

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2026;32(2):3-11  
doi: 10.25305/unj.350308

## Нейрозапалення: молекулярні механізми, тригери та біомаркери клінічної стратифікації

М.В. Хижняк<sup>1</sup>, І.Г. Васильєва<sup>2</sup>, Ю.Г. Гафійчук<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Відділення малоінвазивної та лазерної спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>2</sup> Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>3</sup> Нейрохірургічне відділення, Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

Надійшла до редакції 20.01.2026

Прийнята до публікації 27.02.2026

### Адреса для листування:

Васильєва Ірина Георгіївна, Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: vigvasileva@gmail.com

Нейрозапалення дедалі частіше розглядають як ключовий чинник прогресування неврологічних захворювань. Однак у клінічній практиці його нерідко трактують надмірно спрощено, зводячи до неспецифічної активації запальної відповіді.

**Мета:** інтегрувати сучасні молекулярні та клітинні дані для представлення нейрозапалення як контекст-залежної та стадійно зумовленої біологічної програми, а також окреслити механістичні детермінанти, релевантні для інтерпретації біомаркерів і терапевтичної стратифікації.

**Матеріали і методи.** Проведено нарративний аналіз сучасних експериментальних, трансляційних та клінічних досліджень, присвячених вродженим захисним механізмам центральної нервової системи. Наведено дані про PRR-опосередковане розпізнавання патоген-асоційованих й ушкодження-асоційованих молекулярних патернів, внутрішньоклітинні сигнальні шляхи запалення (NF-κB, MAPK, JAK/STAT, інфламасомні комплекси), механізми термінації та резолюції запальної відповіді, а також про регуляторну роль гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Особливу увагу приділено даним щодо біології гліальних клітин, сигналіngu нейроваскулярної одиниці, біомаркерних профілів у цереброспінальній рідині та крові й нозологічно-специфічних фенотипів нейрозапалення.

**Результати.** Узагальнені дані свідчать, що нейрозапалення не є однорідним патологічним станом. Це динамічна багатоконпонентна програма, сформована балансом між ініціацією, ампліфікацією, резолюцією та хронічною персистенцією запальної відповіді. Виділяють два взаємопов'язані компоненти. Перший — резидентна вроджена нейрозапальна програма, що реалізується переважно мікроглією, астроцитами й ендотеліальними клітинами через PRR-залежні захисні сигнальні механізми. Другий — адаптивно-імунний компонент, який характеризується інфільтрацією периферичних імунних клітин та формуванням антиген-специфічних відповідей. Порушення механізмів резолюції, недостатній кліренс ушкодження-асоційованих сигналів і тривала PRR-активація призводять до розвитку хронічного нейрозапалення та нейродегенеративних змін. Функціональний стан ГЕБ є критичним модифікатором динаміки нейрозапалення, що безпосередньо впливає на інтерпретацію біомаркерів, доступність терапевтичних втручань і клінічну відповідь.

**Висновки.** Нейрозапалення слід розглядати як потенційно керовану біологічну програму, а не як фіксовану патологічну сутність. Ефективні діагностичні й терапевтичні підходи потребують контекстспецифічної та стадієспецифічної стратифікації з урахуванням запального компонента, що домінує, фази захворювання, етіологічних тригерів і функціонального стану ГЕБ. Стратегії, спрямовані на обмеження ампліфікації запалення, відновлення механізмів резолюції та стабілізацію бар'єрної функції, мають вищий трансляційний потенціал порівняно з неспецифічним протизапальним пригніченням.

**Ключові слова:** нейрозапалення; рецептори розпізнавання патернів; вроджені захисні механізми; мікроглія; гематоенцефалічний бар'єр; інфламасома; резолюція запалення; біомаркери; трансляційна нейронаука

### Вступ

Запалення — це еволюційно сформована, регульована захисно-адаптивна відповідь тканин на ушкодження або загрозу гомеостазу, спрямована на обмеження пошкодження, елімінацію ушкоджених структур та ініціацію репарації. За умови ефективного резолюції запальний процес завершується функціональним відновленням тканин, тоді як порушення регуляції призводить до його персистенції та переходу в хронічний патологічний стан [1, 2].

Запалення центральної нервової системи (нейрозапалення) має низку клінічно значущих особливостей, зумовлених структурною ізоляцією центральної нервової системи (ЦНС), наявністю гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) і відносно обмеженим залученням клітин адаптивного імунітету. На відміну від периферичних тканин у паренхімі ЦНС провідну роль у формуванні запальної відповіді відіграють клітини глії — мікроглія, астроцити й олігодендроцити, тоді як нейтрофільно-моноцитарні

Copyright © 2026 М.В. Хижняк, І.Г. Васильєва, Ю.Г. Гафійчук



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

механізми є доміантними переважно за умов суттєвого порушення бар'єрної функції [3,4]. Мікроглія поєднує імунні, трофічні й синаптичні регуляторні функції, що визначає тісний зв'язок між запальною активацією та нейрональною дисфункцією [4].

З клінічного погляду, нейрозапалення характеризується високою функціональною «ціною»: навіть помірна або тривала активація запальних механізмів може асоціюватися з порушенням синаптичної передачі, ексайтотоксичністю, зниженням нейропластичності та прогресуванням нейродегенеративних змін. Ці процеси лежать в основі когнітивних, моторних і нейропсихіатричних порушень при широкому спектрі гострих та хронічних уражень ЦНС.

На молекулярному рівні нейрозапалення реалізує універсальні програми запальної відповіді, зокрема активацію рецепторів розпізнавання патернів (pattern recognition receptors (PRR): TLR (Toll-like receptors) і NLR (NOD-like receptors), сигнальних шляхів NF-κB, MAPK та JAK/STAT, а також продукцію ключових прозапальних медіаторів (IL-1β (інтерлейкін-1β), TNF-α (tumour necrosis factor), IL-6, HMGB1 (High Mobility Group Box 1)) [5]. Клінічно значущим є те, що ці сигнальні каскади та регуляторні контури визначають баланс між резолюцією запалення з відновленням тканин і його хронізацією, яка асоціюється з прогресуванням нейродегенерації та погіршенням прогнозу [2].

Таким чином, нейрозапалення слід розглядати як контекст-залежну реалізацію універсальної запальної програми в умовах ЦНС, що має специфічні клітинні механізми, визначає клінічний перебіг захворювань та є потенційною мішенню для діагностичних і терапевтичних втручань.

З огляду на клінічну гетерогенність нейрозапалення та його вирішальну роль у визначенні перебігу й прогнозу захворювань ЦНС, важливе значення має розуміння молекулярних і клітинних механізмів, що лежать в основі запальної активації. Аналіз сигнальних каскадів, клітинних взаємодій та регуляторних контурів, які визначають ініціацію, підтримку й резолюцію нейрозапалення, є необхідною передумовою для ідентифікації діагностичних біомаркерів і розробки таргетних терапевтичних стратегій [6].

