

ОБЗОРЫ

УДК 576.08

РОЛЬ МИКРОГЛИАЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МОДУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА ВО ВЗРОСЛОМ МОЗГЕ**Патлай Н.И., Сотников Е.Б., Тучина О.П.***Лаборатория синтетической биологии, Институт живых систем,
Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, e-mail: otuchina@kantiana.ru*

Долгое время считалось, что нервная и иммунная системы мало взаимодействуют, что мозг – это своего рода иммунопривилегированный орган. Однако исследования показывают, что между мозгом и иммунной системой происходит интенсивный обмен сигнальными молекулами, иммунными медиаторами, которые опосредуют влияние внешних факторов и способны модулировать процессы нейрональной пластичности. Особый интерес представляет нейрогенез – процесс генерирования новых нейронов в субвентрикулярной зоне желудочков мозга и в зубчатой извилине гиппокампа. Цель настоящего обзора – рассмотреть фенотипы микроглиальных клеток M0, M1, M2 и роль выделяемых микроглией цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, в процессах пролиферации и дифференциации нервных стволовых клеток во взрослом мозге. Исследования показывают, что микроглиальные клетки регионально гетерогенны и активация различными агентами приводит к уникальным паттернам экспрессии цитокинов. Более того, действие цитокинов на стволовые клетки зависит от их концентрации, от экспрессии специфических рецепторов, от стадии дифференциации клеток и микроокружения нейрогенных ниш. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра существующей концепции микроглиальных фенотипов, а также роли воспаления-подобных процессов в механизмах нейрональной пластичности.

Ключевые слова: микроглия, воспаление, цитокины, нейрогенез**THE ROLE OF MICROGLIAL CYTOKINES IN THE MODULATION OF NEUROGENESIS IN THE ADULT BRAIN****Patlay N.I., Sotnikov E.B., Tuchina O.P.***Laboratory of Synthetic Biology, School of Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University,
Kaliningrad, e-mail: otuchina@kantiana.ru*

For a long time it was considered that the nervous and immune systems interact little, that the brain is a kind of immune privileged organ. However, studies show that between the brain and the immune system there is an intensive exchange of signaling molecules, immune mediators, which mediate the influence of external factors and are able to modulate the processes of neuronal plasticity. Of particular interest is neurogenesis – the process of generating new neurons in the subventricular zone of the ventricles of the brain and in the dentate gyrus of the hippocampus. The purpose of this review is to consider the phenotypes of microglial cells M0, M1, M2 and the role of cytokines secreted by microglia, in particular, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, in proliferation and differentiation of nerve stem cells in the adult brain. Studies show that microglial cells are regionally heterogeneous and activation by various agents leads to unique patterns of cytokine expression. Moreover, the effect of cytokines on stem cells depends on their concentration, on the expression of specific receptors, on the stage of cell differentiation and the microenvironment of neurogenic niches. These data indicate the need to revise the existing concept of microglial phenotypes, as well as the role of inflammation-like processes in the mechanisms of neuronal plasticity.

Keywords: microglia, inflammation, cytokines, neurogenesis

Нейрогенез во взрослом мозге млекопитающих – это процесс генерирования новых нейронов, часть из которых функционально интегрируется в существующие нейрональные сети. Маркировка делящихся клеток нуклеотидными аналогами, а также использование антител на маркеры пролиферации и разных стадий дифференциации в сочетании с конфокальной микроскопией позволили идентифицировать появление новых нейронов во взрослом мозге грызунов. Активный нейрогенез у крыс и мышей происходит в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и в субвентрикулярной зоне боковых желудочков мозга, откуда молодые нейроны мигрируют в обонятельные луковицы. Между этими областями

существуют различия, в частности в дифференцировании подтипов нейронов и процессах миграции [1]. Известно, что уровень нейрогенеза в гиппокампе изменяется под воздействием различных факторов, например содержания животных в условиях обогащенной среды [2], наличия инфекционных агентов [3] или хронического стресса [4], однако конкретные молекулярные механизмы этих изменений остаются предметом дискуссий. В последнее время активно исследуется связь нервной и иммунной систем, и в частности процессы нейровоспаления [3; 5; 6]. Центральная нервная система долгое время считалась иммунологически привилегированной благодаря наличию гематоэнцефалического барьера

(ГЭБ), однако на сегодняшний день известно, что через ГЭБ происходит сложное динамическое взаимодействие между кровью и нервной тканью. Perez-Dominguez с соавт. (2019) продемонстрировали, что моделирование периферического воспаления с помощью интраперитонеального введения бактериального липополисахарида (ЛПС) существенно снижает уровень нейрогенеза в гиппокампе мышей [3], а инъекции ЛПС непосредственно в СА1 регион гиппокампа крыс приводят к нарушению некоторых форм памяти [7]. Так как ЛПС плохо проникает через ГЭБ [8], вероятно, что эффект обеспечивается образованием вторичных посредников эндотелиальными и/или глиальными клетками, в особенности микроглией. Также исследования показывают, что при введении ЛПС происходит активация нейронов в дорсальном вагальном комплексе в продолговатом мозге [9; 10], откуда информация о состоянии иммунной системы может передаваться далее в голубое пятно, вентральную область покрышки, ядра гипоталамуса [11] и, возможно, гиппокамп. Локальную концентрацию иммунных медиаторов поддерживают глиальные клетки.

Фенотипы микроглиальных клеток

Известно, что микроглия регулирует уровень про- и противовоспалительных цитокинов в нервной ткани, а также выживаемость недавно сформированных нейронов [12]. Различают три основных фенотипа микроглиальных клеток: M0, M1 и M2 [13]. Фенотип M1 характеризуют как провоспалительный, так как для клеток характерно выделение фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкинов 1 β и 6 (ИЛ-1 β , ИЛ-6), фенотип M2 – как противовоспалительный, так как клетки выделяют ИЛ-10 и нейротрофические факторы, способствующие восстановлению ткани, в то время как M0 представляет собой микроглию «в состоянии покоя» [14; 15]. Переход из одного фенотипа в другой называют поляризацией микроглии по тому или иному типу. Предполагают, что в здоровом мозге микроглия находится в состоянии покоя (M0) и инфильтрация в нервную ткань макрофагов и других иммунных клеток минимальна или не происходит вовсе. В случае появления паттернов, ассоциированных с повреждением ткани (DAMPs), как, например, при травме мозга, или же паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMPs), в случае проникновения инфекции происходит поляризация микроглии по фенотипу M1 – провоспалительному, а также инфильтрация в нервную ткань макрофагов. По мере развития воспалительного ответа

происходит альтернативная поляризация – в фенотип M2, когда функции микроглии меняются с первичного иммунного ответа на выделение нейротрофических факторов и восстановление ткани и затем – возвращение в M0.

