

**ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА ПРОСТРАНСТВЕННУЮ  
ПАМЯТЬ И ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ МИКРОГЛИИ  
У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C**

Лебедева Т. П.<sup>1</sup>,  
Курилова Е. А.<sup>1</sup>,  
Сидорова М. В.<sup>1</sup>,  
Тучина О. П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» Министерства науки и высшего образования РФ, г. Калининград, Россия.

**EFFECT OF ENRICHED ENVIRONMENT ON SPATIAL MEMORY AND  
EXPRESSION OF MICROGLIAL ACTIVATION MARKERS IN BALB/C  
MICE**

Lebedeva T. P. <sup>a</sup>,  
Kurilova E. A. <sup>a</sup>,  
Sidorova M. V. <sup>a</sup>,  
Tuchina O. O. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Immanuel Kant Baltic Federal University», Ministry of Education and Science of Russia, Kaliningrad, Russia.

## Резюме

Обогащение среды обитания лабораторных животных стимулирует процессы нейрональной пластичности, в том числе способствует повышению уровня нейрогенеза в гиппокампе и более эффективному пространственному ориентированию. Кроме того, обогащенная среда оказывает иммуномодулирующий эффект, как на периферические иммунные клетки, так и на резидентные макрофаги мозга – микроглию. Так как иммунные клетки и выделяемые ими молекулы модулируют процессы нейрональной пластичности, актуальным является исследование влияния обогащенной среды на уровень нейрогенеза у грызунов с разным иммунным статусом. По сравнению с C57Bl/6, мыши линии Balb/c характеризуются преобладанием гуморального (Th2), а не клеточного (Th1) типов иммунного ответа, что связано с различиями в участке H2 главного локуса гена гистосовместимости, а также более высоким уровнем тревожности, выявляемом при поведенческом фенотипировании. Целью нашего исследования было оценить влияние ОС на пространственную память, уровень нейрогенеза, а также признаки активации резидентных макрофагов (микроглии) в гиппокампе мышей линии Balb/c. Исследование проводили на 4-месячных самках мышей линии Balb/c. Для оценки пространственной памяти и обучаемости животных использовали лабиринт Барнс, для оценки уровней экспрессии проводили ПЦР реакцию с использованием генспецифичных праймеров для BDNF, CD68, DCX, FGF2, IBA1, IL-1 $\beta$ , IL-10, SOX2, TMEM119, TNF- $\alpha$ , в качестве референсного гена брали GAPDH. Полученные данные позволяют предположить, что содержание мышей линии Balb/c в условиях ОС способствует повышению уровня нейрогенеза в гиппокампе и более эффективному пространственному ориентированию. Анализ экспрессии нейротрофических факторов, а также цитокинов и маркеров активации резидентных макрофагов мозга (микроглии) показал увеличение экспрессии FGF2, TNF- $\alpha$ , Iba1 и TMEM119, в то время, как уровни экспрессии BDNF, IL-1 $\beta$ , IL-10 и CD68 не изменились. Таким образом, у мышей линии Balb/c в условиях ОС не наблюдается повышения экспрессии BDNF и IL-10, что характерно для мышей C57BL/6, однако, это не препятствует пролиферации и дифференциации нейронов в зубчатой извилине, а также успешному пространственному ориентированию в лабиринте Барнс. Микроглиальные клетки у мышей линии Balb/c в условиях ОС вероятно поляризованы по типу M0/M2.

