



Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 1 — *in vivo* модели

Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Абдуллина А. А., Зайнуллина Л. Ф.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Учитывая растущую распространённость нейродегенеративных расстройств во всём мире, разработка новых методов для коррекции нейровоспаления (НВ) — процесса, лежащего в основе этих патологий, весьма актуальна и важна в современных биомедицинских исследованиях. Экспериментальные модели НВ являются важными инструментами в поиске лекарственных средств для терапии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия, депрессия. Используемые в настоящее время модели делятся на *in vitro* (исследования на клеточных культурах) и *in vivo*, которые условно можно разделить по способу воздействия на организм: химические — воздействие нейротоксинов и эндогенных веществ, генетические — нокаутные и трансгенные животные, физические — травмы, стрессирование. Каждая из этих моделей направлена на один из многочисленных патогенетических путей НВ, но ни один из них не может отразить полную картину этого сложного процесса. Кроме этого, существует проблема недостаточного соответствия между доклиническими моделями и клиническими испытаниями, что может быть обусловлено некорректным выбором модели, её достоверностью, а также условиями эксперимента. Все это снижает эффективность поиска новых лекарственных средств для лечения нейродегенеративных расстройств, в основе которых лежат процессы НВ. В статье описываются основные существующие экспериментальные модели НВ для изучения нейродегенеративных заболеваний, а также приводится их сравнение с указанием особенностей, достоинств и недостатков.

Ключевые слова: нейровоспаление; стрептозацин; окадаиковая кислота; колхицин; липополисахарид; полилизин; β -амилоид; акролеин; D-галактоза; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона

Для цитирования:

Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Абдуллина А. А., Зайнуллина Л. Ф. Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 1 — *in vivo* модели. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):59–67. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-59-67>. EDN: OKWZLK

Поступила: 04.11.2025. **В доработанном виде:** 05.12.2025. **Принята к печати:** 14.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 1 — *in vivo* models

Julia Yu. Firstova, Ekaterina V. Vasileva, Aliya A. Abdullina, Liana F. Zainullina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Given the increasing prevalence of the neurodegenerative diseases worldwide, the development of new methods for correction of neuroinflammation contributing to neurodegenerative diseases is a highly relevant and important issue in the field of biomedical research. Neuroinflammation experimental models are essential tools for developing novel therapies for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis (ALS), epilepsy, and depression. Currently used models can generally be divided into *in vitro* and *in vivo* models or according to the method of action on the body – on chemical (exposure to neurotoxins and endogenous substances), genetic (transgenic and knockout animals), physical (injury, stress). Each of these experimental paradigms reproduce neuroinflammation in one aspect and not able to provide a complete picture of this complex process. Another problem is a lack of congruity between experimental model and clinical trials due to an unsuitable choice of the model, its unreliability or experiment conditions. This prevents the search of effective solutions for neurodegenerative disease treatment. Therefore, the current review aims to summarize the different experimental paradigms used to reproduce neuroinflammation and its main strengths and weaknesses, helping to choose the model that better suits each specific research aim.

Keywords: neuroinflammation; streptozacin; okadaic acid; colchicine; lipopolysaccharide; polylysine; β -amyloid; acrolein; D-galactose; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

For citations:

Firstova YuYu, Vasileva EV, Abdullina AA, Zainullina LF. Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 1 — *in vivo* models. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):59–67. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-59-67>. EDN: OKWZLK