Несмотря на широкое распространение концепции M0/M1/M2, принятой также для периферических макрофагов, некоторые исследователи выступают против разделения микроглии на универсальные фенотипы, так как морфология и функции микроглиальных клеток могут различаться в зависимости от конкретного патологического состояния [16]. Фенотип микроглии определяет множество факторов, например содержание миелина, особенности строения сосудов, компоненты внеклеточного матрикса, наличие нейромедиаторов [17]. Так, в гиппокампе наблюдается высокая по сравнению с другими регионами мозга плотность глиальных клеток [18], при этом микроглия имеет пониженный уровень экспрессии CD45 и повышенный уровень F4/80 по сравнению с микроглиальными клетками в мозжечке и спинном мозге, повышенный уровень экспрессии ФНО- α и рецепторов CD4 и CD16 по сравнению с клетками из промежуточного мозга, мозжечка и коры головного мозга [19], пониженный уровень экспрессии CD80 по сравнению с микроглией из церебральной коры [20]. Следовательно, микроглиальные клетки обладают региональной гетерогенностью подобно нейронам и астроцитам [21], и их однозначная классификация на фенотипы затруднена. В исследовании на мышах обнаружено, что микроглиальные клетки экспрессируют 9 типов Toll-подобных рецепторов (TLR1-9), причем стимуляция ЛПС в культуре значительно повышает уровень мРНК TLR2, TLR4, TLR6, TLR8 и TLR9 [22]. Стимуляция различными агонистами приводила к уникальному профилю экспрессии цитокинов (спустя 24 часа после воздействия): в случае ЛПС значительно увеличивался уровень мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , а также интерферонов- α и - γ и (ИФН- α и ИФН- γ) и синтазы оксида азота, в случае активации пептидогликаном – мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , ИФН- β и синтазы оксида азота, в случае же активации полиинозин-полицитидиловой кислотой – мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИФН- β [22]. Таким образом, фенотип микроглии, определенный во всех вышеперечисленных случаях, можно охарактеризовать как провоспалительный M1, однако профиль экспрессии цитокинов все же различается. Более того, применение анестетиков оказывает

влияние на экспрессию некоторых интерлейкинов глиальными клетками, что затрудняет оценку воспалительного статуса в экспериментах *in vivo*. Tanaka с соавт. (2013) продемонстрировали, что применение изофлюрана существенно снижает уровень мРНК и белка ИЛ-1 β в коре и гипоталамусе мышей, которым предварительно интраперитонеально вводили ЛПС [23]. В экспериментах на клеточных культурах микроглии и астроцитов также показано статистически значимое снижение экспрессии ИЛ-1 β при инкубировании с ЛПС в комбинации с анестетиками (изофлюран, кетамин, пентобарбитал). Интересно, что на уровне экспрессии ИЛ-6 и ФНО- α протестированные анестетики не оказывали влияния. Однако следует заметить, что во многих исследованиях об уровне цитокинов судят исключительно по присутствию мРНК, в то время как наличие мРНК цитокина еще не гарантирует образование белка [24], и регуляция трансляции может происходить посредством эпигенетических механизмов, многие из которых еще мало изучены. Трудности в однозначном определении фенотипов микроглии привели к их дальнейшему дроблению. Так, противовоспалительный фенотип M2 было предложено разделить на M2a, M2b M2c и M2d в зависимости от экспрессии маркеров и выделяемых микроглиальными клетками цитокинов (таблица) подобно макрофагам в других тканях [25].

Существует предположение, что в здоровом мозге «покоящееся» состояние микроглии обеспечивается ингибирующим

действием нейронов [28]. Нейроны взаимодействуют с микроглией через непосредственный контакт мембран, различные растворимые факторы, а также посредством внеклеточных везикул. Мембранозависимый контакт обеспечивается прежде всего CD200, CD172a, CD47 и фракталкиновым сигналингом CX3CL1-CX3CR1. Абнормальности в нейрональном белке CD200 обнаружены при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, для которых также характерна M1 поляризация микроглии [29]. Видимо, в этом случае происходит нарушение непосредственного контакта между микроглией и нейронами. Растворимые сигнальные молекулы включают CD34, CSF-1, АТФ, УДФ, глутамат, ГАМК, норадреналин, а также, возможно, серотонин и другие нейротрансмиттеры. В случае нарушения функционирования нейронов происходят изменения нейротрансмиттерной сигнализации, что является для микроглиальных клеток своеобразным паттерном, ассоциированным с повреждением (DAMPs). Внеклеточные везикулы представляют собой особый и еще мало изученный способ взаимодействия между клетками нервной ткани. В таких везикулах в инкапсулированном состоянии могут транспортироваться по внеклеточному пространству мРНК, микроРНК, липиды, а также цитокины (например, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10) [30]. Везикулы, выделяемые астроцитами и микроглией «в покое», обогащены микроРНК, ассоциированными с нейротрофическими факторами, а в случае активированной глии – регулируемыми воспалением цитокинами [31].

