

УДК 616.346.2-002
DOI: 10.56871/RBR.2025.81.99.008

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР: КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

© Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Алеся Сергеевна Оськина²,
София Владимировна Уланова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Контактная информация: Сарнг Саналович Пюрвеев — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии СПбГПМУ. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Оськина А.С., Уланова С.В. Нейропластичность лимбических структур: критические периоды для формирования когнитивных функций в онтогенезе. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):70–85.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.99.008>

Поступила: 19.12.2024

Одобрена: 23.01.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Живые организмы обладают уникальной способностью адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды. Существуют критические периоды, то есть временные окна, когда различные области мозга становятся наиболее чувствительными к воздействию окружающих факторов, влияющих на формирование прочных связей. Нейрогенез млекопитающих — процесс, протекающий на протяжении всей жизни, ограниченный определенными зонами мозга, а именно: субгранулярной зоной, частью зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной зоной. Важную роль в нейрогенезе у приматов и грызунов выполняют также «нейрогенные ниши», представляющие собой микросреды для клеток-предшественников нейронов и их потомков. В зависимости от области головного мозга процесс нейрогенеза осуществляется за счет разных механизмов. Так, основными молекулярными факторами нейрогенеза являются пути Notch и Sonic hedgehog, внеклеточная сигнальная молекула и костный морфогенетический белок. Благодаря функционированию гематоэнцефалического барьера поддерживаются определенный химический гомеостаз и уровень активности метаболизма тканей головного мозга, необходимые для нейрогенеза. Однако для ряда структур головного мозга, известных как циркумвентрикулярные органы, характерны отсутствие гематоэнцефалического барьера и уникальный состав микроокружения, в частности наличие в окружении хронически активированной микроглии, которая, вероятно, влияет на нейро- и ангиогенез. Изучение влияния стресса на организм в критические периоды нейрогенеза в зависимости от пола, возраста и вида организма, продолжительности стрессового воздействия позволит расширить представление о формировании нервной системы в период раннего онтогенеза и патогенетических механизмах развития психических расстройств. В свою очередь, полученные сведения увеличат возможности профилактики и лечения данной группы заболеваний.

Ключевые слова: нейропластичность, нейрогенез, лимбическая система, критические периоды



DOI: 10.56871/RBR.2025.81.99.008

NEUROPLASTICITY OF LIMBIC STRUCTURES: CRITICAL PERIODS FOR THE FORMATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN ONTOGENESIS

© Sarng S. Pyurveev^{1, 2}, Alesia S. Oskina², Sofia V. Ulanova²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation² Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation**Contact information:** Sarng S. Pyurveev — Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology SPbSPMU. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767**For citation:** Pyurveev SS, Oskina AS, Ulanova SV. Neuroplasticity of limbic structures: critical periods for the formation of cognitive functions in ontogenesis. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):70–85. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.99.008>

Received: 19.12.2024

Revised: 23.01.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Living organisms have a unique ability to adapt to constantly changing environmental conditions. There are critical periods, also called time windows, when different areas of the brain become most sensitive to the effects of environmental factors that affect the formation of strong bonds. Mammalian neurogenesis is a lifelong process limited to certain areas of the brain, namely the subgranular zone, part of the dentate gyrus of the hippocampus, and the subventricular zone. Also, an important role in neurogenesis in primates and rodents is played by “neurogenic niches”, which are microenvironments for neuronal precursor cells and their descendants. Depending on the area of the brain, the process of neurogenesis is carried out through different mechanisms, for example, the main molecular factors of neurogenesis are the Notch and Sonic hedgehog pathways, extracellular signaling molecule and bone morphogenetic protein. The functioning of the blood-brain barrier maintains a certain chemical homeostasis and level of metabolic activity of brain tissues, which are necessary for neurogenesis. However, a number of brain structures, known as circumventricular organs, are characterized by the absence of a blood-brain barrier and a unique composition of the microenvironment, in particular the presence of chronically activated microglia in the environment, which probably affects neuro- and angiogenesis. The study of the effects of stress on the body during critical periods of neurogenesis, depending on gender, age and type of organism, duration of stress exposure, will expand the understanding of the formation of the nervous system during early ontogenesis and pathogenetic mechanisms of the development of mental disorders. In turn, the information obtained will increase the possibilities of prevention and treatment of this group of diseases.

Keywords: neuroplasticity, neurogenesis, limbic system, critical periods

ВВЕДЕНИЕ

Живые организмы обладают уникальной способностью адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды. Существуют критические периоды, временные окна, когда различные области мозга становятся наиболее чувствительными к воздействию окружающих факторов, влияющих на формирование прочных связей [1].

На примере материнской депривации, как модели острого стресса в раннем онтогенезе, было продемонстрировано его влияние на биохимические показатели в церебральных структурах [2]. Показано снижение уровня дофамина, уровня экспрессии мРНК дофаминовых D-1 рецепторов в префронтальной коре и амигдале, а также снижение уровня нейропептида Y (NPY) в базолатеральной миндалине и дорсальной части гиппокампа [3, 4].

Изучение влияния стресса на организм в критические периоды нейрогенеза в зависимости от пола, возраста организма и вида, продолжительности стрессового воздействия позволит расширить представление о формировании нервной системы в период раннего онтогенеза и патогенетических механизмах развития психических расстройств [5]. В свою очередь, полученные сведения увеличат возможности профилактики и лечения данной группы заболеваний [6].

В данном обзоре мы рассматриваем не только критические периоды нейрогенеза, но и то, какие факторы оказывают влияние на развитие различных структур головного мозга, в том числе в разные временные периоды. Описывается также роль гематоэнцефалического барьера и микроглии в нейрогенезе. Основная задача данного обзора — объединить и систематизировать данные о структурах, участвующих в нейрогенезе, и факторах, регулирующих этот сложный процесс.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Нейрогенез — один из ключевых и наиболее важных и сложных процессов, состоящий из множества последовательных этапов, отвечающий за адаптацию и репарацию головного мозга. Ключевую роль в молекулярном механизме, осуществляющим контроль нейрогенеза, считают локальное микроокружение клетки, определяющее дальнейшее формирование сетей нейронов [7]. Локальное микроокружение запускает множество процессов в так называемых нейрогенных нишах, где осуществляются последовательные процессы трансформации нейральных стволовых клеток (НСК) и нейральных прогениторных клеток (НПК), миграция, селекция и дифференцировка.

Нейрогенез у млекопитающих — это процесс, происходящий не только в эмбриональный период развития. Он продолжается на протяжении всей жизни, но ограничен определенными зонами мозга, такими как субгранулярная зона, часть зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярная зона, расположенная в боковых желудочках мозга [8].

Обсуждая нейрогенез и механизмы его регуляции, следует отдельно остановиться на области инфундибулярного углубления, расположенной в нижней части третьего желудочка мозга. Выстилка области инфундибулярного углубления сформирована таницитами, высокоспециализированными bipolarными клетками с длинным базальным отростком [9].

Танициты, базальные отростки которых, проходя через нервную ткань оканчиваются на кровеносных сосудах, представлены специализированной популяцией глиальных клеток [10, 11].

Расширенные окончания базальных отростков таницитов оканчиваются также и на портальной системе гипофиза с фенестрированными капиллярами, участвуя таким образом в образовании гематоликворного и ликворозенцефалического барьеров [12].

Танициты способны дифференцироваться в нейроны и глию и участвовать в регуляции вентромедиального и аркуатного ядер. Всего выделяется четыре типа таницитов, различных по структуре, цитохимическим и функциональным особенностям и своему расположению в области инфундибулярного углубления ($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -) [11, 13, 14].

Нейрогенез у взрослых приматов и грызунов активно происходит в обонятельной луковице, где находятся специальные зоны, называемые «нейрогенными нишами». Эти ниши представляют собой микросреды, в которых находятся клетки-предшественники нейронов и их потомки. Окружают эти клетки астроциты, олигодендроциты, клетки эпендимы, эндотелиальные клетки капилляров и уже зрелые нейроны [15].

Субвентрикулярная зона (SVZ) — это еще одна область мозга, где происходит нейрогенез у взрослых животных. Эта зона состоит из нескольких слоев (от 2 до 5), каждый из которых содержит разные типы клеток, обозначенные буквами А, В, С и Е.

Клетки типа А — это незрелые нейроны, нейробласты, способные к миграции. Они перемещаются вдоль SVZ, контактируя с астроцитами и образуя скопления рядом с поверхностью желудочка. Эти клетки имеют специфический маркер PSA-NCAM (Polysialylated-neural cell adhesion molecule), который участвует в клеточной адгезии, а также мембранный маркер — даблкортин (DCX, doublecortin).

Клетки типа В в своей структуре содержат множество промежуточных филаментов и контактируют с эпендимой желудочков.

Клетки типа Е (эпендимные клетки) локализованы в полости боковых желудочков, экспрессируют виментин, CD-24 (cluster definition) и белок S-100. Благодаря своей способности к дифференцировке, их считают нейрональными клетками-предшественниками.

Клетки типа С являются транзиторными клетками, переходной стадией между клетками типа А и В. Они имеют сходства с обоими типами, что затрудняет их распознавание. Тесно контактируя с клетками типа А, они, однако, не имеют маркера PSA-NCAM, свойственного для нейробластов, экспрессируют транскрипционный фактор Dlx2 (Distal-Less

Homeo Box 2), рецептор эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor), Mash1 (mammalian achaete — scute homologue) [16, 17].

В гиппокампе выделяют три основных типа клеток, участвующих в нейрогенезе:

- клетки I типа (нейрональные клетки-предшественники) являются потомками клеток радиальной глии, что объясняет наличие у них общих маркеров, таких как нестин, ароматаза B, Sox 1, Sox 2, BLBP (brain lipid binding protein), GLAST (glutamate/aspartate transporter), и обладают плюрипотентностью (мультипотентностью), способны к пролиферации в астро- и олигодендроциты [18];
- клетки II типа (промежуточные посредники) способны к нейрональной дифференцировке и делятся на подтипы IIa и IIb, имеют специфические маркеры нейрональной дифференцировки — DCX, PSA-NCAM;
- клетки III типа (нейробласты) после миграции в зубчатую извилину становятся зрелыми гранулярными клетками; процесс дифференцировки занимает 4–7 недель; отростки гранулярных клеток располагаются в молекулярном слое (дендриты) и в зоне CA3 гиппокампа (аксоны).

