

УДК 611.82

Микроглия спинного мозга в норме и при патологии

Е. А. Колос, Д. Э. Коржевский*

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*E-mail: dek2@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.09.2019

Принята к печати 09.12.2019

DOI: 10.32607/actanaturae.10934

РЕФЕРАТ В обзоре обобщены результаты экспериментальных исследований последних лет, посвященных наименее изученным клеткам спинного мозга – микроглиоцитам. Приведены современные данные о происхождении и функции микроглии в эмбриогенезе спинного мозга млекопитающих. Проанализированы основные подходы к классификации микроглиоцитов на основании их морфофункциональных и иммунофенотипических особенностей. Обобщены результаты исследований, проведенных на экспериментальных моделях таких заболеваний спинного мозга, как рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системное воспаление и др. Подчеркнута ключевая роль микроглии в патогенезе этих заболеваний. Отмечена необходимость идентификации специфических для клеток микроглии белков, экспрессирующихся на всех этапах онтогенеза, а также необходимость совершенствования иммуногистохимических и генетических методов выявления микроглиоцитов спинного мозга в норме и патологии. Представлены возможные способы морфометрии, применяемые для оценки функциональной активности микроглиальных клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА спинной мозг, микроглия, эмбриогенез, иммуногистохимия, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, старение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ЦНС – центральная нервная система; СМ – спинной мозг; СМГ – спинномозговой ганглий; ТСМ – травма спинного мозга; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; БАС – боковой амиотрофический склероз; ЛПС – липополисахарид; РС – рассеянный склероз.

ВВЕДЕНИЕ

Клетки микроглии представляют собой одну из самых загадочных, наиболее значимых для понимания патогенеза неврологических заболеваний, клеточных популяций спинного мозга. Это связано с их ключевой ролью в регуляции болевой чувствительности и патологических реакций, приводящих к демиелинизации и нейродегенерации. Первое описание клеток микроглии и введение самого термина «микроглия» было сделано испанским исследователем Пио дель Рио-Ортегой 100 лет назад – в мае 1919 года [1]. Именно он охарактеризовал микроглиальные клетки серого вещества головного мозга и предположил их важную роль в обеспечении защитных механизмов в нервной ткани. Начиная с исследований Пио дель Рио-Ортеги и до недавнего времени функциональное значение микроглии связывали со способностью к осуществлению местных защитных реакций в ответ на повреждающие воздействия. Однако, согласно современным представлениям, микроглия способна выполнять и ряд других функций, спектр которых может различаться в отдельные периоды онтогенеза (до рождения, после рождения, при старении).

Клетки микроглии представляют собой особый тип тканевых макрофагов центральной нервной системы (ЦНС) и нередко рассматриваются как один из вариантов специализированных мононуклеарных фагоцитов [2–4]. Микроглиоциты – это основные клетки иммунного ответа в ЦНС, играющие важную роль в поддержании гомеостаза нервной системы в период ее формирования, в норме и при патологических нарушениях, обеспечивая регуляцию воспалительных процессов. Данные клетки способны защищать структуры ЦНС от повреждений путем фагоцитоза, презентации антигенов и секреции цитокинов [5]. Роль микроглии в ЦНС при отсутствии повреждения и в процессе развития спинного и головного мозга до настоящего времени является предметом активных исследований и обсуждений. Установлено, что микроглиоциты принимают участие в регуляции развития, функционирования и гибели нейронов. Известно также, что микроглиальные клетки обеспечивают трофическую поддержку нейронов и играют важную роль в синаптическом ремоделировании, синаптогенезе, принимают непосредственное участие в формировании и реорганизации

нейронных сетей [2, 6, 7]. Микроглиоциты, как полагают, также способны воспринимать и регулировать местную нейронную активность [8], а также секретировать нейроактивные вещества [9, 10]. В последние годы наблюдается повышенный интерес к изучению микроглии [11]. При этом данные о различных аспектах биологии микроглии головного мозга регулярно суммируются в многочисленных обзорах, тогда как достаточно большой пласт исследований микроглии спинного мозга (СМ) все еще требует систематизации и критического осмысления.

Цель настоящей работы состояла в обобщении современных данных о микроглии спинного мозга в развитии, при патологических реакциях и при старении. Предваряет эти данные краткая сводка классических и современных методов выявления микроглии.

СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛЕТОК МИКРОГЛИИ

Долгое время единственным универсальным подходом к выявлению клеток микроглии была импрегнация серебром. Известны различные варианты методики импрегнации, первый из которых был разработан П. Рио-Ортегой [1] и предусматривал использование только замороженных срезов. Также для замороженных срезов ткани разработаны методы Мийагавы и Александровской, а для целлоидиновых срезов – методы Белецкого–Штерна [12–16]. Эти методы нельзя применять при работе с парафиновыми срезами спинного мозга, они являются трудоемкими, трудно воспроизводимыми и недостаточно селективными (наряду с микроглией происходит окрашивание клеток олигодендроглии).

В конце двадцатого века были разработаны более селективные методы выявления микроглии, основанные на использовании иммуноцитохимических подходов. Их воспроизводимость оказалась существенно выше, чем у классических импрегнационных методик. Кроме того, появилась возможность использования для визуализации микроглии флуоресцентных методов, включая конфокальную микроскопию. Тем не менее, иммуногистохимическое выявление микроглиоцитов ЦНС остается достаточно сложным процессом в связи с видоспецифичностью большинства применяемых антител и сходством набора маркеров для микроглиоцитов и клеток макрофагального ряда, которые составляют независимую от микроглиоцитов клеточную популяцию.

Микроглиальные элементы спинного и головного мозга экспрессируют широкий спектр маркеров, характерных для макрофагов и моноцитов крови, включая гликопротеины F4/80 и CD68, белки главного комплекса гистосовместимости класса II (MHCII), интегрин CD11b, рецептор колониестимулирующего

фактора макрофагов-1 (CSF1R), белки CD115 и Iba-1 [17]. Микроглиоциты взрослого спинного и головного мозга, в отличие от большинства других тканевых макрофагов, экспрессируют высокие уровни фракталинового рецептора CX3CR1 [18].

Белок Iba-1 (Ionized calcium-binding adapter molecule-1) является микроглиальным маркером, наиболее часто используемым при изучении микроглии спинного мозга в норме и при патологических состояниях. Этот белок, обладая способностью взаимодействовать с молекулами актина, участвует в реорганизации цитоскелета и в изменениях конфигурации плазмалеммы при фагоцитозе [19]. Белок Iba-1 достаточно равномерно распределен как в цитоплазме, так и в отростках микроглиоцитов [20] и позволяет идентифицировать все известные морфологические типы микроглии, выявлять и анализировать сложную отростчатую структуру клеток [21, 22]. Необычным свойством Iba-1, не получившим пока должного объяснения, является его внутриядерная концентрация в определенных локусах, не связанных с гетерохроматином и ядрышком [23].

Недавно был предложен специфический для микроглии иммуногистохимический маркер – трансмембранный белок TMEM119 (transmembrane protein 119). Функция данного белка недостаточно ясна, однако установлено, что, в отличие от большинства других микроглиальных маркеров, он не экспрессируется макрофагами или иными типами иммунных клеток, а также отсутствует в нервных клетках, астроцитах и олигодендроцитах. Этот маркер избирательно выявляет микроглиоциты в постнатальном периоде, в норме и при патологии спинного мозга [24–26]. Однако TMEM119 отсутствует в незрелой микроглии в пренатальном и раннем (до P14) постнатальном периоде [25].

При выявлении микроглиоцитов в спинном мозге мышей с применением антител к иммуноглобулин-подобному трансмембранному лектину, связывающему сиаловую кислоту H (Siglec-H), было показано, что данный маркер позволяет селективно выявлять клетки микроглии как на стадии эмбрионального развития, так и в постнатальном периоде. Этот маркер позволяет также изучать морфологию клеток. Кроме того, Siglec-H экспрессируется и в клетках активированной микроглии при травме и воспалении. Siglec-H можно использовать в качестве гистологического маркера, позволяющего различить микроглию ЦНС и моноциты, проникающие в спинной мозг [27]. Транскриптомный анализ показал, что ген Siglec-H является третьим по уровню экспрессии геном (из 29 идентифицированных), который позволяет отличать микроглию от моноцитов и макрофагов [28].

Установлено, что рецептор P2Y₁₂ (P2Y₁₂R) к аденозин-5'-дифосфату (ADP) экспрессируется в неактивированных (покоящихся) микроглиоцитах. Содержание этого белка на поверхности активированной микроглии быстро уменьшается [29–31]. P2Y₁₂ позволяет выявлять и изучать сложную организацию отростков микроглиоцитов интактного спинного мозга. Экспрессия P2Y₁₂R не наблюдается в нейронах или астроцитах спинного мозга, однако тромбоциты являются иммунопозитивными по этому рецептору [32]. Иммуногистохимическое выявление P2Y₁₂ и изменение его экспрессии потенциально могут иметь прогностическую ценность при нейровоспалительных состояниях. Современные исследования сообщают, что, в отличие от классических микроглиальных маркеров (Iba-1, CD68 и MHCII), P2Y₁₂ присутствует на микроглиоцитах, но его нет в периваскулярных и менингеальных макрофагах. Кроме того, P2Y₁₂ может применяться в качестве маркера микроглии как в пре-, так и в постнатальный период [31].