Мета огляду — розглянути ключові механізми нейрозапалення з акцентом на їхню клінічну й трансляційну значущість.

### **Механізми нейрозапалення**

#### **Ініціація нейрозапалення: PAMP/DAMP → PRR**

Нейрозапалення ініціюється у відповідь на широкий спектр ушкоджувальних стимулів (інфекційні агенти, ішемія/реперфузія, оксидативний стрес, механічна травма, накопичення патологічних білкових агрегатів при нейродегенерації) [7, 8]. За цих умов порушення тканинного гомеостазу супроводжується вивільненням індукторів запалення двох типів: PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) при інфекції та DAMPs (damage-associated molecular patterns) при стерильному ушкодженні [7]. Ці сигнали сприймаються PRR.

Клінічно важливо, що активація PRR може відбуватися до появи виразних структурних змін на нейровізуалізації, що робить ранні молекулярні тригери перспективними для біомаркер-орієнтованої стратифікації ризику та раннього терапевтичного втручання [8, 9].

### **Рецептори розпізнавання патернів у ЦНС (PRR-опосередкований сенсинг)**

Центральним елементом ініціації нейрозапалення є активація PRR, які забезпечують ранній сенсинг як інфекційних агентів, так і стерильного ушкодження тканин ЦНС. До основних класів PRR належать: 1) TLR — трансмембранні рецептори, що розпізнають PAMPs і DAMPs у позаклітинному просторі та ендосомах, 2) NLR — цитоплазматичні сенсори, активація яких призводить до формування інфламасом і подальшого вивільнення прозапальних цитокінів, 3) RLR (RIG-I-like receptors) — сенсори, що забезпечують внутрішньоклітинне розпізнавання вірусної РНК, 4) рецептори «сміттяри» (scavenger receptors (SR)), залучені до кліренсу модифікованих ліпопротеїнів, амілоїдних пептидів і клітинного детриту [10–13].

У тканині мозку головним носієм PRR є мікроглія. Астроцити й олігодендроцити також експресують широкий спектр PRR і беруть участь не лише в ініціації запальної відповіді, а й у процесах бар'єрної регуляції та відновлення [3, 4]. Дані, отримані останніми роками, свідчать про експресію окремих PRR на нейронах, що дає їм змогу реагувати на сигнали небезпеки, модулювати внутрішньоклітинні стресові відповіді, впливати на виживання клітин і синаптичну функцію [8].

З функціонального погляду, PRR-опосередкований сенсинг у ЦНС виконує роль механізму постійного моніторингу мозкового гомеостазу. Активація TLR і RLR забезпечує переважно ініціацію та ампліфікацію запального сигналу, тоді як NLR-залежні інфламасомні шляхи трансформують цей сигнал в ефективну відповідь. У клінічно-трансляційному контексті PRR-сигналінг розглядають як один із найбільш ранніх і потенційно керованих рівнів нейрозапальної відповіді, що відкриває можливості для селективної терапії, спрямованої на модифікацію перебігу захворювання, а не лише на симптоматичне пригнічення запалення.

Хронічна або дисрегульована активація PRR асоціюється з формуванням стійких запальних контурів і відіграє важливу роль у патогенезі розсіяного склерозу та інших хронічних нейрозапальних і нейродегенеративних станів [6,7]. У цьому контексті PRR та їхні сигнальні каскади розглядають як ключові патогенетичні ланки, а також як перспективні терапевтичні мішені й біомаркери активності нейрозапалення [6, 7].

### **Молекулярна трансдукція запальних сигналів у нервовій системі**

Запальна відповідь у нервовій системі формується внаслідок координованої активації родин рецепторів вродженої (сенсорної) відповіді, зокрема TLR, NLR, RLR і SR. Ці сенсори експресуються клітинноспецифічно: найвищі рівні характерні для мікроглії, тоді як астроцити, олігодендроцити та нейрони демонструють більш обмежений і контекст-залежний профіль, що відображує їхню участь у гомеостатичних та стрес-асоційованих відповідях.

#### **Toll-like receptors**

TLR локалізуються на плазматичній мембрані та в ендосомах і забезпечують первинне розпізнавання PAMPs та DAMPs. Їхня активація супроводжується рекрутуванням адаптерних білків MyD88 або TRIF, що через вузол TAK1 активують сигнальні осі IKK/NF-κB і MAPK/AP-1. У результаті індукується транскрипція прозапальних медіаторів (IL-1β, IL-6, TNF-α), ферментів запалення (cyclooxygenase-2 (COX-2), inducible nitric

oxide synthase (iNOS)), хемокінів і молекул адгезії. Важливо, що TLR-сигналінг забезпечує «праймінг» запальної відповіді — синтез неактивних проформ IL-1 $\beta$  та IL-18 і підвищення експресії компонентів інфламасоми. Окрему роль відіграє TRIF-залежна вісь (переважно для TLR3 і TLR4), яка призводить до індукції інтерферонів I типу та вторинної активації JAK/STAT-сигналіngu. Комбінація первинної NF- $\kappa$ B/MAPK-активації та вторинного JAK/STAT-підсилення формує стабільні автокринні й паракринні петлі, що визначають тривалість відповіді та потенціал хронізації нейрозапалення [14–16].

#### **NOD-like receptors**

NLR є цитоплазматичними сенсорами, що реагують на внутрішньоклітинні PAMPs і DAMPs та відіграють ключову роль на посттранскрипційному етапі запальної відповіді. Активація інфламасомних комплексів, зокрема NLRP3, призводить до рекрутування й активації каспази-1, яка здійснює протеолітичне дозрівання pro-IL-1 $\beta$  та pro-IL-18 до біологічно активних форм. Таким чином, NLR інтегрують сигнали небезпеки з механізмами секреції ключових цитокінів і визначають інтенсивність ефektorної фази запалення [17, 18].

#### **RIG-I-like receptors**

RLR — це внутрішньоклітинні сенсори вірусної РНК, які функціонують у цитозолі та забезпечують антивірусний компонент вродженого імунітету. Після зв'язування з вірусною РНК рецептори взаємодіють з адаптером MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), локалізованим на зовнішній мембрані мітохондрій, що ініціює активацію транскрипційних факторів IRF3/IRF7 і NF- $\kappa$ B. Це призводить до синтезу інтерферонів I типу та прозапальних цитокінів. RLR-сигналінг функціонально конвергує з TLR на рівні NF- $\kappa$ B і може модулювати інфламасомну відповідь через мітохондріальні механізми, поєднуючи антивірусний захист із загальною запальною програмою [19].