Нейробласты мигрируют цепочками вдоль глиальных трубок, которые расположены вдоль кровеносных сосудов. Эндотелий сосудов синтезирует сигнальные молекулы, например BDNF (brain-derived neurotrophic factor), которые стимулируют миграцию [19].

Существование новых дифференцированных клеток поддерживается ранее образованными связями. Для поддержания постоянного числа нейрональных клеток в обонятельной луковице существует механизм отсева новых клеток.

Процесс нейрогенеза включает в себя пролиферацию, дифференцировку, миграцию и другие стадии, регулируемые множеством факторов: гормоны, цитокины, факторы роста, электрофизиологическая активность [20].

Сохранение вновь образованных нейронов зависит от вида животного и зоны мозга. У взрослых крыс линии Wistar нейрогенез происходит в зубчатой фасции, CA1–CA4 полях гиппокампа, черве мозжечка и различных зонах коры, но пролиферация, апоптоз и дифференцировка новых нейронов различаются в этих областях. Несмотря на доказательство внедрения новых нейронов в существующие сети, их функциональность пока до конца не изучена [21].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЙРОГЕНЕЗ У КРЫС

Показано, что у крыс линии Wistar было обнаружено, что интенсивность нейрогенеза варьирует в зависимости от области мозга. В одних зонах, таких как различные участки коры головного мозга, червь мозжечка и поля CA1–CA4 гиппокампа, наблюдается более активная пролиферация, дифференцировка и апоптоз новых нейронов, в то время как в других областях эти процессы менее выражены [22].

В то же время имеются существенные различия в отношении степени и величины нейрогенеза между мозгом крысы и челове-

ка: в зубчатой извилине человека нейрогенез существенен, как и в субвентрикулярной зоне, где нервные стволовые клетки (клетки-предшественники) сохраняют свой нейрогенный потенциал, генерируя подмножество интернейронов полосатого тела. Этот путь нейрогенеза в субвентрикулярной зоне у крыс отсутствует [23].

У крыс также существует нейрогенная ниша, образованная НСК и ее микроокружением, сформированным различными клетками: олиго- и астроцитами, клетками эндотелия капилляров.

Контроль процесса дальнейшей трансформации клеток-предшественников осуществляется с помощью гуморальных и биохимических соединений. Показано, что введение ингибитора синтазы азота, приводящего к торможению синтеза оксида азота в обонятельной луковице, зоне SVZ, и роstralного миграционного пути приводит к увеличению пролиферации клеток в представленных зонах.

Микроциркуляторное русло играет важную роль в паракринной регуляции нейрогенеза, действуя как проводник для сигнальных молекул. С возрастом и сокращением сети кровеносных сосудов головного мозга наблюдается снижение уровня эндотелиального фактора (VEGF, vascular endothelial growth factor), что может оказывать негативное влияние на процесс нейрогенеза.

Еще один биохимический фактор, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток в гиппокампе, — инсулиноподобный ростовой фактор (IGF-I). Он экспрессируется в постнатальный период с дальнейшим снижением его уровня в процессе старения организма [24].

Таким образом, можно выявить три основных фактора возрастного нейрогенеза: уменьшение VEGF, нарушения ангиогенеза, дальнейшее снижение кровотока в церебральных сосудах [22].

В процессе старения одна из ключевых ролей отводится микроглии как структуре, поддерживающей апоптотические процессы в нейрогенной нише за счет содержания факторов, активирующих окислительное повреждение. Провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β и TNF α (tumor necrosis factor α), активируют микроглиальные клетки, что оказывает отрицательное влияние на нейрогенез [22]. При этом клетки микроглии являются и источниками IGF-1, и BDNF, способствующие нейрогенезу, снижение их активности ведет к дисрегуляции трансформации в гиппокампе клеток-предшественников [25].

Гиппокамп

Одной из областей мозга, отвечающей за процесс нейрогенеза, является зубчатая извилина гиппокампа. С развитием астроцитов, за которыми следуют олигодендроциты в головном мозге, активация нейронов становится критическим фактором, определяющим синаптогенез. Синаптические связи, образующиеся между клетками, могут либо стабилизироваться (при последовательной стимуляции), либо полностью исчезнуть (при отсутствии стимулов).

В частности, у грызунов нейроны развиваются из нервных эпителиальных клеток, которые считаются ранними нервными стволовыми клетками (СК) приблизительно на 9–9,5-й день

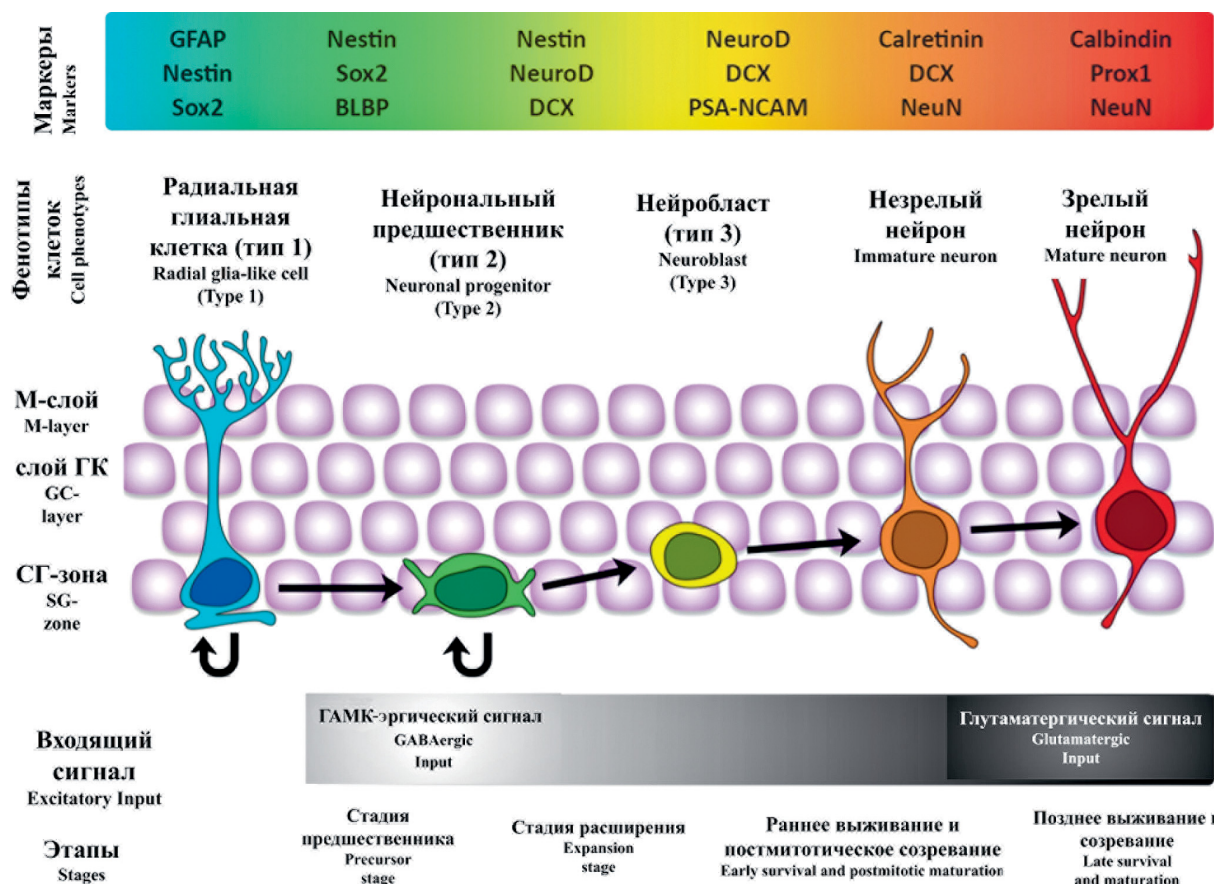


Рис. 1. Стадии гиппокампального нейрогенеза. Стволовые клетки, подобные радиальной глии (тип 1; синий), поддерживают свой пул посредством самообновления и дают начало клеткам-предшественникам, экспрессирующим маркеры различной морфологией (тип 2 (А и В); зеленый), которые подвергаются быстрой пролиферации и начинают экспрессировать маркеры, необходимые для последующих клеток. Клетки 2-го типа дифференцируются в нейробласты (тип 3; желтый). Нейробласты переходят на раннюю стадию выживания (оранжевые клетки) и распространяют свои отростки в молекулярный слой. На поздней стадии выживания остаются только те нейроны, которые сформировали функциональные связи и созрели морфологически (красные клетки). Тела гранулярных нейронов представлены фиолетовым цветом. Цветная полоса сверху иллюстрирует постепенный переход экспрессии маркеров по мере прохождения клетками различных стадий нейрогенеза. Серая градиентная полоса снизу указывает на переключение нейронов с ГАМК-эргических (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) на глутаматергические сигналы [26]. *Примечание:* М-слой — молекулярный слой; слой ГК — слой гранулярных клеток; СГ-зона — субгранулярная зона; GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein); nestin — нестин; Sox2 — ген Sox2; BLBP — жиротсвязывающий белок мозга (brain lipid-binding protein); NeuroD — ген NeuroD (Neurogenic differentiation 1); DCX — даблкортин (doublecortin); PSA-NCAM — молекула адгезии полисиалированных нейронных клеток (polysialylated-neural cell adhesion molecule); NeuN —нейронные ядра (neuronal nuclei); Prox1 — го-меобоксный белок 1 Просперо (Prospero homeobox protein 1); calretinin — кальретинин; calbindin — кальбиндин

Fig. 1. Stages of hippocampal neurogenesis. Stem cells, radial glia-like (type 1; blue) maintain their pool through self-renewal and give rise to progenitor cells expressing markers with different morphologies (type 2 (A and B); green), which undergo rapid proliferation and begin to express markers necessary for subsequent cells. Type 2 cells differentiate into neuroblasts (type 3; yellow). Neuroblasts enter the early survival stage (orange cells) and extend their processes into the molecular layer. At the late stage of survival, only those neurons remain that have formed functional connections and matured morphologically (red cells). Granule neurons somata is represented in purple. The color bar at the top illustrates the gradual transition of marker expression as cells progress through different stages of neurogenesis. The gray gradient bar at the bottom indicates the switching of neurons from GABA-ergic to glutamatergic signals [26]. *Note:* M-layer — molecular layer; GC-layer — granule cell layer; SG-zone — subgranular zone; GFAP — glial fibrillary acidic protein; Sox2 — gene Sox2; BLBP — brain lipid-binding protein; NeuroD — gene NeuroD (Neurogenic differentiation 1); DCX — doublecortin; PSA-NCAM — Polysialylated-neural cell adhesion molecule; NeuN — neuronal nuclei; Prox1 — Prospero homeobox protein 1

эмбрионального развития и окончательно формируются к 15–17,5 неделям. Зубчатая извилина гиппокампа развивается из отдельного источника клеток-предшественников (зубчатый нейроэпителлий), что может иметь важные последствия в постнатальном периоде [26, 27].