**Ключевые слова:** гиппокамп, пространственная память, нейрогенез, микроглия, цитокины, нейровоспаление.

### **Abstract**

Enrichment of the habitat of laboratory animals stimulates neuronal plasticity processes, including increasing the level of hippocampal neurogenesis and more efficient spatial orientation. In addition, an enriched environment has an immunomodulatory effect on both peripheral immune cells and resident brain macrophages - microglia. Since immune cells and the molecules they secrete modulate the processes of neuronal plasticity, it is relevant to study the effect of an enriched environment on the level of neurogenesis in rodents with different immune status. Compared with C57Bl/6, Balb/c mice are characterized by a predominance of humoral (Th2) rather than cellular (Th1) types of immune response, which is associated with differences in the H2 region of the major histocompatibility gene locus MHCII, as well as a higher level of anxiety revealed by behavioral phenotyping. The aim of our study was to evaluate the effect of enriched environment on spatial memory, the level of neurogenesis, and signs of activation of resident macrophages (microglia) in the hippocampus of Balb/c mice. The study was performed on 4-month-old female Balb/c mice. To assess the spatial memory and learning ability, the Barnes maze was used; to assess expression levels, a PCR was performed using gene-specific primers for BDNF, CD68, DCX, FGF2, IBA1, IL-1 $\beta$ , IL-10, SOX2, TMEM119, TNF- $\alpha$ ; GAPDH was used as a reference gene. The obtained data suggest that keeping Balb/c mice in enriched conditions promotes an increase in the level of neurogenesis in the hippocampus and more efficient spatial orientation. Analysis of the expression of neurotrophic factors, as well as cytokines and markers of activation of resident brain macrophages (microglia) showed an increase in the expression of FGF2, TNF- $\alpha$ , Iba1 and TMEM119, while the expression levels of BDNF, IL-1 $\beta$ , IL-10 and CD68 did not change. Thus, in Balb/c mice from an enriched environment, there is no increase in the expression of BDNF and IL-10, which is typical for C57BL/6 mice, however, this does not prevent the proliferation and differentiation of neurons in the dentate gyrus and successful spatial orientation in the Barnes maze. Microglial cells in Balb/c mice under enriched conditions are probably polarized according to the M0/M2 type.

**Keywords:** hippocampus, spatial memory, neurogenesis, microglia, cytokines, neuroinflammation.

## 1 Введение

Обогащение среды обитания лабораторных животных благоприятно сказывается на процессах нейрональной пластичности, в том числе способствует повышению уровня нейрогенеза в гиппокампе и более эффективному пространственному ориентированию. Известно, что обогащенная среда (ОС) также оказывает иммуномодулирующий эффект: периферические макрофаги, выделенные из мышей, проживавших в ОС, демонстрируют более высокую фагоцитарную активность *ex vivo* по сравнению с макрофагами мышей, которых содержали в стандартных условиях вивария [5]; в гиппокампе крыс из ОС значительно увеличивается уровень экспрессии IL-10 и его рецептора IL-10Ra по сравнению с животными, которых содержали в стандартных условиях [13]. Так как иммунные клетки и выделяемые ими молекулы модулируют процессы нейрональной пластичности, актуальным является исследование влияния ОС на уровень нейрогенеза у грызунов с разным иммунным статусом. Большинство исследований влияния ОС на процессы нейрональной пластичности проводят на крысах или мышах линии C57Bl/6. По сравнению с C57Bl/6, мыши линии Balb/c характеризуются преобладанием гуморального (Th2), а не клеточного (Th1) типов иммунного ответа, что связано с различиями в участке H2 главного локуса гена гистосовместимости MHC I (H2d у Balb/c и H2b у C57BL/6), а также более высоким уровнем тревожности, выявляемом при поведенческом фенотипировании. **Целью** нашего исследования было оценить влияние ОС на пространственную память, уровень нейрогенеза, а также признаки активации резидентных макрофагов (микроглии) в гиппокампе мышей линии Balb/c.

## 2 Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 4-месячных самках мышей линии Balb/c. В возрасте 2-х месяцев животных разделили на две группы по условиям проживания: мышей из контрольной группы содержали в стандартных клетках (28x40x18 см, по 2 мыши на клетку), а мышей из экспериментальной группы помещали в условия обогащенной среды (49x34x52 см, 5 мышей на клетку) с беговым колесом и игрушками, которые меняли каждые 3 дня. Животных содержали в виварии с циклом освещенности 12/12, при 23±2 °C с едой и водой *ad libitum*. Все манипуляции с животными были одобрены Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта, Калининград, протокол 27/2021.

Для оценки пространственной памяти и обучаемости животных использовали лабиринт К. Барнс. Установка представляет собой круглую платформу диаметром 90 см, по краям которой циркулярно расположены 20 сквозных отверстий диаметром 5 см каждое. Во время фазы привыкания и фазы тренировок одно из отверстий ведет в безопасное убежище для животных. Для ориентирования при поиске убежища по краям лабиринта располагаются четыре черно-белые визуальные подсказки. Тест включает в