Received: 04.11.2025. **Revision received:** 05.12.2025. **Accepted:** 14.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Под нейровоспалением (НВ) понимается совокупность воспалительных реакций, происходящих в центральной нервной системе (ЦНС) под воздействием токсического, инфекционного, травматического, или аутоиммунного агента, это состояние может быть острым и хроническим. Острое воспаление возникает сразу после повреждения ЦНС, сопровождается активными воспалительными реакциями. Хроническое воспаление, связанное с длительной персистирующей активацией глиальных клеток, также является общим признаком различных по клиническому и патогенетическим характеристикам нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), лобно-височная деменция (ЛВД) и болезнь Хантингтона (БГ) и др. [1]. Ранее считалось, что НВ является результатом агрегации белков (тау, β -амилоида и синуклина) в ЦНС, что в свою очередь, является патологическим процессом при нейродегенеративных заболеваниях, однако на сегодняшний день предполагается, что активация иммунной системы может быть не следствием агрегации белков в головном мозге, а причиной, вызывающей накопление агрегатов на самых ранних стадиях развивающейся патологии [2]. Появляется всё больше свидетельств очень раннего вовлечения других механизмов, которые могут начаться ещё до появления агрегаций белков и могут запускать сосудистую патологию, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, гипоксию, резистентность к инсулину, а также хроническое НВ [3, 4]. Кроме того, имеются данные о том, что сочетание хронического НВ и патологического старения играет важную роль в развитии нейродегенеративных расстройств [5]. Также примечательно, что вариативность генов TREM2 [6] или CD33 [7], участвующих в процессах фагоцитоза и удаления повреждённых клеток, относится к факторам риска развития НВ.

В процессе НВ участвуют глиальные клетки — микроглия и астроциты, которые активируются посредством TLR, RAGE, cGAS, NLR, P2Y и других рецепторов, экспрессирующихся либо на поверхности клеток, либо внутриклеточно [3]. Активация микроглии может проходить как по пути продукции провоспалительных факторов — путь M1, так и по пути M2 — с продукцией противовоспалительных агентов [8]. В настоящее время в качестве клинически значимых маркеров нейровоспаления выделяют: цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-33, CCL-2, TNF- α , TGF- β , HMGB1), нейроспецифические белки (S100 β , NSE, MBP, GFAP, MAP-2), продукты протеолиза (тау-белок, β -APP, NF-L, NF-M, NF-H), матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-10), маркеры окислительного стресса

(АФК, NO₂) [9, 10]. Обычно воспаление является нейропротекторным механизмом, но длительное хроническое воспаление в ЦНС вызывает нейротоксичность и приводит к нейродегенерации [3]. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этих процессов, важно для правильной разработки стратегии противовоспалительной терапии нейродегенеративных заболеваний, что в свою очередь, требует применения корректных экспериментальных моделей. За последние 19 лет около 400 клинических исследований по синтезу новых лекарственных средств от БА завершились неудачей: данные, полученные в ходе экспериментов на животных, не были должным образом экстраполированы на клинические исследования [11]. При использовании моделей на грызунах возникает ряд противоречий: этические соображения, касающиеся обращения с лабораторными животными, и расхождение в результатах исследований и в условиях жизни человека, присущая экспериментальным моделям вариативность и в то же время ограничения, что может повлиять на надёжность и применимость полученных данных — всё это представляет собой серьёзные проблемы. Несмотря на эти трудности, модели НВ на грызунах остаются незаменимыми в изучении нейродегенеративных заболеваний и разработке новых терапевтических стратегий. По мере продвижения исследований постоянные инновации в моделировании и комбинировании методов будут иметь решающее значение для устранения ограничений существующих моделей и обеспечения эффективного применения полученных результатов в клинической практике. Таким образом, правильный выбор модели НВ помогает отразить наиболее значимые для конкретных задач параметры нейровоспалительного процесса в эксперименте.

В этой статье (часть 1) обсуждаются основные модели НВ, классифицированные в зависимости от способов индуцирования патологии, а также уровня используемого объекта изучения — моделей, основанных на введении различных веществ: нейротоксинов, эндогенных веществ и веществ, стимулирующих иммунный ответ.

Экспериментальные модели, основанные на воздействии нейротоксинов

Стрептозотонин (STZ) — соединение глюкозамина и нитрозомочевины, получаемое из почвенных бактерий *Streptomyces achromogenes*. Первоначально у него была обнаружена противоопухолевая активность, затем выявлена его способность вызывать диабет в экспериментальных моделях [12]. Показано, что STZ способствует изменению уровня инсулина, поскольку он воздействует на рецепторы инсулина, присутствующие в головном мозге. STZ приводит к агрегации бета-амилоида, увеличение экспрессии GSK3 β и участвует в гиперфосфорилировании тау-белка [13] Изменение в уровне GSK-3 β связано не только с диабетом, но и с

