами, после прекращения воздействия у генетических моделей репопуляция микроглии наступает быстро, но эти новые клетки еще недостаточно охарактеризованы.

Таким образом, современные методы фармакологического и генетического воздействия позволяют разносторонне исследовать структуру и функции микроглии и обозначить ее роль в процессах формирования мозга в онтогенезе, в развитии нейродегенеративных процессов, а также определить возможности терапевтического вмешательства с целью коррекции состояния мозга при данных патологиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроглия в настоящее время признается главным компонентом собственной иммунной системы головного мозга, которая, несомненно, связана с целостной иммунной системой организма, однако обладает и определенной автономией. Автономия эта проявляется в условиях отсутствия повреждения гематоэнцефалического барьера. Поэтому все функции микроглии могут быть условно разделены на функции, выполняемые в неповрежденных барьерных структурах, и функции, выполняемые при ликвидации последствий подобного повреждения. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что главной функцией микроглии является поддержание баланса провоспалительных и противовоспалительных факторов в интактном мозге. Способность микроглии к выполнению этой функции уменьшается при старении организма и накоплении скрытых повреждений клеток, которые могут состоять в эпигенетических нарушениях, посттрансляционной модификации белков и накоплении не утилизируемых продуктов жизнедеятельности клетки (амилоид, липофусцин и др.). В этом случае активация микроглии из защитного механизма может трансформироваться в патологический процесс, индуцирующий эндогенную (не имеющую внешних причин) воспалительную реакцию нервной ткани – нейровоспаление. Эти аспекты функцио-