#### **Рецептори «сміття»**

SR забезпечують кліренс модифікованих ліпідів, амілоїдних пептидів і клітинного детриту та відіграють важливу роль у підтримці тканинного гомеостазу. У нервовій системі вони найхарактерніші для мікроглії, де реалізують фагоцитарну функцію, тоді як в інших клітинах ЦНС беруть участь переважно в регуляції метаболізму та локального мікрооточення. Функціонально SR діють як ко-рецептори, підвищуючи ефективність TLR-активації та RLR-активації шляхом доставки лігандів, а також активують NLR-інфламасому через індукцію лізосомального і мітохондріального стресу [20].

#### **Інтеграція сигналів**

Таким чином, TLR і RLR відповідають за ініціацію та транскрипційний праймінг запальної відповіді, NLR забезпечують дозрівання і секрецію ключових цитокінів, тоді як SR модулюють інтенсивність та просторову організацію цих процесів. Координована взаємодія цих рецепторних систем формує багаторівневу мережу трансдукції сигналів, що визначає характер нейрозапалення — від гострої захисної реакції до хронічних дегенеративних змін [2, 4, 6, 7].

#### **Утилізація PAMPs і DAMPs як критичний етап резолуції нейрозапалення**

Попри те, що активація PRR і продукція прозапальних медіаторів визначають ініціацію та ампліфікацію нейрозапальної відповіді, вирішальним етапом її

резолуції є ефективна клітинна утилізація PAMPs і DAMPs. У ЦНС цей процес здійснюється переважно мікроглією шляхом фагоцитозу, ефероцитозу та рецептор-опосередкованого кліренсу, зокрема за участі SR, комплемент-залежних механізмів і лізосомної деградації [21]. Астроцити також беруть участь у метаболічній детоксикації, просторовій ізоляції ушкоджених ділянок та підтримці бар'єрної цілісності, тоді як нейрони здебільшого виконують пасивну роль мішеней, а не ефektorів кліренсу [22]. За умови ефективної утилізації молекулярних патернів небезпеки PRR-сигналінг поступово згасає, що переключає гліальні клітини на гомеостатичні та репаративні програми. Натомість порушення кліренсу PAMPs/DAMPs призводить до їхньої персистенції в тканині, підтримує хронічну активацію PRR і формує самопідтримувані запальні контури, які зумовлюють перехід нейрозапалення у хронічний дезадаптивний стан [23].

У **Табл. 1** узагальнено основні платформи PRR, залучені до нейрозапалення, зв'язок їхніх доміантних сигнальних шляхів із функціональними наслідками й молекулярними біомаркерами активації, резолуції та хронізації. Представлена схема відображує організацію вродженого нейрозапального сигналіngu (від транскрипційного праймінгу до ефektorної цитокінової відповіді) і демонструє, як дисрегульована PRR-активація призводить до формування стійких запальних контурів та нейродегенеративного прогресування.

#### **Термінація запалення та механізми хронізації нейрозапальної відповіді**

Запальна відповідь не є лінійним або самопідтримуваним процесом. За фізіологічних умов вона супроводжується активацією механізмів термінації та резолуції, спрямованих на відновлення тканинного гомеостазу. Критично важливо, що ті самі сигнальні платформи, які ініціюють запалення (TLR, RLR, NLR), за певних умов можуть запускати негативні регуляторні контури, що обмежують тривалість та інтенсивність відповіді.

#### **Механізми термінації та резолуції запалення**

Термінація запалення передбачає скоординоване зниження PRR-сигналіngu, переключення транскрипційних програм й активацію спеціалізованих протизапальних шляхів. Ключовими подіями є індукція негативних регуляторів TLR-сигналіngu (A20, SOCS, IRAK-M), що пригнічують активацію NF- $\kappa$ B і MAPK [24]; збільшення продукції протизапальних цитокінів (насамперед IL-10, TGF- $\beta$ ), які змінюють фенотип мікроглії та астроцитів у напрямі репаративних програм [25, 26]; активація спеціалізованих про-резолуційних медіаторів (резолвіни, протектини, марезини), що зменшують хемотаксис і підтримують кліренс детриту [27]; інгібування інфламасоми та зниження секреції IL-1 $\beta$ /IL-18 [28]; ефективний фагоцитоз апоптичних клітин і продуктів ушкодження (ефероцитоз), який сам по собі генерує протизапальні сигнали [29].

У нервовій системі ці процеси супроводжуються переключенням мікроглії з прозапального на гомеостатичний або репаративний стан, нормалізацією астроцитарної реактивності та стабілізацією нейронально-гліальних взаємодій [30].

#### **Ознаки та молекулярні детермінанти хронізації**

Хронізація запалення виникає у випадках, коли механізми резолуції є недостатніми або

Таблиця 1. Інтеграція PRR-сигналіну з резолюцією, хронізацією та біомаркерними профілями нейрозапалення

PRR/платформа	Ключовий сигнальний шлях	Функціональний наслідок	Маркери активації	Маркери резолюції	Маркери хронізації
TLR (TLR2/4/3/7/9)	Myl88 / TRIF → NF-κB, MAPK, IRF	Транскрипційний запуск запалення (Signal 1)	TNF-α, IL-6, p38-IL-1β, CXCL8, IFN-β	IL-10, TGF-β, SOCS1/3	Персистуючий TNF-α, IL-6, STAT3-сигнатура
RLR (RIG-I, MDA5)	MAVS → IRF3/7, NF-κB	Антивірусний стан + праймінг	IFN-α/β, ISG (MX1, OAS1)	↓IFN-I, нормалізація ISG	Хронічна IFN-сигнатура, ISG-персистенція
NLR (NLRP3)	Інфламасома → каспаза-1	Дозрівання IL-1β/IL-18 (Signal 2)	IL-1β, IL-18, ASC-specks	Інгібіція каспази-1, ↓IL-1β	Повторна активація IL-1β/IL-18
Рецептори «сміттярі» (CD36, SR-A1)	Фагоцитоз → лізосомний/mt-стрес	Кліренс або підтримка DAMP-петлі	oxLDL, β-амілоїд, HMGB1	Еферцитоз, ↓DAMPs	Детрит, oxLDL, sCD36
Мікроглія	PRR-інтеграція	Клітинний центр нейрозапалення	stREM2, UKL-40	Нормалізація stREM2	Хронічно ↑UKL-40
Астроцити	TLR/NF-κB, JAK/STAT	Модуляція мікрооточення	GFAP (CSF), CCL2	↓GFAP, IL-10	Сталий ↑GFAP, CCL2
Неспроможність кліренсу	Персистенція RAMPs/DAMPs → PRR реактивація	Підтримка самопідсилювальних запальних контурів	HMGB1, mtDNA, oxLDL	Відсутні або знижені	IL-6, IL-1β, UKL-40, GFAP, sCD36

Примітка: Signal 1 – транскрипційне праймування; Signal 2 – активація інфламасоми; ASC-specks – агрегати ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD), що свідчать про формування інфламасоми.