45 себя три этапа: фазу привыкания, фазу тренировок и пробную фазу. В фазу  
46 привыкания животное помещают в убежище и на платформу лабиринта для  
47 знакомства с установкой и избежания возникновения в дальнейшем  
48 неохобных реакций при проведении поведенческого фенотипирования. Фаза  
49 тренировок включает в себя 3 ежедневных тренировки на протяжении 5 дней.  
50 Во время этой фазы фиксировали время, за которое каждое животное находило  
51 убежище. Если время поиска убежища превышало 3 минуты, мышшь  
52 направляли к отверстию с ним. Перерыв между тренировками у каждого  
53 животного составляет 30 минут. Во время пробной фазы убежище убирают и  
54 фиксируют время, проведенное в целевом секторе (по две лунки справа и слева  
55 от отверстия, в котором раньше находилось убежище). Первая пробная сессия  
56 проводилась через 24 часа после последней тренировки, вторая сессия - через  
57 96 часов. Записи движения животных проводили с помощью цифровой  
58 видеокамеры (GoPro Hero 9 Black) и далее анализировали с использованием  
59 программного обеспечения BehaviorCloud (Калифорния, США).

60 На следующий день после проведения всех поведенческих тестов  
61 проводили транскардиальную перфузию. Животных подвергали глубокой  
62 анестезии изофлураном (Aesica Queenborough, Квинборо, Великобритания),  
63 помещали на лоток и выполняли разрез грудной клетки и диафрагмы, затем  
64 подводили перфузионную иглу к левому желудочку, а правое предсердие  
65 надрезали для оттока крови. Через перфузионную иглу, подключенную к  
66 насосу, подавали 0,9% раствор NaCl комнатной температуры в течение  
67 нескольких минут. После перфузии проводили декапитацию и извлечение  
68 гиппокампа. Далее образцы гиппокампа помещали в раствор Extract RNA  
69 (Евроген, Россия) для выделения суммарной РНК с помощью протокола от  
70 производителя. Концентрацию РНК измеряли флуориметром Qubit 2.0  
71 (Invitrogen, США). Суммарную РНК в количестве 1 мкг использовали для  
72 получения кДНК с помощью набора MMLV RT kit (Евроген, Россия). ПЦР  
73 проводили с использованием генспецифических праймеров для BDNF, CD68,  
74 DCX, FGF2, IBA1, IL-1 $\beta$ , IL-10, SOX2, TMEM119, TNF- $\alpha$ , в качестве  
75 референсного гена брали GAPDH. Анализ данных проводили с  
76 использованием метода  $\Delta\Delta C_t$ . Последовательности праймеров использовали  
77 следующие: BDNF (accatgggattacacttg; agctgagcgtgtgtgacagt), CD68  
78 (ggcgggtggaatacaatgtgtcc; agcagggtcaagggtgaacagctg); DCX (cagcatctccaccsaacc;  
79 aagtccattcatccgtgacc); FGF2 (ccaagcagaagagagaggagt; cagccgtccatcttctctcatag);  
80 GAPDH (catcactgccaccagaagactg; atgccagtgagcttcccgttcag); IBA1  
81 (aagggaatgagtggaaag; cagacgctggtgtcttagg); IL-1 $\beta$  (aaagctctccacctcaatgg;  
82 tgtcgttgcttggttctcc); IL-10 (gccctttgctatggtgtcc; tctccctggtttctcttccc); SOX2  
83 (tgcagtacaactccatgacc; cggacttgaccacagage); TMEM119 (actaccatcctcgttccctga;  
84 tagcagccagaatgtcagcctg); TNF- $\alpha$  (tcagtgtcttcaccaagg; gcagtggaccatctaactcg).

85 Статистическую обработку данных проводили с использованием  
86 программного обеспечения PRISM GraphPad™ (GraphPad Software, США).  
87 Нормальность выборки проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Так как  
88 данные не принадлежат нормальному распределению, использовали

89 непараметрический тест Манна-Уитни. Различия между исследуемыми  
90 группами считались статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$ . Результаты  
91 представлены как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

### 92 3 Результаты и обсуждение

93

94 По результатам поведенческого фенотипирования мышей в лабиринте  
95 К. Барнс животные из ОС затрачивали меньше времени на поиск убежища с  
96 самого начала тренировок (Рисунок 1А), что указывает на более эффективную  
97 обработку новой информации и ускоренное формирование пространственной  
98 памяти. К концу тренировок обе группы животных сравнялись в результатах.  
99 Пробная фаза 1 лабиринта Барнс служит для оценки кратковременной памяти,  
100 пробная фаза 2 - долговременной. Статистически значимых различий при  
101 сравнении времени, проведенного в целевом секторе в конце тренировок,  
102 обнаружено не было ни в одну из пробных фаз. Интересно, что мыши Balb/c  
103 отличаются высоким уровнем тревожности, однако, это не мешает животным  
104 успешно ориентироваться в лабиринте Барнс и запоминать местоположение  
105 убежища.