нирования микроглии чрезвычайно важно учитывать при создании новых экспериментальных моделей заболеваний человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kreutzberg R.W.* Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 19 (8): 312–318. 1996.
2. *Lawson L.J., Perry H., Dri P., Gordon S.* Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neurosci.* 39 (1): 151–170. 1990.
3. *Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Власов Т.Д.* Структурная организация микроглиоцитов стриатума после транзиторной фокальной ишемии. *Морфология.* 141 (2): 28–32. 2012. [*Korzhevskij D.E., Kirik O.V., Suhorukova E.G., Vlasov T.D.* Structural organization of striatal microgliaocytes following focal ischemia. *Morphology.* 141 (2): 28–32. 2012. (in Russ)].
4. *Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Коржевский Д.Э.* Кальций-связывающий белок Iba-1/AIF-1 в клетках головного мозга крысы. *Морфология.* 137 (2): 5–8. 2010. [*Kirik O.V., Suhorukova E.G., Korzhevskij D.E.* Calcium-binding IBA-1/AIF-1 protein in rat brain cells. *Morphology.* 137 (2): 5–8. 2010. (in Russ)].
5. *Ling E.A., Penney D., Leblond C.P.* Use of carbon labeling to demonstrate the role of blood monocytes as precursors of the ‘ameboid cells’ present in the corpus callosum of postnatal rats. *J. Comp. Neurol.* 193: 631–657. 1980.
6. *Bachstetter A.D., Morganti J.M., Jernberg J., Schlunk A., Mitchell S.H., Brewster K.W. et al.* Fractalkine and CX (3)CR1 regulate hippocampal neurogenesis in adult and aged rats. *Neurobiol. Aging.* 32 (11): 2030–2044. 2011.
7. *Алексеева О.С., Гилерович Е.Г., Кирик О.В., Коржевский Д.Э.* Структурная и пространственная организация микроглиоцитов молекулярного слоя коры мозжечка кролика. *Морфология.* 150 (4): 40–43. 2016. [*Alekseeva O.S., Gilerovich E.G., Kirik O.V., Korzhevskij D.E.* Structural and spatial organization of microglia in the molecular layer of rabbit cerebellar cortex. *Morphology.* 150 (4): 40–43. 2016. (in Russ)].
8. *Elmore M.R., Lee R.J., West B.L., Green K.N.* Characterizing newly repopulated microglia in the adult mouse: impacts on animal behavior, cell morphology, and neuroinflammation. *PLoS One.* 10 (4): e0122912. 2015.
9. *Casano A.M., Albert M., Peri F.* Developmental Apoptosis Mediates Entry and Positioning of Microglia in the Zebrafish Brain. *Cell Rep.* 16 (4): 897–906. 2016.
10. *Del Rio-Hortega P.* El “tercer elemento” de los centros nerviosos, poder fagocitario y movilidad de la microglía. I. La microglia en estado normal. *Bol. de la Soc. Española de Biol. S.C.* 69–120. 1919.
11. *Del Rio-Hortega P.* The microglia. *Lancet.* 233 (6036): 1023–1026. 1939.
12. *Penfield W.* Oligodendroglia and its relation to classical neuroglia. *Brain.* 47: 430–452. 1924.
13. *Holzer W.* Ubereineneue Methode der Gliafaserfärbung. *Ztschr. f. d. ges. Neurologie. B.* LXIX. 1921.
14. *Held H.* Beiträge zur Structur der Nervenzellen und ihrer Fortsätze. Zweite Abhandlung. *Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. P.* 204–294. 1897.
15. *Held H.* Beiträge zur Structur der Nervenzellen und ihrer Fortsätze. Dritte Abhandlung. *Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. P.* 273–312. 1897.
16. *Del Rio-Hortega P.* Microglia. *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System / Paul B. Hoeber, Inc.* New York. P. 483–534. 1932.
17. *Александровская М.М.* Метод окраски на микроглию (клетки Гортгега) и гистиоциты. Модификация метода Мийягава. *Арх. пат. анат. и пат. физиол.* 2 (4): 100. 1936. [*Aleksandrovskaya M.M.* A staining method for microglial cell (Hortega cell) and a tissue-fixed macrophages. Modification of the Miyagava method. *Arkh. path. anat. i path. physiol.* 2 (4): 100. 1936. (in Russ)].
18. *Imai Y., Iбата I., Ito D., Ohsawa K., Kohsaka S.* A novel gene *iba1* in the major histocompatibility complex class III region encoding an EF hand protein expressed in a monocytic lineage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 224 (3): 855–862. 1996.
19. *Korzhevskii D.E., Kirik O., Sukhorukova E.* Immunocytochemistry of microglial cells. *Neuromethods.* 101. P. 209–224. 2015.
20. *Penfield W.* Neuroglia and microglia. The interstitial tissue of the central nervous system / In: *Cowdry E.V.*, ed. *Special cytology*, 2nd ed., Vol. III. New York: Hoeber. P. 1445–1482. 1932.
21. *Kershman J.* Genesis of microglia in the human brain. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 41: 24–50. 1939.
22. *Guillemin G.J., Brew B.J.* Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification. *J. Leukoc. Biol.* 75 (3): 388–397. 2004.
23. *Ginhoux F., Lim S., Hoeffel G., Low D., Huber T.* Origin and differentiation of microglia. *Front. Cell. Neurosci.* 7: 45. 2013. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00045>
24. *Blakemore W.F.* The ultrastructure of the subependymal plate in the rat. *J. Anat.* 104: 423–433. 1969.
25. *Lewis P.D.* The fate of the subependymal cell in the adult rat brain, with a note on the origin of microglia. *Brain.* 91 (4): 721–736. 1968.
26. *Ling E.A.* Some aspects of amoeboid microglia in the corpus callosum and neighbouring regions of neonatal rats. *J. Anat.* 121 (1): 29–45. 1976.