Иммуногистохимические методы незаменимы при изучении микроглии у человека, в то время как в экспериментальных исследованиях могут использоваться и более сложные генетические методы маркирования микроглиоцитов. С этой целью обычно создают трансгенные линии животных. В таких моделях под контролем промотора гена специфического микроглиального белка экспрессируется легко идентифицируемая молекула, например, зеленого флуоресцентного белка (EGFP). В настоящее время доступны несколько линий мышей, в которых для флуоресцентной маркировки клеток используют локусы предполагаемых сигнатурных генов микроглии – Iba-1, Runx1, Csf1r, Lyz2, Itgam, Sall1, CX3cr1 [33–36]. Однако использование трансгенных животных перечисленных линий осложняется тем, что достаточно трудно отличать активированные микроглиоциты от таких функционально сходных клеток, как моноциты крови, периваскулярные макрофаги, менингеальные макрофаги и макрофаги сосудистого сплетения [37]. При этом очевидным преимуществом генетического маркирования микроглии является возможность проведения динамических прижизненных наблюдений.

I. МИКРОГЛИЯ В НОРМЕ

Изначально закладка спинного мозга (равно как и закладка головного мозга) у млекопитающих и человека лишена клеток микроглии. Обнаружение этого факта способствовало развитию длительной научной дискуссии об источниках происхождения микроглии [38]. Первое предположение состояло в том, что микроглия происходит из мононуклеарных элементов

крови [1, 39]. Позже сформировались и другие концепции происхождения микроглии [40–42]. В начале 1990-х гг. было распространено мнение об их мезенхимном происхождении от предшественников моноцитарно-макрофагальной линии – гемопоэтических стволовых клеток, которые проникают в ЦНС во время эмбриогенеза [43]. Однако было отмечено, что первые предшественники микроглии проникают в ЦНС до формирования единой сосудистой сети и установления дефинитивного костномозгового гемопоэза. То есть, заселение предшественниками микроглии эмбриональной ЦНС предшествует появлению стволовой клетки крови, что указывает на альтернативное происхождение микроглиальных предшественников. Данный факт может свидетельствовать об их происхождении из определенного подмножества мезодермальных клеток, не связанных непосредственно с линией моноцитов [44]. Действительно, данные современных исследований показывают, что микроглия отличается от тканевых макрофагов, являющихся производными моноцитов и соответственно потомками стволовой клетки крови. В настоящее время идентифицированы некоторые гены, активность которых отличает микроглиоциты от тканевых макрофагов [28, 45].

В последние десятилетия получены убедительные доказательства в пользу теории происхождения микроглиальных клеток из эритромиелоидных клеток-предшественников желточного мешка, колонизирующих ЦНС на ранних этапах эмбрионального развития. Эта теория была предложена в 1999 г. [46] и позднее подтверждена экспериментально [34, 47–51]. Показано, что F4/80⁺/CD11b⁺-предшественники микроглии идентифицируются в желточном мешке у эмбриона мыши уже на стадии E8. В формирующейся ЦНС такие клетки обнаруживаются, начиная с E9, в то время как дефинитивный гемопоэз у мыши начинается на стадии E10.5 в области аорто-гонадомезонефроса. Первые гемопоэтические стволовые клетки, обнаруживаемые в этой области, мигрируют в печень и костный мозг, где кроветворение продолжается [46, 52].

В современных исследованиях сообщается, что проникновение микроглиальных элементов в ткань СМ проходит в два этапа. Первый этап, во время которого микроглиальные клетки достигают спинного мозга через развивающуюся сосудистую сеть, соответствует периоду E8–E9, второй этап соответствует периоду E11.5–14.5. Первый этап непосредственно связан с развитием перимедуллярной сосудистой сети [53]. На втором этапе происходит увеличение количества микроглиальных клеток внутри уже сформированной сосудистой сети. После закрытия гематоэнцефалического барьера проникшие в ЦНС

микроглиальные клетки становятся самоподдерживаемой клеточной популяцией [48, 50, 54]. Важно отметить, что одновременно со второй волной миграции микроглии (E11.5) в закладке спинного мозга происходит активный синаптогенез и формирование нейронных сетей [55, 56]. В некоторых исследованиях отмечено, что предшественники микроглиальных клеток мигрируют через центральный канал в вентрикулярную зону, где активно пролиферируют, что объясняет быстрое увеличение количества микроглиоцитов СМ на стадии E12.5 [57]. Аналогичные процессы наблюдаются и у куриных эмбрионов [58]. При изучении эмбриогенеза СМ у мыши и курицы выявлено накопление микроглиоцитов в дорсальной области закладки СМ на E12.5 и E3.5 соответственно. Известно, что афферентные нервные волокна спинномозгового ганглия (СМГ) начинают вращаться в эмбриональный спинной мозг на E11.5 у мыши, а у цыпленка на E3 [59]. Поэтому, логично предположить, что проекции афферентных нейронов СМГ могут служить проводником для проникновения микроглии в дорсальную часть серого вещества спинного мозга [57, 58].

Морфологические и цитохимические особенности микроглии

В период эмбриогенеза микроглиоциты спинного и головного мозга проходят несколько стадий развития. На ранних сроках пренатального развития клетки микроглии имеют амебоидную форму и общие с тканевыми макрофагами иммунологические, гистохимические и морфологические свойства. Такие клетки имеют округлую форму с короткими толстыми отростками [60, 61]. В процессе развития отростки амебоидных микроглиоцитов удлиняются, разветвляются, и клетки приобретают форму, характерную для рамифицированной микроглии. Показано, что часть микроглиоцитов спинного мозга эмбрионов мышей уже на E12.5 имеет по несколько тонких отростков, которые становятся ветвистыми к E15.5 [57].

В литературе, посвященной оценке реакции спинного мозга на патологические стимулы, отмечено присутствие двух морфофункциональных типов микроглиоцитов, а также промежуточных форм [62–65]. Традиционно в спинном мозге выделяют покоящиеся (рамифицированные), активированные (амебоидные) микроглиоциты и переходные формы. Первый тип представляет собой стационарные клетки, характеризующиеся небольшим клеточным телом с несколькими тонкими ветвящимися отростками, которые активно сканируют окружающую среду, получая информацию о состоянии ткани и влияя на состояние синапсов и развитие нейронных сетей. У таких клеток случайным образом быстро удлиняются и со-

кращаются разветвленные отростки, занимая различные пространственные области (клеточные территории) с минимальным перекрытием. Подобную активность клеток микроглии принято обозначать как базальную (основную) подвижность. Считается, что такие клетки не способны к фагоцитозу и не обладают разнообразием поверхностных рецепторов, необходимых для презентации антигена.

В ответ на повреждение микроглия быстро простирает свои отростки по направлению к месту сигнала опасности (направленная подвижность) [63, 66]. При патологических состояниях микроглия спинного мозга меняет морфологические и молекулярные свойства путем долгосрочных преобразований, называемых микроглиальной активацией. При активации микроглии, которая вызвана повреждением СМ, происходит сокращение количества и протяженности клеточных отростков. В конечном итоге клетки приобретают амебоидную форму, что сопровождается продукцией биоактивных молекул, тем самым способствуя активизации воспалительных реакций и борьбе с повреждающими агентами [62–65]. Известно, что амебоидная микроглия представляет собой высокоподвижные фагоцитирующие клетки, участвующие в презентации антигена. Процесс данного перехода достаточно сложен. При активации и инактивации микроглии обнаруживаются переходные формы (гипертрофированные и кустистые клетки, уни- и биполярные клетки), имеющие по одному или по два утолщенных разветвленных отростка [63, 67]. Такие микроглиоциты принято считать клетками с различной степенью активации, которые присутствуют при повреждениях ЦНС, а также могут выявляться в интактном спинном мозге [67]. Несмотря на то что в настоящее время подробно описаны различные морфологические изменения клеток микроглии, в большинстве случаев связь между определенной морфологией и функциональностью микроглии не вполне убедительна [68]. Таким образом, достаточно сложно судить о степени активации микроглии только по морфологическим признакам. Тем не менее, в многочисленных исследованиях, описывающих особенности реакции микроглиоцитов на повреждение, приведены данные о распределении их различных морфологических типов в спинном мозге. Так, в одном масштабном исследовании рассмотрены различные типы клеток микроглии в СМ человека на разных сроках после повреждения [69]. При этом в данной работе не представлены морфологические характеристики клеток интактного СМ. Более корректно определение структурных особенностей форм микроглии с учетом топографии и в сравнении с контролем. Примером подобного подхода является исследование, выполненное на биоло-

гической модели повреждения нерва [63]. Изучено распределение различных морфологических типов микроглиоцитов в пределах 10 пластин Рекседа. Показано, что после травмы нерва в поверхностных слоях дорсального рога СМ (I–III пластина Рекседа) и в области IX пластины Рекседа количество гипертрофированных и разветвленных микроглиальных клеток существенно увеличивается по сравнению с контралатеральной стороной [63]. В ряде работ показано, что активация микроглиоцитов серого вещества СМ может происходить без значимого изменения типа ветвления отростков, в то время как в белом веществе клетки изменяют свою форму [70, 71].