Нейроны гиппокампа образуются из зубчатого нейроэпителлия на 13,5–17,5-й неделе с формированием гиппокампальной фиссуры. В дальнейшем зубчатые клетки-предшественники, накапливаясь внутри фиссуры, составят будущий слой нервных стволовых клеток взрослой субгранулярной зоны или станут нейронами, которые сформируют слой гранулярных клеток (рис. 1) [28]. Предполагают, что нейрогенез гиппокампа может продолжать свое развитие на протяжении всей жизни, что обусловлено его повышенной пластичностью [29, 30].

Структура гиппокампа неоднородна. Дорсальный гиппокамп (ДГ) связан с неокортексом и участвует преимущественно в когнитивных процессах, памяти и обучении, тогда как вентральный

гиппокамп (ВГ) связан с амигдалой и гипоталамусом, играя важную роль в эмоциональном и стрессовом ответе организма. Воспаление в структурах гиппокампа может влиять на функциональное состояние нейронов, модулируя их синаптическую пластичность. Воспаление в структурах центральной нервной системы (ЦНС) быстрее развивается в ДГ, а аккумуляция кортикостерона — в ВГ и неокортексе, при этом функционально (по состоянию синаптической пластичности в феномене длительной потенциации *in vivo*) в первую очередь страдает ДГ, а затем нарушение распространяется и на ВГ [31, 32].

Существуют убедительные доказательства того, что нейрогенез в гиппокампе взрослых играет важную роль в регуляции памяти и настроения. Изменения в нейрогенезе гиппокампа связаны с множеством неврологических и психических расстройств [33, 34]. Показано, что период, в который нейроны подвергались воздействию со стороны факторов среды (например, стрессу), будет определять их дальнейшую уязвимость и риск возникновения заболеваний [35].

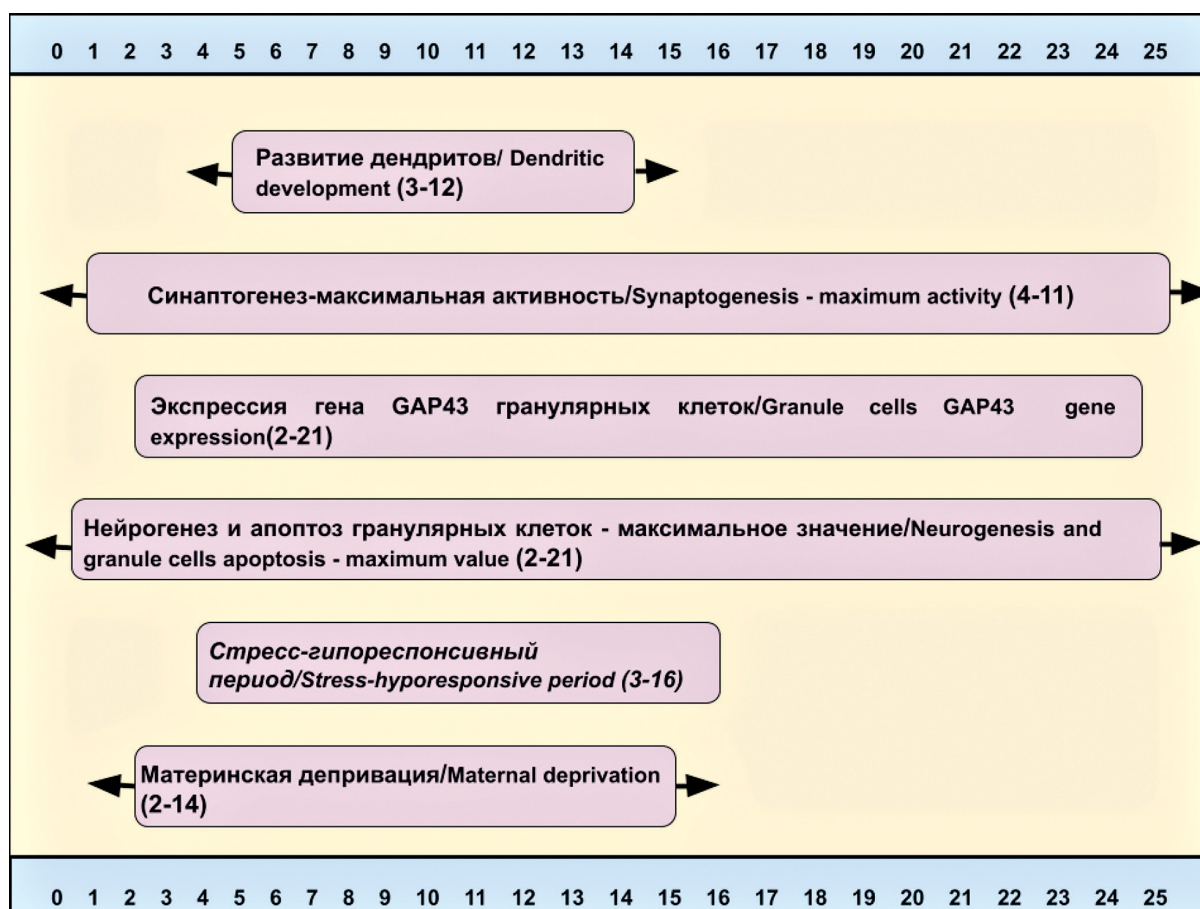


Рис. 2. Процесс нейрогенеза в постнатальный период у грызунов. На протяжении периода новорожденности происходят нейрогенез, миелинизация, апоптоз, равно как и процессы синаптогенеза и синаптической обрезки. Все эти механизмы являются мишенями для дальнейших эпигенетических модификаций, влияния факторов окружающей среды на формирование центральной нервной системы [39]

Fig. 2. The process of neurogenesis in the postnatal period in rodents. During the newborn period, neurogenesis, myelination, apoptosis occur, as well as the processes of synaptogenesis and synaptic pruning. All these mechanisms are targets for further epigenetic modifications and the influence of environmental factors on the formation of the central nervous system [39]

Нейрогенез в коре головного мозга

В коре головного мозга деление радиальных глиальных клеток (РГК) регулируется внутриклеточным распределением детерминант клеточной полярности белков семейства PAR (protease-activated receptors; PAR3 и PAR6) и их регулятора CDC42, которые локализуются на вентрикулярных концах ножек клетки.

Однако эти клетки в основном подвергаются асимметричным делениям, чтобы генерировать дифференцированную дочернюю клетку, одновременно обновляя свой пул. Данный процесс рассматривается как прямой нейрогенез. В переднем мозге РГК претерпевают изменения по более сложному механизму путем создания промежуточных клеток-предшественников, называемых базальными клетками-предшественниками (БКП) [36]. Эти клетки впоследствии дифференцируются в постмитотические клетки. Этот процесс называют непрямым нейрогенезом.

В головном мозге нейрогенез протекает через несколько стадий генерации различных нейронов. Нарушения на любом из этапов нейрогенеза и нейрональной миграции может привести к нарушению развития головного мозга (рис. 2). Преждевременный переход пролиферативных делений РГК на нейрогенную стадию может привести к их недостаточному количеству и гетерогенности нейронов в головном мозге, приводящих к микроцефалии, а нарушение миграции нейронов может в дальнейшем обуславливать лиссэнцефалию [37, 38].

В качестве основных молекулярных факторов нейрогенеза можно выделить:

1. Путь Notch, преждевременная активация которого приведет к увеличению маркеров РГ-клеток в переднем мозге. Передача сигналов Notch способствует пролиферативной передаче сигналов во время нейрогенеза, способствуя дифференцировке нервов.
2. Путь Sonic hedgehog (Shh). В вентральном конечном мозге Shh способствует генерации олигодендроцитов и ГАМК-эргических интернейронов, которые позже внедряются в корковую пластинку. В отличие от вентрального конечного мозга, развивающаяся кора подвергается ограниченной передаче сигналов Shh, физиологическая роль которой остается плохо изученной. Снижение передачи сигналов Shh в РГК ухудшает их пролиферацию и способность генерировать промежуточные клетки-предшественники, наружные РГК и, как следствие, проекционные нейроны. Это нарушение передачи сигналов Shh приводит к уменьшению выхода нейронов, ответственному за уменьшение размера дорсального конечного мозга, что может обуславливать возникновение микроцефалии [40].
3. Другая внеклеточная сигнальная молекула, WNT, способствует пролиферативной способности РГК в развивающейся коре. Было также показано, что WNT индуцирует нейрональную дифференцировку клеток базальных предшественников, тем самым обеспечивая двойной уровень регуляции нейрогенеза.

4. Кроме WNT, цитогенез мозга на ранних стадиях развития коры (12–13-я недели эмбриогенеза) и астроцитогенез в более позднем периоде (14-я неделя и далее) регулирует также костный морфогенетический белок [41, 42].

Амигдала

Миндалевидное тело — часть лимбической системы, отвечающая за выражение агрессии, страха, защитного поведения и играющая важную роль в формировании и восстановлении эмоциональных воспоминаний. Нейронная сеть миндалины тесно взаимосвязана с другими областями коры головного мозга и получает входные данные от таламуса, гипоталамуса и гиппокампа.