прогрессированием деменции, вызванной диабетом, и с БА [14]. STZ вызывает на животных моделях когнитивный дефицит, изменяя как кратковременную, так и долговременную память [15]. Это широко используемая модель на грызунах для индукции БА, поскольку она очень похожа на спорадическую БА у человека. STZ в субдиабетогенной дозе 3 мг/кг в течение 21 дня интрацеребровентрикулярно вызывает дисфункцию памяти, усиливает нейровоспаление, нарушает регуляцию синаптической пластичности и амилоидогенез, сходный с БА [16].

Нейропатология, индуцированная STZ, в некоторых аспектах сходна с патологиями головного мозга человека при БА, к ним относятся: повреждения, вызванные окислительным стрессом, дисфункция митохондрий и апоптоз, опосредованный активацией эффекторных каспаз, кроме того, локализация отложения А β была аналогична таковой у пациентов с БА. Инъекция STZ приводит к усилению окислительного стресса, атрофии головного мозга, потере нейронов, нейровоспалению, а также к накоплению бета-амилоида и гиперфосфорилированию тау-белка, наблюдается нарушение синтеза ацетилкоэнзима А, АТФ и креатинфосфата, повышается активность фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ) наряду с апоптозом [11].

Окадаиковая кислота (ОКА). Схожей с STZ-индуцированной моделью является нейровоспаление, вызванное ОКА. ОКА — это полиэфирный токсин жирных кислот С38, полученный из чёрной губки *Haliclondria okadaï*, является селективным ингибитором протеинфосфатазы 1 и протеинфосфатазы 2А (PPI/2A), участвующих в дефосфорилировании тау-белка [17]. Сниженная активность протеинфосфатазы 2А (PP2A) наблюдается при патологии БА. ОКА стимулирует гиперфосфорилирование тау-белка, повышая экспрессию GSK-3 β , и приводит к образованию нейрофибриллярных клубков, развивающихся при патологии БА [13]. У крыс ОКА 200 нг/кг интрацеребровентрикулярно влияет на экспрессию протеинкиназ MAPK1/3 и MAPK14, которые участвуют в регуляции фосфорилирования тау-белка [18]. Внутривенное введение ОКА в дозе 70 нг/сут в течение 4 месяцев приводит к гиперфосфорилированию тау-белка (по Ser202/Thr205) и апоптотической гибели клеток, а также отложению в коре нефибриллярного А β в течение 6 недель после введения. Внутривентрикулярное введение ОКА в дозе 70 нг/сут в течение 14 дней также приводит к образованию гиперфосфорилированных агрегатов тау-белка и снижению когнитивных способностей [19]. Кроме того, ОКА приводит к окислительному стрессу, нейровоспалению, активации глии, холинергическим дисфункциям, эксайтотоксичности и митохондриальной дисфункции [17]. Исследования показали, что окислительный стресс, вызванный ОКА, связан с нарушением астроцитарной нейропротекции. Через 12 дней после внутривентрикулярной инъекции ОКА

(100 нг) у крыс развились пространственные когнитивные нарушения, сопровождавшиеся астроглиозом гиппокампа (о чём свидетельствует повышенная экспрессия GFAP), а также окислительный стресс (снижение уровня глутаминсинтетазы и содержания восстановленного глутатиона). У крыс, которым вводили ОКА, нейровоспаление характеризовалось повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β , а также общим повышением уровня нитритов как в гиппокампе, так и в коре головного мозга [13]. В другом исследовании 2 мкл ОКА, растворённой в DMSO, вводили в гиппокамп в концентрации 0,2 мкМ с использованием искусственной спинномозговой жидкости для разведения. При этом ОКА вызывала нарушения памяти и когнитивных функций, что происходило из-за снижения экспрессии BDNF в гиппокампе крысы [20]. Недостатком этой модели является то, что она не приводит к развитию амилоидной патологии, характерной для БА, что затрудняет оценку влияния нового потенциального лекарственного средства на образование амилоидных бляшек [17].