Фенотипы микроглиальных клеток и их предполагаемые функции [25–27]

Фенотип	Маркеры	Стимуляция	Предполагаемые функции
M0	Iba1, F4/80, CD68low, CD11bhi, CD45low	Ингибирующее действие нейронов?	«Состояние покоя». Поддержание гомеостаза в нервной ткани
M1	Iba1, CD86, CD40, МНСII, NO, ROS, iNOS, MPP3, MPP9, PG, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18	ЛПС, ИФН- γ , ФНО- α	Развитие иммунного ответа в ответ на DAMPs и PAMPs
M2a	CD206, Ym1, ARG1, FIZZ1, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-1R, BDNF	ИЛ-4, ИЛ-13	Модуляция иммунного ответа, стимуляция Т-хелперов 2, синтез компонентов внеклеточного матрикса
M2b	CD86, CD16, CD64, CD32, CD16, МНСII, СОХ-2, SPHK1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-1R	ЛПС	Модуляция иммунного ответа, стимуляция Т-хелперов 2, синтез компонентов внеклеточного матрикса
M2c	CD163, CCL16/HCC-4, CCL18/PARC, CXCL13/BLC/, CA-1, SPHK1, ТРФ- β , ИЛ-10, ИЛ-4R α	ИЛ-10, ТРФ- β 1, глюкокортикоиды	Модуляция иммунного ответа, стимуляция Т-хелперов 2, синтез компонентов внеклеточного матрикса
M2d	ИЛ-10, ИЛ-12, ТРФ- β , VEGFa	Агонисты аденозинотрицептора A2A	Модуляция иммунного ответа, стимуляция Т-хелперов 2, восстановление повреждений, ангиогенез

Инициацию и распространение воспалительных процессов в нервной ткани ассоциируют с выделением растворимых факторов, однако большинство из этих факторов находят и в инкапсулированном состоянии как в глиальных клетках, так и во внеклеточном пространстве в нервной ткани. Предполагается, что концентрация цитокинов, непосредственно выделяемых глиальными клетками во внеклеточное пространство, намного выше, чем инкапсулированных в везикулы, однако последние транспортируются направленно к клеткам-мишеням. Механизмы транспорта до конца не ясны, и возможно, что определенную роль в передвижении везикул на небольшие расстояния играют компоненты внеклеточного матрикса, которые, как известно, регионально гетерогенны. Мембраны везикул, выделяемых микроглией, могут содержать пуриновые рецепторы, в частности P2X7R [32], и, таким образом, выделение АТФ клетками-мишенями стимулирует выброс карго из везикул. Профиль везикулярных цитокинов модулируется в случае стимуляции ЛПС [30] или АТФ [33]. Исследования показывают, что при активации ЛПС микроглиальные клетки выделяют везикулы с ИЛ-1 β и микроРНК-155 [34], а также ФНО- α и ИЛ-6 [35]. Что является мишенью этих везикул? Вполне возможно, что в первую очередь мишенью являются сами глиальные клетки, чем и обеспечивается поддержание локального уровня цитокинов при развитии нейровоспаления. Однако целью выделяемых микроглией растворимых факторов и везикул могут быть и нервные стволовые клетки (НСК) нейрогенных ниш.

Цитокины и нейрогенез

Активация микроглии ЛПС и другими агентами приводит к формированию фенотипа M1 и выделению провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [26; 27]. ФНО- α является ранним медиатором воспаления, и в здоровом мозге, как правило, его концентрация поддерживается на низком уровне. Повышение концентрации ФНО- α наблюдается после травм или ишемии, а также при бактериальных, вирусных инфекциях и рассеянном склерозе [36]. В модели диабетической нейропатии, индуцированной стрептоптоцином и диетой с высоким содержанием жиров и сахара, высокая концентрация ФНО- α оказывает прямое токсическое воздействие на миелиновую оболочку зрелых нейронов [37]. НСК в культуре экспрессируют оба типа рецепторов ФНО: TNF-R1 и TNF-R2 [38]. Iosif с соавт. (2006) показали, что у TNF-R1(-/-) мышей наблю-

дается существенное увеличение уровня пролиферации клеток в зубчатой извилине гиппокампа, при этом у TNF-R2(-/-) мышей подобных изменений не происходило, либо они были незначительными [39]. Активация TNF-R1 предположительно приводит к остановке деления и/или гибели НСК, в то время как роль TNF-R2 является предметом дискуссий. Возможно, активация TNF-R2 оказывает нейропротекторный эффект, способствуя выживанию нейрональных предшественников на более поздних стадиях дифференциации. Bernardino с соавт. (2008), используя разные концентрации ФНО- α в культуре НСК и нейрональных предшественников из субвентрикулярной зоны мозга, пришли к выводу, что ФНО- α в концентрации 1 нг/мл стимулирует пролиферацию НСК, в то время как 10 и 100 нг/мл приводят к апоптозу клеток [40]. Интересно, что, используя антитела, специфичные к TNF-R1 и TNF-R2, авторы установили, что эффект обеспечивается взаимодействием ФНО- α с TNFR1. В исследованиях *in vitro* было показано, что при активации микроглии ЛПС происходит выделение ФНО- α , который является необходимым и достаточным фактором для индуцирования апоптоза НСК [41]. Guadagno с соавт. (2013) продемонстрировали, что стимуляция апоптоза происходит через активацию митохондриального сигнального пути, который регулируется белком Вах из семейства Bcl-2. ФНО- α индуцирует экспрессию белка Puma (BH3) в НСК через сигнальный каскад NF- κ B, который обычно активируется при развитии воспалительных процессов. В культуре Puma-дефицитных НСК апоптоза не наблюдалось [41]. Chen и Palmer (2013), исследуя влияние ФНО- α на пролиферацию и нейрогенез *in vivo*, пришли к выводу, что конкретный эффект цитокина зависит от стадии дифференциации клетки, и сигнализация через TNF-R2 оказывает нейропротекторный эффект [42]. Последние исследования с использованием ингибиторов ФНО XPro1595 и этанерцепт и ФНО-/- мышей продемонстрировали, что дефицит ФНО приводит к изменению клеточного состава неокортекса, а также строения нейрогенных ниш [43]. Yli-Karjanmaa с соавт. (2019) показали, что у ФНО-/- мышей существенно снижена экспрессия белков FZD6 и CTNRC1 из сигнального каскада Wnt, чем, вероятно, и объясняется снижение числа пролиферирующих клеток в нейрогенных нишах во время развития. Более того, в развивающемся неокортексе наблюдалось значительное снижение числа микроглиальных клеток и увеличение числа нейронов, что, вероятно, является резуль-

