

ОБЗОР

УДК 577.25:576.32/36

**МИКРОГЛИЯ КАК КЛЮЧЕВОЙ КОМПОНЕНТ РЕГУЛЯЦИИ
СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ****Синякин И.А., Баталова Т.А.***ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск,
e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru*

Синаптическая пластичность имеет важное значение для развития и адаптации головного мозга в онтогенезе. Описано, что в головном мозге микроглия обладают способностью обнаруживать и устанавливать воспалительную реакцию на факторы повреждения. В статье было продемонстрировано влияние микроглии на регуляцию синаптической активности в нейронах, механизмах, регулирующих взаимодействие нейронов и микроглии, показан один из способов коммуникации между микроглией и нейронами, коннексины и большие поровые каналы. Были описаны функции M1 и M2 клеток микроглии, их роль в участии провоспалительных процессов и противовоспалительных. Рассказано о матриксных металлопротеиназах (ММП), секретируемых в нейронах, астроцитах или микроглии при патологических состояниях в ЦНС. В частности, было показано, что применение ММП-9 специфически участвует в синтезе синапсов. Новые данные показали, что применение ММП-9 снижает уровень N-кадгерина и уменьшает синаптическую передачу. В 2011 г. был описан новый способ коммуникации в ЦНС, включающий высвобождение микровезикул, также называемых эктосомами, из плазматической мембраны. Первоначально ученые-нейробиологи считали, что эти микровезикулы не играют никакой роли в нейрональной передаче, но недавно было установлено, что они являются важнейшими посредниками в коммуникации нейронов.

Ключевые слова: пластичность, синапс, микроглия, головной мозг, воспаление**MICROGLIA AS A KEY COMPONENT OF SYNAPTIC ACTIVITY REGULATION****Sinyakin I.A., Batalova T.A.***Amur State Medical Academy, Blagoveschensk, e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru*

Synaptic plasticity is important for the development and adaptation of the brain in ontogenesis. Inside the brain, microglia have been described as having the ability to detect and establish an inflammatory response to damage factors. The article demonstrates the influence of microglia on the regulation of synaptic activity in neurons, mechanisms that regulate the interaction of neurons and microglia, and shows one of the ways of communication between microglia and neurons connexins and large pore channels. The functions of M1 and m2 microglia cells and their role in the participation of Pro-inflammatory and anti-inflammatory processes were described. Matrix metalloproteinases (MMP) secreted in neurons, astrocytes, or microglia in pathological conditions in the Central nervous system are described. In particular, it has been shown that the use of MMP-9 specifically participates in synapse synthesis. New data showed that the use of MMP-9 reduces N-cadherin levels and reduces synaptic transmission. In 2011, a new method of communication in the Central nervous system was described, involving the release of microvesicles, also called ectosomes, from the plasma membrane. Initially, neuroscientists thought that these microvesicles played no role in neuronal transmission, but recently it was found that they are the most important intermediaries in the communication of neurons.

Keywords: plasticity, synapse, microglia, brain, inflammation

Синаптическая пластичность имеет важное значение для развития и адаптации головного мозга в онтогенезе. Все больше открытий свидетельствуют об участии микроглии в метаболизме нейронов. Морфологически клетки микроглии являются резидентными макрофагами ЦНС, которые, как известно, обладают целым рядом важнейших свойств: участие в воспалении, иммунный надзор и т.д. Кроме того, клетки микроглии, резидентные иммунные клетки мозга, экспрессируют и секретируют связанные с иммунитетом сигнальные молекулы, которые изменяют синаптическую передачу и пластичность в отсутствие воспаления. Когда воспаление действительно происходит, микроглия изменяет синаптические связи и синаптическую пластичность, необ-

ходимые для обучения и памяти. Поэтому данный обзор будет посвящен важнейшим исследованиям о роли микроглии как важнейшего компонента в развитии синаптогенеза и нейронов головного мозга.