Колхицин. Алкалоид, выделенный из безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum Stev*). Колхицин оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие при остром приступе подагры. Одним из противовоспалительных механизмов является ингибирование полимеризации микротрубочек, что препятствует высвобождению медиаторов воспаления [21]. Колхицин при пероральном введении крысам в дозе 0,3 мг/кг дважды в течение 24 ч демонстрирует выраженное противовоспалительное действие [22], однако при внутримозговом введении в высоких дозах колхицин усиливает НВ. Колхицин нарушает стабилизацию микротрубочек и увеличивает образование нейрофибриллярных клубков, что приводит к повреждению цитоскелета и препятствует аксональному транспорту, выработке активных форм кислорода, приводит к гибели нейрональных клеток, особенно в обонятельной луковице, субвентрикулярной зоне, базальных отделах переднего мозга и зубчатой извилине, что в конечном итоге ведёт к когнитивным нарушениям [11, 17]. Колхицин влияет на состояние нейронов гиппокампа и коры головного мозга, связанных с рабочей памятью [23]. Интрацеребровентрикулярное введение колхицина вызывает значительную когнитивную дисфункцию у грызунов, нарушая работу холинергических путей [24], также наблюдаются изменения в других нейромедиаторных системах: снижается уровень дофамина, серотонина и норадреналина в гиппокампе, хвостом ядре и коре головного мозга. Нейротоксичность опосредуется окислительным стрессом, а эксайтотоксичность — активацией NMDA-рецепторов [25]. По имеющимся данным у крыс линии Вистар колхицин вызывает НВ и последующую нейродегенерацию при однократном интрацеребровентрикулярном введении в concentra-

ции 3 мкг/мкл. Кроме того, он изменяет активность бета-секретазы BACE-1, увеличивая накопление A β и стимулируя высвобождение воспалительных цитокинов [26]. Введение колхицина в боковые желудочки крыс (15 мкг/5 мкл или 7,5 мкг /5 мкл) вызывает НВ и нейродегенерацию за счёт усиления высвобождения медиаторов воспаления, что приводит к повышению активности ЦОГ-2 и синтеза простагландинов [23].

С помощью колхицина воспроизводятся поведенческие, биохимические и нейрохимические изменения, присущие спорадической болезни Альцгеймера (SDAT). Клиническое сходство этой модели заключается в том, что поражаются в основном кора и гиппокамп, вследствие чего ухудшаются функции памяти и обучения, что позволяет проводить скрининг, например, ингибиторов холинэстеразы, изучать активность NMDA-рецепторов и эксайтотоксичность. Но на данной модели требуется большое количество животных, поскольку для неё характерна высокая смертность, а для развития патологий БА требуется время. Кроме того, побочные эффекты, связанные с колхицином, такие как миоклонические подергивания, агрессивное поведение, акустический испуг и снижение болевого порога, могут повлиять на результаты исследования [11, 17].

Экспериментальные модели НВ, основанные на воздействии на иммунную систему

Модели НВ, вызванные введением липополисахарида (LPS). Эти модели наиболее часто применяются в экспериментах по изучению НВ как *in vivo*, так и *in vitro* [5, 27, 28]. LPS — эндотоксин, являющийся компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. LPS связывает CD14 на мембранах микроглии, играющей ключевую роль в LPS-индуцированном воспалении. Затем комплекс LPS-CD14 взаимодействует с toll-подобным рецептором-4 (TLR-4) [29], который, в свою очередь, активирует микроглию, инициируя каскады передачи сигналов, приводящих к быстрой транскрипции и высвобождению провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6, IL-12, p40 и TNF- α [27], хемокинов (например, CCL2, CCL5 и CXCL8), белков системы комплемента (например, C3, C3a и рецепторы C5a) [28] и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [29]. Однако распознавание LPS TLR-4 может активировать неканонические каспазные пути, включающие каспазы-4/5 и каспазу-11, повреждающие клеточную мембрану. Кроме того, LPS также может напрямую активировать каспазу-11 и индуцировать иммунный ответ по TLR4-независимому пути [28]. Микроглия реагирует на повреждение головного мозга LPS активацией с переходом в M1-подобный (провоспалительный) или альтернативный M2-подобный (противовоспалительный) фенотипы. Фенотип M1 ассоциирован с продукцией провоспалительных цитокинов, которые могут приводить к повреждению нервных клеток, апоптозу астроцитов