27. Paterson J.A., Privat A., Ling E.A., Leblond C.P. Investigation of glial cells in semithin sections. 3. Transformation of subependymal cells into glial cells, as shown by radioautography after 3H-thymidine injection into the lateral ventricle of the brain of young rats. *J. Comp. Neurol.* 149 (1): 83–102. 1973.
28. Fujita S., Kitamura T. Origin of brain macrophages and the nature of the so-called microglia. *Acta Neuropathol. Suppl.* 6): 291–296. 1975.
29. Kitamura T., Miyake T., Fujita S. Genesis of resting microglia in the gray matter of mouse hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 226. P. 421–433. 1984.
30. Fedoroff S., Zhai R., Novak J.P. Microglia and astroglia have a common progenitor cell. *J. Neurosci. Res.* 50: 477–486. 1997.
31. Dickson D.W., Mattiace L.A. Astrocytes and microglia in human brain share an epitope recognized by a B-lymphocyte-specific monoclonal antibody (LN-1). *Am. J. Pathol.* 135: 135–147. 1989.
32. Santha K., Juba A. Weitere untersuchungen uber entwicklung der Hortegaschen microglia. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 98): 598–613. 1933.
33. Imamoto K., Leblond C.P. Radioautographic investigation of gliogenesis in the corpus callosum of young rats. II. Origin of microglial cells. *J. Comp. Neurol.* 180 (1): 139–163. 1978.
34. Yao Y., Echeverry S., Shi X.Q., Yang M., Yang Q.Z., Wang G.Y. et al. Dynamics of spinal microglia repopulation following an acute depletion. *Sci. Rep.* 6: 22839. 2016. <https://www.nature.com/articles/srep22839>
35. Shapiro L.A., Perez Z.D., Foresti M.L., Arisi G.M., Ribak C.E. Morphological and ultrastructural features of Iba1-immunolabeled microglial cells in the hippocampal dentate gyrus. *Brain Res.* 1266: 29–36. 2009.
36. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Алексеева О.С., Сухорукова Е.Г., Сырцова М.А. Внутрядерное накопление белка iba-1 в микроглиоцитах головного мозга человека. *Морфология.* 149 (2): 73–76. 2016. [Korzhevskij D.E., Kirik O.V., Alekseeva O.S., Suhorukova E.G., Syrcova M.A. Intranuclear accumulation of Iba-1 protein in microgliaocytes of the human brain. *Morphology.* 149 (2): 73–76. 2016. (in Russ)].
37. Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F. Resting microglia cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science.* 308 (5726): 1314–1318. 2005.
38. Kaur C., You Y. Ultrastructure and function of the amoeboid microglial cells in the periventricular white matter in postnatal rat brain following a hypoxic exposure. *Neurosci. Lett.* 290: 17–20. 2000.
39. Kierdorf K., Prinz M. Factors regulating microglia activation. *Front. Cell. Neurosci.* 2013. 7: 44.
40. Kettenmann H., Hanisch U.K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol. Rev.* 91 (2): 461–553. 2011.
41. Wang X.J., Zhang Y.H., Chen S.D. CD200–CD200R regulation of microglia activation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2 (3): 259–264. 2007.
42. Hoek R.M., Ruuls S.R., Murphy C.A., Wright G.J., Goddard R., Zurawski S.M., Blom B., Homola M.E., Streit W.J., Brown M.H., Barclay A.N., Sedgwick J.D. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science.* 290 (5497): 1768–1771. 2000.
43. Cardona A.E., Pioro E.P., Sasse M.E., Kostenko V., Cardona S.M., Dijkstra I.M., Huang D., Kidd G., Dombrowski S., Dutta R., Lee J.C., Cook D.N., Jung S., Lira S.A., Littman D.R., Ransohoff R.M. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat. Neurosci.* 9 (7): 917–924. 2006.
44. Lee S., Varvel N.H., Konerth M.E., Xu G., Cardona A.E., Ransohoff R.M., et al. CX3CR1 deficiency alters microglial activation and reduces beta-amyloid deposition in two Alzheimer's disease mouse models. *Am. J. Pathol.* 177: 2549–2562. 2010.
45. Rogers J.T., Morganti J.M., Bachstetter A.D., Hudson C.E., Peters M.M., Grimmig B.A., Weeber E.J., Bickford P.C., Gemma C. CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity. *J. Neurosci.* 31 (45): 16241–16250. 2011.
46. Бехало В.А., Сысолятина Е.В., Зуев В.А. Молекулярные механизмы врожденного иммунитета в развитии старения и патогенезе хронического инфекционного процесса. *Вестн. росс. акад. естеств. наук* 1: 74–80. 2010.
47. Tang Y., Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.* 53: 1181–1194. 2016.
48. Fan X., Zhang H., Cheng Y., Jiang X., Zhu J., Jin T. Double roles of macrophages in human neuroimmune diseases and their animal models. *Mediat. Inflamm.* 2016: 8489251. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8489251>
49. Bogie J.F., Stinissen P., Hendriks J.J. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 128: 191–213. 2014.
50. Pockock J.M., Kettenmann H. Neurotransmitters receptors on microglia. *Trends Neurosci.* 30 (10): 527–535. 2007.
51. Kettenmann H., Kirchhoff F., Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron.* 77 (1): 10–18. 2013.
52. Tremblay M.E. The role of microglia at synapses in the healthy CNS: novel insights from recent imaging studies. *Neuron. Glia Biol.* 7 (1): 67–76. 2011.
53. Ling E.A., Kaur C., Lu J. Origin, nature and some functional considerations of intraventricular macrophages, with special reference to the epiplexus cells. *Microsc. Res. Tech.* 41 (1): 43–56. 1998.
54. Coates P.W. Supraependymal cells: light and transmission electron microscopy extends scanning electron microscopic demonstration. *Brain Res.* 57 (2): 502–507. 1973.
55. Bleier R., Albrecht R. Supraependymal macrophages of third ventricle of hamster: morphological, functional and histochemical characterization in situ and in culture. *J. Comp. Neurol.* 192 (3): 489–504. 1980.