заблокованими. До ключових процесів, що вказують на перехід у хронічну фазу, належать активація PRR, що персистує, у відповідь на ендогенні DAMPs (мітохондріальна ДНК, окиснені ліпіди, агреговані білки) [31]; тривала NF-κB-активація та JAK/STAT-активація, що підтримує автокринні й паракринні запальні петлі [14]; стабільна або повторна активація NLRP3-інфламасоми з хронічною продукцією IL-1β та IL-18 [32]; порушення кліренсу клітинного й мієлінового детриту SR, що підтримує «низькорівневе» запалення [30]; фенотипічна фіксація мікроглії та астроцитів у реактивному стані з втратою гомеостатичних функцій [33, 34].

Тригери нейрозапального процесу: етіологічний та інфекційний контекст

Попри універсальність PRR-залежних сигнальних механізмів, клінічна інтерпретація нейрозапалення неможлива без урахування етіологічних тригерів, які ініціюють або підтримують запальний процес у центральній нервовій системі. До таких тригерів належать як інфекційні агенти, так і стерильні ушкоджувальні чинники, що можуть запускати спільні PRR-опосередковані програми запальної активації (Табл. 2).

Особливе клінічне значення мають персистуючі або латентні нейротропні інфекції, зокрема герпесвіруси, які можуть тривало зберігатися в нервовій тканині та періодично реактивуватися без явних ознак гострої інфекції. За таких умов відбувається хронічна або інтермітуюча активація RLR-залежних і TLR-залежних шляхів, що підтримує низькорівневе нейрозапалення навіть за відсутності клінічно маніфестного інфекційного процесу [35].

У цьому контексті нейрозапальна відповідь може характеризуватися стійким інтерферон-сигнатуром, активацією інфламасоми та дисфункцією ГЕБ, що прогресує, формуючи фенотип хронічного нейрозапалення. Визначення вірусної ДНК/РНК або специфічних антитіл у цереброспінальній рідині (ЦСР) і крові дає змогу диференціювати інфекційно-опосередкований нейрозапальний процес від стерильного запалення, що має принципове значення для вибору терапевтичної стратегії [35].

Інтерпретація PRR-опосередкованих запальних сигнатур без етіологічної верифікації інфекційних тригерів може призвести до неправильної класифікації нейрозапальних станів і, відповідно, до неоптимальних терапевтичних рішень [35]. Таким чином, етіологічну верифікацію збудника або його імунологічних маркерів слід розглядати як контекстуальний модифікатор інтерпретації PRR-активації, біомаркерних профілів і відповіді на лікування.

Важливою, але часто недооціненою ланкою ініціації та підтримки нейрозапального процесу є запальна активація ендотелію судин ЦНС. Ендотеліальні клітини експресують PRR і можуть безпосередньо реагувати на системні та локальні сигнали небезпеки, зокрема на PAMPs і DAMPs. Їхня активація супроводжується індукцією NF-κB-залежних та MAPK-залежних програм, експресією молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) та секрецією цитокінів і хемокінів [36, 37].

Ендотеліальне запалення призводить до дисфункції ГЕБ, порушення щільних контактів і підвищення проникності. Навіть без грубого структурного руйнування бар'єра ендотелію може транслювати системне запалення в центральну імунну відповідь, активуючи мікроглію та модулюючи нейрональну функцію через паракринні механізми [36, 37].

#### Гематоенцефалічний бар'єр як модифікатор нейрозапального процесу

Гематоенцефалічний бар'єр є не лише фізичною межею між системним кровообігом і ЦНС, а й активним модифікатором нейрозапального процесу (Табл. 3), який визначає інтенсивність, просторову організацію та динаміку запальної відповіді в умовах ЦНС. Його функціональний стан змінюється у відповідь на PRR-залежний сигналінг, дію цитокінів, інтерферонів і продуктів тканинного ушкодження [38].

У гострій фазі запалення або ушкодження ЦНС ГЕБ часто перебуває в стані підвищеної проникності, що створює терапевтичне «вікно», але водночас призводить до вторинного ушкодження. У підгострих і хронічних станах ГЕБ може бути структурно відновленим, залишаючись функціонально дисрегульованим, із порушенням транспорту й ендотеліальною активацією, що персистує. Це знижує ефективність системної терапії та підвищує ризик хронізації запалення [39, 40].

#### Контекст-залежна реалізація нейрозапалення при різних нозологіях

Хоча базові механізми нейрозапалення є універсальними, їхня реалізація суттєво відрізняється залежно від нозології (Табл. 4). При нейротравмі та ішемії домінують гострі DAMP-опосередковані реакції, тоді як при нейродегенеративних захворюваннях характерною є тривала малосимптомна гліальна активація [41]. У пухлинах ЦНС нейрозапалення інтегрується з імуносупресивним мікрооточенням [42], при хронічному болю та нейропсихіатричних розладах — із порушенням нейрон-гліальної комунікації [43, 44].

**Таблиця 2.** Контекстуальний зв'язок етіологічних тригерів і профілів нейрозапалення

Контекст	Що визначають?	Навіщо?
Підозра на вірус-індуковане запалення	ДНК/РНК вірусу в ЦСР	Підтвердження активної або персистуючої інфекції
Латентна або минула інфекція	IgG, індекс антитіл ЦСР/сироватка	Визначення можливого тригера хронізації
IFN-сигнатура без чіткої етіології	Антитіла + ISG	Диференціація стерильного запалення від інфекційного
Порушений ГЕБ	Антитіла + Q-albumin	Коректна інтерпретація проникнення антитіл

**Таблиця 3.** Терапевтичні стратегії в контексті функціонального стану гематоенцефалічного бар'єра та очікувані біомаркери