106 Рисунок 1. Влияние обогащенной среды на пространственную память  
107 (А-В), уровень нейрогенеза (Г, Д), экспрессию трофических факторов (Е, Ж),  
108 интерлейкинов и маркеров активации микроглии (З-Н) в гиппокампе мышей  
109 линии Balb/c.

110

111 Пространственное ориентирование в значительной степени зависит от  
112 работы гиппокампа, в том числе от эффективного разделения паттернов  
113 нейрональной активности. Образование новых нейронов в зубчатой извилине  
114 способствует разделению паттернов [6]. По результатам ПЦР в реальном  
115 времени у мышей, содержащихся в условиях ОС, статистически значимо  
116 увеличился уровень экспрессии маркера стволовых клеток SOX2 и маркера  
117 незрелых нейронов DCX в гиппокампе (Рисунок 1 Г,Д), что свидетельствует  
118 об активации процессов нейрогенеза и дифференциации нейронов. При этом  
119 уровень экспрессии нейротрофического фактора мозга BDNF не изменился, а  
120 экспрессия фактора роста фибробластов-2 (FGF2) значимо увеличилась по  
121 сравнению с контрольной группой (Рисунок 1 Е,Ж). FGF2 способствует  
122 пролиферации и дифференциации нейрональных предшественников в  
123 гиппокампе, и в случае ишемического повреждения вследствие окклюзии  
124 церебральной артерии FGF2 является необходимым и достаточным фактором  
125 для активации процессов нейрогенеза [14]. Источником FGF2 в мозге  
126 предположительно являются астроциты, а резидентные макрофаги  
127 (микроглия) экспрессирует рецепторы к полипептидам семейства FGF -  
128 FGFR1,2,3. Сигнализация FGF2-FGFR1 регулирует активацию микроглии и  
129 развитие воспаления, взаимодействуя с поверхностным нейрональным  
130 гликопротеином CD200, рецептор к которому в головном мозге  
131 экспрессируют только микроглиальные клетки. Сигнализация CD200 -  
132 CD200R способствует поддержанию нейропротекторного фенотипа

133 микроглии (M2) и ингибирует развитие воспалительных реакций [11,10].  
134 FGFR1 также взаимодействует с серотониновыми рецепторами 5HT1A/B,  
135 образуя гетерокомплексы [4], которые представляют большой интерес в  
136 качестве молекулярных мишеней для лечения депрессивных расстройств.  
137 Микроглиальные клетки экспрессируют рецепторы к серотонину [9], в  
138 частности сигнализация через 5HT2B предположительно способствует M2-  
139 поляризации микроглии [9,12]. Таким образом, увеличение экспрессии FGF2  
140 в гиппокампе мышей, содержащихся в условиях ОС, стимулирует нейрогенез  
141 и поддерживает нейропротекторный фенотип резидентных макрофагов мозга.

142 Уровень экспрессии провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и  
143 противовоспалительного IL-10 в гиппокампе после содержания мышей в ОС  
144 значительно не изменились, в то время как экспрессия TNF- $\alpha$  существенно  
145 выросла (Рисунок 1 З-Н). При анализе экспрессии цитокинов мы  
146 рассматриваем в качестве их источников только клетки мозга  
147 (преимущественно микроглию), так как всем животным перед забором  
148 материала была проведена транскардиальная перфузия стерильным  
149 физиологическим раствором. TNF- $\alpha$  - провоспалительный цитокин,  
150 выделяемый макрофагами M1 в период развития воспалительной реакции,  
151 например, в ответ на стимуляцию бактериальным липополисахаридом или  
152 INF- $\gamma$  [1–3]. Несмотря на известный нейротоксический эффект TNF- $\alpha$ ,  
153 конкретная роль цитокина зависит от его концентрации, стадии  
154 дифференциации клетки, а также от сигнализации через TNF-R1/TNF-R2  
155 рецепторы, так как активация TNF-R2 предположительно может оказывать  
156 нейропротекторный эффект [7]. Так как в условиях увеличения экспрессии  
157 TNF в гиппокампе мы также наблюдаем активацию процессов нейрогенеза и  
158 дифференциации нейронов, можно предположить, что цитокин не оказывает  
159 цитотоксического эффекта на нервные стволовые клетки в условиях ОС.  
160 Уровень экспрессии микроглиальных маркеров Iba1 и TMEM119 значительно  
161 увеличился у мышей в ОС по сравнению с животными, содержащимися в  
162 стандартных условиях. В мозге TMEM119 локализован исключительно в  
163 микроглие, и снижение его экспрессии наблюдается в реактивных,  
164 поляризованных M1 микроглиальных клетках [8]. Несмотря на увеличение  
165 экспрессии Iba1, что характерно для M1 фенотипа, уровень экспрессии одного  
166 из маркеров активации - CD68 существенно не изменился у мышей в ОС, это  
167 позволяет предположить, что микроглиальные клетки поляризованы по типу  
168 M0/M2, несмотря на увеличение экспрессии Iba1 и TNF- $\alpha$ .