Активированная микроглия СМ может приобретать различные иммунофенотипы в ответ на разнообразные внешние стимулы [72–75]. Выделяют две функциональные категории активированных микроглиоцитов. Это – провоспалительный фенотип M1 (классический провоспалительный нейротоксический фенотип), характеризующийся продукцией провоспалительных и нейротоксичных медиаторов, и альтернативно активированный фенотип M2 (противовоспалительный нейропротекторный фенотип), участвующий в восстановлении и ремоделировании тканей за счет секреции противовоспалительных медиаторов [73, 76]. M1-подобная микроглия обычно экспрессирует IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, фактор некроза опухоли α (TNF- α), индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и CD16/32, тогда как M2-подобные микроглиоциты экспрессируют эти маркеры на сравнительно низком уровне, а IL-4, IL-10, IL-13, BDNF, аргиназу-1 (Arg1) и маннозный рецептор типа C-1 (MRC-1) на высоком. Однако стоит отметить, что в раннем постнатальном периоде микроглия ЦНС экспрессирует как маркеры M1, так и маркеры M2 [74, 77, 78]. Принято считать, что короткое или умеренное повреждающее воздействие направляет микроглию к нейропротективному фагоцитирующему фенотипу. Такие клетки выделяют факторы роста, связанные с ремиелинизацией, способствуют регенерации. Интенсивная острая или хроническая активация способствует переходу микроглии в нейротоксический фенотип. Эти клетки продуцируют активные формы кислорода, оксид азота (NO), протеазы и провоспалительные цитокины, такие, как IL-1, IL-6 и TNF- α . При компрессионном повреждении спинного мозга выявлена транзиторная реакция микроглии по типу M2, которая, благодаря нейропротекторным свойствам, может активировать восстановительные процессы. Однако в области повреждения присутствуют также клетки смешанного фенотипа M1/M2, что свидетельствует о лабильности фенотипов микроглиоцитов и неустойчивости баланса между нейропротекцией и нейротоксичностью. В итоге

активность микроглиоцитов типа M1 может привести к потере нейронов и демиелинизации, несмотря на присутствие нейротрофических факторов [79].

Приведенная классификация иммунофенотипов микроглиоцитов достаточно условна. Процессы классической и альтернативной активации хорошо изучены только на примере макрофагов [80] и часто без достаточных оснований экстраполируются на микроглию. Группы макрофагов M1 и M2 определены при изучении изолированных клеток *in vitro*, в условиях действия модельных факторов. Теория активации макрофагов разработана применительно к популяции клеток, полученных из моноцитов крови или костного мозга, мигрирующих в инфицированные, травмированные или опухолевые ткани. Микроглия же представляет собой резидентные фагоцитирующие клетки нервной системы немонаоцитарного происхождения. *In vivo* состояния M1 и M2 клеток макрофагального ряда не встречаются изолированно. Данные многих исследований показали, что признанные маркеры активированных состояний коэкспрессируются, как правило, в отдельных клетках [77, 81]. Таким образом, широко используемые маркеры активированных макрофагов M1/M2 не позволяют адекватно описать транскрипционный профиль микроглиоцитов и не могут подтвердить принадлежность клеток к этим функциональным группам *in vivo*.

Функциональная активность микроглии коррелирует с ее структурной организацией, поэтому изменение размеров и формы микроглиоцитов, а также организации их отростков может служить показателем нарушений барьерной системы спинного мозга. При этом не обязательно наблюдается изменение морфологического типа. Структурные изменения клеток могут быть идентифицированы визуально, что достаточно субъективно, или могут быть определены количественно с использованием таких параметров, как степень ветвления отростков, изменение формы и размеров тела. Чувствительные количественные методы выявления незначительных, визуально незаметных реакций микроглии на повреждения ЦНС могут использоваться для определения патологических изменений отдельных областей ЦНС и идентификации локусов нераспознанной патологии. Методы компьютерной морфометрии ускоряют и облегчают измерение ряда количественных параметров микроглиоцитов. Они могут применяться для количественной характеристики этапов патологического процесса, что должно способствовать адекватному прогнозированию исхода репарации нервной ткани. Структурные изменения микроглиоцитов наиболее часто оценивают количественно с применением традиционных методов мор-

фометрии, используя базовую программу ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>) или ее модифицированные аналоги (например, Fiji – <http://fiji.sc>; ImageJFX – <http://www.imagejfx.net>) с различными плагинами, такими, как AnalyzeSkeleton(2D/3D), Fractal Analysis/FracLac, NeurphologyJ [82–85]. В результате применения этих плагинов возможно суммирование количественных характеристик структуры микроглиоцитов, таких, как расположение конечных точек отростков, степень их ветвления и протяженности, а также параметры формы клеток.

Комбинированные протоколы оценки изменений морфологии микроглиоцитов пригодны для определения реактивности этой клеточной популяции в интактной и поврежденной нервной ткани. Для количественного анализа могут использоваться как флуоресцентные красители, так и иммунопероксидазная реакция. Обычно морфометрический анализ проводят после иммуногистохимической реакции на Iba-1 [84]. Фрактальный анализ позволяет определить такие параметры, как плотность клеток, площадь охвата, степень округлости, полнота и вытянутость (отношение длинной и короткой осей фигуры). Мультифрактальное масштабирование позволяет идентифицировать микроглию в переходных состояниях между разветвленными и активированными формами [67, 84]. С целью получения дополнительной информации о функциях микроглиоцитов, постоянно перемещающих свои отростки в интактной ЦНС, а также для оценки изменения морфологических характеристик клеток в ответ на повреждение и при старении, используют анализ по методу Шолля (Sholl-анализ) [86, 87]. Это количественный метод изучения радиального распределения отростков микроглиоцитов. Используя этот метод, можно получить формализованные числовые данные о количестве клеточных отростков и характере их ветвления. Кроме того, в анализ может быть включена общая длина отростков, площадь охвата поверхности, количество точек ветвления, порядок ветвления [87–89].

Функции микроглии

К настоящему времени получено большое количество данных о роли микроглии ЦНС в физиологических условиях. Первоначально считалось, что интактные микроглиоциты представляют собой покоящиеся иммунные клетки, способные к активации только в ответ на патологические изменения, происходящие в ЦНС [90]. Однако многочисленные исследования показали, что микроглиоциты взрослого головного и спинного мозга являются высокодинамичными клетками, постоянно исследующими межклеточную среду даже в неповрежденной ЦНС [91]. Кроме того,

микроглиоциты обладают способностью экспрессировать рецепторы к большому количеству нейротрансмиттеров [8], включая ацетилхолин, ГАМК, глутамат, АТР и др. Показано, что нейротрансмиттеры могут влиять на микроглию *in vitro*, приводя к изменениям мембранного потенциала, концентрации внутриклеточного кальция, вызывая высвобождение цитокинов и изменяя общую клеточную подвижность [8, 92].

Функциональное значение клеток микроглии во время раннего эмбрионального развития ЦНС остается неясным из-за недостатка информации об особенностях заселения СМ микроглиоцитами во взаимосвязи с конкретными этапами развития и процессами формирования функциональных нейронных сетей. Приход микроглии в развивающийся СМ во время эмбрионального развития ЦНС коррелирует с наличием апоптотических клеток [57]. Ассоциация микроглии и нейронов при физиологической клеточной гибели обнаружена в различных регионах ЦНС, в том числе и в СМ [57, 58, 61]. Изучение развития эмбриональной ЦНС показало, что микроглия может направлять переход клеток к апоптозу через экспрессию различных факторов. Так, микроглиальный фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) может инициировать гибель мотонейронов в эмбриональном спинном мозге грызунов [93].

На протяжении всего периода эмбриогенеза микроглиоциты находятся в тесной взаимосвязи с развивающимися сосудами [57, 94]. Широко обсуждается гипотеза о проникновении предшественников микроглиоцитов в развивающийся спинной мозг через кровеносные сосуды [34, 57]. Получены данные, свидетельствующие о том, что микроглия отсутствует в ЦНС эмбрионов мутантных мышей, с дефектом развития сердечно-сосудистой системы, при котором отсутствует гемодинамика [34]. Тем не менее, микроглия появляется в ЦНС еще до стадии васкуляризации мозговых закладок [57, 95]. Это предполагает, что ранние предшественники микроглии колонизируют ЦНС независимо от сосудов. При этом они сами могут оказывать влияние на ангиогенез. В модельных условиях микроглия быстро мигрирует к развивающимся сосудам и проявляет ангиогенную активность [96].

Зрелая нервная система характеризуется наличием системы жестких нейронных связей. Однако нейроны сохраняют способность к формированию новых синаптических контактов, модифицируя синаптическую сеть. В развивающейся нервной системе происходит формирование большого количества избыточных синапсов. В процессе синаптического прунинга многие синапсы устраняются, происходит оптимизация и упрощение нейронной сети. Данные многочисленных исследований свидетель-

ствуют о том, что взаимодействия между микроглией и формирующимися синапсами играют важную роль в элиминировании и созревании синаптических соединений в развивающейся ЦНС. Предполагается также, что микроглия может самостоятельно инициировать синаптическую элиминацию и регулировать созревание синапсов [97, 98].