Терапевтичний підхід	Функціональний стан ГЕБ	Очікуваний терапевтичний ефект	Очікувані маркери (ЦСП/кров)
Кортикостероїди	Гостро порушений, «відкритий»	Зменшення набряку, пригнічення цитокинового викиду	↓IL-6, ↓TNF-α, ↓MMP-9, ↓Q-albumin
Анти-IL-1β/анти-TNF терапія	Частково порушений	Зниження інфламасомної та NF-κB-активації	↓IL-1β, ↓IL-18, ↓CRP
Інгібітори JAK/STAT	Дисфункціональний, з хронічною активацією	Обмеження автокринних/паракринних запальних петель	↓STAT3-сигнатура, ↓IL-6
Антивірусна терапія/IFN-модуляція	Гостре запалення з RLR-активацією	Зниження вірусного навантаження, IFN-нормалізація	↓IFN-α/β, ↓ISG (MX1, OAS1)
Наночастинки, екзосоми	Відносно інтактний	Поліпшена доставка препаратів у ЦНС	Таргетні маркери терапії, стабільний Q-albumin
Інтраназальна доставка	Інтактний	Минаючи ГЕБ, локальна дія	Локальні зміни маркерів без системної активації

**Таблиця 4.** Нозологічно-специфічні патерни дисфункції гематоенцефалічного бар'єра та механізми нейрозапалення

Нозологія	Типовий стан ГЕБ	Домінантні механізми запалення	Терапевтичні наслідки	Клінічно релевантні маркери (ЦСП/кров)
Гостра черепно-мозкова травма	Різко порушений, транзиторно «відкритий»	TLR/NLR активація, інфламасома, матриксні металопротеїнази	Використання терапевтичного вікна; контроль вторинного ушкодження	↑Q-albumin, ↑IL-1β, ↑TNF-α, ↑MMP-9, ↑GFAP
Ішемічний інсульт	Фазово порушений (гостро → частково відновлений)	TLR4, NLRP3, оксидативний стрес	Фазо-орієнтована терапія; обмеження реперфузійного ушкодження	↑IL-6, ↑IL-1β, ↑S100B, ↑CRP
Нейроінфекції (вірусні)	Порушений	RLR → IFN-I, TLR3/7	Антивірусна терапія з урахуванням проникності	↑IFN-α/β, ↑ISG (MX1), ↑CXCL10
Розсіяний склероз	Хронічно дисфункціональний	TLR/NLR, адаптивний імунітет	Імуно-модуляція + контроль бар'єрної функції	↑OCB, ↑CXCL13, ↑GFAP
Хвороба Альцгеймера	Функціонально порушений (low-grade leakage)	SR (CD36), NLRP3, DAMPs	Таргетування резолуції, кліренсу	↑Aβ, ↑p-tau, ↑YKL-40, ↑STREM2
Паркінсонізм	Частково порушений	Мікрогліальна активація, NLRP3	Модуляція нейрозапалення	↑IL-6, ↑α-synuclein, ↑GFAP
Хронічна Посттравматична енцефалопатія	Дисрегульований, неповністю відновлений	NF-κB, що персистує, DAMPs	Комбінована терапія (антизапальна + резолуційна)	↑IL-6, ↑GFAP, ↑NfL
Нейроонкологія (перифокальне запалення)	Локально порушений	TLR/SR, цитокинове мікрооточення	Локальна доставка, контроль набряку	↑VEGF, ↑IL-8, ↑GFAP

### Обговорення

В огляді узагальнено сучасні уявлення про нейрозапалення як багаторівневий біологічний процес, що формується внаслідок взаємодії механізмів сенсінгу, внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції, регуляції бар'єрних структур і тканинно-специфічної вразливості ЦНС. Нейрозапалення не є однорідним патологічним станом. Його доцільно розглядати як динамічну, фазово-специфічну програму, клінічні наслідки якої визначаються балансом між ініціацією,

ампліфікацією, резолуцією та бар'єрною модуляцією на рівні ГЕБ [1–3].

Концептуально важливо розрізняти щонайменше два взаємопов'язані, але не тотожні рівні імунної активності в ЦНС. Перший рівень — вроджена нейрозапальна програма, що реалізується переважно клітинами-резидентами (мікроглія, астроцити, ендотелій нейроваскулярної одиниці) та запускається сигналігом через PRR у відповідь на інфекційні та стерильні сигнали небезпеки. Другий рівень —

адаптивно-імунний компонент, який виявляється залученням периферичних Т-клітин та В-клітин, формуванням клонально-специфічних відповідей і тканинноопосередкованого пошкодження, що може поєднуватися з нейрозапальною програмою або домінувати за певних нозологій і фаз процесу [1, 4]. Таке стратифіковане розмежування потрібне не для «поділу» єдиного процесу, а для коректної інтерпретації біомаркерів, прогнозу та вибору терапевтичних стратегій.

Основним висновком є те, що активація вродженої нейрозапальної програми сама по собі не є патологічною. PRR-залежний сигналінг забезпечує механізм нагляду, що дає змогу швидко виявляти інфекційні та стерильні загрози. Короткочасна активація Toll-подібних та NOD-подібних рецепторів підтримує протиінфекційний захист, кліренс ушкоджених структур і тканинну адаптацію. Патологічні наслідки формуються переважно не через активацію, а через порушення термінації та резольуції, що призводить до тривалої сигналізації, фіксації реактивного фенотипу глії та тканинної дисфункції, що прогресує [2, 4]. Водночас за умов суттєвого внеску адаптивно-імунного компонента (з клональною специфічністю та інфільтрацією) механізми пошкодження й точки терапевтичного впливу можуть зміщуватися від регуляції резидентної глії та PRR-осей до контролю клітинної міграції, антиген-опосередкованої відповіді й ефекторних функцій Т-клітин і В-клітин [1].

Проаналізовані дані свідчать про важливість розмежування фази ініціації та фази персистенції (хронізації) нейрозапалення. На ранніх етапах PRR-опосередкована активація відображує адаптивну відповідь на гостре ушкодження, тоді як тривала активація, підтримувана автокринними та паракринними цитокиновими петлями, зумовлює перехід до хронічного, дезадаптивного процесу. Це має прямі трансляційні наслідки: неспецифічне пригнічення ранніх етапів вродженої програми може ослаблювати захисні механізми, тоді як втручання, орієнтовані на контроль ампліфікації, персистенції та/або підсилення резольуції, мають більший потенціал модифікації перебігу [2, 4]. Якщо у клінічній ситуації домінує адаптивно-імунний компонент, то критичними є фаза рекрутингу й утримання ефекторних клітин у ЦНС, а також бар'єрні механізми, що визначають інтенсивність інфільтрації. У такому контексті одна й та сама «цитокінова» сигнатура може мати різний сенс залежно від того, чи вона зумовлена резидентною гліальною активацією, чи супроводжує клональноопосередковану відповідь [1, 3].