татом снижения уровня микроглиального фагоцитоза. Сложность в интерпретации роли ФНО в развивающемся и зрелом мозге ФНО^{-/-} мышей обусловлена также наличием двух его форм: растворимого (solTNF) и трансмембранного (tmTNF), а также гомологов ФНО- α (TNF), ФНО- β (LTA) и ФНО- γ (LTB), которые предположительно имеют схожие функции при развитии воспаления и иммунного ответа, но их роль в процессах пролиферации НСК и нейрогенезе еще не установлена. Предполагается, что ФНО- α сначала образуется в форме трансмембранного фактора, который затем подвергается протеолизу с образованием растворимой формы. TNF-R1, экспрессируемый практически всеми клетками, может активироваться растворимым и трансмембранным ФНО, с предпочтением к растворимому, в то время как TNF-R2 экспрессируется на микроглиальных и эндотелиальных клетках и активируется трансмембранным ФНО [44]. Yli-Karjanmaa с соавт. (2019) предположили, что существенную роль в регулировании фагоцитоза нейробластов также может играть белок Lpl, который является важным регулятором фагоцитоза во время иммунного ответа [45]. В физиологических условиях в гиппокампе детектируется высокая экспрессия *Lpl*, в особенности в микроглиальных клетках, в то время как у ФНО^{-/-} мышей его экспрессия существенно ниже [43]. Harms с соавт. (2012) показали, что действие ингибиторов ФНО на микроглию снизило уровень solTNF и цитотоксический эффект на нейроны. При активации ФНО^{-/-} микроглиальных клеток ЛПС *in vitro* происходило существенное снижение уровней выделяемых ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, а также CXCL1, при этом цитотоксического эффекта не наблюдалось [46].

ИЛ-1 β представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и микроглией в неактивной форме в виде белка-предшественника, который затем расщепляется каспазой-1 или металлопротеазами внеклеточного матрикса (MMPs) и активирует рецепторы ИЛ-1RI и ИЛ-1RII. MMP2, MMP3 и MMP9 преобразуют ИЛ-1 β в активную форму с разной скоростью – от нескольких минут (MMP9) до 24 часов (MMP2) [47]. Экспрессия MMP9 в гиппокампе значительно повышается в случае травмы, развития патологических процессов, а также, что интересно, при индукции долговременной потенциации (ДВП) в CA1 [48], что служит доказательством участия иммунных клеток и выделяемых ими молекул в процессах нейрональной пластичности. Cunningham с соавт. (1992) показали, что гранулярные клетки зубчатой извилины гиппокампа, ядра шва

и хороидные сплетения демонстрируют наиболее высокие уровни экспрессии мРНК ИЛ-1RI по сравнению с другими регионами мозга [49]. НСК в гиппокампе экспрессируют ИЛ-1RI *in vivo* и реагируют на добавление ИЛ-1 β *in vitro* остановкой клеточного цикла [50]. Wu с соавт. (2012), используя трансгенных мышей ИЛ-1 β (XAT) с хронически высокой экспрессией ИЛ-1 β , показали, что у животных происходит значительное снижение уровня нейрогенеза, судя по количеству DCX⁺ клеток в зубчатой извилине гиппокампа, а также нарушение некоторых форм памяти [51]. Интересно, что нокаут гена *Mxd88*, продукт которого необходим для осуществления сигнального пути ИЛ-1 β в Nestin⁺ НСК гиппокампа, не оказывал эффекта на уровень нейрогенеза [52]. Действие ИЛ-1 β на ИЛ-1RI приводит также к активации астроцитов, выделению глиальными клетками хемокинов и привлечению лейкоцитов в нервную ткань [53], что предположительно негативно сказывается на уровне нейрогенеза. Исследования Crampton с соавт. (2012) показали, что ИЛ-1RI экспрессируется в культуре Nestin⁺ Sox2⁺ НСК, приготовленной из эмбрионального мозга крыс, воздействие ИЛ-1 β в концентрации 10 нг/мл значительно снижает пролиферацию НСК, и этот эффект может быть предотвращен использованием антагониста рецептора. Однако интересно, что снижение количества пролиферирующих клеток, вероятно, происходило не из-за апоптоза, а в результате стимуляции дифференциации [54]. Дальнейшие исследования показали, что ИЛ-1 β ингибирует пролиферацию НСК и дифференциацию в нейроны, при этом стимулируя глиогенез через сигнальный путь p38-MAPK. Park с соавт. (2018) в экспериментах на культурах из эмбриональных НСК крысы продемонстрировали, что ИЛ-1 β в концентрации 10 нг/мл оказывает нейрогенный эффект, а именно увеличивает экспрессию нейтрофина-3, нейрогенина-1 и Wnt5a, также стимулируя рост нейритов [55]. Возможно, что конкретный эффект цитокина зависит от стадии дифференциации клеток и/или микроокружения, то есть региона мозга. Эксперименты Crampton с соавт. (2012) и Park с соавт. (2018) проводились на НСК, выделенных из 14-дневных эмбрионов крыс, однако использовались разные регионы мозга: средний мозг и церебральная кора соответственно. Также возможно, что экспериментальные условия могли отличаться, в частности состав питательной среды или время инкубации.

Другой провоспалительный цитокин, выделяемый микроглией при поляризации

по фенотипу M1, это ИЛ-6. ИЛ-6 присоединяется к мембранному рецепторному комплексу, состоящему из компонента IL-6R α (CD126) и CD130. ИЛ-6 также может активировать растворимый рецептор – sIL-6R. Islam с соавт. (2009) показали, что ИЛ-6 может оказывать как нейро-, так и глиогенный эффект на культуру эмбриональных НСК мышей через сигнальные пути MAPK/CREB и STAT-3 соответственно [56]. Эксперименты на культурах НСК, приготовленных из областей латеральных желудочков постнатального мозга мышей, показали, что ИЛ-6 стимулирует пролиферацию стволовых клеток и в случае нокаута рецептора наблюдается существенное снижение количества НСК в переднем мозге [57]. Более того, Storer с соавт. (2018) показали, что повышение уровня циркулирующего ИЛ-6 у новорожденных или взрослых мышей приводит к резкому усилению пролиферации НСК и в результате – к исчерпанию запасов стволовых клеток. Последние исследования показывают, что ингибирующий эффект ИЛ-6 на нейрогенез обеспечивается активацией сигнальных путей JAK2/STAT3 [58].