Префронтальная кора, гиппокамп, миндалевидное тело и передняя часть поясной извилины влияют на формирование страха и являются ключевыми в развитии расстройств, ассоциированных с тревогой. Исследования показывают увеличение объема миндалины у детей (возрастная группа 7–9 лет) с генерализованными тревожными расстройствами, что усугубляло клиническую картину [43, 44].

Показано, что миндалевидное тело играет наиболее значимую роль в формировании эмоционального и социального поведения в ранний постнатальный период. Чувствительный период для миндалевидного тела начинается с 21-го постнатального дня и продолжается в периоде детства [45, 46].

Критическим периодом для активности амигдалы являются 20–30 минут непосредственно после психотравмы, в этот же период происходит формирование эмоциональной памяти. Центральный регион амигдалы может ингибировать ГАМК-эргические нейроны, опосредованно влияя на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН оси) [47, 48].

Исследования М.М. Sidor и соавт. показали, что провоспалительный стресс в раннем возрасте приводит к нарушению функционирования серотониновой системы у молодых крыс. Это проявляется в изменении экспрессии рецепторов серотонина и ферментов, участвующих в его синтезе и метаболизме, в неокортексе, миндалине и гиппокампе [49].

Миндалина, область мозга, ответственная за обработку эмоций, также является местом синтеза кортиколиберина (КЛ). Установлено, что кортикостероиды стимулируют выработку КЛ в центральном ядре миндалины, таким образом, принимают участие в регуляции воздействия стресса на память [50].

Нейроны миндалины, экспрессирующие КЛ, участвуют в механизмах реализации стресс-реакции. Активация этих нейронов в центральном ядре миндалины увеличивает тревожность и одновременно снижает количество поведенческих актов, зависящих от гиппокампа [51]. В модели ангедонии, вызванной ранним стрессом, снижение экспрессии КЛ в центральном ядре миндалины при помощи РНК-интерференции приводит к повышению потребления сахарозы, что свидетельствует о возможной роли КЛ в регуляции настроения и мотивации [5].

Таким образом, большинство тревожных расстройств развиваются в детском и подростковом возрасте, важным перио-

де развития, часто характеризующемся динамическими изменениями в фронтолимбической нервной системе. Фронтолимбическая система играет жизненно важную роль в обучении страху и в понимании нейробиологических механизмов, связанных с тревожными расстройствами, на протяжении всего развития [52, 53].

Созревание гематоэнцефалического барьера и его роль в нейрогенезе

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является структурно-функциональным элементом нейроваскулярной единицы (НВЕ), включающей в себя клетки нейрональной, глиальной и эндотелиальной природы. В число основных задач функционирования НВЕ входит поддержание контроля метаболизма и химического гомеостаза в ткани головного мозга, обеспечение адекватного кровотока в активных регионах, регуляция процессов нейропластичности, что находит свое отражение в реализации сложного комплекса межклеточных взаимодействий в норме, при стрессе, нейродегенерации, нейроинфекции, нарушениях развития головного мозга [54, 55].

У грызунов развитие ГЭБ начинается к E10–17, контролируемая проницаемость формируется к E21, но и в постнатальном периоде продолжается развитие плотных контактов. У человека маркеры ГЭБ появляются на 8-й неделе эмбриогенеза, интенсивный ангиогенез в ткани головного мозга продолжается до 2–3 недель постнатального развития [56].

Примечательно, что формирование барьерных структур начинается только после формирования пула НСК/НПК и всегда протекает параллельно с синаптогенезом и индукцией синаптической активности в ткани головного мозга. Формирование барьерных структур происходит и во взрослом мозге, неотъемлемой составной частью этого процесса выступает образование новых микрососудов с активно пролиферирующими и дифференцирующимися эндотелиальными прогениторными клетками, реализацией эффектов разнообразных регуляторных молекул и компонентов клеточных сигнальных путей (Notch, FOX (forkhead box protein), HIF-1, GSK-3 (glycogen synthase kinase 3)). В целом ассоциация нейрогенеза и ангиогенеза достаточно полно охарактеризована, а ее нарушения признаются в качестве вероятной причины подавления нейрогенеза в стареющем головном мозге [57].

Менее изучен вклад контролируемой и селективной проницаемости ГЭБ в поддержание локального микроокружения в нейрогенных нишах. В настоящее время доказано действие паракринных эффекторных молекул, продуцируемых клетками ГЭБ, на НСК/НПК (нейральные стволовые клетки/нейральные прогениторные клетки). К таким факторам относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), основной фактор роста фибробластов (FGF2, Fibroblast growth factor 2), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), пигментный эпителиальный фактор (PEDF, Pigment epithelium-derived factor) [7].

Проницаемость ГЭБ, в том числе в микрососудах нейрогенных ниш, определяется следующими факторами:

- 1) экспрессия белков межклеточных контактов;
- 2) экспрессия белков-транспортёров и каналов;
- 3) метаболизм церебральных эндотелиоцитов и других клеток НВЕ;
- 4) сигнальная трансдукция и межклеточная коммуникация;
- 5) состояние базальной мембраны;
- 6) степень зрелости ГЭБ.

В большинстве областей мозга ГЭБ сформирован эндотелиоцитами, перицитами и астроцитами.

Эндотелиоциты являются важной структурой НВЕ головного мозга и составляют основу ГЭБ [58]. В микрососудах головного мозга клетки эндотелия находятся под контролем периваскулярной астроглии, обеспечивают избирательный транспорт веществ, секвестрируют протромбогенные факторы и контролируют реологические свойства крови, реализуют механизмы контроля микроциркуляции, участвуют в регуляции нейрогенеза, взаимодействуют с лейкоцитами и микроглией, участвуя в локальном иммунном ответе и воспалении, способны продуцировать цитокины, метаболиты, факторы роста [25, 59].

Эндотелиоциты, входящие в состав ГЭБ, участвуют в формировании барьерных структур в раннем периоде развития и в восстановлении барьера после повреждения.

Особенности клеток церебрального эндотелия:

- 1) низкий уровень фенестрации и сниженный пиноцитоз;
- 2) высокая экспрессия белков межклеточных контактов (tight junctions, adherence junctions);
- 3) относительно высокое содержание митохондрий в клетках;
- 4) тесное взаимодействие с перицитами и периваскулярной астроглией;
- 5) экспрессия рецепторов трансферрина, инсулина, большого спектра белков-транспортёров.

Все эти свойства обеспечивают высокую селективность ГЭБ, что важно для химического гомеостаза в ткани центральной нервной системы: поддержания уровня глюкозы и иных энергетических субстратов, выведения продуктов метаболизма, регуляции концентрации цитокинов, факторов роста и т.д. [60, 61].

Помимо клеток эндотелия, нейрогенез также контролируется с помощью периваскулярных астроцитов. Астроциты влияют и на клетки микрососудов головного мозга, например, вызывая вазодилатацию и стимулируя ангиогенез за счет кальций-индуцируемого гликолиза и продукции лактата, либо генерации метаболитов арахидоновой кислоты, а экспрессируемый астроцитами тромбоспондин-1 понижает ангиогенный потенциал эндотелиальных прогениторных клеток [62]. Кроме того, образование астроглиальной сети, связанной посредством коннексиновых каналов, формирует локальное микроокружение, благоприятно для пролиферативных процессов в нейрогенных нишах (рис. 3).

При этом показано, что в SGZ гиппокампа астроциты плотно окружают эндотелиальный слой клеток, поэтому локальное микроокружение формируется преимущественно за

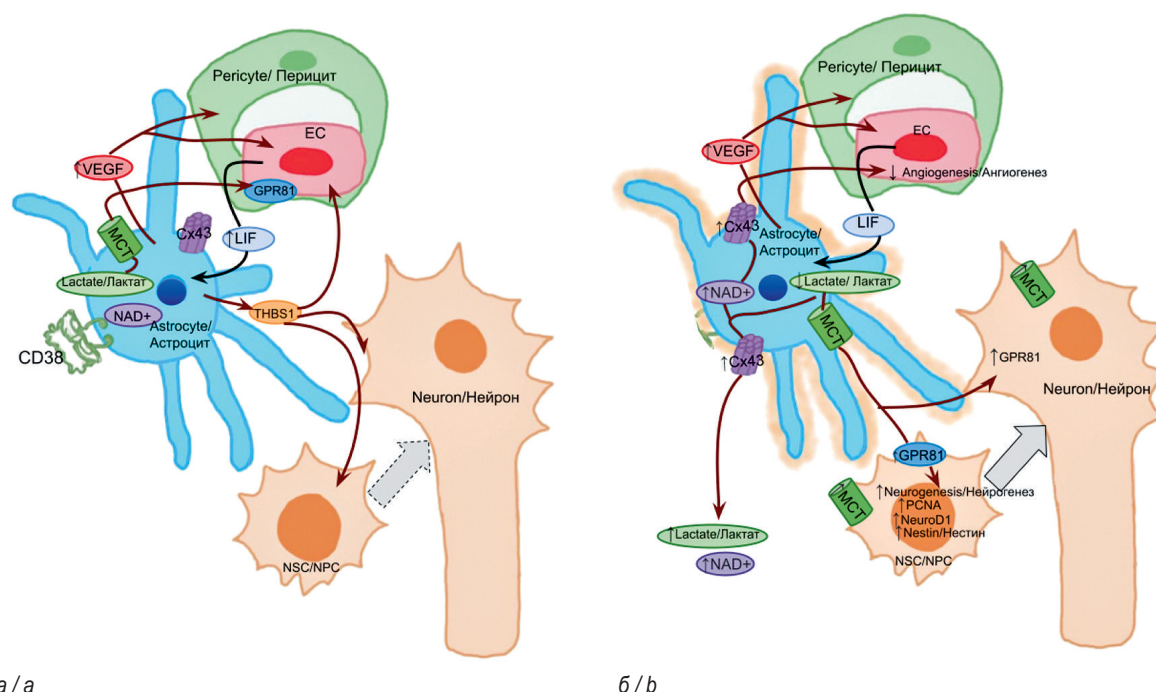


Рис. 3. Схема нейрон-глиального сопряжения и взаимодействия астроцитов с другими клетками гематоэнцефалического барьера в обычных условиях (а) и при активации астроцитов (б). Коричневые стрелки отображают влияние астроцитов на другие виды клеток, черная стрелка показывает влияние эндотелиоцитов на астроциты [7]. *Примечание:* EC — эндотелиальные клетки (endothelial cells); MCT — монокарбоксилатный транспортер (monocarboxylate transporter); VEGF — сосудисто-эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor); LIF — лейкомиа-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor); Cx43 — коннексин 43; CD38 — кластер дифференцировки 38 (cluster definition 38); GPR81 — рецептор лактата 81, рецептор, связанный с G-белком 81 (hydroxycarboxylic acid receptor 1 (HCA1), G protein-coupled receptor 81); THBS1 — тромбоспондин 1 (thrombospondin 1); NSC/NPC — нормальные промежуточные клетки/нормальные стволовые клетки (neural stem/neural progenitor cell); PCNA — маркер пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen); NeuroD1 — фактор нейрогенной дифференцировки-1 (neurogenic differentiation 1); NAD⁺ — никотинамидадениндинуклеотид (nicotinamide adenine dinucleotide)