Окрему інтегративну роль у формуванні нейрозапального процесу відіграє ГЕБ. Його слід розглядати не лише як перешкоду для проникнення лікарських засобів, а і як активний регулятор нейрозапальної динаміки та терапевтичної відповіді. Запалення-індуковані зміни щільних контактів ендотелію, експресії транспортерів і нейроваскулярної взаємодії трансформують мікрооточення ЦНС, впливаючи як на імунну комунікацію, так і на доступність фармакологічних агентів. Відповідно, варіабельність функціонального стану ГЕБ може пояснювати відмінності клінічної відповіді на однакові втручання залежно від стадії захворювання або індивідуальних особливостей пацієнта [3, 5–7]. У межах запропонованої стратифікації ГЕБ має подвійне

значення: він модулює інтенсивність вродженої нейрозапальної програми через ендотеліальну активацію та нейроваскулярні сигнали й визначає масштаб адаптивно-імунного компонента через контроль міграції та проникнення периферичних імунних клітин у ЦНС [3, 6].

Такий підхід ставить під сумнів спрощене використання біомаркерів запалення. Підвищені рівні цитокінів у крові або ЦСР не завжди відображують активне нейрозапалення та не можуть автоматично трактуватися як терапевтичні мішені. Інтерпретація має бути інтегрованою з урахуванням фази, етіологічного контексту та стану ГЕБ. Вона має передбачати оцінку того, який компонент домінує — резидентна (вроджена) нейрозапальна програма чи інфільтративний (адаптивно-імунний) компонент. Без цього зростає ризик хибних клінічних рішень і переоцінки «запальної активності» як єдиної підстави для терапії [1, 7, 8].

Ускладнює ситуацію взаємодія між інфекційними та стерильними тригерами. Інфекційні ураження можуть залишати тривалий імунологічний «відбиток», знижуючи поріг активації вродженої нейрозапальної програми при подальших неінфекційних ушкодженнях. Водночас стерильні процеси можуть імітувати інфекційну відповідь через спільні PRR-опосередковані шляхи. Це свідчить про обмеженість суто етіологічного підходу та обґрунтовує необхідність механістично вивірених стратифікацій в діагностиці та лікуванні [2, 3].

З терапевтичного погляду, результати огляду підтримують зміну парадигми від загального протизапального пригнічення до контекст-залежних і резольуційно орієнтованих стратегій. Таргетування ключових сигнальних вузлів, стабілізація бар'єрних функцій та стимуляція активних механізмів резольуції можуть забезпечити кращі результати, ніж неспецифічне блокування цитокінів. При цьому критично важливим є час втручання: терапія, ефективна на ранніх стадіях, може втратити ефективність або мати негативний вплив за умов сформованої персистенції нейрозапальної програми або за домінування інфільтративного адаптивно-імунного компонента, коли пріоритети терапії та біомаркерні цілі можуть відрізнятись [1, 2, 4, 7].

Загалом нейрозапалення слід розглядати як модифіковану біологічну програму, а не як фіксовану патологічну сутність. Його клінічна значущість формується в результаті взаємодії молекулярних сигналів, клітинних відповідей і бар'єрних механізмів, що змінюються з часом. Усвідомлення цієї динаміки та стратифікації між резидентною (вродженою) нейрозапальною програмою та інфільтративним (адаптивно-імунним) компонентом є необхідною передумовою для трансляції фундаментальних знань в ефективні клінічні стратегії [1, 3].

### Висновки

Нейрозапалення є складним, динамічним і контекст-залежним біологічним процесом, що виходить за межі спрощеного уявлення про локальну або системну надмірну продукцію прозапальних медіаторів. Узагальнені в огляді дані свідчать, що клінічне значення нейрозапалення визначається не імунною активацією, а балансом між ініціацією, ампліфікацією, резольуцією та бар'єрною регуляцією запальної відповіді в умовах ЦНС.

Принципово важливим є розмежування двох взаємопов'язаних компонентів нейрозапального процесу. Перший — вроджена нейрозапальна програма, що реалізується переважно клітинами-резидентами ЦНС (мікроглія, астроцити, ендотелій нейроваскулярної одиниці) та ініціюється PRR-залежним сенсингом інфекційних і стерильних сигналів небезпеки. Її короткочасна активація є необхідною складовою імунного нагляду, адаптації до ушкодження та відновлення тканин. Другий — адаптивно-імунний компонент, що виявляється залученням периферичних Т-клітин і В-клітин, клонально-специфічними відповідями та тканинно-опосередкованими ефектами, які можуть поєднуватися з вродженою програмою або доминувати за певних нозологій і фаз процесу.

Патологічні наслідки нейрозапалення формуються насамперед у разі порушення механізмів термінації та резолюції вродженої програми та/або за умов стійкої інтеграції з адаптивно-імунним компонентом. Сигналізація, що персистує, фіксація реактивного фенотипу глії, формування самопідтримуваних цитокінових петель і бар'єрна дисфункція трансформують первинно захисну відповідь у хронічний патологічний процес, що лежить в основі нейродегенерації, когнітивних порушень та зниження функціонального відновлення.

Гематоенцефалічний бар'єр є ключовим модифікатором обох компонентів нейрозапалення. З одного боку, він регулює інтенсивність і просторову організацію вродженої нейрозапальної програми через ендотеліальну активацію та нейроваскулярну комунікацію, з іншого — визначає масштаб і характер адаптивно-імунного компонента, контролюючи проникнення та утримання периферичних імунних клітин у ЦНС. Стан ГЕБ безпосередньо впливає на інтерпретацію біомаркерів і варіабельність клінічної відповіді на терапію.

Отримані узагальнення свідчать про обмеженість універсальних протизапальних стратегій. Ефективне лікування потребує контекст-залежного та стадієспецифічного підходу, який враховує: 1) домінування вродженої нейрозапальної програми чи адаптивно-імунного компонента, 2) фазу процесу (ініціація чи персистенція), 3) функціональний стан ГЕБ, 4) біомаркерний профіль у крові та ЦСР. За таких умов пріоритет мають стратегії, спрямовані не лише на пригнічення запалення, а й на контроль ампліфікації, стабілізацію бар'єрних функцій і стимуляцію активних механізмів резолюції.

Загалом нейрозапалення слід розглядати як модифіковану, потенційно керовану біологічну програму, а не як фіксовану патологічну сутність. Чітке розмежування між резидентною (вродженою) нейрозапальною програмою та інфільтративним (адаптивно-імунним) компонентом створює методологічну основу для коректної інтерпретації біомаркерів, персоналізації терапевтичних втручань і ефективної трансляції фундаментальних механізмів у клінічно значущі рішення.