и нарушению гематоэнцефалического барьера, в то время как фенотип M2 играет противоположную роль [30]. Модель LPS *in vivo* технически проста в реализации, но при этом изменение нейровоспалительных факторов на молекулярном и клеточном уровнях, а также в поведенческом профиле показывают высокую гетерогенность [31]. Эта неоднородность результатов, по-видимому, зависит от таких факторов, как доза, способ введения, продолжительность воздействия, вид, пол и возраст животных, серотип эндотоксина, которые сильно варьируются в зависимости от задач различных исследований. Существует множество протоколов, в которых используются различные серотипы LPS и дозы, варьирующие от 0,3 мг/кг до 10 мг/кг внутривентрикулярно и от 0,25 мкг до 50 мкг интрацеребровентрикулярно, с однократным или повторным введением в течение одного или нескольких дней [27]. LPS вызывает сильную нейровоспалительную реакцию, за которой следуют когнитивные нарушения и нейродегенерация, хотя реакция и пораженные участки мозга могут отличаться в зависимости от режима введения и возраста животного [5, 32].

Так, в исследованиях по изучению влияния возраста крыс и продолжительности воздействия LPS на нейровоспалительную реакцию были взяты три возрастные группы (3, 9 и 23 месяца), которым хронически вводили LPS в четвёртый желудочек в течение 3 и 8 недель. Были получены следующие результаты: уровень TNF- α повышался у всех возрастных групп во всех временных интервалах, только у пожилых крыс после 3 недель введения повышался уровень IFN- γ , после 8 недель — повышался уровень IL-1- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-13 и GM-CSF. При моделировании хронического нейровоспаления, при упомянутом пути введения через 2 дня наблюдалась обширная активация микроглии в большинстве областей мозга, в течение 2 недель — воспаление локализовывалась в гиппокампе. Избирательное повреждение гиппокампа может вызывать нарушение памяти и обучения, что и происходит при нейродегенеративных заболеваниях [5].

Модели НВ, вызванные введением двуцепочечных фрагментов нуклеиновых кислот. Полирибоинозинная-полирибозитидильная кислота (PolyI:C) представляет собой синтетическую двуцепочечную РНК, инициирующую при введении экспериментальным животным системное воспаление, которое, в свою очередь, приводит к развитию нейровоспаления [5]. На этом основании была создана модель, при которой однократное внутривентрикулярное введение PolyI:C на поздних сроках беременности самкам мышей (17-е сутки гестации) приводило к формированию патологии головного мозга и когнитивных нарушений потомства. Примечательно, что одной внутривентрикулярной инъекции беременной самки было достаточно, чтобы изменить состояние потомства

на протяжении всей жизни, а две дополнительные инъекции PolyI:C во взрослом возрасте усугубляли патологию [4]. PolyI:C в ЦНС в основном опосредуется TLR-3-индуцированной активацией микроглии, с последующей NF-κB-зависимой индукцией провоспалительных цитокинов, включая IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, а также интерферонов I и II типов. При этом PolyI:C усиливает TLR4-ассоциированный сигналинг, который играет важную роль в синтезе ЦОГ-2 и mPGES-1 [33]. Благодаря активации различных сигнальных путей микроглии происходит активация синтеза ферментов, связанных с образованием простагландина E2. Таким образом, предполагается, что два этих механизма TLR3 и TLR4 опосредуют нейрпатологические эффекты PolyI:C. PolyI:C может быть также связана и с другими мишенями: так, PolyI:C активирует MAPK-путь, который связан с регуляцией экспрессии медиаторов воспаления [34].