Согласно исследованиям, по мере развития иммунной реакции поляризация микроглии меняется на M2 – фенотип, обобщенно называемый противовоспалительным. Для M2 характерно выделение ИЛ-10 [26; 27], который активирует рецепторный комплекс, состоящий из двух субъединиц IL-R1 и двух – IL-R2, запуская тем самым сигнальные каскады JAK и STAT3. Некоторые исследователи рассматривают роль ИЛ-10 как одного из ключевых регуляторов развития воспаления и восстановления гомеостаза [59]. В частности, сигнализация ИЛ-10 приводит к снижению экспрессии МНС-II и, таким образом, – активности антиген-презентирующих клеток, а также снижению экспрессии провоспалительных цитокинов микроглией. Perez-Asensio с соавт. (2013), изучая процессы нейрогенеза в субвентрикулярной зоне во взрослом мозге грызунов, показали, что IL-10R экспрессируется в Nestin+ НСК только дорсальной части латеральных желудочков, при этом ИЛ-10 обеспечивает поддержание пула стволовых клеток, то есть их симметричное деление подобно ИЛ-6 [58]. Под действием ИЛ-10 в Nestin+ НСК наблюдалась повышенная экспрессия Nestin, Sox1, Sox2, Musashi, Mash1 и пониженная экспрессия про-нейрональных маркеров Numb, DCX и TUBB3 [60]. В отсутствие ИЛ-10 в модели *in vivo* Perez-Asensio с соавт. (2013) наблюдали активацию нейрогенеза, то есть более активную дифференциацию НСК в нейроны. Pereira с соавт. (2015) продемонстриро-

вали, что *in vitro* и *in vivo* ИЛ-10 действует на НСК субвентрикулярной зоны через фосфорилирование ERK и STAT3, стимулируя пролиферацию НСК и увеличение пула стволовых клеток, подавляя их дифференциацию [61]. ИЛ-10 также обладает свойствами фактора роста и способствует выживанию дифференцирующихся нейронов через взаимодействие с регуляторами апоптоза Bcl-2 и Bcl-XL [59]. Воздействие глио- и нейротрансмиттеров на микроглиальные клетки может способствовать повышению экспрессии ИЛ-10, как, например, в случае действия на микроглию глутамата, аденозина и АТФ. Агонисты аденозинового рецептора A2A стимулируют поляризацию микроглии по типу M2d [25–27]. Более того, ИЛ-10 снижает фагоцитарную активность микроглии, так как введение ИЛ-10 мышам с моделированной болезнью Альцгеймера приводит к более активному накоплению β -амилоида. Возможно, со снижением фагоцитарной активности связан также и эффект ИЛ-10 на выживаемость дифференцирующихся нейронов. Воздействие ИЛ-4 и ИЛ-13 на микроглию может способствовать поляризации по типу M2 [62]. Orihuela с соавт. (2016) показали, что ИЛ-4 индуцирует переход микроглиальных клеток в фенотип M2, при этом наблюдается удлинение и увеличение диаметра аксонов нейронов в областях, где находится M2-микроглия [63]. Таким же свойством обладает и ИЛ-13, который может взаимодействовать с рецепторами ИЛ-4. При совместном культивировании микроглиальных клеток с ИЛ-4 возрастает уровень секреции микроглией инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Кроме антиапоптотического эффекта, ИФР-1 уменьшает длину фазы G1 в клеточном цикле НСК и увеличивает время повторного входа НСК в клеточный цикл, стимулируя, таким образом, пролиферацию стволовых клеток. Butovsky с соавт. (2006) продемонстрировали, что активация микроглиальных клеток мыши при помощи ИЛ-4 и интерферона- γ (ИФН- γ) способствует глиогенным и нейрогенным эффектам соответственно [64]. А именно, при культивировании НСК совместно с микроглией, активированной ИЛ-4, наблюдается дифференциация стволовых клеток преимущественно в олигодендроциты, в то время как при культивировании НСК вместе с микроглией, активированной небольшой концентрацией ИФН- γ , НСК дифференцируются в нейроны. Предполагается, что нейро- или глиогенный эффект связан с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β микроглией, в то время как производство противовоспалительных

цитокинов и факторов роста повышается. При этом во многих исследованиях показано, что ИФН- γ способствует поляризации микроглии по типу M1, но, быть может, существенную роль играет концентрация и присутствие других цитокинов.

Заключение

Таким образом, в современной литературе микроглиальные клетки классифицируют подобно остальным макрофагам по фенотипам M0, M1 и M2, при этом для каждого фенотипа характерно выделение определенных цитокинов с хорошо известными в иммунной системе функциями – про- или противовоспалительными. Однако в отношении влияния этих цитокинов на нейрогенез и нейрональную пластичность в принципе стоит избегать однозначных выводов. Во-первых, исследования показывают, что микроглиальные клетки регионально гетерогенны, а значит их фенотипы и/или динамика изменений фенотипов могут существенно отличаться, например в гиппокампе и стволе мозга. Во-вторых, показано, что активация микроглиальных клеток различными агентами приводит к уникальным паттернам экспрессии цитокинов. В-третьих, действие цитокинов на НСК зависит от концентрации, от экспрессии специфических рецепторов, от стадии дифференциации клеток, микроокружения нейрогенных ниш (например, компонентов внеклеточного матрикса) и, возможно, ряда других факторов, таких как присутствие других цитокинов. Так, в малых концентрациях провоспалительный цитокин ФНО- α может стимулировать пролиферацию НСК, а в больших концентрациях, действуя на TNFR1, приводит к апоптозу стволовых клеток. При этом связывание ФНО- α с TNFR2 оказывает нейропротекторный эффект. ИЛ-1 β снижает пролиферацию НСК, но не за счет апоптоза, а предположительно вследствие их дифференциации в глиальные клетки. Однако есть исследования, демонстрирующие стимуляцию нейрогенеза под действием ИЛ-1 β . ИЛ-6 стимулирует пролиферацию НСК и может способствовать исчерпанию запасов стволовых клеток, при этом показан как глио-, так и нейрогенный эффект. ИЛ-10 стимулирует пролиферацию НСК, подавляет нейрональную дифференциацию, а также поддерживает выживаемость дифференцирующихся нейронов, вероятно, отчасти за счет снижения микроглиального фагоцитоза при поляризации по типу M2. ИФН- γ в небольших концентрациях стимулирует дифференциацию НСК в нейроны, в то время как подавляющее большинство