### Розкриття інформації

#### Подяки

Окремі фрагменти тексту були згенеровані або відредаговані за допомогою ChatGPT (OpenAI, Сан-Франциско, США). Усі твердження перевірені авторами.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

### Список літератури

- Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):95–112. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7
- Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity.* 2022;55(4):592–605. doi: 10.1016/j.immuni.2022.03.016
- Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, Steinhäuser C, Volterra A, Carmignoto G, Agarwal A, Allen NJ, Araque A, Barbeito L, Barzilai A, Bergles DE, Bonvento G, Butt AM, Chen WT, Cohen-Salmon M, Cunningham C, Deneen B, De Strooper B, Díaz-Castro B, Farina C, Freeman M, Gallo V, Goldman JE, Goldman SA, Götz M, Gutiérrez A, Haydon PG, Heiland DH, Hol EM, Holt MG, Iino M, Kastanenka KV, Kettenmann H, Khakh BS, Koizumi S, Lee CJ, Liddelow SA, MacVicar BA, Magistretti P, Messing A, Mishra A, Molofsky AV, Murai KK, Norris CM, Okada S, Oliet SHR, Oliveira JF, Panatier A, Parpura V, Pekna M, Pekny M, Pellerin L, Perea G, Pérez-Nievas BG, Pfrieger FW, Poskanzer KE, Quintana FJ, Ransohoff RM, Riquelme-Perez M, Robel S, Rose CR, Rothstein JD, Rouach N, Rowitch DH, Semyanov A, Sirko S, Sontheimer H, Swanson RA, Vitorica J, Wanner IB, Wood LB, Wu J, Zheng B, Zimmer ER, Zorec R, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci.* 2021 Mar;24(3):312–325. doi: 10.1038/s41593-020-00783-4
- Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, Quintana FJ. Microglia and Central Nervous System-Associated Macrophages-From Origin to Disease Modulation. *Annu Rev Immunol.* 2021 Apr 26;39:251–277. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-110159
- Kawai T, Akira S. Regulation of innate immune signalling pathways by the tripartite motif (TRIM) family proteins. *EMBO Mol Med.* 2011 Sep;3(9):513–27. doi: 10.1002/emmm.201100160
- Hampel H, Caraci F, Cuello AC, Caruso G, Nisticò R, Corbo M, Baldacci F, Toschi N, Garaci F, Chiesa PA, Verdooner SR, Akman-Anderson L, Hernández F, Ávila J, Emanuele E, Valenzuela PL, Lucía A, Watling M, Imbimbo BP, Vergallo A, Lista S. A Path Toward Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2020 Mar 31;11:456. doi: 10.3389/fimmu.2020.00456
- Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Jul 12;8(1):267. doi: 10.1038/s41392-023-01486-5
- Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, Tremblay ME, Aguzzi A, Ajami B, Amit I, Audinat E, Bechmann I, Bennett M, Bennett F, Bessis A, Biber K, Bilbo S, Blurton-Jones M, Boddeke E, Brites D, Brône B, Brown GC, Watlonsky O, Carson MJ, Castellano B, Colonna M, Cowley SA, Cunningham C, Davalos D, De Jager PL, de Strooper B, Denes A, Eggen B JL, Eyo U, Galea E, Garel S, Ginhoux F, Glass CK, Gokce O, Gomez-Nicola D, González B, Gordon S, Graeber MB, Greenhalgh AD, Gressens P, Greter M, Gutmann DH, Haass C, Heneka MT, Heppner FL, Hong S, Hume DA, Jung S, Kettenmann H, Kipnis J, Koyama R, Lemke G, Lynch M, Majewska A, Malcangio M, Malm T, Mancuso R, Masuda T, Matteoli M, McColl BW, Miron VE, Molofsky AV, Monje M, Mracsko E, Nadjar A, Neher JJ, Neniskyte U, Neumann H, Noda M, Peng B, Peri F, Perry VH, Popovich PG, Pridans C, Priller J, Prinz M, Ragozzino D, Ransohoff RM, Salter MW, Schaefer A, Schaefer DP, Schwartz M, Simons M, Smith CJ, Streit WJ, Tay TL, Tsai LH, Verkhratsky A, von Bernhardi R, Wake H, Wittamer V, Wolf SA, Wu LJ, Wyss-Coray T. Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads. *Neuron.* 2022 Nov 2;110(21):3458–3483. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.020
- Deczkowska A, Weiner A, Amit I. The Physiology, Pathology, and Potential Therapeutic Applications of the TREM2