Экспериментальные модели, основанные на воздействии эндогенных веществ

β-амилоидный пептид (Aβ). Считается, что пептид Aβ является мощным стимулятором НВ и других патогенных аспектов БА, таких, например, как окислительный стресс. Агрегация Aβ является основным признаком БА, которая в дальнейшем провоцирует прогрессирование заболевания. Короткий токсичный фрагмент Aβ_{25–35} образуется в головном мозге пациентов с БА путём протеолиза из более длинного фрагмента Aβ_{1–40}, который, в свою очередь, может вырабатываться в процессе старения. Одной из проблем, возникающих при индукции НВ путём введения Aβ-фрагментов, является его относительно быстрый гидролиз в мозге. Поэтому наряду с Aβ_{22/25–35} используют более длинные фрагменты — Aβ_{1–40/42}. Кроме того, используют олигомеризованные и/или агрегированные при 37 °C формы различных Aβ-фрагментов (Aβ_{1–40/42}, Aβ_{22/25–35}) [35, 36]. Внутримозговое введение Aβ-фрагментов в качестве факторов, индуцирующих патологический процесс, приводит к высокой валидности модели. Так, при моделировании НВ у лабораторных грызунов путём введения Aβ_{1–40-42}-фрагментов (с использованием различных протоколов экспериментов) в желудочки мозга могут наблюдаться: снижение уровня секреции дофамина в префронтальной коре, повышение уровня интерлейкина 1β и TNF-1α, снижение интерлейкина 10, возрастание интенсивности перекисного окисления липидов, изменения экспрессии NO-синтазы, отложения Aβ, признаки окислительного стресса, нарушения холинергической иннервации коры, стриатума и гиппокампа, а также, как следствие, гибель нейронов коры и гиппокампа [37]. При внутривнутригиппокампальном введении Aβ_{1–40-42}-фрагментов наблюдается снижение уровня BDNF во фронтальной коре и 5-HT_{2A} рецепторов серотонина в гиппокампе, повышение

уровня глиального кислого фибриллярного белка в гиппокампе, признаки окислительного стресса, активация микроглии и гибель нейронов в области CA1, а также повышается экспрессия белка-предшественника бета-амилоида APP наряду со снижением экспрессии протеинфосфатаз [17]. Введение нейротоксина в скопления холинергических нейронов базальных ядер Мейнерта, являющихся одним из основных источников холинергических проекций в кору больших полушарий, позволяет моделировать симптомы нейродегенеративных заболеваний, при которых повреждается префронтальная кора и гиппокамп. При таком пути воздействия происходит отложение амилоидных фибрилл, снижение секреции ацетилхолина в коре, повышение внеклеточной концентрации возбуждающих аминокислот, снижение числа холинергических проекций в кору, гибель холинергических нейронов, повышение экспрессии ЦОГ-2 и индуцибельной NO-синтазы, повышение содержания интерлейкина 1β, экспрессии P38MAPK, активация микроглии. Не только внутримозговое, но и внутрибрюшинное введение Aβ-фрагментов может вызывать НВ, сходное с таковым у пациентов с БА [17, 37, 38].

Акролеин. Акролеин — высокореактивный α,β-ненасыщенный альдегид, являющийся эндогенным веществом в организме человека. Источник акролеина — органическое соединение реутерин, вырабатываемый кишечной микрофлорой в присутствии глицерина [17]. Большой интерес вызывают данные о нейротоксической роли акролеина, поскольку клинические исследования показали высокие уровни производных акролеина в головном мозге пациентов с нейродегенеративными заболеваниями ЦНС [39]. Исследования *in vitro* показали, что акролеин токсичен для клеток PC12 [40], нейробластомы человека SH-SY5Y, микроглии и астроцитов [41, 42]. НВ, вызванное акролеином, было изучено на животных моделях повреждения спинного мозга, БА, травмы головы, а также БП [43]. В исследованиях Wang YJ, et al, 2017 [43] при интрацеребровентрикулярном введении акролеина *in vivo* наблюдались дегенерированные изменения в nigrostriарной дофаминергической системе, схожие с процессами при БП. Акролеин активирует астроциты и микроглию, а также способствует образованию инфламмасом, что позволяет предположить участие НВ в нейротоксичности, вызванной акролеином [44]. Таким образом, акролеин индуцирует окислительный стресс, конъюгацию белков и гибель клеток в чёрной субстанции, что приводит к НВ [43]. В исследованиях показано, что акролеин является ключевым медиатором нейродегенеративных процессов у крыс с дефицитом дофамина. Так, снижение концентрации акролеина с помощью димеркапрола значительно уменьшает повреждение тканей и двигательную дисфункцию, типичные для БП. Введение акролеина мышам вызывает когнитивные нарушения