#### 169 4 Заключение

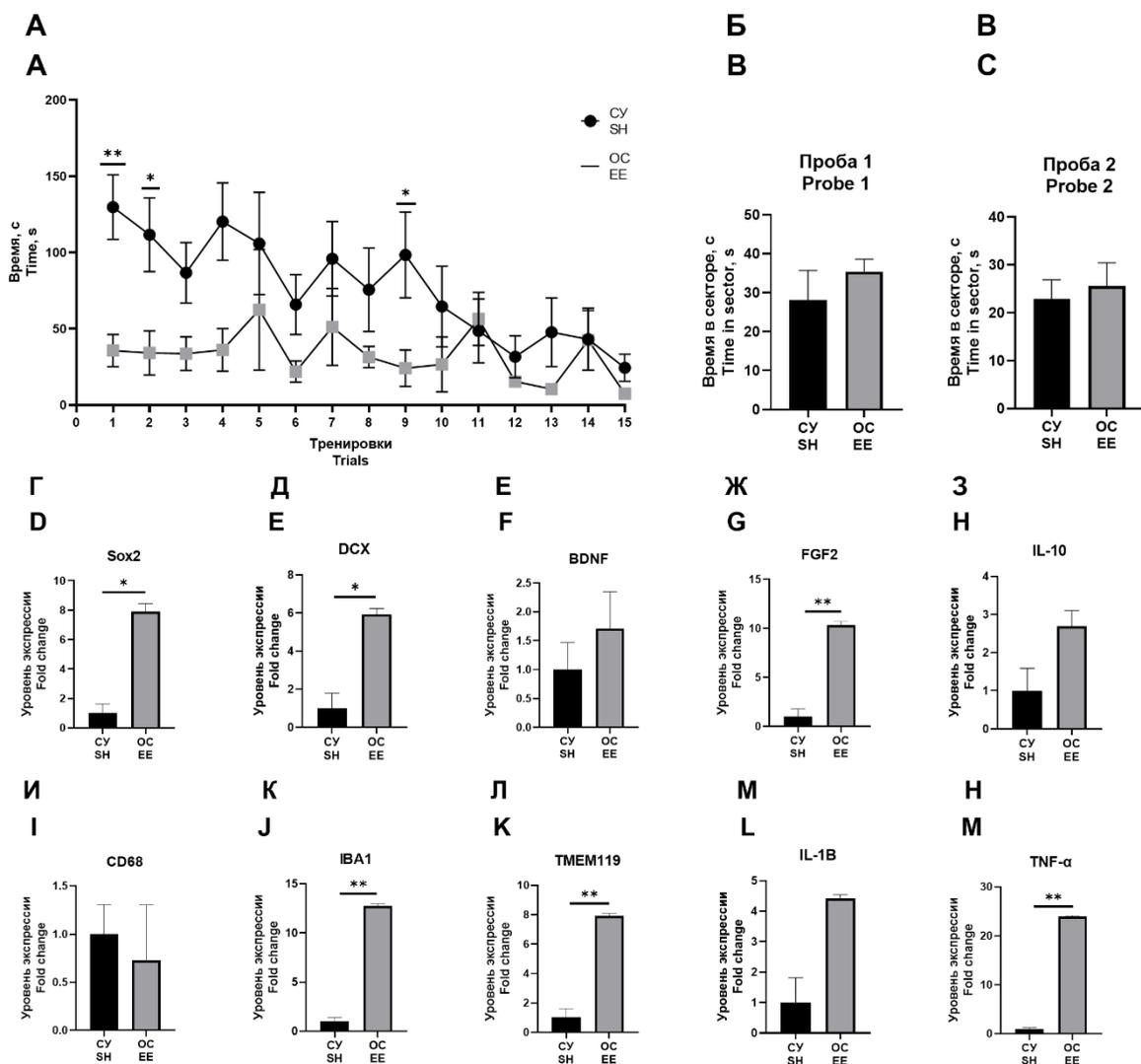
170 Полученные данные позволяют предположить, что содержание мышей  
171 линии Balb/c в условиях ОС способствует повышению уровня нейрогенеза в  
172 зубчатой извилине гиппокампа и более эффективному пространственному  
173 ориентированию. Анализ экспрессии нейротрофических факторов, а также  
174 цитокинов и маркеров активации резидентных макрофагов мозга (микроглии)  
175 показал увеличение экспрессии FGF2, TNF- $\alpha$ , Iba1 и TMEM119, в то время, как  
176 уровни экспрессии BDNF, IL-1 $\beta$ , IL-10 и CD68 не изменились. Таким образом,