Характеристика микроглии

Микроглия составляет приблизительно 10% клеток всей ЦНС. Многие авторы отмечают, что важнейшей функцией клеток микроглии является иммунный надзор в головном и спинном мозге [1], а также их прямое участие в воспалении при инфекциях в тканях головного мозга [2, 3]. Клетки микроглии происходят из эритромиелоидных предшественников желточного мешка [4]. Известно, что в мезенхиме желточного мешка на 4–6 неделе эмбриогенеза

находятся 2 популяции клеток, по своему внешнему виду схожие с нейронами. Большая часть клеток сходна с макрофагами, однако они не экспрессируют гены главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR); оставшаяся популяция клеток, наоборот, вырабатывает антигены МНС II класса, но по морфологическим характеристикам не схожа с макрофагами. У первых колонизация макрофагами оказывается независимой от кровообращения, и макрофаги желточного мешка мигрируют в мезенхиму, а оттуда в головной мозг до формирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и остаются там после его образования [5]. Эта популяция является постоянно обновляющейся, поэтому периферические макрофаги активируются только при заболеваниях, сопровождающихся проницаемостью ГЭБ [6]. В головном мозге клетки микроглии инициируют воспалительную реакцию на различные экзо- и эндогенные факторы. Главные рецепторы, которые реагируют на различные повреждения нейронов, относятся к типам пуринергических и хемокиновых рецепторов и локализируются на поверхности микроглии. Основной контроль повреждения осуществляется за счет реагирования на уровни внеклеточного АТФ и секретруемых хемокинов [7]. Этап, характеризующийся вовлечением клеток микроглии в процесс воспаления, получил название активация. Активация состоит из пяти последовательных стадий, которые включают: миграцию в очаг повреждения, локальную пролиферацию, изменение морфологии и экспрессии генов, презентацию антигена и фагоцитоза антигенных структур [8]. Клетки микроглии способны секретировать БАВ, такие как фактор некроза опухоли ФНО- α [9], интерлейкин- (ИЛ-) 1β , оксид азота (NO) [10], глутамат [11], противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-13, которые обладают нейропротективным свойством и повышают метаболизм в нейронах после разных повреждений [12]. Классификация клеток микроглии основана на преобладании синтеза противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Клетки M1 (провоспалительные) и M2 (противовоспалительные) [13]. Клетки M1 обладают нейротоксическими и нейродегенеративными эффектами, так как повышение их концентрации коррелирует с хроническими нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера [14]. При инсультах различной этиологии и черепно-мозговой травме также происходит повышение концентрации клеток микроглии M1 [15]. Накопление микроглии M2 коррелирует с нейропротекцией, восстановле-

нием и репарацией в различных условиях заболевания [16]. До недавнего времени первоначальные исследования для понимания нейрональ-микроглиальных взаимодействий описывали, что различные нейроактивные вещества, такие как NO [17] и ФНО- α [18], оказывают мощное воздействие на функции нейронов, в частности на синаптическую пластичность. Примечательно, однако, что длительное воздействие воспалительных цитокинов может привести к праймированию или сенсibilизации микроглии, поэтому она более активно трансформируется в M2, а не M1 тип в ответ на воспаление [19]. Это совершенно противоположная реакция по сравнению с реакцией при остром воспалении [20].

Механизмы, регулирующие метаболизм в нейронах

В одном эксперименте авторы [21] исследовали, существует ли роль микроглии во взаимодействии с синапсами нейронов в онтогенезе, используя визуализацию и электрофизиологические методики. Они использовали нокаутных мышей, которые экспрессируют белок GFP в микроглии под контролем промотора хемокинового рецептора CX3CR1. Таким образом, авторы могли пометить и визуализировать все изменения, происходящие в микроглии, а также изменять ее активность. Авторы обнаружили, что количество синапсов и так называемых дендритных шипов, экспрессирующих PSD95 в $Cx3cr1^{GFP/+}$ у мышей этот показатель был примерно в 3 раза выше, чем у мышей с дефицитом CX3CR1 ($Cx3cr1^{KO/KO}$). Их результат позволил получить некоторое представление о потенциальной роли микроглии в созревании синапсов, а также о возможности того, что это может быть опосредовано белком CX3CR1 [22]. Для дальнейшего рассмотрения вопроса о том, обладают ли клетки микроглии синаптической активностью в нормальном мозге молодого взрослого человека, другая группа авторов [23] использовала электрофизиологический метод с использованием визуализации во фронтальных срезах гиппокампа головного мозга и первичных культурах нейронов, полученных из него. Далее они управляли концентрацией клеток микроглии, либо уменьшая их количество с помощью клондроната (препарат ингибирующий костную резорбцию). Снижение концентрации микроглии приводило к резкому увеличению синаптических частот, известных как спонтанные и микровозбуждающие постсинаптические токи (sEPSC и mEPSC) из области CA1 гиппокампа. Эти токи были устранены после восполнения популяции

клеток микроглии в срезах гиппокампа области СА1. Изменение синаптической активности коррелировало с изменением количества синапсов, что позволило предположить, что микроглия может участвовать в контроле синаптической активности, регулируя количество синапсов.