Во взрослом спинном мозге микроглиоциты также выполняют функцию ремоделирования нейронных сетей путем непосредственного взаимодействия с синаптическими элементами [97–100]. Установлено, что отростки клеток динамически взаимодействуют с терминалями аксонов и дендритными шипиками со средней частотой около одного микроконтакта в час [91]. Длительность контактов между микроглиальными отростками и пресинаптическими бутонами составляет примерно 5 мин [91]. Примечательно, что отростки микроглии управляются нейрональной активностью и могут одновременно взаимодействовать как с пресинаптическими, так и с постсинаптическими элементами, а также с перисинаптическими астроцитами [101]. Снижение активности нейронов путем подавления сенсорных воздействий или снижения температуры тела приводит к ретракции микроглиальных отростков и уменьшению частоты контактов между микроглией и синапсами [102]. Показано, что микроглия может поглощать ремоделируемые синаптические элементы путем фагоцитоза. Кроме того, в зрелой ЦНС микроглия может модулировать пластичность нейронных цепей паракринным путем.

В условиях гравитационной разгрузки наблюдалось увеличение числа Iba-1-иммунопозитивных микроглиоцитов в дорсальных рогах спинного мозга экспериментальных животных [103], что указывает на ответную реакцию микроглии на снижение афферентной стимуляции нейронов соответствующей области. Выявленное в этих условиях повышение числа микроглиоцитов в области центрального канала может быть связано как с гетерогенностью микроглии в этой области [104], так и с возможными изменениями ликвородинамики, на которые способна реагировать субэпендимная микроглия благодаря наличию отростков, непосредственно взаимодействующих с ликвором [105].

II. МИКРОГЛИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Круг патологических процессов, развивающихся в СМ, при которых изменяется реакция клеток микроглии, достаточно обширен. В настоящем обзоре особое внимание уделено таким тяжелым и инвалидизирующим патологическим состояниям, как травма спинного мозга, нейродегенерация, а также возрастной патологии СМ.

Микроглия при травме спинного мозга

Травма спинного мозга (ТСМ) – тяжелое патологическое состояние, сопровождающееся повреждением и гибелью клеток, кровоизлиянием, воспалением, отеком тканей, ионным дисбалансом, утратой аксонов, демиелинизацией, активацией иммунных клеток, астроглиозом, реорганизацией сосудистой системы и нейронных цепей [106]. При повреждении спинного мозга и развитии патологических процессов резидентная микроглия быстро реагирует на изменения микроокружения высвобождением специфических цитокинов, лейкотриенов и простагландинов [107]. При определенных обстоятельствах клетки микроглии могут оказывать нейропротекторное действие путем синтеза нейротрофических факторов [108, 109]. Важнейшими функциями микроглии при ТСМ являются фагоцитоз (удаление поврежденных тканевых элементов), борьба с инфекционными агентами и восстановление гомеостаза. Воспалительный ответ после травматического повреждения спинного мозга связан, прежде всего, с нарушением гематоэнцефалического барьера и с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, активацией молекул адгезии в эндотелии сосудов. Далее моноциты, лимфоциты и макрофаги направленно мигрируют в поврежденный участок [107]. Воспалительный ответ может привести к локальной демиелинизации и апоптозу нейронов. Микроглиоциты спинного мозга быстро реагируют на травму, перенаправляют и удлиняют цитоплазматические отростки в направлении поражения и образуют плотную сеть, окружающую зону повреждения. Быстрое расширение микроглиальных отростков в сторону поражения опосредуется пуринергическими рецепторами (P2Y₁₂R), связывающимися с ADP, высвобождаемым поврежденными нейронами или астроцитами [110]. В первые дни после травмы микроглия является основным типом тканевых фагоцитирующих клеток и находится в тесном контакте с поврежденными аксонами, утилизируя разрушенный миелин. Как правило, на третий день после травмы СМ функция устранения миелина в значительной степени переходит к макрофагам. Эти клетки мигрируют в центр очага поражения и утилизируют продукты распада миелина, которые определяются в их цитоплазме. В отличие от макрофагов, резидентная микроглия обнаруживается по периферии зоны повреждения [111]. Отмечено, что фагоцитированный материал сохраняется в макрофагах более длительное время по сравнению с микроглиоцитами. Это можно объяснить тем, что клетки микроглии более эффективно перерабатывают разрушающийся миелин [112, 113]. Защитная роль микроглиоцитов при травме

спинного мозга выражается в обеспечении условий, способствующих восстановлению аксонов [114]. Положительные эффекты микроглиоцитов проявляются в течение первой недели после ТСМ, образуя барьер на границе между растущей соединительной тканью и формирующимся астроцитарным рубцом. Активированные микроглиоциты после ТСМ стимулируют пролиферацию астроцитов и способствуют образованию астроцитарного рубца, ограничивающего ядро поражения. В этот период наблюдается максимальное увеличение числа клеток микроглии в области повреждения [115, 116]. Некоторые исследования сообщают о способности микроглиоцитов к экспрессии лейкоингибирующего фактора (LIF), способного, в свою очередь, увеличивать выживаемость олигодендроцитов после травмы спинного мозга [116, 117]. Другие нейропротекторные факторы, такие, как фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF), также высвобождаются из клеток микроглии при данном патологическом процессе. Однако чрезмерная стимуляция активности микроглиоцитов может ускорить повреждение нейронов после ТСМ. Активированные клетки микроглии выделяют такие компоненты, как оксид азота, супероксид и несколько видов цитокинов, включая интерлейкины (IL-1, IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), которые могут прямо или косвенно влиять на функции нейронов, обладают нейротоксичностью и, в конечном счете, могут привести к нейродегенерации. Большое значение в процессе восстановления после ТСМ играют межклеточные взаимодействия с участием иммунных клеток. Ряд исследований показывает, что макрофаги, выделенные из поврежденного спинного мозга, активно подавляют фагоцитарную активность микроглии и продукцию ею провоспалительных цитокинов, тогда как микроглия усиливает фагоцитарную реакцию макрофагов [113, 118, 119]. Следовательно, возможная терапия ТСМ может быть направлена на модуляцию взаимодействия этих клеток.

Совсем недавно стало ясно, что не только наличие или отсутствие микроглии или макрофагов в области поражения, но и соотношение их фенотипов помогает определить активность патологического процесса при ТСМ. Показано, что через 7 дней после ТСМ в месте поражения поддерживается баланс между про- и противовоспалительным фенотипами клеток. Позже – через 28 дней после повреждения – микроглия и макрофаги экспрессируют преимущественно провоспалительные маркеры [112]. Индуцированное смещение баланса фенотипов микроглиоцитов в сторону противовоспалительного может оказаться эффективным способом терапии ТСМ [120].

Микроглиоциты и развитие болевого синдрома

Болевой синдром – сложный симптомокомплекс, чаще всего наблюдаемый при травме и воспалении. Повреждение периферического нерва приводит к появлению нейропатической боли и механической аллодинии, а также вызывает обширный микроглиоз в спинном мозге. При травме нерва из поврежденных первичных афферентов высвобождаются различные сигнальные молекулы (каспаза-6, нейрегулин-1, CXCL1, CSF1, MMP-9 и др.), вызывающие активацию микроглиоцитов СМ [121–123]. Многочисленные цитокины и хемокины, высвобождаемые глиальными клетками, изменяют передачу ноцицептивной информации от периферии в ЦНС [124, 125]. Микроглиоз, вызванный повреждением нерва, сопутствует развитию болевой гиперчувствительности, а его блокирование ослабляет болевое поведение. Ряд исследований показывает, что введение лабораторным животным неспецифического ингибитора микроглии на ранней стадии после перерезки нерва подавляет механическую гипералгезию и аллодинию [126]. При повреждении нерва микроглия спинного мозга продуцирует BDNF, который индуцирует изменение потока хлоридов через GABAА-рецепторы (GABAAR) в ноцицептивных нейронах. Это приводит к повышению их возбудимости и способствует гиперчувствительности к болевым стимулам [121, 127]. Микроглия способна активно регулировать работу тормозных синапсов, значительно снижая синаптическое присутствие GlyR, но не GABAAR, и тем самым снижать амплитуду спонтанной глицинергической, но не ГАМК-ергической синаптической передачи [128].

Принято считать, что хроническая боль вызывается центральной сенсбилизацией, феноменом синаптической пластичности и повышенной чувствительностью нейронов в центральных ноцицептивных цепях, происходящей после патологического воздействия [123]. При гипералгезии активированная микроглия увеличивает экспрессию различных цитокинов и хемокинов, включая IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF, простагландин E2 (PGE2), оксид азота. Как следствие, биоактивные молекулы, высвобождаемые микроглиоцитами, способны потенцировать активацию микроглии паракринным способом. Кроме того, цитокины способны также модулировать активность нейронов и глиоцитов дорсального рога СМ при развитии болевой гиперчувствительности [123, 129].

Современные исследования висцеральной боли выявили важную роль микроглии спинного мозга в развитии соматической ноцицепции. Микроглиоциты проявляют признаки активации при развитии висцеральной гипералгезии, вызванной неонатальным колоректальным раздражением

и панкреатитом [129]. Болевой синдром, развивающийся при участии микроглии, отмечается также при таких состояниях, как артрит, компрессионные повреждения СМ, различные виды рака, прием некоторых лекарственных препаратов [122, 123, 130].