177 у мышей линии Balb/c в условиях ОС не наблюдается повышения экспрессии  
178 BDNF и IL-10, что характерно для мышей C57BL/6, однако, это не  
179 препятствует пролиферации и дифференциации нейронов в зубчатой  
180 извилине, а также успешному пространственному ориентированию в  
181 лабиринте К. Барнс. Микроглиальные клетки у мышей линии Balb/c в  
182 условиях ОС вероятно поляризованы по типу M0/M2.

РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Влияние обогащенной среды на пространственную память (А-В), уровень нейрогенеза (Г, Д), экспрессию трофических факторов (Е, Ж), интерлейкинов и маркеров активации микроглии (З-Н) в гиппокампе мышей линии Balb/c.

**Figure 1.** Effect of an enriched environment on spatial memory (A-B), the level of neurogenesis (D, E), expression of trophic factors (F, G), interleukins and microglial activation markers (3-H) in the hippocampus of Balb/c mice.



**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Тучина Оксана Павловна**, кандидат биологических наук, доцент Высшей Школы Живых Систем ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; Минобрнауки России; Калининград, Россия; адрес: Россия, Калининградская область, г. Калининград, ул. Университетская 2, 236006;

телефон: 89052475063;

ORCID: 0000-0003-1480-1311;

SPIN: 1916-6206;

e-mail: otuchina@kantiana.ru

**Tuchina Oksana Pavlovna**, PhD in Biology, Immanuel Kant Baltic Federal University; Ministry of Education and Science of Russia, Kaliningrad, Russia; address: Russia, Kaliningrad region, Kaliningrad, Universitetskaya str. 2, 236006; telephone: 89052475063;

ORCID: 0000-0003-1480-1311;

SPIN: 1916-6206;

e-mail: otuchina@kantiana.ru

**Блок 2. Информация об авторах**

**Лебедева Таисия Павловна**, магистрант Высшей Школы Живых Систем ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; Минобрнауки России; Калининград, Россия;

ORCID: 0009-0001-8983-3898;

e-mail: [lptaisiya@kantiana.ru](mailto:lptaisiya@kantiana.ru)

**Lebedeva Taisiya Pavlovna**, master's student Immanuel Kant Baltic Federal University; Ministry of Education and Science of Russia, Kaliningrad, Russia;

ORCID: 0009-0001-8983-3898;

e-mail: [lptaisiya@kantiana.ru](mailto:lptaisiya@kantiana.ru)

**Курилова Екатерина Александровна**, аспирант Высшей Школы Живых Систем ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; Минобрнауки России; Калининград, Россия;

ORCID: 0000-0003-0031-116X;

SPIN: 2724-1531;

e-mail: [ekaterinakuurilova@gmail.com](mailto:ekaterinakuurilova@gmail.com)

**Kurilova Ekaterina Aleksandrovna**, postgraduate student Immanuel Kant Baltic Federal University; Ministry of Education and Science of Russia, Kaliningrad, Russia;

ORCID: 0000-0003-0031-116X;

SPIN: 2724-1531;

e-mail: [ekaterinakuurilova@gmail.com](mailto:ekaterinakuurilova@gmail.com)

**Сидорова Мария Валерьевна**, старший преподаватель Высшей Школы Живых Систем ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; Минобрнауки России; Калининград, Россия;

ORCID: 0000-0003-3347-292;