Fig. 3. Scheme of neuron-glia coupling and interaction of astrocytes with other cells of the blood-brain barrier under normal conditions (a) and during activation of astrocytes (b). Brown arrows show the influence of astrocytes on other types of cells, the black arrow shows the influence of endothelial cells on astrocytes [7]. *Note:* EC — endothelial cells; MCT — monocarboxylate transporter; VEGF — vascular endothelial growth factor; LIF — leukemia inhibitory factor; Cx43 — connexin 43; CD38 — cluster definition 38; GPR81 — hydroxycarboxylic acid receptor 1 (HCA1), G protein-coupled receptor 81; THBS1 — thrombospondin 1; NSC/NPC — Neural stem / neural progenitor cell; PCNA — proliferating cell nuclear antigen; NeuroD1 — neurogenic differentiation 1; NAD⁺ — nicotinamide adenine dinucleotide

счет локальной секреции нейро- и глиотрансмиттеров, факторов роста, тогда как в SVZ астроциты неплотно примыкают к слою эндотелия и перицитов, что обеспечивает поступление в нишу регуляторных молекул из крови [63, 64].

Гибель клеток головного мозга активирует процесс репаративного нейрогенеза в SVZ с последующей миграцией новых нейробластов в область повреждения [65].

Исследования кортикальной ишемии у мышей показали, что данное стрессовое воздействие вызывает изменения пролиферации клеток в SVZ, в котором можно выделить три этапа. Первый этап — острое снижение пролиферации в течение первых суток после кортикальной ишемии, затем, вторым этапом, начинается восстановление уровня пролиферации с достижением максимума к 14-му дню. Третий этап — снижение пролиферации клеток к 28-му дню после ишемии, дости-

гая минимума 1-го дня после ишемии. Вероятно, за каждым пиком пролиферации, обусловленным повышением уровня деления клеток и нейрогенеза, следует снижение этих показателей как результат истощения нейрогенной ниши. Снижение клеточной пролиферации на первом этапе, возможно, объясняется повышением миграции клеток из SVZ в область обонятельной луковицы [66].

Эти же события сопровождаются активацией церебрального ангиогенеза, вероятно, в качестве компенсаторного механизма в ответ на повреждение ткани и сокращение перфузии, например, после перенесенного ишемического повреждения головного мозга или при медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваниях нервной системы. Проницаемость новых сосудов в таких ситуациях повышена и это, вероятно, связано не только с нейровоспалением, но

и с необходимостью создания новых областей нейрогенеза в поврежденном мозге. Одним из механизмов является конверсия сигнального Notch-пути, при которой эндотелий и перicyты церебральных микрососудов способны экспрессировать лиганд Notch-рецептора — Delta-like ligand-4 (DLL4) в ответ на высокую локальную продукцию VEGF [67]. Данный механизм стимулирует пролиферацию НСК и инициирует формирование дополнительных нейрогенных ниш в стенках желудочков головного мозга.

Интересно отметить, что для ряда структур головного мозга характерно отсутствие ГЭБ. В этих областях, известных как циркумвентрикулярные органы, присутствуют высокопроницаемые фенестрированные капилляры. К циркумвентрикулярным органам относятся срединное возвышение, субфонтанальный орган, сосудистое сплетение и др. Для некоторых циркумвентрикулярных органов предполагается присутствие в них ниш нейрональных стволовых клеток [15]. С этой точки зрения важным представляется отметить некоторые особенности микроокружения, характерные для циркумвентрикулярных органов, которые могут оказывать влияние на процесс нейрогенеза. Одной из таких особенностей является присутствие в циркумвентрикулярных органах хронически активированной микроглии. Так, продемонстрировано, что микроглия срединного возвышения характеризуется морфологическими признаками активации на протяжении всего постнатального онтогенеза, несмотря на отсутствие патологии [17].

Продemonстрировано присутствие высокоактивированной микроглии в циркумвентрикулярных органах у мыши в физиологических условиях [68]. Важно отметить, что микроглия экспрессирует высокий уровень CD16/32, CD86 — маркеров M1 фенотипа макрофагов, отвечающих за провоспалительный ответ, эндотоксичность и активацию фагоцитоза, а также CD206 — маркеров M2 фенотипа макрофагов, регулирующих фазы разрешения воспаления и репарации поврежденных тканей.

Причины такого состояния микроглии до конца не изучены, однако исследования, проведенные на взрослых мышах, подчеркивают важность этих маркеров для нейрогенеза: микроглия, активированная эндотоксинами блокирует нейро- и олигодендроцитогенез, в то время как микроглия, активированная такими цитокинами, как интерлейкин-4 и интерферон- γ , стимулирует нейрогенез, еще раз подчеркивая влияние микроглиального фенотипа на возобновление НСК/НПК [68].

Активация микроглии в данном случае выражается в том, что общая длина и число отростков микроглиальных клеток значительно меньше, чем в других областях мозга, а уровень экспрессии молекул-маркеров активации, наоборот, повышен. Вероятно, это связано с особенностями структурно-функциональной организации этих органов, в частности, с постоянным контактом микроглии в циркумвентрикулярных органах с циркулирующими в крови молекулами [36]. Вероятной функцией микроглии в данном случае может быть фагоцитирование нейротоксических молекул, поступающих из кровеносного русла, с целью поддержания нормального микроокружения в циркумвентрикулярных органах.

Еще одна возможная функция активированной микроглии — регуляция проницаемости кровеносных сосудов и ангиогенеза [68, 69]. В циркумвентрикулярных органах осуществляется интенсивный ангиогенез, сопровождающийся постоянной пролиферацией и апоптозом эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. В свою очередь, для активированной микроглии показана способность регулировать пролиферативную активность эндотелия, а также участвовать в удалении апоптотических телец, оставшихся от погибших эндотелиальных клеток [58].

Наконец, микроглия может быть вовлечена в процессы нейрогенеза, и приобретает при этом активированный морфотип [70–73]. Это позволяет предполагать возможный вклад активированной микроглии в формирование в этом органе нейрогенных ниш, что ранее было отмечено для субвентрикулярной зоны боковых желудочков и субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы нейрогенеза в постнатальном периоде, а также процессы дифференцировки и миграции нейронов чрезвычайно важны. Представляют интерес особенности процессов нейрогенеза в различных областях головного мозга на примере гиппокампа, коры головного мозга, миндалевидного тела в критические периоды нейрогенеза, так называемые временные окна, как во внутриутробном, так и в постнатальном периодах. Несомненна особая роль гематоэнцефалического барьера и клеток микроглии в формировании микроокружения и его дальнейшего влияния на нейрогенез.