Согласно современным исследованиям, психосоциальный стресс и депрессия способствуют развитию хронической боли [131]. На биологических моделях показано, что активация микроглии в задних рогах поясничного отдела спинного мозга сопровождается повышением болевой чувствительности. Элиминация же микроглии с использованием антагониста рецептора колониестимулирующего фактора 1 предотвращает развитие механической аллодинии. При стрессе наблюдается повышение экспрессии цитокинов IL-1 β и TNF- α в поясничном отделе СМ и активация микроглии в областях, анатомически связанных с источником болевых сигналов [132]. Таким образом, имеются веские основания полагать, что микроглия спинного мозга является ключевым участником патогенеза хронической боли.

Микроглия при заболеваниях спинного мозга

Экспериментальные данные свидетельствуют, что нарушение функционирования системы микроглии и дисбаланс ее функциональных состояний могут привести к различным аутоиммунным заболеваниям. В последнее десятилетие изучение микроглии стало основным направлением исследований в области клеточной нейроиммунологии и, следовательно, в области нейровоспаления. В современном представлении нейровоспаление – это комплексный ответ нервной ткани на повреждение ЦНС, включающий активацию глии, высвобождение медиаторов воспаления, образование активных форм кислорода и азота [133]. Многие из этих медиаторов продуцируются активированными резидентными клетками ЦНС, включая микроглию и астроциты. Эндотелиальные клетки и периваскулярные макрофаги также принимают участие в распространении воспалительного процесса [134].

Данные об изменениях микроглиоцитов спинного мозга при системных бактериальных инфекциях практически отсутствуют. Парентеральное введение липополисахарида (ЛПС) – компонента наружной мембраны грамотрицательных бактерий – имитирует такие патологические состояния и запускает каскад реакций системного воспаления [135]. Процессы, связывающие иммунную реакцию и активацию микроглии спинного мозга, остаются недостаточно изученными. Известно, что микроглиоциты экспрессируют различные рецепторы нейротрансмиттеров и, следовательно, нейромедиаторы могут стимулировать клетки микроглии к запуску каскада воспа-

лительных реакций или приобретению нейропротекторного фенотипа [92]. Отмечено, что в сером веществе вентральных рогов СМ, толстые отростки активированных ЛПС микроглиоцитов тесно контактируют с цитоплазматической мембраной нервных клеток в области синапсов (С-бутонов), что связано с их реорганизацией. Такие взаимодействия способствуют изменениям нейронных связей при токсическом действии ЛПС [136]. Отдельные исследования сообщают о том, что ЛПС-индуцированное воспаление может приводить к направленной миграции циркулирующих моноцитов в ЦНС [137]. По данным других исследований через сутки после начала острого системного воспаления не обнаруживается скопления мононуклеарных клеток в периваскулярной области – признака, типичного для миграции моноцитов/макрофагов. Кроме того, не выявлены округлые и амебоидные формы Iba-1-иммунопозитивных клеток [136].

Микроглиоциты спинного мозга выполняют ряд важных функций в процессе развития нейродегенеративных заболеваний. Так, микроглиоциты проявляют активное участие в развитии бокового амиотрофического склероза (БАС), при котором наблюдается потеря моторных нейронов в коре, стволе головного мозга и спинном мозге. Это органическое поражение ЦНС является наиболее распространенной патологией, приводящей к нарушению функционирования двигательных нейронов СМ у взрослых. Этиология БАС остается неизвестной, поскольку большинство случаев заболевания относятся к спорадической форме [106]. При БАС выявляется перифокальное воспаление вокруг мотонейронов и аксональная дегенерация, что сопровождается накоплением реактивных астроцитов, активированной микроглии и лимфоцитов [138]. На аутопсийном материале показано, что микроглиоциты вблизи поврежденных нейронов экспрессируют провоспалительные маркеры. Наиболее изученной причиной наследственной формы БАС являются мутации в гене *SOD1*, кодирующем фермент супероксиддисмутазу-1 [139]. У трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих мутантный ген *SOD1* человека (*mSOD*), наблюдается прогрессирующая патология спинного мозга, сходная с БАС. Экспрессия *mSOD1* в микроглии ускоряет начало заболевания, а активация микроглии вызывает гибель мотонейронов. По мере прогрессии заболевания микроглия меняет свой фенотип. В начале заболевания микроглиоциты, выделенные от мышей, несущих *mSOD1*, обладают нейропротективными фенотипическими свойствами, в отличие от микроглии конечной стадии заболевания [140]. На ранних стадиях защитная функция микроглии реализуется путем ограничения поврежде-

ния через фагоцитоз погибших нейронов и белковых агрегатов, а также путем экспрессии противовоспалительных и нейротрофических факторов. В более поздние периоды развития заболевания микроглиоциты СМ оказывают нейротоксический эффект, активируя астроциты, при помощи TNF, IL-1 β , IL-6 и усиливая воспалительную реакцию, что в конечном итоге приводит к гибели нейронов. Количество провоспалительных микроглиоцитов, присутствующих в спинном мозге еще до появления клинических признаков болезни, увеличивается по мере развития заболевания и сохраняется в его конечной стадии. Блокирование функций микроглиоцитов приводит к улучшению состояния мышей, несущих ген *mSOD1* [141, 142]. Установлено, что микроглия способна привлекать Т-клетки в очаг поражения СМ, причем на ранних стадиях преобладают регуляторные Т-клетки (Treg), в то время как на поздних стадиях их количество уменьшается и преобладают эффекторные Т-клетки [106].

Стоит отметить, что у большинства пациентов с БАС не найдено мутаций в гене *SOD1*, поэтому для правильного понимания развития этого заболевания желательнее исследовать нейровоспаление, вызванное более распространенными патогенетическими факторами. Известно, что в спинном мозге 90% пациентов с БАС выявлено накопление цитоплазматических агрегатов белка TDP-43 [143]. На биологической модели БАС, в которой нейродегенерация обусловлена сверхэкспрессией TDP-43, показано, что при развитии патологии в спинном мозге обнаруживаются лишь незначительные изменения микроглии, несмотря на прогрессирующую потерю мотонейронов. После подавления экспрессии гена *TDP-43* число микроглиоцитов транзитивно возрастает. При этом исчезают патологические скопления TDP-43, что свидетельствует о положительной роли микроглии при БАС [144].

Микроглиоциты спинного мозга также проявляют преимущественно провоспалительные функции при развитии наиболее распространенного демиелинизирующего заболевания – рассеянного склероза (РС). Это хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся очаговыми воспалительными поражениями, микро- и астиглиозом, интенсивной демиелинизацией нервных волокон, повреждением аксонов и выраженными неврологическими нарушениями [145, 146]. В настоящее время ключевым моментом в развитии воспаления и демиелинизации при РС принято считать проникновение Т-клеток в ткани головного и спинного мозга через нарушенный ГЭБ, что приводит к формированию периваскулярных очагов воспаления. В ответ на это микроглиальные клетки секретируют

провоспалительные цитокины, повышенное количество свободных радикалов и NO в очагах воспаления, что указывает на их ключевую роль в процессе демиелинизации и нейродегенерации [145]. На первой стадии развития заболевания микроглиальные клетки активируются и локализуются вокруг воспалительных клеточных агрегатов [147]. На второй стадии количество активированных микроглиоцитов продолжает увеличиваться, но очаги воспаления окружены также отростками активированных астроцитов. В фазе восстановления четко идентифицируются и микроглиальный, и астроцитарный глиоз, а также происходит формирование плотных астроцитарно-микроглиальных рубцов [148]. Таким образом, микроглия при участии других глиальных клеток формирует аномальный иммунный ответ при развитии рассеянного склероза.

Микроглия спинного мозга при старении

Известно, что морфологические характеристики и некоторые функции микроглии ЦНС изменяются при старении [149, 150]. Возрастные изменения микроглиоцитов неоднократно отмечали при проведении исследований головного мозга. Подобные наблюдения в отношении спинного мозга крайне многочисленны. Однако изучение возрастных морфологических, фенотипических и биохимических изменений микроглии спинного мозга очень важно, поскольку такие процессы могут быть существенными при передаче болевых сигналов от периферии к головному мозгу и развитию хронического болевого синдрома. Понимание процессов, происходящих в микроглиоцитах СМ при старении, поможет оценить потенциальный вклад данной клеточной популяции в патогенез возрастных сенсорных расстройств.

Ряд исследований указывает на развитие аномального болевого поведения у грызунов при старении. При изучении популяции микроглиоцитов спинного мозга было показано, что у 17-месячных мышей существенно увеличивается количество Iba-1-иммунопозитивных клеток и доля гипертрофированных микроглиоцитов, наблюдается заполнение клеток липофусцином и ретракция их отростков [151]. Накопление липофусцина свидетельствует как о дистрофических изменениях, так и о провоспалительной активации клеток микроглии [150]. Действительно, микроглиоциты спинного мозга стареющих животных проявляют преимущественно провоспалительный фенотип [152, 153]. У старых животных активированные микроглиоциты локализованы в основном в области сенсорных ядер спинного мозга [152]. Эти факты имеют особое значение для понимания механизмов развития аномального

болевого поведения при старении. Возрастное укорочение и сокращение степени ветвления отростков микроглиальных клеток может привести к нарушению их способности к контролю микроокружения и модулированию синаптической активности [151, 154]. Накопление липофусцина микроглиями способствует клеточной дисфункции, повреждению и нарушению фагоцитарной активности [151, 154]. В комплексе эти изменения могут привести к потере нейротекторного потенциала микроглии, увеличению ее нейротоксичности и нарушению регуляции реакций спинного мозга на сенсорные сигналы.