SPIN: 7422-7158;

e-mail: [masidorova1@kantiana.ru](mailto:masidorova1@kantiana.ru)

**Sidorova Maria Valerievna**, senior lecturer, Immanuel Kant Baltic Federal University; Ministry of Education and Science of Russia, Kaliningrad, Russia;

ORCID: 0000-0003-3347-292;

SPIN: 7422-7158;

e-mail: [masidorova1@kantiana.ru](mailto:masidorova1@kantiana.ru)

### **Блок 3. Метаданные статьи**

ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ПАМЯТЬ И ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ МИКРОГЛИИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C

EFFECT OF ENRICHED ENVIRONMENT ON SPATIAL MEMORY AND EXPRESSION OF MICROGLIAL ACTIVATION MARKERS IN BALB/C MICE

### **Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ОБОГАЩЕННАЯ СРЕДА И МИКРОГЛИЯ

ENRICHED ENVIRONMENT AND MICROGLIA

**Ключевые слова:** гиппокамп, пространственная память, нейрогенез, микроглия, цитокины, нейровоспаление.

**Keywords:** hippocampus, spatial memory, neurogenesis, microglia, cytokines, neuroinflammation.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 7,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1.

29.04.2025

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Патлай НИ, Сотников ЕБ, Тучина ОП. Роль микроглиальных цитокинов в модуляции нейрогенеза во взрослом мозге //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – Т.5. – С.15-23.	Patlay NI, Sotnikov EB, Tuchina OP. The role of microglial cytokines in the modulation of neurogenesis in the adult brain. Int J Appl Fundam Res. 2020, pp. 15–23 [In Russian].	doi: 10.17513/mjpf.13062/
2	Патлай НИ, Сотников ЕБ, Курилова ЕА, Тучина ОП. Ранние изменения реактивного профиля глиальных клеток гиппокампа мыши в ответ на липополисахарид //Современные проблемы науки и образования. – 2020. - Т. 6. – С.72-82.	Patlay NN, Sotnikov EB, Kurilova EA, Tuchina OP. Early changes in the reactive profile of mouse hippocampal glial cells in response to lipopolysaccharide. Mod Probl Sci Educ. 2020, pp. 72–82 [In Russian].	doi: 10.17513/spno.30310.
3	Сотников ЕБ, Патлай НИ, Николаева АЮ, Тучина ОП. Экспрессия глиальных маркеров, цитокинов и маркеров нейрогенеза в гиппокампе мыши при старении и в ответ на липополисахарид //Молекулярная медицина. – 2021. – Т.19 (3). – С. 38–43.	Sotnikov EB, Patlay NI, Nikolaeva AY, Tuchina OP. Expression of glial markers, cytokines and markers of neurogenesis in the mouse hippocampus during aging and in response to lipopolysaccharide. Mol Med. 2021, Vol. 19, pp. 38–43 [In Russian].	doi:10.29296/24999490-2021-03-06.
4	Ambrogini P, Lattanzi D, Pagliarini M, Di Palma M, Sartini S, Cuppini R, et al. 5HT1AR-FGFR1 Heteroreceptor Complexes Differently Modulate GIRK Currents in the Dorsal Hippocampus and the Dorsal Raphe Serotonin Nucleus of Control Rats and of a Genetic Rat Model of Depression. Int J Mol Sci. 2023, no. 8, pp. 7467.	Ambrogini P, Lattanzi D, Pagliarini M, Di Palma M, Sartini S, Cuppini R, et al. 5HT1AR-FGFR1 Heteroreceptor Complexes Differently Modulate GIRK Currents in the Dorsal Hippocampus and the Dorsal Raphe Serotonin Nucleus of Control Rats and of a Genetic Rat Model of Depression. Int J Mol Sci. 2023, no. 8, pp. 7467.	doi: 10.3390/ijms24087467.