Механизм, с помощью которого микроглия, возможно, регулирует синаптическую активность, был предложен в исследовании тех же авторов [23]. Характерными маркерами, которые определяют функционирование синапсов, являются молекулы синаптической адгезии, такие как протокадгерин и SynCAM1. Их активность была снижена в нейронах с низкой концентрацией микроглии, по сравнению с нейронами контроля. Нормальный уровень молекул синаптической адгезии был восстановлен при инкубации нейронов с микроглией, в активаторе тканевого плазминогена сериновой протеазы (ТПА). Структурные изменения в синапсе связаны со стабильностью передачи потенциала действия между нейронами. Классические молекулы синаптической адгезии кадгерина (Е-кадгерин и N-кадгерин), протокадгерина и NCAM изучались в работе синаптической пластичности. Срезы гиппокампа, которые предварительно обработали антителами против N- и Е-кадгеринов, демонстрируют при использовании электрофизиологических токов сниженный уровень долговременной потенциации [24]. Кроме того, экспрессия мутантного белка N-кадгерина или действие короткого нокдауна РНК N-кадгерина обеспечивает нарушение синаптической стабильности и нарушение проведения нервного импульса в этом участке [25].

Другой группой авторов показано, что при блокировании антител к протокадгеринам в срезах гиппокампа уменьшается синаптическая передача и происходит индукция долговременной потенциации [26]. Металлопротеиназы – это семейство протеаз, которые влияют на клеточное поведение посредством целенаправленной деградации или протеолитической обработки различных молекул внеклеточного матрикса и играют важную роль в регуляции динамических изменений молекул адгезии, связанных с синаптической пластичностью [27]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) синтезируются в клетках микроглии при патологических процессах, происходящих в ЦНС, их активность связана в первую очередь с расщеплением молекул клеточной адгезии на поверхности клетки и в синапсе [28, 29]. В частности, было показано, что использование ММП-9 специфически участвует в синтезе синапсов. Новые дан-

ные показали, что применение ММП-9 снижает уровень N-кадгерина и уменьшает синаптическую передачу [30]. Возможно, что протеазы, секретируемые из микроглии, могут регулировать синаптическую активность путем ремоделирования ЭВМ, которая, как известно, влияет на связь между синапсами [31].

Один из способов коммуникации между микроглией и нейронами – через коннексины и большие поровые каналы. Коннексины (СХ) – это белки, находящиеся в щелевых контактах, соединяющих соседние клетки. Коннексины содержат четыре высокоупорядоченных трансмембранных сегмента, цитоплазматическую петлю и 2 внеклеточные петли (ЕL-1) и (ЕL-2). Коннексины собираются в группы по шесть, чтобы сформировать полуканалы или коннексоны, а два полуканала затем объединяются, образуя щелевое соединение. Этот комплекс из шести коннексинов получил название коннексон, в дальнейшем он будет формировать гемиканал [32]. Наиболее распространенными изоформами у человека являются: Сх32 Сх46, Сх36, Сх43 и Сх45. Многочисленные исследования подтвердили, что коннексины экспрессируются в астроцитах и нейронах. В одном исследовании авторы обнаружили, что Сх36 и Сх43 экспрессируются в микроглии [33], где они индуцируют реакцию высвобождения провоспалительных цитокинов (ФНО- α и IL1 β) [34] и метаболитов. В исследовании [35] было показано, что во время воспалительных процессов в организме экспрессия Сх43 повышается. Это увеличение приводит к образованию ретракции клеток микроглии и образованию так называемого функционального синцития. Изоформа Сх36 находится всегда в активном состоянии в покоящейся микроглии и не подвергается вовлечению в различные процессы во время активации микроглии. Подобно белкам СХ, в микроглии образуются большие поровые каналы, состоящие в основном из паннексинов и каналов P2X. Они являются пуринергическими и активируются внеклеточным АТФ. Среди них есть P2X4 канал, активность которого повышена в активированной микроглии [35]. Как уже упоминалось выше, микроглия может генерировать нейромедиаторы, в первую очередь глутамат. Показано, что применение ингибиторов глутаматных рецепторов NBQX и GYKI, а также ингибитора ГАМКергической сигнализации бидукуллина снижает подвижность микроглиальных процессов [36].