До настоящего времени остается неясным патогенез возрастного нарушения иннервации скелетных мышц, в результате которого развивается саркопения – атрофическое изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной утрате мышечной массы. Один из значимых процессов, происходящих при этом – активация микроглиями и продукция ими нейротоксических факторов, нарушающих работу двигательных нейронов. Недавно показано, что физические упражнения и избирательное уменьшение популяции микроглии с помощью ингибитора рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R) помогают сохранить мотонейроны при старении и устранить возрастное нарушение иннервации скелетных мышц [155]. Таким образом, устранение проявлений нейровоспаления, поддерживаемого активированной микроглией, может способствовать сохранению двигательных нейронов и позволит предотвратить развитие гиподинамии при старении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество исследований, посвященных микроглии, многие проблемы биологии и функционирования микроглиальной популяции спинного мозга остаются дискуссионными и далекими от своего разрешения. Неясны также вопросы взаимодействия популяций микроглиями и макрофагов спинного мозга при различных заболеваниях и травмах. В большинстве работ даже не ставится задача разделения этих популяций, несомненно обладающих различными функциональными возможностями. Нуждается в унификации и классификации микроглиями с учетом распределения специализированных клеточных типов в определенных топографических областях спинного мозга. Отсутствует ясность в вопросе о реальности существования двух (классической и альтернативной) форм активированной микроглии (по аналогии с макрофагами). Недостаточно проработанными кажутся вопросы изменения локальной и общей активности микроглии при старении. Требуется глубокого изучения проблема функциональной неоднородности микроглии, без решения которой невозможно создать таргетированные средства фармакологического воздействия, способные предотвратить нейродегенерацию. Все это свидетельствует об особой актуальности разработки новых методических подходов, позволяющих проводить экспериментальные и клинические исследования микроглии как в физиологических условиях, так и при заболеваниях нервной системы, а также при широком спектре патологий, включающем эндокринные, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Del Rio-Hortega P. // *Bol. Soc. Esp. Biol.* 1919. V. 9. P. 68–169.
- Bessis A., Bechade C., Bernard D., Roumier A. // *Glia.* 2007. V. 55. P. 233–238.
- Tian L., Ma L., Kaarela T., Li Z. // *J. Neuroinflammation.* 2012. V. 9. P. 155.
- Schnieder T.P., Trencavska I., Rosoklija G., Stankov A., Mann J.J., Smiley J., Dwork A.J. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014. V. 73. № 9. P. 880–890.
- Tambuyzer B.R., Ponsaerts P., Nouwen E.J. // *J. Leukoc. Biol.* 2009. V. 85. № 3. P. 352–370.
- Ueno M., Fujita Y., Tanaka T., Nakamura Y., Kikuta J., Ishii M., Yamashita T. // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. № 5. P. 543–551.
- Nayak D., Roth T.L., McGavern D.B. // *Annu. Rev. Immunol.* 2014. V. 32. P. 367–402.
- Kettenmann H., Hanisch U.K., Noda M., Verkhratsky A. // *Physiol. Rev.* 2011. V. 91. № 2. P. 461–553.
- Lucin K.M., Wyss-Coray T. // *Neuron.* 2009. V. 64. № 1. P. 110–122.
- Jaeger P.A., Wyss-Coray T. // *Mol. Neurodegener.* 2009. V. 4. P. 16.
- Sierra A., de Castro F., Del Rio-Hortega J., Rafael Iglesias-Rozas J., Garrosa M., Kettenmann H. // *Glia.* 2016. V. 64. № 11. P. 1801–1840.
- Belezky W.K. // *Virchows Arch. path Anat.* 1931. V. 282. № 1. P. 214–224.
- Belezky W.K. // *Virchows Arch. path Anat.* 1932. V. 284. P. 295–311. <https://doi.org/10.1007/BF01943832>
- Miyagawa R. // *Mitt. Med. Akad. Kioto.* 1933. Bd. 9. S. 476.
- Александровская М.М. // *Арх. пат. анат. и пат. физиол.* 1936. Т. 2. № 4. С. 100–101.
- Вайль С.С. *Руководство по патолого-гистологической технике.* Л.: МЕДГИЗ, 1947. 263 с.
- Prinz M., Mildner A. // *Glia.* 2011. V. 59. P. 177–187.
- Yona S., Kim K.W., Wolf Y., Mildner A., Varol D., Breker M., Strauss-Ayali D., Viukov S., Guillems M., Misharin A., et al. // *Immunity.* 2013. V. 38. № 1. P. 79–91.
- Korzhevskii D.E., Kirik O.V. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2016. V. 46. № 3. P. 284–290.
- Колос Е.А., Коржевский Д.Э. // *Мед. акад. журн.* 2016. Т. 16. № 2. С. 56–64.
- Streit W.J., Walter S.A., Pennell N.A. // *Prog. Neurobiol.* 1999. V. 57. № 6. P. 563–581.
- Kongsui R., Beynon S.B., Johnson S.J., Walker F.R. // *J. Neuroinflammation.* 2014. V. 11. P. 182.
- Korzhevskii D.E., Kirik O.V., Alekseeva O.S., Sukhorukova E.G., Syrtsova M.A. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2017. V. 47. № 4. P. 435–437.