- Signaling Pathway. *Cell*. 2020 Jun 11;181(6):1207-1217. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.003
10. Pascual M, Calvo-Rodríguez M, Núñez L, Villalobos C, Ureña J, Guerri C. Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage. *IUBMB Life*. 2021 Jul;73(7):900-915. doi: 10.1002/iub.2510
  11. Kodi T, Sankhe R, Gopinathan A, Nandakumar K, Kishore A. New Insights on NLRP3 Inflammasome: Mechanisms of Activation, Inhibition, and Epigenetic Regulation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2024 Feb 29;19(1):7. doi: 10.1007/s11481-024-10101-5
  12. Stok JE, Vega Quiroz ME, van der Veen AG. Self RNA Sensing by RIG-I-like Receptors in Viral Infection and Sterile Inflammation. *J Immunol*. 2020 Aug 15;205(4):883-891. doi: 10.4049/jimmunol.2000488
  13. Garcia-Bonilla L, Sciortino R, Shahanoor Z, Racchumi G, Janakiraman M, Montaner J, Zhou P, Anrather J, Iadecola C. Role of microglial and endothelial CD36 in post-ischemic inflammasome activation and interleukin-1 $\beta$ -induced endothelial activation. *Brain Behav Immun*. 2021 Jul;95:489-501. doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.010
  14. Ageeva T, Rizvanov A, Mukhamedshina Y. NF- $\kappa$ B and JAK/STAT Signaling Pathways as Crucial Regulators of Neuroinflammation and Astrocyte Modulation in Spinal Cord Injury. *Cells*. 2024 Mar 26;13(7):581. doi: 10.3390/cells13070581
  15. Andronie-Cioara FL, Ardelean AI, Nistor-Cseppento CD, Jurcau A, Jurcau MC, Pascalau N, Marcu F. Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in Aging and Alzheimer's Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 18;24(3):1869. doi: 10.3390/ijms24031869
  16. Müller L, Di Benedetto S, Müller V. The dual nature of neuroinflammation in networked brain. *Front Immunol*. 2025 Aug 20;16:1659947. doi: 10.3389/fimmu.2025.1659947
  17. He KL, Yu X, Xia L, Xie YD, Qi EB, Wan L, Hua XM, Jing CH. A new perspective on the regulation of neuroinflammation in intracerebral hemorrhage: mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2025 Feb 27;16:1526786. doi: 10.3389/fimmu.2025.1526786
  18. Darabniya A. The neuroinflammatory triumvirate: NF- $\kappa$ B, NLRP3, and mTOR in spinal cord injury. *Inflammopharmacology*. 2025 Oct;33(10):5769-5775. doi: 10.1007/s10787-025-01952-2
  19. Dorrity TJ, Shin H, Gertie JA, Chung H. The Sixth Sense: Self-nucleic acid sensing in the brain. *Adv Immunol*. 2024;161:53-83. doi: 10.1016/bs.ai.2024.03.001
  20. Ding S, Choi SH, Miller YI. Amyloid  $\beta$ -Induced Inflammarafts in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2025 May 10;26(10):4592. doi: 10.3390/ijms26104592
  21. Hassan H, Rawlinson C, Lan YL, Jenkins S, Chen R. Microglia-Mediated Phagocytosis in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Heterogeneity, and Therapeutic Insights. *Biomolecules*. 2025 Nov 20;15(11):1629. doi: 10.3390/biom15111629
  22. He L, Zhang R, Yang M, Lu M. The role of astrocyte in neuroinflammation in traumatic brain injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2024 Mar;1870(3):166992. doi: 10.1016/j.bbdis.2023.166992
  23. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018 Aug 13;18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27
  24. Wang AG, Son M, Kenna E, Thom N, Tay S. NF- $\kappa$ B memory coordinates transcriptional responses to dynamic inflammatory stimuli. *Cell Rep*. 2022 Aug 16;40(7):111159. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111159
  25. Cavalcanti RR, Almeida FM, Martinez AMB, Freria CM. Neuroinflammation: targeting microglia for neuroprotection and repair after spinal cord injury. *Front Immunol*. 2025 Oct 6;16:1670650. doi: 10.3389/fimmu.2025.1670650
  26. Löblein L, Linnerbauer M, Zuber F, Tsaktanis T, Vandrey O, Peter A, Panier F, Zissler J, Rieker V, Bäuerle T, Hanspach J, Laun FB, Nagel L, Mészáros L, Zunke F, Winkler J, Naumann UJ, Schwingen N, Neumaier E, Liesz A, Quintana F, Rothhammer V. TGF $\alpha$  controls checkpoints in CNS resident and infiltrating immune cells to promote resolution of inflammation. *Nat Commun*. 2025 Jun 19;16(1):5344. doi: 10.1038/s41467-025-60363-7
  27. Serhan CN, Chiang N. Resolvins and cysteinyl-containing pro-resolving mediators activate resolution of infectious inflammation and tissue regeneration. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2023 Jun;166:106718. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106718
  28. Xu W, Huang Y, Zhou R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases. *Cell Mol Immunol*. 2025 Apr;22(4):341-355. doi: 10.1038/s41423-025-01275-w
  29. Andoh M, Koyama R. Comparative Review of Microglia and Monocytes in CNS Phagocytosis. *Cells*. 2021 Sep 27;10(10):2555. doi: 10.3390/cells10102555
  30. Ahremenko E, Andreev A, Apushkin D, Korkotian E. Glial Cells in the Early Stages of Neurodegeneration: Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2025 Dec 12;26(24):11995. doi: 10.3390/ijms262411995
  31. Lin H, Xiong W, Fu L, Yi J, Yang J. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in diseases: implications for therapy. *Mol Biomed*. 2025 Aug 29;6(1):60. doi: 10.1186/s43556-025-00305-3
  32. Chiarini A, Gui L, Viviani C, Armato U, Dal Prà I. NLRP3 Inflammasome's Activation in Acute and Chronic Brain Diseases-An Update on Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Perspectives with Respect to Other Inflammasomes. *Biomedicines*. 2023 Mar 23;11(4):999. doi: 10.3390/biomedicines11040999
  33. Taban Q, Mumtaz PT, Masoodi KZ, Haq E, Ahmad SM. Scavenger receptors in host defense: from functional aspects to mode of action. *Cell Commun Signal*. 2022 Jan 3;20(1):2. doi: 10.1186/s12964-021-00812-0
  34. Walz W. Reactive microglia and astrocyte phenotype transitions: a framework. In: *The Gliocentric Brain*. Cham: Springer; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-48105-5\_4
  35. Graninger M, Puchhammer-Stöckl E, Vietzen H. Herpesvirus-host interactions in neurological diseases: the immunogenetic role of HLA-E. *J Virol*. 2025 Dec 23;99(12):e0086925. doi: 10.1128/jvi.00869-25
  36. Acioglu C, Elkabes S. Innate immune sensors and regulators at the blood brain barrier: focus on toll-like receptors and inflammasomes as mediators of neuro-immune crosstalk and inflammation. *J Neuroinflammation*. 2025 Feb 15;22(1):39. doi: 10.1186/s12974-025-03360-3
  37. Gullotta GS, Costantino G, Sortino MA, Spampinato SF. Microglia and the Blood-Brain Barrier: An External Player in Acute and Chronic Neuroinflammatory Conditions. *Int J Mol Sci*. 2023 May 23;24(11):9144. doi: 10.3390/ijms24119144
  38. Gryka-Marton M, Grabowska AD, Szukiewicz D. Breaking the Barrier: The Role of Proinflammatory Cytokines in BBB Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 9;26(8):3532. doi: 10.3390/ijms26083532
  39. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 May 25;8(1):217. doi: 10.1038/s41392-023-01481-w
  40. Archie SR, Al Shoyaib A, Cucullo L. Blood-Brain Barrier Dysfunction in CNS Disorders and Putative Therapeutic Targets: An Overview. *Pharmaceutics*. 2021 Oct 26;13(11):1779. doi: 10.3390/pharmaceutics13111779
  41. French SR, Meyer BP, Arias JC, Levendovszky SR, Weinkauff CC. Biomarkers of blood-brain barrier and neurovascular unit integrity in human cognitive impairment and dementia. *Alzheimers Dement*. 2025 Mar;21(3):e70104. doi: 10.1002/alz.70104
  42. Stanzione R, Forte M, Cotugno M, Bianchi F, Marchitti S, Rubattu S. Role of DAMPs and leukocyte infiltration in ischemic stroke: insights from animal models and translation to the human disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(3):545-56. doi: 10.1007/s10571-020-00966-4
  43. Bao Y, Chen Z, Su Y, Guo T, Du H, Jia X. From neuroinflammation to gliomagenesis: immune drivers of malignant transformation in the CNS. *Front Immunol*. 2025 Dec 1;16:1682030. doi: 10.3389/fimmu.2025.1682030
  44. McKenzie A, Dombrower R, Theeraphappong N, McKenzie S, Hijazin MA. Glial Activation, Neuroinflammation, and Loss of Neuroprotection in Chronic Pain: Cellular Mechanisms and Emerging Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2025 Dec 26;14(1):58. doi: 10.3390/biomedicines14010058