исследований свидетельствует о его роли в поляризации микроглии M1, то есть переходе микроглиальных клеток в провоспалительный фенотип. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра существующей концепции ригидности микроглиальных фенотипов, а также роли воспалениеподобных процессов в механизмах нейрональной пластичности.

Список литературы

1. Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011. vol. 70. no. 4. P. 687–702. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.001.
2. Sakalem M.E., Seidenbecher T., Zhang M., Saffari R., Kravchenko M., Wördemann S., Diederich K., Schwamborn J.C., Zhang W., Ambrée O. Environmental enrichment and physical exercise revert behavioral and electrophysiological impairments caused by reduced adult neurogenesis. *Hippocampus*. 2017. vol. 27. no. 1. P. 36–51. DOI: 10.1002/hipo.22669.
3. Perez-Dominguez M., Ávila-Muñoz E., Domínguez-Rivas E., Zepeda A. The detrimental effects of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation on adult hippocampal neurogenesis depend on the duration of the pro-inflammatory response. *Neural Regeneration Research*. 2019. vol. 14. no. 5. P. 817–825. DOI: 10.4103/1673-5374.249229.
4. Schoenfeld T.J., McCausland H.C., Douglas Morris H., Padmanaban V., Cameron H.A. Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biological Psychiatry*. 2017. vol. 82. no. 12. P. 914–923. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.05.013.
5. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*. 2017. vol. 20. no. 2. P. 145–155. DOI: 10.1038/nn.4476.
6. Miranda A.S., Zhang C.J., Katsumoto A., Teixeira A.L. Hippocampal adult neurogenesis: Does the immune system matter? *Journal of the Neurological Sciences*. 2017. vol. 372. P. 482–495. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.052.
7. Tanaka S., Ide M., Shibutani T., Ohtaki H., Numazawa S., Shioda S., Yoshida T. Lipopolysaccharide-induced microglial activation induces learning and memory deficits without neuronal cell death in rats. *Journal of Neuroscience Research*. 2006. vol. 83. no. 4. P. 557–566. DOI: 10.1002/jnr.20752.
8. Banks W.A., Robinson S.M. Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood-brain barrier. *Brain, behavior, and immunity*. 2010. vol. 24. no. 1. P. 102–109. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.09.001.
9. Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002. vol. 420. no. 6917. P. 853–859. DOI: 10.1038/nature01321.
10. Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути // *Гены и клетки*. 2020. Т. XV. № 1. С. 23–28.
11. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Kleiner J.L., Maier S.F., Watkins L.R. Staphylococcal enterotoxin B induces fever, brain c-Fos expression, and serum corticosterone in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001. vol. 280. no. 5. P. 1434–1439. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.280.5.r1434.
12. Sato K. Effects of Microglia on Neurogenesis. *Glia*. 2015. vol. 63. no. 8. P. 1394–1405. DOI: 10.1002/glia.22858.
13. Tanaka M., Sackett S., Zhang Y. Endocannabinoid Modulation of Microglial Phenotypes in Neuropathology. *Frontiers in Neurology*. 2020. vol. 11. DOI: 10.3389/fneur.2020.00087.
14. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in neurobiology*. 2016. vol. 142. P. 23–44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.