24. Satoh J, Kino Y, Asahina N, Takitani M, Miyoshi J, Ishida T, Saito Y. // *Neuropathology*. 2016. V. 36. № 1. P. 39–49.
25. Bennett M.L., Bennett F.C., Liddelow S.A., Ajami B., Zamanian J.L., Fernhoff N.B., Mulinyawe S.B., Bohlen C.J., Adil A., Tucker A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113. № 12. P. 1738–1746.
26. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner H.L., Lassmann H. // *Brain*. 2017. V. 140. № 7. P. 1900–1913.
27. Konishi H, Kobayashi M, Kunisawa T, Imai K, Sayo A, Malissen B, Crocker P.R., Sato K, Kiyama H. // *Glia*. 2017. V. 65. № 12. P. 1927–1943.
28. Chiu I.M., Morimoto E.T., Goodarzi H., Liao J.T., O'Keefe S., Phatnani H.P., Muratet M., Carroll M.C., Levy S., Tavazoie S., et al. // *Cell Rep*. 2013. V. 4. № 2. P. 385–401.
29. Haynes S.E., Hollopeter G., Yang G., Kurpius D., Dailey M.E., Gan W.B., Julius D. // *Nat. Neurosci*. 2006. V. 9. № 12. P. 1512–1519.
30. Amadio S., Parisi C., Montilli C., Carrubba A.S., Apolloni S., Volonté C.P. // *Mediators Inflamm*. 2014. V. 2014. P. 975849.
31. Mildner A., Huang H., Radke J., Stenzel W., Priller J. // *Glia*. 2017. V. 65. № 2. P. 375–387.
32. Tozaki-Saitoh H., Tsuda M., Miyata H., Ueda K., Kohsaka S., Inoue K. // *J. Neurosci*. 2008. V. 28. № 19. P. 4949–4956.
33. Hirasawa T., Ohsawa K., Imai Y., Ondo Y., Akazawa C., Uchino S., Kohsaka S. // *J. Neurosci. Res*. 2005. V. 81. № 3. P. 357–362.
34. Ginhoux F., Greter M., Leboeuf M., Nandi S., See P., Gokhan S., Mehler M.F., Conway S.J., Ng L.G., Stanley E.R., et al. // *Science*. 2010. V. 330. № 6005. P. 841–845.
35. Noristani H.N., Saint-Martin G.P., Cardoso M., Sidiboulouar R., Catteau M., Coillot C., Goze-Bac C., Perrin F.E. // *J. Neurotrauma*. 2018. V. 35. № 24. P. 2924–2940.
36. Gerber Y.N., Saint-Martin G.P., Bringuier C.M., Bartolami S., Goze-Bac C., Noristani H.N., Perrin F.E. // *Front. Cell. Neurosci*. 2018. V. 12. P. 368.
37. Wieghofer P., Knobloch K.-P., Prinz M. // *Glia*. 2015. V. 63. № 1. P. 1–22.
38. Деев Р.В., Диконенко М.В., Гречаник У.П. // *Гены и клетки*. 2019. Т. XIV. № 1. С. 6–15.
39. Del Río-Hortega P. *Microglia // Cytology and cellular pathology of the nervous system.* / Ed. Penfield W. New York: Hoeber, 1932. V. 2. P. 482–534.
40. Lewis P.D. // *Brain*. 1968. V. 91. № 4. P. 721–736.
41. Mori S., Leblond C.P. // *J. Comp. Neurol*. 1969. V. 135. № 1. P. 57–80.
42. Baron M., Gallego A. // *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat*. 1972. V. 128. P. 42–57.
43. Han J., Harris R.A., Zhang X.M. // *Mol. Brain*. 2017. V. 10. № 1. P. 25.
44. Chan W.Y., Kohsaka S., Rezaie P. // *Brain Res. Rev*. 2007. V. 53. № 2. P. 344–354.
45. Gautier E.L., Shay T., Miller J., Greter M., Jakubzick C., Ivanov S., Helft J., Chow A., Elpek K.G., Gordonov S., et al. // *Nat. Immunol*. 2012. V. 13. № 11. P. 1118–1128.
46. Alliot F., Godin I., Pessac B. // *Brain. Res. Dev. Brain Res*. 1999. V. 117. № 2. P. 145–152.
47. Ajami B., Bennett J.L., Krieger C., Tetzlaff W., Rossi F.M. // *Nat. Neurosci*. 2007. V. 10. № 12. P. 1538–1543.
48. Samokhvalov I.M., Samokhvalova N.I., Nishikawa S.-I. // *Nature*. 2007. V. 446. № 7139. P. 1056–1061.
49. Ginhoux F., Merad M. // *Med. Sci. (Paris)*. 2011. V. 27. № 8–9. P. 719–724.
50. Schulz C., Gomez Perdiguero E., Chorro L., Szabo-Rogers H., Cagnard N., Kierdorf K., Prinz M., Wu B., Jacobsen S.E., Pollard J.W., et al. // *Science*. 2012. V. 336. № 6077. P. 86–90.
51. Kierdorf K., Erny D., Goldmann T., Sander V., Schulz C., Perdiguero E.G., Wieghofer P., Heinrich A., Riemke P., Hölscher C., et al. // *Nat. Neurosci*. 2013. V. 16. P. 273–280.
52. Prinz M., Priller J. // *Nat. Rev. Neurosci*. 2014. V. 15. № 5. P. 300–312.
53. Walls J.R., Coultas L., Rossant J., Henkelman R.M. // *PLoS One*. 2008. V. 3. № 8. e2853.
54. Ginhoux F., Prinz M. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2015. V. 7. № 8. :a020537.
55. Branchereau P., Morin D., Bonnot A., Ballion B., Chapron J., Viala D. // *Brain Res. Bull*. 2000. V. 53. № 5. P. 711–718.
56. Scain A.L., Le Corronc H., Allain A.E., Muller E., Rigo J.M., Meyrand P., Branchereau P., Legendre P. // *J. Neurosci*. 2010. V. 30. № 1. P. 390–403.
57. Rigato C., Buckinx R., Le-Corronc H., Rigo J.M., Legendre P. // *Glia*. 2011. V. 59. № 4. P. 675–695.
58. Caldero J., Brunet N., Ciutat D., Hereu M., Esquerda J.E. // *J. Neurosci. Res*. 2009. V. 87. № 11. P. 2447–2466.
59. Kucera J., Fan G., Jaenisch R., Linnarsson S., Ernfors P. // *J. Comp. Neurol*. 1995. V. 363. № 2. P. 307–320.
60. Ling E.A. // *Acta Anatomica*. 1976. V. 96. № 4. P. 600–609.
61. Sturrock R.R. // *J. Anat*. 1981. V. 133(Pt 4). P. 499–512.
62. Lin T., Li K., Zhang F.Y., Zhang Z.K., Light A.R., Fu K.Y. // *J. Neuroimmunol*. 2007. V. 192. № 1–2. P. 40–48.
63. Zhang F., Vadakkan K.I., Kim S.S., Wu L.-J., Shang Y., Zhuo M. // *Mol. Pain*. 2008. V. 4. P. 15.
64. Meneses C.S., Müller H.Y., Herzberg D.E., Uberti B., Bustamante H.A., Werner M.P. // *Peer J*. 2017. V. 5. e3965.
65. Lee K.Y., Kang J.Y., Yun J.I., Chung J.Y., Hwang I.K., Won M.H., Choi J.H. // *Anat. Cell. Biol*. 2017. V. 50. № 2. P. 135–142.
66. Avignone E., Lepleux M., Angibaud J., Nägerl U.V. // *J. Neuroinflammation*. 2015. V. 12. P. 202.
67. Karperien A., Ahammer H., Jelinek H.F. // *Front. Cell. Neurosci*. 2013. V. 7. P. 3.
68. Dubbelaar M.L., Kracht L., Eggen B.J.L., Boddeke E.W.G.M. // *Front. Immunol*. 2018. V. 9. P. 1753.
69. Schmitt A.B., Buss A., Breuer S., Brook G.A., Pech K., Martin D., Schoenen J., Noth J., Love S., Schroder J.M., et al. // *Acta Neuropathol. (Berl)*. 2000. V. 100. № 5. P. 528–536.
70. Vela J.M., Dalmau I., Acarín L., González B., Castellano B. // *Brain Res*. 1995. V. 694. № 1–2. P. 287–298.
71. McKay S.M., Brooks D.J., Hu P., McLachlan E.M. // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol*. 2007. V. 66. № 8. P. 698–710.
72. Kobayashi K., Imagama S., Ohgomori T., Hirano K., Uchimura K., Sakamoto K., Hirakawa A., Takeuchi H., Suzumura A., Ishiguro N., et al. // *Cell Death Dis*. 2013. V. 4. e525.
73. Nikodemova M., Small A.L., Smith S.M., Mitchell G.S., Waters J.J. // *Neurobiol. Dis*. 2014. V. 69. P. 43–53.
74. Zhou X., He X., Ren Y. // *Neural. Regen. Res*. 2014. V. 9. № 20. P. 1787–1795.
75. Wang C., Wang Q., Lou Y., Xu J., Feng Z., Chen Y., Tang Q., Zheng G., Zhang Z., Wu Y., et al. // *J. Cell. Mol. Med*. 2018. V. 22. № 2. P. 1148–1166.
76. Beers D.R., Zhao W., Liao B., Kano O., Wang J., Huang A., Appel S.H., Henkel J.S. // *Brain. Behav. Immun*. 2011. V. 25. № 5. P. 1025–1035.
77. Crain J.M., Nikodemova M., Watters J.J. // *J. Neurosci. Res*. 2013. V. 91. № 9. P. 1143–1151.
78. Geloso M.C., Corvino V., Marchese E., Serrano A., Michetti F., D'Ambrosi N. // *Front. Aging Neurosci*. 2017. V. 9. P. 242.
79. Hirai T., Uchida K., Nakajima H., Guerrero A.R., Takeura N., Watanabe S., Sugita D., Yoshida A., Johnson W.E., Baba H. // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 5. e64528.
80. Martinez F.O., Gordon S. // *F1000Prime Rep*. 2014. V. 6. P. 13. doi: 10.12703/P6-13.