Изучение влияния стресса на организм в критические периоды нейрогенеза является перспективным как в теоретическом, так и в прикладном направлении для разработки методов профилактики и терапии психических заболеваний, в том числе нейродегенеративных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miragaia A.S., de Oliveira Wertheimer G.S., Consoli A.C., Cabibia, R., Longo B.M., Girardi C.E.N., Suchecki D. Maternal Deprivation Increases Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in an Age-Dependent Fashion and Reduces Neuropeptide Y Expression in the Amygdala and Hippocampus of Male and Female Young Adult Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12:159. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00159.
2. Nylander I., Roman E. Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology*. 2013;229(4):555–569. DOI: 10.1007/s00213-013-3217-3.
3. Sheth A., Berretta S., Lange N., Eichenbaum H. The amygdala modulates neuronal activation in the hippocampus in response to spatial novelty. *Hippocampus*. 2008;18(2):169–181. DOI:10.1002/hipo.20380.
4. Ding F., Li H.H., Li J., Myers R.M., Francke U. Neonatal maternal deprivation response and developmental changes in gene expression revealed by hypothalamic gene expression profiling in mice. *PloS One*. 2010;5(2):e9402. DOI: 10.1371/journal.pone.0009402.
5. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Некрасова А.С., Брус Т.В., Лебедев А.А., Лавров Н.В., Подрезова А.В., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(1):69–78. DOI: 10.17816/RCF21169-78.
6. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Карпова И.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(4):329–338. DOI: 10.17816/RCF568121.
7. Тепляшина Е.А., Тепляшина Я.В., Хилажева Е.Д., Бойцова Е.Б., Мосягина А.И., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Моргун А.В., Успенская Ю.А., Шуваев А.Н., Салмина А.Б. Клетки церебрального эндотелия и периваскулярной астроглии в регуляции нейрогенеза. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(5):530–546. DOI: 10.31857/S0869813922050119.
8. Sizov V.V., Lebedev S.S., Pyurveev S.S., Bychkov E.R., Mykhlin V.N., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. A Method for Training Rats to Electrical Self-Stimulation in Response to Raising the Head Using a Telemetry Apparatus to Record Extracellular Dopamine Levels. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54(1):563–576. DOI: 10.1007/s11055-024-01568-z.
9. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., Reichardt B.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402–1413.
10. Dali R., Estrada-Meza J., Langlet F. Tanycyte, the neuron whisperer. *Physiology & behavior*. 2023;263:114108. DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114108.
11. Rodríguez E., Guerra M., Peruzzo B., Blázquez J.L. Tanycytes: A rich morphological history to underpin future molecular and physiological investigations. *Journal of neuroendocrinology*. 2019;31(3):e12690. DOI: 10.1111/jne.12690.
12. Sufieva D.A., Korzhevskii D.E. Proliferative Markers and Neural Stem Cells Markers in Tanycytes of the Third Cerebral Ventricle in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2023;174(4):564–570. DOI: 10.1007/s10517-023-05748-8.
13. Prevot V., Dehouck B., Sharif A., Ciofi P., Giacobini P., Clasadonte J. The Versatile Tanycyte: A Hypothalamic Integrator of Reproduction and Energy Metabolism. *Endocrine reviews*. 2018;39(3):333–368. DOI: 10.1210/er.2017-00235.
14. Sufieva D.A., Kirik O.V., Korzhevsky D.E. Astrocyte markers in the tanycytes of the third brain ventricle in postnatal development and aging in rats. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2019;50(3):205–214. DOI: 10.1134/S1062360419030068.
15. Суфиева Д.А., Плешакова И.М., Коржевский Д.Э. Морфологическая характеристика ядрышка и гетерохроматиновых агрегатов таницитов головного мозга крысы. *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии*. 2021;38(5):363–373. DOI: 10.31857/S0233475521050078.
16. Odaka H., Adachi N., Numakawa T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. *Neural regeneration research*. 2017;12(7):1028–1035. DOI: 10.4103/1673-5374.211174.
17. Суфиева Д.А., Разенкова В.А., Антипова М.В., Коржевский Д.Э. Микроглия и танициты области инфундибулярного углубления головного мозга крысы в раннем постнатальном онтогенезе и при старении. *Онтогенез*. 2020;51(3):225–234. DOI: 10.31857/S047514502003009X.
18. Обухов Д.К., Цехмистренко Т.А., Пушина Е.В., Вараксин А.А. Формирование популяций нейронов и нейроглии в пре- и постнатальном развитии ЦНС позвоночных животных. *Морфология*. 2019;156(6):57–63. DOI: 10.17816/morph.101815.
19. Snapyan M., Lemasson M., Brill M.S., Blais M., Massouh M., Ninkovic J., Gravel C., Berthod F., Götz M., Barker P.A., Parent A., Saghatelian A. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(13):4172–4188. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4956-08.2009.
20. Fowler C.D., Liu Y., Wang Z. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008;57(2):342–351. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.011.
21. Atrooz F., Alkadhi K.A., Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Current research in neurobiology*. 2021;2:100013. DOI:10.1016/j.crneur.2021.100013.
22. Варенцов В.Е., Румянцева Т.А., Пшениснов К.К., Мясищева Т.С., Пожилов Д.А. Возрастная пластичность нитрэргических



- субпопуляций нейронов обонятельной луковицы крысы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(1,2):168–171. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14007.
23. Jessberger S., Gage F.H. Adult neurogenesis: bridging the gap between mice and humans. *Trends in cell biology*. 2014;24(10):558–563. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.07.003.
24. Ордян Н.Э., Шигалугова Е.Д., Малышева О.В., Пивина С.Г., Акулова В.К., Холова Г.И. Трансгенерационное влияние пренатального стресса на память и экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста 2 в мозге потомков. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2023;59(5):403–412. DOI: 10.31857/S0044452923050066.
25. Suri D., Teixeira C.M., Caglistro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):88–112. DOI: 10.1038/npp.2014.231.
26. Kozareva D.A., Cryan J.F., Nolan Y.M. Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging cell*. 2019;18(5):e13007. DOI: 10.1111/acer.13007.
27. Lazarov O., Hollands C. Hippocampal neurogenesis: Learning to remember. *Progress in neurobiology*. 2019;138-140:1–18. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.006.
28. Agirman G., Broix L., Nguyen L. Cerebral cortex development: an outside-in perspective. *FEBS letters*. 2017;591(24):3978–3992. DOI: 0.1002/1873-3468.12924.
29. Онуфриев М.В., Узиков Ш.С., Фрейман С.В. Дорсальный и вентральный гиппокамп различаются по реактивности на провоспалительный стресс: уровни кортикостерона, экспрессия цитокинов и синаптическая пластичность. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2017;67(3):349–358. DOI: 10.7868/S0044467717030078.
30. Levelt C.N., Hübener M. Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annual review of neuroscience* 2012;35:309–330. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113813.
31. Смирнов А.В., Краюшкин А.И., Горелик Е.В., Гуров Д.Ю., Григорьева Н.В., Замараев В.С., Даниленко В.И. Морфологическая характеристика гиппокампа при церебральном атеросклерозе. *Современные проблемы науки и образования* 2012;1:67–74.
32. Мальцев Д.И., Подгорный О.В. Молекулярно-клеточные механизмы регуляции состояния покоя и деления стволовых клеток гиппокампа. *Нейрохимия*. 2020;37(4):291–310. DOI: 10.31857/S1027813320040056.
33. Guirado R., Perez-Rando M., Ferragud A., Gutierrez-Castellanos N., Umemori J., Carceller H., Nacher J., Castillo-Gómez E. A Critical Period for Prefrontal Network Configurations Underlying Psychiatric Disorders and Addiction. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2020;14:51. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.00051.
34. Larsen B., Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;94:179–195. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.005.
35. Зимушкина Н.А., Косарева П.В., Черкасова В.Г., Хоринко В.П. Дегенеративные и регенераторные изменения гиппокампа в постнатальном онтогенезе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):73–77.
36. Liu W., Ge T., Leng Y., Pan Z., Fan J., Yang W., Cui R. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural plasticity*. 2017;6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.
37. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*. 2002;17(1):85–100. DOI: 10.1037/0882-7974.17.1.85.
38. Babcock K.R., Page J.S., Fallon J.R., Webb A.E. Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. *Stem cell reports*. 2021;16(4):681–693. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.01.019.
39. Huot R.L., Gonzalez M.E., Ladd C.O., Thiruvikraman K.V., Plotsky P.M. Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):279–289. DOI: 10.1016/s0306-4530(03)00028-3.
40. Accogli A., Addour-Boudrahem N., Srouf M. Neurogenesis, neuronal migration, and axon guidance. *Handbook of clinical neurology*. 2020;173:25–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00004-6.
41. Bandhavkar S. Cancer stem cells: a metastasizing menace! *Cancer medicine*. 2016;5(4):649–655. DOI: 10.1002/cam4.629.
42. Yamaguchi M., Mori K. Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons. *Frontiers in neuroscience* 2014;8:177. DOI: 10.3389/fnins.2014.00177.
43. Bremner J.D. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;8(4):445–461. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner.
44. Debiec J., Sullivan R.M. The neurobiology of safety and threat learning in infancy. *Neurobiology of learning and memory*. 2017;143:49–58. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.10.015.
45. Roeder S.S., Burkardt P., Rost F., Rode J., Brusch L., Coras R., Englund E., Håkansson K., Possnert G., Salehpour M., Primetzhof D., Csiba L., Molnár S., Méhes G., Tonchev A.B., Schwab S., Bergmann O., Huttner H.B. Evidence for postnatal neurogenesis in the human amygdala. *Communications Biology*. 2022;5(1). DOI: 10.1038/s42003-022-03299-8.
46. Tottenham N., Gabard-Durnam L.J. The developing amygdala: a student of the world and a teacher of the cortex. *Current opinion in psychology*. 2017;17:55–60. DOI: 10.1016/j.copsyc.2017.06.012.
47. Андриянова Э.А., Кудрин В.С., Вотьяк С.Т. Влияние эндоканабиноида анандамида на эффективность норадренергической нейротрансмиссии в миндалевидном теле при остром стрессе у мышей. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(9):1122–1132. DOI: 10.1134/S0869813919090024.
48. Gaspar-Silva F., Trigo D., Magalhaes J. Ageing in the brain: mechanisms and rejuvenating strategies. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2023;80(7):190. DOI: 10.1007/s00018-023-04832-6.
49. Sidor M.M., Amath A., MacQueen G., Foster J.A. A developmental characterization of mesolimbocortical serotonergic gene expression changes following early immune challenge. *Neuroscience*. 2010;171(3):734–746. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.060.
50. Roozendaal B., Brunson K.L., Holloway B.L., McGaugh J.L., Baram T.Z. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory

- consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(21):13908–13913. DOI: 10.1073/pnas.212504599.
51. Paretkar T., Dimitrov E. The Central Amygdala Corticotropin-releasing hormone (CRH) Neurons Modulation of Anxiety-like Behavior and Hippocampus-dependent Memory in Mice. *Neuroscience*. 2018;390:187–197. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.08.019.
 52. Bolton J.L., Molet J., Regev L., Yuncai C., Neggy R., Elizabeth H., Derek Y.Z., Obenaus A., Baram T.Z. Anhedonia Following Early-Life Adversity Involves Aberrant Interaction of Reward and Anxiety Circuits and Is Reversed by Partial Silencing of Amygdala Corticotropin-Releasing Hormone Gene. *Biological psychiatry*. 2018;83(2):137–147. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.023.
 53. Hedden T., Gabrieli J.D. Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Current opinion in neurology*. 2005;18(6):740–747. DOI: 10.1097/01.wco.0000189875.29852.48.
 54. Грибанов А.В., Джос Ю.С., Дерябина И.Н., Депутат И.С., Емельянова Т.В. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1-2):3–7. DOI: 10.17116/jnevro2017117123-7.
 55. Jiang Y., Tian Y., Wang Z. Age-Related Structural Alterations in Human Amygdala Networks: Reflections on Correlations Between White Matter Structure and Effective Connectivity. *Frontiers in human neuroscience*. 2019;13:214. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00214.
 56. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Лизунов А.В., Бычков Е.Р., Лукашева В.В., Евдокимова Н.Р., Нетеса М.А., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Снижение компульсивного поведения у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023;21(3):255–262. DOI: 10.17816/RCF562841.
 57. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С., Шабанов П.Д. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49–58. DOI: 10.17816/PED14249-58.
 58. Гусельникова В.В., Разенкова В.А., Суфиева Д.А., Коржевский Д.Э. Микроглия и предполагаемые макрофаги субфornикального органа: структурно-функциональные особенности. *Вестник РГМУ*. 2022;2:54–61. DOI: 10.24075/vrgmu.2022.020.
 59. Pérez-Rodríguez D.R., Blanco-Luquin I., Mendioroz M. The Participation of Microglia in Neurogenesis: A Review. *Brain sciences*. 2021;11(5):658. DOI: 10.3390/brainsci11050658.
 60. Кувачева Н.В., Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Малиновская Н.А., Моргун А.В., Пожиленкова Е.А., Замай Г.С., Язуина Н.А., Петрова М.М. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4):80–85.
 61. Prinz M., Jung S., Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*. 2019;179(2):292–311. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
 62. Al-Onaizi M., Al-Khalifah A., Qasem D., ElAli A. Role of Microglia in Modulating Adult Neurogenesis in Health and Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18):6875. DOI: 10.3390/ijms21186875.
 63. Большаков А.П., Третьякова Л.В., Квичанский А.А., Гуляева Н.В. Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд *Биохимия*. 2021;86(2):186–199. DOI: 10.1134/S0006297921020048.
 64. Sato K. Effects of Microglia on Neurogenesis. *Glia*. 2015;63(8):1394–1405. DOI: 10.1002/glia.22858.
 65. Palma-Tortosa S., García-Culebras A., Moraga A., Hurtado O., Perez-Ruiz A., Durán-Laforet V., de la Parra J., Cuartero M.I., Pradillo J.M., Moro M.A., Lizasoain I. Specific Features of SVZ Neurogenesis After Cortical Ischemia: a Longitudinal Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16343. DOI: 10.1038/s41598-017-16109-7.
 66. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in neurobiology*. 2016;142:23–44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.
 67. Ji C., Tang Y., Zhang Y., Li C., Liang H., Ding L., Xia X., Xiong L., Qi X.R., Zheng J.C. Microglial glutaminase 1 deficiency mitigates neuroinflammation associated depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022;99:231–245. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.10.009.
 68. Takagi S., Furube E., Nakano Y., Morita M., Miyata S. Microglia are continuously activated in the circumventricular organs of mouse brain. *Journal of neuroimmunology*. 2019;331:74–86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.008.
 69. Wendimu M.Y., Hooks S.B. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2022;11(13):2091. DOI: 10.3390/cells11132091.
 70. Mastenbroek L.J.M., Kooistra S.M., Eggen B.J.L., Prins J.R. The role of microglia in early neurodevelopment and the effects of maternal immune activation. *Seminars in Immunopathology*. 2024;46(1-2):1. DOI: 10.1007/s00281-024-01017-6.
 71. Каран В.Е. Аутизм у детей. Ленинград: Медицина; 1981. EDN: VOVKXZ.
 72. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С., Шабанов П.Д. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49–58. DOI: 10.17816/PED14249-58.
 73. Сергеев А.М., Поздняков А.В., Гречаный С.В., Атаманова Э.Э., Позднякова О.Ф., Шокин О.В., Полищук В.И. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия у детей с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с фокальной височной эпилепсией. *Педиатр*. 2021;12(6):27–34. DOI: 10.17816/PED12627-34.
 74. Matarredona E.R., Talaverón R., Pastor A.M. Interactions Between Neural Progenitor Cells and Microglia in the Subventricular Zone: Physiological Implications in the Neurogenic Niche and After Implantation in the Injured Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:268. DOI: 10.3389/fncel.2018.00268.



REFERENCES

1. Miragaia A.S., de Oliveira Wertheimer G.S., Consoli A.C., Cabibia R., Longo B.M., Girardi C.E.N., Suchecki D. Maternal Deprivation Increases Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in an Age-Dependent Fashion and Reduces Neuropeptide Y Expression in the Amygdala and Hippocampus of Male and Female Young Adult Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12:159. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00159.
2. Nylander I., Roman E. Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology*. 2013;229(4):555–569. DOI: 10.1007/s00213-013-3217-3.
3. Sheth A., Berretta S., Lange N., Eichenbaum H. The amygdala modulates neuronal activation in the hippocampus in response to spatial novelty. *Hippocampus*. 2008;18(2):169–181. DOI: 10.1002/hipo.20380.
4. Ding F., Li H.H., Li J., Myers R.M., Francke U. Neonatal maternal deprivation response and developmental changes in gene expression revealed by hypothalamic gene expression profiling in mice. *PLoS One*. 2010;5(2):e9402. DOI: 10.1371/journal.pone.0009402.
5. Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S., Nekrasova A.S., Brus T.V., Lebedev A.A., Lavrov N.V., Podrezova A.V., Glushakov R.I., Shabanov P.D. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF21169-78.
6. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Tsikunov S.G., Karpova I.V., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Psychic trauma causes increased impulsivity in a model of gambling addiction by altering dopamine and serotonin metabolism in the prefrontal cortex. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):329–338. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF568121.
7. Teplyashina E.A., Teplyashina Y.V., Hilazheva E.D., Boycova E.B., Mosyagina A.I., Malinovskaya N.A., Komleva Y.K., Morgun A.V., Uspenskaya Y.A., Shuvaev A.N., Salmina A.B. Cerebral endothelial cells and perivascular astroglia in the regulation of neurogenesis. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2022;108(5):530–546. (In Russian). DOI: 10.31857/S0869813922050119.
8. Sizov V.V., Lebedev S.S., Pyurveev S.S., Bychkov E.R., Mykhin V.N., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. A Method for Training Rats to Electrical Self-Stimulation in Response to Raising the Head Using a Telemetry Apparatus to Record Extracellular Dopamine Levels. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54(1):563–576. DOI: 10.1007/s11055-024-01568-z.
9. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., Reichardt B.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402–1413.
10. Dali R., Estrada-Meza J., Langlet F. Tanycyte, the neuron whisperer. *Physiology & behavior*. 2023;263:114108. DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114108.
11. Rodríguez E., Guerra M., Peruzzo B., Blázquez J.L. Tanycytes: A rich morphological history to underpin future molecular and physiological investigations. *Journal of neuroendocrinology*. 2019;31(3):e12690. DOI: 10.1111/jne.12690.
12. Sufieva D.A., Korzhevskii D.E. Proliferative Markers and Neural Stem Cells Markers in Tanycytes of the Third Cerebral Ventricle in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2023;174(4):564–570. DOI: 10.1007/s10517-023-05748-8.
13. Prevot V., Dehouck B., Sharif A., Ciofi P., Giacobini P., Clasadonte J. The Versatile Tanycyte: A Hypothalamic Integrator of Reproduction and Energy Metabolism. *Endocrine reviews*. 2018;39(3):333–368. DOI: 10.1210/er.2017-00235.
14. Sufieva D.A., Kirik O.V., Korzhevsky D.E. Astrocyte markers in the tanycytes of the third brain ventricle in postnatal development and aging in rats. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2019;50(3):205–214. DOI: 10.1134/S1062360419030068.
15. Sufieva D.A., Pleshakova I.M., Korzhevskij D.E. Morphological characteristics of the nucleolus and heterochromatic aggregates of rat brain tanycytes. *Biologicheskie membrany: Zhurnal membrannoj i kletочноj biologii*. 2021;38(5):363–373. (In Russian). DOI: 10.31857/S0233475521050078.
16. Odaka H., Adachi N., Numakawa T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. *Neural regeneration research*. 2017;12(7):1028–1035. DOI: 10.4103/1673-5374.211174.
17. Sufieva D.A., Razenkova V.A., Antipova M.V., Korzhevskii D.E. Microglia and tanycytes of the infundibular recess of the brain in early postnatal development and during aging. *Ontogenez*. 2020;51(3):225–234. (In Russian). DOI: 10.31857/S047514502003009X.
18. Obuhov D.K., Cekhmistrenko T.A., Pushchina E.V., Varaksin A.A. Formation of populations of neurons and neuroglia in pre- and postnatal development of the central nervous system of vertebrates. *Morfologiya*. 2019;156(6):57–63. DOI: 10.17816/morph.101815. (In Russian).
19. Snapyan M., Lemasson M., Brill M.S., Blais M., Massouh M., Ninkovic J., Gravel C., Berthod F., Götz M., Barker P.A., Parent A., Saghatelian A. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(13):4172–4188. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4956-08.2009.
20. Fowler C.D., Liu Y., Wang Z. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008;57(2):342–351. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.011.
21. Atrooz F., Alkadhi K.A., Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Current research in neurobiology*. 2021;2:100013. DOI: 10.1016/j.crneur.2021.100013.
22. Varentsov V.E., Rummyantseva T.A., Pshenishnov K.K., Myasishcheva T.S., Pozhilov D.A. Age plasticity of the neurons nitrenergic subpopulations in the olfactory bulbs of rats. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1,2):168–171. (In Russian). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14007.
23. Jessberger S., Gage F.H. Adult neurogenesis: bridging the gap between mice and humans. *Trends in cell biology*. 2014;24(10):558–563. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.07.003.