56. *Kirik O.V., Alekseeva O.S., Moskvina A.H., Korzhevskiy D.E.* Влияние гипербарической оксигенации на состояние субependимной микроглии головного мозга крысы. Журн. эвол. биохим. и физиол. 50 (4): 312–314. 2014. [*Kirik O.V., Alekseeva O.S., Moskvina A.H., Korzhevskiy D.E.* Effects of hyperbaric oxygenation on subependymal microglia of the rat brain. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 50 (4): 312–314. 2014. (in Russ)].
57. *Mercier F., Kitasako J.T., Hatton G.I.* Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: Fractones and the fibroblast/macrophage network. J. Comp. Neurol. 451 (4): 170–188. 2002.
58. *Carbonell W.S., Murase S.I., Horwitz A.F., Mandell J.W.* Infiltrative microgliosis: activation and long-distance migration of subependymal microglia following periventricular insults. J. Neuroinflammation. 2 (1): 5–14. 2005.
59. *Rezaie P., Male D.* Mesoglia & microglia – a historical review of the concept of mononuclear phagocytes within the central nervous system. J. Hist. Neurosci. 11 (4): 325–374. 2002.
60. *Gonzalez-Perez O., Gutierrez-Fernandez F., Lopez-Virgen, Collas-Aguilar J., Quinones-Hinojosa A., Garcia-Verdugo J.M.* Immunological regulation of neurogenic niches in the adult brain. Neuroscience. 226: 270–281. 2012.
61. *Morrens J., Van Den Broeck W., Kempermann G.* Glial cells in adult neurogenesis. Glia. 60 (2): 159–174. 2012.
62. *Lim D.A., Alvarez-Buylla A.* The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 8 (5): 1–34. 2016.
63. *Su P., Zhang J., Zhao F., Aschner M., Chen J., Luo W.* The interaction between microglia and neural stem/precursor cells. Brain research bulletin. 109: 32–38. 2014.
64. *Shigemoto-Mogami Y., Hoshikawa K., Goldman J.E., Sekino Y., Sato K.* Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. J. Neurosci. 34 (6): 2231–2243. 2014.
65. *Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., Landa G., Talpalar A.E., Pluchino S., Martino G., Schwartz M.* Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. Mol. Cell. Neurosci. 31 (1): 149–160. 2006.
66. *Ehninger D., Kempermann G.* Neurogenesis in the adult hippocampus. Cell Tissue Res. 331: 243–250. 2008.
67. *Sierra A., Encinas J.M., Deudero J.J., Chancey J.H., Enikolopov G., Overstreet-Wadiche L.S. et al.* Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. Cell Stem Cell. 7 (4): 483–495. 2010.
68. *Vukovic J., Colditz M.J., Blackmore D.G., Ruitenber M.J., Bartlett P.F.* Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging. J. Neurosci. 32: 6435–6443. 2012.
69. *Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N.* Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. Nat. Neurosci. 9 (2): 268–275. 2006.
70. *Choi S.H., Veeraraghavalu K., Lazarov O., Marler S., Ransohoff R.M., Ramirez J.M.* Non-cell-autonomous effects of presenilin 1 variants on enrichment-mediated hippocampal progenitor cell proliferation and differentiation. Neuron. 59 (4): 568–580. 2008.
71. *Erblich B., Zhu L., Etgen A.M., Dobrenis K., Pollard J.W.* Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits. PLoS ONE. 7 (1): e0026317. 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026317>
72. *Elmore M.R., Najafi A.R., Koike M.A., Dagher N.N., Spangenberg E.E., Rice R.A. et al.* Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. Neuron. 82: 380–397. 2014.
73. *Patel S., Player M.R.* Colony-stimulating factor-1 receptor inhibitors for the treatment of cancer and inflammatory disease. Curr. Top. Med. Chem. 9 (7): 599–610. 2009.
74. *Lin H., Lee E., Hestir K., Leo C., Huang M., Bosch E., Halenbeck R., Wu G., Zhou A., Behrens D., Hollenbaugh D., Linnemann T., Qin M., Wong J., Chu K., Doberstein S.K., Williams L.T.* Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. Science. 320 (5877): 807–811. 2008.
75. *Li J., Chen K., Zhu L., Pollard J.W.* Conditional deletion of the colony stimulating factor-1 receptor (c-fms proto-oncogene) in mice. Genesis. 44: 328–335. 2006.
76. *Waisman A., Ginhoux F., Greter M., Bruttger J.* Homeostasis of microglia in the adult brain: review of novel microglia depletion systems. Trends Immunol. 36: 625–636. 2015.
77. *Rice R.A., Pham J., Lee R.J., Najafi A.R., West B.L., Green K.N.* Microglial repopulation resolves inflammation and promotes brain recovery after injury. Glia. 65 (6): 931–944. 2017.
78. *Li M., Li Z., Ren H., Jin W.N., Wood K., Liu Q., Sheth K.N., Shi F.D.* Colony stimulating factor 1 receptor inhibition eliminates microglia and attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage. J. Cereb. Blood Flow Metab. 37 (7): 2383–2395. 2016.
79. *Szalay G., Martinecz B., Lenart N., Kornyei Z., Orsolits B., Judak L. et al.* Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke. Nat. Commun. 7: 11499. 2016. <https://www.nature.com/articles/ncomms11499>
80. *Jin W.N., Shi S.X., Li Z., Li M., Wood K., Gonzales R.J., Liu Q.* Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury. J. Cereb. Blood Flow Metab. 37 (6): 2224–2236. 2017.
81. *Acharya M.M., Green K.N., Allen B.D., Najafi A.R., Syage A., Minasyan H. et al.* Elimination of microglia improves cognitive function following cranial irradiation. Sci. Rep. 6: 31545. 2016. <https://www.nature.com/articles/srep31545>