81. Ransohoff R.M. // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. № 8. P. 987–991.
82. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T., Preibisch S., Rueden C., Saalfeld S., Schmid B., et al. // *Nat. Methods.* 2012. V. 9. № 7. P. 676–682.
83. York E.M., LeDuc J.M., Bernier L.-P., MacVicar B.A. // *eNeuro.* 2018. V. 5. № 6. doi: 10.1523/ENEURO.0266-18.2018.
84. Young K., Morrison H. // *J. Vis. Exp.* 2018. V. 136. e57648.
85. Bernier L.P., Bohlen C.J., York E.M., Choi H.B., Kamyabi A., Dissing-Olesen L., Hefendehl J.K., Collins H.Y., Stevens B., Barres B.A., et al. // *Cell Rep.* 2019. V. 27. № 10. P. 2895–2908.
86. Sholl D.A. // *J. Anat.* 1953. V. 87. P. 387–406.
87. Morrison H.W., Filosa A.A. // *J. Neuroinflammation.* 2013. V. 10. P. 4.
88. Catalin B., Alexandru D., Albu C., Iancu M. // *Curr. Hlth Sci. J.* 2013. Sup. 4. P. 1–5.
89. Fernandez-Arjona M.D.M., Grondona J.M., Granados-Durán P., Fernandez-Llebregz P., Lopez-Ávalos M.D. // *Front. Cell. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 235.
90. Kreutzberg G.W. // *Trends Neurosci.* 1996. V. 19. № 8. P. 312–318.
91. Wake H., Moorhouse A.J., Jinno S., Kohsaka S., Nabekura J. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 13. P. 3974–3980.
92. Pocock J.M., Kettenmann H. // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30. № 10. P. 527–535.
93. Sedel F., Bechade C., Vyas S., Triller A. // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 9. P. 2236–2246.
94. Monier A., Adle-Biassette H., Delezoide A.L., Evrard P., Gressens P., Verney C. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007. V. 66. № 5. P. 372–382.
95. Herbomel P., Thisse B., Thisse C. // *Dev. Biol.* 2001. V. 238. № 2. P. 274–288.
96. Rymo S.F., Gerhardt H., Wolfhagen Sand F., Lang R., Uv A., Betsholtz C. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 1. e15846.
97. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R., Ransohoff R.M., Greenberg M.E., Barres B.A., Stevens B. // *Neuron.* 2012. V. 74. P. 691–705.
98. Schafer D.P., Lehrman E.K., Stevens B. // *Glia.* 2013. V. 61. № 1. P. 24–36.
99. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F., Maggi L., Scianni M., Panzanelli P., Giustetto M., Ferreira T.A., Guiducci E., Dumas L., et al. // *Science.* 2011. V. 333. № 6048. P. 1456–1458.
100. Tremblay M.È. // *Neuron. Glia Biol.* 2011. V. 7. № 1. P. 67–76.
101. Tremblay M.-È., Lowery R.L., Majewska A.K. // *PLoS Biol.* 2010. V. 8. № 11. e1000527.
102. Taves S., Berta T., Chen G., Ji R.R. // *Neural Plast.* 2013. V. 2013. 753656. doi: 10.1155/2013/753656.
103. Mukhamedshina Y.O., Povysheva T.V., Nigmatzyanova M.V., Tyapkina O.V., Islamov R.R., Nikolsky E.E., Chelyshev Y.A. // *Dokl. Biol. Sci.* 2014. V. 456. № 1. P. 157–159.
104. Chelyshev Y.A., Muhamedshina Y.O., Povysheva T.V., Shaymardanova G.F., Rizvanov A.A., Nigmatzyanova M.V., Tiapkina O.V., Bondarenko N.I., Nikolskiy E.E., Islamov R.R. // *Neuroscience.* 2014. V. 280. P. 328–339.
105. Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Алексеева О.С., Коржевский Д.Э. // *Морфология.* 2014. V. 145. № 2. С. 67–69.
106. Ban J., Sámano C., Mladinic M., Munitic I. // *Croat. Med. J.* 2019. V. 60. № 2. P. 109–120.
107. Abdanipour A., Tiraihi T., Taheri T., Kazemi H. // *Iran. Biomed. J.* 2013. V. 17. № 4. P. 214–220.
108. Nakajima K., Kohsaka S. // *Curr. Drug Targets Cardiovas. Haematol. Disord.* 2004. V. 4. № 1. P. 65–84.
109. Szepesi Z., Manouchehrian O., Bachiller S., Deierborg T. // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 323.
110. David S., Kroner A. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. V. 12. № 7. P. 388–399.
111. Kopper T.J., Gensel J.C. // *J. Neurosci. Res.* 2018. V. 96. № 6. P. 969–977.
112. Gaudet A.D., Fonken L.K. // *Neurotherapeutics.* 2018. V. 15. № 3. P. 554–577.
113. Kroner A., Rosas Almanza J. // *Neurosci. Lett.* 2019. V. 709. P. 134370.
114. Prewitt C.M., Niesman I.R., Kane C.J., Houlé J.D. // *Exp. Neurol.* 1997. V. 148. № 2. P. 433–443.
115. Manzhulo O., Tyrtysnaia A., Kipryushina Y., Dyuzhen I., Manzhulo I. // *Acta Histochem.* 2018. V. 120. № 8. P. 741–747.
116. Bellver-Landete V., Bretheau F., Mailhot B., Vallières N., Lessard M., Janelle M.E., Vernoux N., Tremblay M.È., Fuehrmann T., Shoichet M.S., et al. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 518.
117. Kerr B.J., Patterson P.H. // *Glia.* 2005. V. 51. № 1. P. 73–79.
118. Greenhalgh A.D., Zarruk J.G., Healy L.M., Baskar Jesudasan S.J., Jhelum P., Salmon C.K., Formanek A., Russo M.V., Antal J.P., McGavern D.B., et al. // *PLoS Biol.* 2018. V. 16. e2005264.
119. Milich L.M., Ryan C.B., Lee J.K. // *Acta Neuropathol.* 2019. V. 137. № 5. P. 785–797.
120. Akhmetzyanova E., Kletenkov K., Mukhamedshina Y., Rizvanov A. // *Front. Syst. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 37.
121. Tsuda M. // *J. Diabetes Investig.* 2016. V. 7. № 1. P. 17–26.
122. Tsuda M. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. V. 1099. P. 77–91.
123. Chen G., Zhang Y.Q., Qadri Y.J., Serhan C.N., Ji R.R. // *Neuron.* 2018. V. 100. № 6. P. 1292–1311.
124. Echeverry S., Shi X.Q., Yang M., Huang H., Wu Y., Lorenzo L.E., Perez-Sanchez J., Bonin R.P., De Koninck Y., Zhang J. // *Pain.* 2017. V. 158. № 9. P. 1792–1801.
125. Manzhulo I.V., Ogurtsova O.S., Tyrtysnaia A.A., Dyuzhen I.V. // *Neurochem. J.* 2017. V. 11. № 2. P. 161–167.
126. Raghavendra V., Tanga F., DeLeo J.A. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. V. 306. № 6. P. 624–630.
127. Coull J.A., Beggs S., Boudreau D., Boivin D., Tsuda M., Inoue K., Gravel C., Salter M.W., De Koninck Y. // *Nature.* 2005. V. 438. № 7070. P. 1017–1021.
128. Cantaut-Belarif Y., Antri M., Pizzarelli R., Colasse S., Vaccari I., Soares S., Renner M., Dalle R., Triller A., Bessis A. // *J. Cell. Biol.* 2017. V. 216. № 9. P. 2979–2989.
129. Lu C.L. // *J. Chin. Med. Assoc.* 2014. V. 77. № 1. P. 3–9.
130. Takeura N., Nakajima H., Watanabe S., Honjoh K., Takahashi A., Matsumine A. // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 15656.
131. Alexander J.K., DeVries A.C., Kigerl K.A., Dahlman J.M., Popovich P.G. // *Brain. Behav. Immunol.* 2009. V. 23. № 6. P. 851–860.
132. Sawicki C.M., Kim J.K., Weber M.D., Faw T.D., McKim D.B., Madalena K.M., Lerch J.K., Basso D.M., Humeidan M.L., Godbout J.P., et al. // *J. Neurosci.* 2019. V. 39. № 7. P. 1139–1149.
133. Milatovic D., Zaja-Milatovic S., Breyer R.M., Aschner M., Montine T.J. // *Reproductive and Developmental Toxicology / Ed. Gupta R.C. Elsevier Inc., 2011. P. 847–853.*
134. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. // *J. Neurochem.* 2016. V. 139. Suppl. 2. P. 136–153.
135. Guo L.H., Schluesener H.J. // *Acta Neuropathol.* 2006. V. 112. № 6. P. 703–713.
136. Kolos E.A., Korzhevskii D.E. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. V. 163. № 4. P. 515–518.
137. Cazareth J., Guyon A., Heurteaux C., Chabry J., Petit-Paitel A. // *J. Neuroinflammation.* 2014. V. 11. P. 132.
138. Trias E., Diaz-Amarilla P., Olivera-Bravo S., Isasi E.,

- Drechsel D.A., Lopez N., Bradford C.S., Ireton K.E., Beckman J.S., Barbeito L. // *Front. Cell. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 274.
139. Tokuda E., Furukawa Y. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 5. pii: E636.
140. Hickman S., Izzy S., Sen P., Morsett L., Khoury E.J. // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. № 10. P. 1359–1369.
141. Frakes A.E., Ferraiuolo L., Haidet-Phillips A.M., Schmelzer L., Braun L., Miranda C.J., Ladner K.J., Bevan A.K., Foust K.D., Godbout J.P., et al. // *Neuron.* 2014. V. 81. № 5. P. 1009–1023.
142. Martínez-Muriana A., Mancuso R., Francos-Quijorna I., Olmos-Alonso A., Osta R., Perry V.H., Navarro X1, Gomez-Nicola D., López-Vales R. // *Sci. Repts.* 2016. V. 6. P. 25663.
143. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K., Truax A.C., Micsenyi M.C., Chou T.T., Bruce J., Schuck T., Grossman M., Clark C.M., et al. // *Science.* 2006. V. 314. P. 130–133.
144. Spiller K.J., Restrepo C.R., Khan T., Dominique M.A., Fang T.C., Canter R.G., Roberts C.J., Miller K.R., Ransohoff R.M., Trojanowski J.Q., et al. // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. № 3. P. 329–340.
145. Luo C., Jian C., Liao Y., Huang Q., Wu Y., Liu X., Zou D., Wu Y. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. V. 13. P. 1661–1667.
146. Kipp M., Nyamoya S., Hochstrasser T., Amor S. // *Brain Pathol.* 2017. V. 27. № 2. P. 123–137.
147. Гилерович Е.Г., Федорова Е.А., Абдурасулова И.Н., Карпенко М.Н., Соколов А.В., Захарова Е.Т., Житнухин Ю.Л., Коржевский Д.Э., Васильев В.Б. // *Морфология.* 2010. Т. 138. № 5. С. 16–20.
148. Пивнева Т.А. // *Нейрофизиология.* 2009. Т. 41. № 5. С. 429–437.
149. Wynne A.M., Henry C.J., Godbout J.P. // *Integr. Comp. Biol.* 2009. V. 49. № 3. P. 254–266.
150. Nakanishi H., Wu Z. // *Behav. Brain. Res.* 2009. V. 201. № 1. P. 1–7.
151. Lee S., Wu Y., Shi X.Q., Zhang J. // *Immunol. Ageing.* 2015. V. 12. P. 22.
152. Kullberg S., Aldskogius H., Ulfhake B. // *Brain Res.* 2001. V. 899. № 1–2. P. 169–186.
153. Chung J.Y., Choi J.H., Lee C.H., Yoo K.Y., Won M.H., Yoo D.Y., Kim D.W., Choi S.Y., Youn H.Y., Moon S.M., et al. // *Neurochem. Res.* 2010. V. 35. № 4. P. 620–627.
154. Ritzel R.M., Patel A.R., Pan S., Crapsier J., Hammond M., Jellison E., McCullough L.D. // *Neurobiol. Ageing.* 2015. V. 36. № 6. P. 2153–2163.
155. Giorgetti E., Panesar M., Zhang Y., Joller S., Ronco M., Obrecht M., Lambert C., Accart N., Beckmann N., Doelemeyer A., et al. // *Cell Rep.* 2019. V. 29. № 6. P. 1539–1554.