В 2011 г. был описан новый способ коммуникации в ЦНС, включающий высвобождение микровезикул, также называемых

эктосомами, из плазматической мембраны [37]. Первоначально считалось, что эти микровезикулы не важны для ЦНС, но недавно было установлено, что они являются ключевыми мессенджерами в синаптической коммуникации. Везикулы содержат липиды, белки клеточной поверхности и материал из цитоплазмы или ядра клетки [38]. Везикулы распознаются клеткой-мишенью по наличию фосфатидилсерина на их поверхности [39] и взаимодействуют с соответствующими рецепторами. Они также могут непосредственно сливаться с клеткой-мишенью. На поверхности микроглии рецепторы P2X7, реагирующие на высвобождение АТФ, опосредуют активацию эктосом [40]. Этот процесс инициируется активностью фермента сфингомиелиназы и включает активацию эффекторного белка p38. Хотя этот механизм не является исключительным для микроглии (поскольку было показано, что астроциты также экспрессируют рецепторы P2X7), микроглия представляет собой значительный резервуар этих эктосом. Сигнализация через эти микровезикулы была зарегистрирована в различных системах. Считается, что одним из факторов, способствующих такой передаче сигналов, является аннексин А2 [41], белок, экспрессируемый микроглией, который влияет на их активацию [42]. Было показано, что аннексин А2 влияет на нейрональные ионные каналы и функционирование нейронов [43, 44] либо непосредственно, либо через его взаимодействие с P11 [45].

Влияние микроглии на поведение и нейрогенез

Нормальное функционирование микроглии является необходимым условием для правильной работы мозга, и активность микроглиальных клеток важна для поддержания нейронных схем и контроля поведения. Есть два важных открытия, иллюстрирующих, что селективная дисфункция микроглии приводит к аномальному поведению или нейронной дисфункции. Первый пример – модель на мышах синдрома Ретта, формы аутистического расстройства, характеризующегося нарушением синаптогенеза, приводящего к тяжелым нарушениям моторных, языковых и когнитивных функций. Этот дефицит коррелирует с уменьшением размера нейронов, уменьшением дендритного разветвления и уменьшением числа шипов. Это заболевание связано с мутациями в гене метилового CpG-связывающего белка 2 (MECP2), транскрипционного репрессора, экспрессируемого во всех типах клеток мозга. Мыши с делецией MECP2 демонстрируют нарушение функ-

ций опорно-двигательного аппарата и снижение продолжительности жизни. Микроглия с дефицитом MECP2 демонстрирует сильное снижение фагоцитарной активности. Таким образом, авторы сделали вывод, что микроглиальная фагоцитарная активность является необходимой для развития или поддержания нейрональной схемы [45].

Другой дисфункцией мозга, связанной с нарушением работы микроглии, является патологическое поведение мышей с дефицитом Nohx8. Эти мыши используются в качестве модели для компульсивного расстройства человека, известного также как трихотилломания. В модели на мышах поведенческий компонент может быть сохранен путем трансплантации клеток костного мозга дикого типа мышам с мутантным геном. Предполагается, что моноциты костного мозга заселяют мозг и превращаются в клетки с микроглиальными свойствами. Эксперимент по пересадке костного мозга взрослым мышам позволил авторам предположить, что этот дефект развития может отражать дисфункцию микроглии у взрослых животных [46].

В одном из исследований данные *in vitro* показывают, что микроглиальные клетки способны к нейрогенезу. Супернатант, полученный из микроглиальных культур, лишь подтверждает способность стволовых клеток к самообновлению и образованию мультипотентных нейросфер [47]. Нейрогенез гиппокампа, индуцированный воздействием обогащенной среды с нейробластами, был напрямую связан с активацией микроглии [48], что еще больше подтверждает ключевую роль микроглии в его развитии. В гиппокампе взрослого животного микроглия способствует регуляции межнейронной сетевой активности, контролируя интеграцию «юных» нейронов в существующие цепи и элиминацию апоптотических нейронов [49].

Выводы

Учитывая данные визуализации, клеточного и электрофизиологического подходов, исследования установили, что взаимодействие между нейронами и микроглией приводит к созреванию синапсов и синаптической активности в головном мозге. Полученные данные указывают на то, что клетки микроглии влияют как на созревание ЦНС в процессе развития, так и на острую и динамическую регуляцию нейронной активности зрелой, нормально функционирующей ЦНС.