82. Chalmers S.A., Wen J., Shum J., Doerner J., Herlitz L., Putterman C. CSF-1R inhibition attenuates renal and neuropsychiatric disease in murine lupus. *Clin. Immunol.* 185: 100–108. 2017.
83. Eyo U.B., Wu L.J. Bidirectional microglia-neuron communication in the healthy brain. *Neural. Plast.* 2013: 456857. 2013.
84. Gowing G., Vallieres L., Julien J.P. Mouse model for ablation of proliferating microglia in acute CNS injuries. *Glia.* 53: 331–337. 2006.
85. Varvel N.H., Grathwohl S.A., Baumann F., Liebig C., Bosch A., Brawek B. et al. Microglial repopulation model reveals a robust homeostatic process for replacing CNS myeloid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 109: 18150–18155. 2012.

Microglia of the Brain: Origin, Structure and Functions

O. S. Alekseeva^{a,b,#}, O. V. Kirik^b, E. G. Gilerovich^b, and D. E. Korzhevskii^b

^a Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

^b Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, St. Petersburg, Russia

[#] e-mail: osa72@inbox.ru

The review summarizes data on microglyocytes in the brain of mammals. General characteristics of these cells are presented. Attention is drawn to the features of their structure, functions and molecular organization at different stages of ontogeny. Particular attention is paid to the critical analysis of various hypotheses of the origin of microglia. Presented are current ideas about the participation of microglial cells in the regulation of neurogenesis and neuroinflammation. The data of recent experimental studies on the toxic effects on the microglia of the brain are analyzed. Prospectivity of using methods of selective removal of microglial cells from the nervous tissue in the modeling of neuropathology with the purpose of assessing the contribution of microglia to the development of adaptive and neurodegenerative processes was noted.

Keywords: microglia, brain, neurogenesis, neuroinflammation, mammals