5	Brod S, Gobbetti T, Gittens B, Ono M, Perretti M, D'Acquisto F. The impact of environmental enrichment on the murine inflammatory immune response. JCI Insight. 2017, vol. 2, pp. e90723.	Brod S, Gobbetti T, Gittens B, Ono M, Perretti M, D'Acquisto F. The impact of environmental enrichment on the murine inflammatory immune response. JCI Insight. 2017, vol. 2, pp. e90723.	doi: 10.1172/jci.insight.90723.
6	Chang W-L, Hen R. Adult Neurogenesis, Context Encoding, and Pattern Separation: A Pathway for Treating Overgeneralization. Adv Neurobiol. 2024, Vol. 38, pp. 163–193.	Chang W-L, Hen R. Adult Neurogenesis, Context Encoding, and Pattern Separation: A Pathway for Treating Overgeneralization. Adv Neurobiol. 2024, Vol. 38, pp. 163–193.	doi: 10.1007/978-3-031-62983-9_10.
7	Chen Z, Palmer TD. Differential roles of TNFR1 and TNFR2 signaling in adult hippocampal neurogenesis. Brain Behav Immun. 2013, Vol. 30, pp. 45–53.	Chen Z, Palmer TD. Differential roles of TNFR1 and TNFR2 signaling in adult hippocampal neurogenesis. Brain Behav Immun. 2013, Vol. 30, pp. 45–53.	doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.083.
8	Mercurio D, Fumagalli S, Schafer MK-H, Pedragosa J, Ngassam LDC, Wilhelmi V, et al. Protein Expression of the Microglial Marker Tmem119 Decreases in Association With Morphological Changes and Location in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. Front Cell Neurosci. 2022, Vol. 16, pp. 820127.	Mercurio D, Fumagalli S, Schafer MK-H, Pedragosa J, Ngassam LDC, Wilhelmi V, et al. Protein Expression of the Microglial Marker Tmem119 Decreases in Association With Morphological Changes and Location in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. Front Cell Neurosci. 2022, Vol. 16, pp. 820127.	doi: 10.3389/fncel.2022.820127
9	Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. Trends Neurosci. 2007, Vol. 30: pp. 527–535.	Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. Trends Neurosci. 2007, Vol. 30: pp. 527–535.	doi: 10.1016/j.tins.2007.07.007.
10	Sun J, Lei D. CD200-CD200R Pathway: A Regulator of Microglial Polarization in Postoperative Cognitive Dysfunction. J Inflamm Res. 2024, Vol. 17, pp. 8421–8427.	Sun J, Lei D. CD200-CD200R Pathway: A Regulator of Microglial Polarization in Postoperative Cognitive Dysfunction. J Inflamm Res. 2024, Vol. 17, pp. 8421–8427.	doi: 10.2147/JIR.S489895.

11	Szepesi Z, Manouchehrian O, Bachiller S, Deierborg T. Bidirectional Microglia-Neuron Communication in Health and Disease. <i>Front Cell Neurosci.</i> 2018, Vol. 12, pp. 323.	Szepesi Z, Manouchehrian O, Bachiller S, Deierborg T. Bidirectional Microglia-Neuron Communication in Health and Disease. <i>Front Cell Neurosci.</i> 2018, Vol. 12, pp. 323.	doi: 10.3389/fncel.2018.00323.
12	Turkin A, Tuchina O, Klempin F. Microglia Function on Precursor Cells in the Adult Hippocampus and Their Responsiveness to Serotonin Signaling. <i>Front Cell Dev Biol.</i> 2021, Vol. 9: pp. 665739.	Turkin A, Tuchina O, Klempin F. Microglia Function on Precursor Cells in the Adult Hippocampus and Their Responsiveness to Serotonin Signaling. <i>Front Cell Dev Biol.</i> 2021, Vol. 9: pp. 665739.	doi: 10.3389/fcell.2021.665739.
13	Vinogradova A, Sysova M, Smirnova P, Sidorova M, Turkin A, Kurilova E, et al. Enriched Environment Induces Sex-Specific Changes in the Adult Neurogenesis, Cytokine and miRNA Expression in Rat Hippocampus. <i>Biomedicines.</i> 2023, Vol. 11, no. 5, pp. 1341.	Vinogradova A, Sysova M, Smirnova P, Sidorova M, Turkin A, Kurilova E, et al. Enriched Environment Induces Sex-Specific Changes in the Adult Neurogenesis, Cytokine and miRNA Expression in Rat Hippocampus. <i>Biomedicines.</i> 2023, Vol. 11, no. 5, pp. 1341.	doi: 10.3390/biomedicines11051341.
14	Yoshimura S, Takagi Y, Harada J, Teramoto T, Thomas SS, Waeber C, et al. FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2001, Vol. 98, pp. 5874–5879.	Yoshimura S, Takagi Y, Harada J, Teramoto T, Thomas SS, Waeber C, et al. FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2001, Vol. 98, pp. 5874–5879.	doi: 10.1073/pnas.101034998.