Список литературы

1. Skaper SD. Ion channels on microglia: therapeutic targets for neuroprotection. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2011. V. 10(1). P. 44–56.

2. Kreutzberg G.W. Microglia, the first line of defence in brain pathologies. *Arzneimittel-Forschung*. 1995. V. 45(3). P. 357–360.
3. Kreutzberg G.W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends in Neurosciences*. 1996. V. 19(8). P. 312–318.
4. Ginhoux F., Greter M., Leboeuf M., et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010. V. 330(6005). P. 841–845.
5. Neumann H., Wekerle H. Brain microglia: watchdogs with pedigree. *Nature Neuroscience*. 2013. V. 16. P. 253–255.
6. Eggen B.J., Raj D., Hanisch U.K., Boddeke H.W. Microglial phenotype and adaptation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2013. V. 8. P. 807–823.
7. Kettenmann H., Kirchhoff F., Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron*. 2013. V. 77. P. 10–18.
8. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia*. 2001. V. 36(2). P. 165–179.
9. Piani D., Spranger M., Frei K., Schaffner A., Fontana A. Macrophage-induced cytotoxicity of N-methyl-D-aspartate receptor positive neurons involves excitatory amino acids rather than reactive oxygen intermediates and cytokines. *European Journal of Immunology*. 1992. V. 22(9). P. 2429–2436.
10. Wu M., Tsirka S.E. Endothelial NOS-deficient mice reveal dual roles for nitric oxide during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2009. V. 57(11). P. 1204–1215.
11. Barger S.W., Basile A.S. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function. *Journal of Neurochemistry*. 2001. V. 76(3). P. 846–854.
12. Park K.W., Lee D.Y., Joe E.H., Kim S.U., Jin B.K. Neuroprotective role of microglia expressing interleukin-4. *Journal of Neuroscience Research*. 2005. V. 81(3). P. 397–402.
13. Colton C.A., Wilcock D.M. Assessing activation states in microglia. *CNS and Neurological Disorders*. 2010. V. 9(2). P. 174–191.
14. Mandrekar-Colucci S., Karlo J.C., Landreth G.E. Mechanisms underlying the rapid peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated amyloid clearance and reversal of cognitive deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*. 2012. V. 32. P. 10117–10128.
15. Hu X., Li P., Guo Y. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2012. V. 43. P. 3063–3070.
16. Shechter R., Schwartz M. Harnessing monocyte-derived macrophages to control central nervous system pathologies: no longer «if» but «how» *The Journal of Pathology*. 2013. V. 229. P. 332–346.
17. Zhuo M., Small S.A., Kandel E.R., Hawkins R.D. Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus. *Science*. 1993. V. 260(5116). P. 1946–1950.
18. Nistico R., Mango D., Mandolesi G. Inflammation subverts hippocampal synaptic plasticity in experimental multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2013. P. 8e54666.
19. Beattie E.C., Stellwagen D., Morishita W. Control of synaptic strength by glial TNF α . *Science*. 2002. V. 295(5563). P. 2282–2285.
20. Ajmone-Cat A., Mancini M., De Simone R., Cilli P., Minghetti L. Microglial polarization and plasticity: evidence from organotypic hippocampal slice cultures. *Glia*. 2013. V. 61. P. 1698–1711.
21. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011. V. 333(6048). P. 1456–1458.
22. Sierra A., Abiega O., Shahraz A., Neumann H. Janus-faced microglia: beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013. V. 7. article 6.
23. Ji K., Akgul G., Wollmuth L.P., Tsirka S.E. Microglia actively regulate the number of functional synapses. *PLoS ONE*. 2013. P. 8e56293.
24. Tang L., Hung C.P., Schuman E.M. A role for the cadherin family of cell adhesion molecules in hippocampal long-term potentiation. *Neuron*. 1998. V. 20(6). P. 1165–1175.
25. Mendez P., De Roo M., Poglia L., Klauser P., Muller D. N-cadherin mediates plasticity-induced long-term spine stabilization. *Journal of Cell Biology*. 2010. V. 189(3). P. 589–600.
26. Yamagata K., Andreasson K.I., Sugiura H. Arcadlin is a neural activity-regulated cadherin involved in long term potentiation. *Journal of Biological Chemistry*. 1999. V. 274(27). P. 19473–19479.
27. Shiosaka S., Yoshida S. Synaptic microenvironments: structural plasticity, adhesion molecules, proteases and their inhibitors. *Neuroscience Research*. 2000. V. 37(2). P. 85–89.
28. Dzwonek J., Rylski M., Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Letters*. 2004. V. 567(1). P. 129–135.
29. Huang Y., Bach M., Lipp H. Mice lacking the gene encoding tissue-type plasminogen activator show a selective interference with late-phase long-term potentiation in both Schaffer collateral and mossy fiber pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1996. V. 93. P. 8699–8704.
30. Restituito S., Khatri L., Ninan I. Synaptic autoregulation by metalloproteinases and γ -secretase. *Journal of Neuroscience*. 2011. V. 31(34). P. 12083–12093.
31. Dityatev A., Schachner M. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003. V. 4(6). P. 456–468.
32. Willecke K., Eiberger J., Degen J., et al. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biological Chemistry*. 2002. V. 83(5). P. 725–737.
33. Dobrenis K., Chang H.-Y., Pina-Benabou M.H. Human and mouse microglia express connexin36, and functional gap junctions are formed between rodent microglia and neurons. *Journal of Neuroscience Research*. 2005. V. 82(3). P. 306–315.
34. Oviedo-Orta E., Evans W.H. Gap junctions and connexin-mediated communication in the immune system. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004. V. 1662(1-2). P. 102–112.
35. Mika T., Prochnow N. Functions of connexins and large pore channels on microglial cells: the gates to environment. *Brain Research*. 2012. V. 1487. P. 16–24.
36. Wong W.T., Wang M., Li W. Regulation of microglia by ionotropic glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neuron Glia Biology*. 2011. V. 7. P. 41–46.
37. Sadallah S., Eken C., Schifferli J.A. Ectosomes as modulators of inflammation and immunity. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011. V. 163(1). P. 26–32.
38. Antonucci F., Turola E., Riganti L. Microvesicles released from microglia stimulate synaptic activity via enhanced sphingolipid metabolism. *EMBO Journal*. 2012. V. 31(5). P. 1231–1240.
39. Al-Nedawi K., Meehan B., Rak J. Microvesicles: messengers and mediators of tumor progression. *Cell Cycle*. 2009. V. 8(13). P. 2014–2018.
40. Bianco F., Perrotta C., Novellino L. Acid sphingomyelinase activity triggers microparticle release from glial cells. *EMBO Journal*. 2009. V. 28(8). P. 1043–1054.
41. Kwaan H.C., Magalhães Rego E. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2010. V. 36(8). P. 917–924.
42. Siao C.-J., Tsirka S.E. Tissue plasminogen activator mediates microglial activation via its finger domain through annexin II. *Journal of Neuroscience*. 2002. V. 22(9). P. 3352–3358.
43. Gauthier-Kemper A., Weissmann C., Goloviyashkina N., et al. The frontotemporal dementia mutation R406W blocks tau's interaction with the membrane in an annexin A2-