15. Yuan J., Ge H., Liu W., Zhu H., Chen Y., Zhang X., Yang Y., Yin Y., Chen W., Wu W., Yang Y., Lin J. M2 microglia promotes neurogenesis and oligodendrogenesis from neural stem/progenitor cells via the PPAR γ signaling pathway. *Oncotarget*. 2017. vol. 8. no. 12. P. R19855–R19865. DOI: 10.18632/oncotarget.15774.
16. Masgrau R., Guaza C., Ransohoff R.M., Galea E. Should We Stop Saying «Glia» and «Neuroinflammation»? *Trends in Molecular Medicine*. 2017. vol. 23. no. 6. P. 486–500. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.04.005.
17. Wolf S.A., Kettenmann H. Microglia in Physiology and Disease. *Annual Review of Physiology*. 2017. vol. 79. no. 1. P. 619–643. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034406.
18. Silvin A., Ginhoux F. Microglia heterogeneity along a spatio-temporal axis: More questions than answers. *Glia*. 2018. vol. 66. no. 10. P. 2045–2057. DOI: 10.1002/glia.23458.
19. Gyengesi E., Rangel A., Ullah F., Liang H., Niedermayer G., Asgarov R., Venigalla M., Gunawardena D., Karl T., Münch G. Chronic Microglial Activation in the GFAP-IL6 Mouse Contributes to Age-Dependent Cerebellar Volume Loss and Impairment in Motor Function. *Front Neurosci*. 2019. vol. 13. P. 303. DOI: 10.3389/fnins.2019.00303.
20. Doorn K.J., Brevé J.J.P., Drukarch B., Boddeke H.W., Huitinga I., Lucassen P.J., van Dam A.M. Brain region-specific gene expression profiles in freshly isolated rat microglia. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015. vol. 9. P. 84. DOI: 10.3389/fncel.2015.00084.
21. Тучина О.П., Адамовская С.С. Региональная гетерогенность астроцитов в отношении экспрессии глияльного фибриллярного кислого белка и синтетазы глутамата *in vitro* // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29751> (дата обращения: 01.05.2020).
22. Olson J.K., Miller S.D. Microglia Initiate Central Nervous System Innate and Adaptive Immune Responses through Multiple TLRs. *The Journal of Immunology*. 2004. vol. 173. no. 6. P. 3916–3924. DOI: 10.4049/jimmunol.173.6.3916.
23. Tanaka T., Kai S., Matsuyama T., Adachi T., Fukuda K., Hirota K. General Anesthetics Inhibit LPS-Induced IL-1 β Expression in Glial Cells. *PLoS ONE*. 2013. vol. 8. no. 12. P. e82930. DOI: 10.1371/journal.pone.0082930.
24. Vogel C., Marcotte E.M. Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nature Reviews Genetics*. 2012. vol. 13. no. 3. P. 227–232. DOI: 10.1038/nrg3185.
25. Klopffleisch R. Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model – Phenotypes, functions and markers. *Acta Biomaterialia*. 2016. vol. 43. P. 3–13. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.07.003.
26. Franco R., Fernández-Suárez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Progress in Neurobiology*. 2015. vol. 131. P. 65–86. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.05.003.
27. Wang J., Wang J., Wang J., Yang B., He Q. Targeting Microglia and Macrophages: A Potential Treatment Strategy for Multiple Sclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. vol. 10. P. 286. DOI: 10.3389/fphar.2019.00286.
28. Szepesi Z., Manouchehrian O., Bachiller S., Deierborg T. Bidirectional Microglia-Neuron Communication in Health and Disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018. vol. 12. P. 323. DOI: 10.3389/fncel.2018.00323.
29. Xie X., Luo X., Liu N., Li X., Lou F., Zheng Y., Ren Y. Monocytes, microglia, and CD200-CD200R1 signaling are essential in the transmission of inflammation from the periphery to the central nervous system. *Journal of neurochemistry*. 2017. vol. 141. no. 2. P. 222–235. DOI: 10.1111/jnc.13972.
30. Fitzgerald W., Freeman M.L., Lederman M.M., Vasilieva E., Romero R., Margolis L. A System of Cytokines Encapsulated in ExtraCellular Vesicles. *Scientific Reports*. 2018. vol. 8. no. 1. P. 1–11. DOI: 10.1038/s41598-018-27190-x.
31. Abels E.R., Breakefield X.O. Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2016. vol. 36. no. 3. P. 301–312. DOI: 10.1007/s10571-016-0366-z.
32. Bianco F., Pravettoni E., Colombo A., Schenk U., Möller T., Matteoli M., Verderio C. Astrocyte-Derived ATP Induces Vesicle Shedding and IL-1 β Release from Microglia. *The Journal of Immunology*. 2005. vol. 174. P. 7268–7277. DOI: 10.4049/jimmunol.174.11.7268.
33. Drago F., Lombardi M., Prada I., Gabrielli M., Joshi P., Cojoc D., Franck J., Fournier I., Vizioli J., Verderio C. ATP Modifies the Proteome of Extracellular Vesicles Released by Microglia and Influences Their Action on Astrocytes. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. vol. 8. P. 910. DOI: 10.3389/fphar.2017.00910.
34. Kumar P., Abraham A. Inhibition of LPS induced pro-inflammatory responses in RAW 264.7 macrophage cells by PVP-coated naringenin nanoparticle via down regulation of NF- κ B/P38MAPK mediated stress signaling. *Pharmacological Reports*. 2017. vol. 69. no. 5. P. 908–915. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.04.002.
35. Yang Y., Jiang Y., Xie D., Liu M., Song N., Zhu J., Fan J., Zhu C. Inhibition of cell-adhesion protein DPYSL3 promotes metastasis of lung cancer. *Respiratory Research*. 2018. vol. 19. no. 1. P. 41. DOI: 10.1186/s12931-018-0740-0.
36. da Fonseca A.C.C., Matias D., Garcia C., Amaral R., Geraldo L.H., Freitas C., Lima F.R. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014; vol. 8. P. 362. DOI: 10.3389/fncel.2014.00362.
37. Shi X., Chen Y., Nadeem L., Xu G. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *Journal of neuroinflammation*. 2013. vol. 10. no. 1. P. 69. DOI: 10.1186/1742-2094-10-69.
38. Sheng W.S., Hu S., Ni H.T., Rowen T.N., Lokensgard J.R., Peterson P.K. TNF-alpha-induced chemokine production and apoptosis in human neural precursor cells. *Journal of leukocyte biology*. 2005. vol. 78. no. 6. P. 1233–1241. DOI: 10.1189/jlb.0405221.
39. Iosif R.E., Ekdahl C.T., Ahlenius H., Pronk C.J.H., Bonde S., Kokaia Z., Jacobsen S.E., Lindvall O. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2006. vol. 26. no. 38. P. 9703–9712. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2723-06.2006.
40. Bernardino L., Agasse F., Silva B., Ferreira R., Grade S., Malva J.O. Tumor necrosis factor-alpha modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. *Stem Cells*. 2008. vol. 26. no. 9. P. 2361–2371. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0914.
41. Guadagno J., Xu X., Karajgikar M., Brown A., Cregan S.P. Microglia-derived TNF α induces apoptosis in neural precursor cells via transcriptional activation of the Bcl-2 family member Puma. *Cell death & disease*. 2013. vol. 4. no. 3. P. e538. DOI: 10.1038/cddis.2013.59.
42. Chen Z., Palmer T.D. Differential roles of TNFR1 and TNFR2 signaling in adult hippocampal neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013. vol. 30. P. 45–53. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.01.083.
43. Yli-Karjanmaa M., Larsen K.S., Fenger C.D., Kristensen L.K., Martin N.A., Jensen P.T., Breton A., Nathanson L., Nielsen P.V., Lund M.C., Carlsen S.L., Gramsbergen J.B., Finsen B., Stubbe J., Frich L.H., Stolp H., Brambilla R., Anthony D.C., Meyer M., Lambertsen K.L. TNF deficiency causes alterations in the spatial organization of neurogenic zones and alters the number of microglia and neurons in the cerebral cortex. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2019. vol. 82. P. 279–297. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.08.195.
44. McCoy M.K., Tansey M.G. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *Journal of neuroinflammation*. 2008. vol. 5. no. 1. P. 45. DOI: 10.1186/1742-2094-5-45.
45. Gao H., Danzi M.C., Choi C.S., Taherian M., Dalby-Hansen C., Ellman D.G., Madsen P.M., Bixby J.L., Lemmon V.P., Lambertsen K.L., Brambilla R. Opposing Functions of Microglial and Macrophagic TNFR2 in the Pathogenesis of Ex-

- perimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Cell reports*. 2017. vol. 18. no. 1. P. 198–212. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.11.083.
46. Harms A.S., Lee J.K., Nguyen T.A., Chang J., Ruhn K.M., Treviño I., Tansey M.G. Regulation of microglia effector functions by tumor necrosis factor signaling. *Glia*. 2012. vol. 60. no. 2. P. 189–202. DOI: 10.1002/glia.21254.
47. Schönbeck U., Mach F., Libby P. Generation of biologically active IL-1 beta by matrix metalloproteinases: a novel caspase-1-independent pathway of IL-1 beta processing. *The Journal of Immunology*. 1998. vol. 161. no. 7. P. 3340–3346.
48. Nagy V., Bozdagi O., Matynia A., Balcerzyk M., Okulski P., Dzwonek J., Costa R.M., Silva A.J., Kaczmarek L., Huntley G.W. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *Journal of Neuroscience*. 2006. vol. 26. no. 7. P. 1923–1934. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4359-05.2006.
49. Cunningham E.T., Wada E., Carter D.B., Tracey D.E., Batty J.F., De Souza E.B. In situ histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary, and adrenal gland of the mouse. *Journal of Neuroscience*. 1992. vol. 12. no. 3. P. 1101–1114. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.12-03-01101.1992.
50. McPherson C.A., Aoyama M., Harry G.J. Interleukin (IL)-1 and IL-6 regulation of neural progenitor cell proliferation with hippocampal injury: differential regulatory pathways in the subgranular zone (SGZ) of the adolescent and mature mouse brain. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011. vol. 25. no. 5. P. 850–862. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.09.003.
51. Wu M.D., Hein A.M., Moravan M.J., Shafteel S.S., Olschowka J.A., Kerry O'Banion M. Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1 β and not rescued by voluntary running. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012. vol. 26. no. 2. P. 292–300. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.09.012.
52. Wu M.D., Montgomery S.L., Rivera-Escalera F., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Sustained IL-1 β expression impairs adult hippocampal neurogenesis independent of IL-1 signaling in nestin+ neural precursor cells. *Brain, behavior, and immunity*. 2013. vol. 32. P. 9–18. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.03.003.
53. Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature Reviews Immunology*. 2005. vol. 5. no. 8. P. 629–640. DOI: 10.1038/nri1664.
54. Crampton S.J., Collins L.M., Toulouse A., Nolan Y.M., O'Keeffe G.W. Exposure of foetal neural progenitor cells to IL-1 β impairs their proliferation and alters their differentiation – a role for maternal inflammation? *Journal of neurochemistry*. 2012. vol. 120. no. 6. P. 964–973. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07634.x.
55. Park S.Y., Kang M.J., Han J.S. Interleukin-1 beta promotes neuronal differentiation through the Wnt5a/RhoA/JNK pathway in cortical neural precursor cells. *Molecular brain*. 2018. vol. 11. no. 1. P. 39. DOI: 10.1186/s13041-018-0383-6.
56. Islam O., Gong X., Rose-John S., Heese K. Interleukin-6 and neural stem cells: more than gliogenesis. *Molecular biology of the cell*. 2009. vol. 20. no. 1. P. 188–199. DOI: 10.1091/mbc.E08-05-0463.
57. Storer M.A., Gallagher D., Fatt M.P., Simonetta J.V., Kaplan D.R., Miller F.D. Interleukin-6 Regulates Adult Neural Stem Cell Numbers during Normal and Abnormal Post-natal Development. *Stem Cell Reports*. 2018. vol. 10. no. 5. P. 1464–1480. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.03.008.
58. Kong X., Gong Z., Zhang L., Sun X., Ou Z., Xu B., Huang J., Long D., He X., Lin X., Li Q., Xu L., Xuan A. JAK2/STAT3 signaling mediates IL-6-inhibited neurogenesis of neural stem cells through DNA demethylation/methylation. *Brain, behavior, and immunity*. 2019. vol. 79. P. 159–173. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.01.027.
59. Lobo-Silva D., Carriche G.M., Castro A.G., Roque S., Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *Journal of neuroinflammation*. 2016. vol. 13. no. 1. P. 297. DOI: 10.1186/s12974-016-0763-8.
60. Perez-Asensio F.J., Perpiñá U., Planas A.M., Pozas E. Interleukin-10 regulates progenitor differentiation and modulates neurogenesis in adult brain. *Journal of Cell Science*. 2013. vol. 126. no. 18. P. 4208–4219. DOI: 10.1242/jcs.127803.
61. Pereira L., Font-Nieves M., Van den Haute C., Baekelandt V., Planas A.M., Pozas E. IL-10 regulates adult neurogenesis by modulating ERK and STAT3 activity. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015. vol. 9. P. 57. DOI: 10.3389/fncel.2015.00057.
62. Colton C.A., Mott R.T., Sharpe H., Xu Q., Van Nostrand W.E., Vitek M.P. Expression profiles for macrophage alternative activation genes in AD and in mouse models of AD. *Journal of neuroinflammation*. 2006. vol. 3. no. 1. P. 27. DOI: 10.1186/1742-2094-3-27.
63. Orihuela R., McPherson C.A., Harry G.J. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *British Journal of Pharmacology*. 2016. vol. 173. no. 4. P. 649–665. DOI: 10.1111/bph.13139.
64. Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., Landa G., Talpalar A.E., Pluchino S., Martino G., Schwartz M. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2006. vol. 31. no. 1. P. 149–160. DOI: 10.1016/j.mcn.2005.10.006.