24. Ordyan N.E., Shigalugova E.D., Malysheva O.V., Pivina S.G., Akulova V.K., Kholova G.I. Transgenerational influence of prenatal stress on memory and insulin-like growth factor 2 gene expression in the brain of offspring. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2023;59(5):403–412. (In Russian). DOI: 10.31857/S0044452923050066.
25. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansoorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):88–112. DOI: 10.1038/npp.2014.231.
26. Kozareva D.A., Cryan J.F., Nolan Y.M. Born this way: Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging cell*. 2019;18(5):e13007. DOI: 10.1111/acer.13007.
27. Lazarov O., Hollands C. Hippocampal neurogenesis: Learning to remember. *Progress in neurobiology*. 2019;138-140:1–18. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.006.
28. Agirman G., Broix L., Nguyen L. Cerebral cortex development: an outside-in perspective. *FEBS letters*. 2017;591(24):3978–3992. DOI: 10.1002/1873-3468.12924.
29. Onufriev M.V., Uzakov Sh.S., Frejman S.V. Dorsal and ventral hippocampus differ in reactivity to proinflammatory stress: corticosterone levels, cytokine expression, and synaptic plasticity. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2017;67(3):349–358. (In Russian). DOI: 10.7868/S0044467717030078.
30. Levelt C.N., Hübener M. Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annual review of neuroscience* 2012;35:309–330. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113813.
31. Smirnov A.V., Krayushkin A.I., Gorelik E.V., Gurov D.Y., Grigoreva N.V., Zamaraev V.S., Danilinko V.I. Morphological characteristics of hippocampus with cerebral atherosclerosis *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2012;1:67–74. (In Russian).
32. Malcev D.I., Podgorniy O.V. Molecular and cellular mechanisms regulating the resting state and division of hippocampal stem cells. *Nejrohimiya*. 2020;37(4):291–310. (In Russian). DOI: 10.31857/S1027813320040056.
33. Guirado R., Perez-Rando M., Ferragud A., Gutierrez-Castellanos N., Umemori J., Carceller H., Nacher J., Castillo-Gómez E. A Critical Period for Prefrontal Network Configurations Underlying Psychiatric Disorders and Addiction. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2020;14:51. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.00051.
34. Larsen B., Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;94:179–195. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.005.
35. Zimushkina N.A., Kosareva P.V., Cherkasova V.G., Khorinko V.P. Degenerative and regenerative changes in hippocampus in postnatal ontogenesis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(4):73–77. (In Russian).
36. Liu W., Ge T., Leng Y., Pan Z., Fan J., Yang W., Cui R. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural plasticity*. 2017;6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.
37. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*. 2002;17(1):85–100. DOI:10.1037//0882-7974.17.1.85.
38. Babcock K.R., Page J.S., Fallon J.R., Webb A.E. Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. *Stem cell reports*. 2021;16(4):681–693. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.01.019.
39. Huot R.L., Gonzalez M.E., Ladd C.O., Thiruvikraman K.V., Plotsky P.M. Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):279–289. DOI: 10.1016/s0306-4530(03)00028-3.
40. Accogli A., Addour-Boudrahem N., Srouf M. Neurogenesis, neuronal migration, and axon guidance. *Handbook of clinical neurology*. 2020;173:25–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00004-6.
41. Bandhavkar S. Cancer stem cells: a metastasizing menace! *Cancer medicine*. 2016;5(4):649–655. DOI: 10.1002/cam4.629.
42. Yamaguchi M., Mori K. Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons. *Frontiers in neuroscience* 2014;8:177. DOI: 10.3389/fnins.2014.00177.
43. Bremner J.D. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;8(4):445–461. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner.
44. Debiec J., Sullivan R.M. The neurobiology of safety and threat learning in infancy. *Neurobiology of learning and memory*. 2017;143:49–58. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.10.015.
45. Roeder S.S., Burkardt P., Rost F., Rode J., Brusch L., Coras R., Englund E., Håkansson K., Possnert G., Salehpour M., Primetzhof D., Csiba L., Molnár S., Méhes G., Tonchev A.B., Schwab S., Bergmann O., Huttner H.B. Evidence for postnatal neurogenesis in the human amygdala. *Communications Biology*. 2022;5(1). DOI: 10.1038/s42003-022-03299-8.
46. Tottenham N., Gabard-Durnam L.J. The developing amygdala: a student of the world and a teacher of the cortex. *Current opinion in psychology*. 2017;17:55–60. DOI: 10.1016/j.copsyc.2017.06.012.
47. Andaryazhanova E.A., Kudrin V.S., Vot'yak S.T. Effect of the endocannabinoid anandamide on the efficiency of noradrenergic neurotransmission in the amygdala during acute stress in mice. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019;105(9):1122–1132. (In Russian). DOI: 10.1134/S0869813919090024.
48. Gaspar-Silva F., Trigo D., Magalhaes J. Ageing in the brain: mechanisms and rejuvenating strategies. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2023;80(7):190. DOI: 10.1007/s00018-023-04832-6.
49. Sidor M.M., Amath A., MacQueen G., Foster J.A. A developmental characterization of mesolimbocortical serotonergic gene expression changes following early immune challenge. *Neuroscience*. 2010;171(3):734–746. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.060.
50. Roozendaal B., Brunson K.L., Holloway B.L., McGaugh J.L., Baram T.Z. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(21):13908–13913. DOI: 10.1073/pnas.212504599.
51. Paretkar T., Dimitrov E. The Central Amygdala Corticotropin-releasing hormone (CRH) Neurons Modulation of Anxiety-like Behavior



- and Hippocampus-dependent Memory in Mice. *Neuroscience*. 2018;390:187–197. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.08.019.
52. Bolton J.L., Molet J., Regev L., Yuncai C., Neggy R., Elizabeth H., Derek Y.Z., Obenaus A., Baram T.Z. Anhedonia Following Early-Life Adversity Involves Aberrant Interaction of Reward and Anxiety Circuits and Is Reversed by Partial Silencing of Amygdala Corticotropin-Releasing Hormone Gene. *Biological psychiatry*. 2018;83(2):137–147. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.023.
 53. Hedden T., Gabrieli J.D. Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Current opinion in neurology*. 2005;18(6):740–747. DOI: 10.1097/01.wco.0000189875.29852.48.
 54. Gribanov A.V., Dzhos Yu.S., Deryabina I.N., Deputat I.S., Emel'ianova T.V. An aging brain: morphofunctional aspects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1-2):3–7. (In Russian). DOI: 10.17116/jnevro2017117123-7.
 55. Jiang Y., Tian Y., Wang Z. Age-Related Structural Alterations in Human Amygdala Networks: Reflections on Correlations Between White Matter Structure and Effective Connectivity. *Frontiers in human neuroscience*. 2019;13:214. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00214.
 56. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D., Lizunov A.V., Bychkov E.R., Lukashova V.V., Evdokimova N.R., Netesa M.A., Lebedev V.A., Shabanov P.D. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. (In Russian). DOI: 10.17816/RCF562841.
 57. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A., Bychkov E.R., Dedanishvili N.S., Tagirov N.S., Shabanov P.D. Increased mRNA ghrelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatr*. 2023;14(2):49–58. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14249-58.
 58. Guselnikova V.V., Razenkova V.A., Sufieva D.A., Korzhevskiy D.E. Microglia and putative macrophages of the subfornical organ: structural and functional features. *Vestnik RGMU*. 2022;2:54–61. (In Russian). DOI: 10.24075/vrgmu.2022.020.
 59. Pérez-Rodríguez D.R., Blanco-Luquin I., Mendioroz M. The Participation of Microglia in Neurogenesis: A Review. *Brain sciences*. 2021;11(5):658. DOI: 10.3390/brainsci11050658.
 60. Kuvacheva N.V., Salmina A.B., Komleva Yu.K., Malinovskaia N.A., Morgun A.V., Pozhilenkova E.A., Zamay G.S., Iauzina N.A., Petrova M.M. Permeability of the hematoencephalic barrier in normalcy, brain development pathology and neurodegeneration. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(4):80–85. (In Russian).
 61. Prinz M., Jung S., Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*. 2019;179(2):292–311. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
 62. Al-Onaizi M., Al-Khalifah A., Qasem D., ElAli A. Role of Microglia in Modulating Adult Neurogenesis in Health and Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18):6875. DOI: 10.3390/ijms21186875.
 63. Bolshakov A.P., Tret'yakova L.V., Kvichansky A.A., Gulyaeva N.V. Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of Hippocampal Neuroinflammation. *Biochemistry Moscow*. 2021;86(2):156–167. (In Russian). DOI: 10.1134/S0006297921020048.
 64. Sato K. Effects of Microglia on Neurogenesis. *Glia*. 2015;63(8):1394–1405. DOI: 10.1002/glia.22858.
 65. Palma-Tortosa S., García-Culebras A., Moraga A., Hurtado O., Perez-Ruiz A., Durán-Laforet V., de la Parra J., Cuartero M.I., Pradillo J.M., Moro M.A., Lizasoain I. Specific Features of SVZ Neurogenesis After Cortical Ischemia: a Longitudinal Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16343. DOI: 10.1038/s41598-017-16109-7.
 66. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Progress in neurobiology*. 2016;142:23–44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.
 67. Ji C., Tang Y., Zhang Y., Li C., Liang H., Ding L., Xia X., Xiong L., Qi X.R., Zheng, J.C. Microglial glutaminase 1 deficiency mitigates neuroinflammation associated depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022;99:231–245. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.10.009.
 68. Takagi S., Furube E., Nakano Y., Morita M., Miyata S. Microglia are continuously activated in the circumventricular organs of mouse brain. *Journal of neuroimmunology*. 2019;331:74–86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.008.
 69. Wendimu M.Y., Hooks S.B. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2022;11(13):2091. DOI: 10.3390/cells11132091.
 70. Mastenbroek L.J.M., Kooistra S.M., Eggen B.J.L., Prins J.R. The role of microglia in early neurodevelopment and the effects of maternal immune activation. *Seminars in Immunopathology*. 2024;46(1-2):1. DOI: 10.1007/s00281-024-01017-6.
 71. Kagan V.E. Autism in children. Leningrad: Medicine; 1981. (In Russian). EDN: VOVKXZ.
 72. Purveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A., Bychkov E.R., Dedanishvili N.S., Tagirov N.S., Shabanov P.D. Increased ghrelin receptor mRNA expression in the brain structures of rat pups based on a model of separation from mother and social isolation. *Pediatr*. 2023;14(2):49–58. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14249-58.
 73. Sergeev A.M., Pozdnyakov A.V., Grechany S.V., Atamanova E.E., Pozdnyakova O.F., Shokin O.V., Polishchuk V.I. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with delayed speech development associated with focal temporal lobe epilepsy. *Pediatr*. 2021;12(6):27–34. (In Russian). DOI: 10.17816/PED12627-34.
 74. Matarredona E.R., Talaverón R., Pastor A.M. Interactions Between Neural Progenitor Cells and Microglia in the Subventricular Zone: Physiological Implications in the Neurogenic Niche and After Implantation in the Injured Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:268. DOI: 10.3389/fncel.2018.00268.