- dependent manner. *Journal of Cell Biology*. 2011. V. 192(4). P. 647–661.
44. Ning L., Wang C., Ding X., Zhang Y., Wang X., Yue S. Functional interaction of TRPV4 channel protein with annexin A2 in DRG. *Neurological Research*. 2012. V. 34. P. 685–693.
45. Warner-Schmidt J.L., Schmidt E.F., Marshall J.J. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. V. 109. P. 11360–11365.
46. Derecki N.C., Cronk J.C., Lu Z., Xu E., Abbott S.B., Guyenet P.G., Kipnis J. Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature*. 2012. V. 484. P. 105–109.
47. Chen S.K., Tvrdik P., Peden E., Cho S., Wu S., Spangrude G., Capecchi M.R. Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell*. 2010. V. 141(5). P. 775–785. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.055.
48. Walton N.M., Sutter B.M., Laywell E.D., Levkoff L.H., Kearns S.M., Marshall G.P. 2nd, Scheffler B., Steindler D.A. Microglia instruct subventricular zone neurogenesis. *Glia*. 2006. V. 54(8). P. 815–825. DOI: 10.1002/glia.20419.
49. Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci*. 2006. V. 9(2). P. 268–275. DOI: 10.1038/nn1629.
50. Sierra A., Encinas J.M., Deudero J.J., Chancey J.H., Enikolopov G., Overstreet-Wadiche L.S., Tsirka S.E., Maletic-Savatic M. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*. 2010. V. 8;7(4). P. 483–495. DOI: 10.1016/j.stem.2010.08.014.