наряду с отложением Аβ и повышенное фосфорилирование тау-белка. Внутривенное введение акролеина в дозе 2,5 мг/кг/сут в течение 8 недель приводит к колебаниям уровня окислительных маркеров, таких как супероксиддисмутаза и малоновый диальдегид. Кроме того, в коре головного мозга и гиппокампе было обнаружено, что активность фермента BACE1 повышается наряду со снижением экспрессии дезинтегрина и металлопротеиназного домена, содержащего белок 10 (ADAM-10), участвующего в протеолитическом расщеплении APP, что предотвращает образование Аβ [39, 45]. Акролеин, проявляет выраженные провоспалительные свойства, так же как LPS индуцирует фосфорилирование ERK и активирует микроглию, увеличивает уровни TNF-α и ЦОГ-2, активирует каспазу 1, гемооксигеназу-1 (НО-1), и миграцию клеток. В другом исследовании было показано, что акролеин в дозе 3 мг/кг/сут при введении в течение 2 недель снижает уровень антиоксидантов и активирует путь MAPK, также было обнаружено, что акролеин индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка, активируя путь JNK/p38/ERK1/2 наряду с увеличением концентрации Аβ [46]. Окислительный стресс, по-видимому, является одним из основных механизмов, лежащих в основе нейротоксичности, вызванной акролеином. Сообщается, что из-за своей высокой реактивности акролеин повреждает клеточные мембраны и мембраны митохондрий, вызывая образование липидных радикалов, непосредственно реагирующих с белками, липидами и ДНК [47]. Значительное число исследований было сосредоточено на окислительном повреждении, вызванном акролеином, включая апоптоз, некроз и некроптоз [43]. Предполагается, что в дополнение к окислительным механизмам клеточные сигнальные пути участвуют в цитотоксичности, вызываемой акролеином. Например, ингибиторы пути PI3K/AKT усиливают индуцированную акролеином гибель клеток. Напротив, ингибиторы ERK-киназы подавляют гибель клеток, индуцированную акролеином, что указывает на роль пути MAPK-ERK в развитии цитотоксичности, индуцированной акролеином [45]. Соответственно, клеточные сигнальные пути могут быть использованы в качестве терапевтической мишени для индуцированной акролеином цитотоксичности.

D-галактоза. D-галактоза (D-gal) — моносахарид из группы гексоз, изомер глюкозы, который в основном образуется из лактозы, содержащейся в молоке. D-gal синтезируется эндогенно, входит в состав гликолипидов и гликопротеинов, получаемых из различных пищевых продуктов, её избыток приводит к окислительному стрессу, НВ, синаптической дисфункции и ухудшению памяти [48]. Согласно исследованиям [49], в мозге мышей, которым вводили D-gal, наблюдалось снижение уровня Sirt1, Nrf-2 и НО-1. Следовательно, окислительный стресс, вызванный D-gal, может быть частично обусловлен по-

давлением эндогенных антиоксидантных механизмов [50]. Хроническое введение D-gal вызывает активацию каспаз через p-JNK/NF-κB, которые участвуют в нейродегенерации [51]. При введении D-gal в высоких концентрациях запускается образование АФК, что приводит к образованию продуктов повышенного гликирования (AGE), которые не подвергаются метаболизму, но ускоряют процесс старения мозга. АФК усиливает экспрессию белка-предшественника амилоида (APP) [52]. Образующийся таким образом APP обычно подвергается последовательному расщеплению ферментами β-секретазой (BACE1) и γ-секретазой, что приводит к образованию Аβ [48]. Увеличение АФК может привести к быстрому перемещению NF-κB из цитозоля в ядро, что влечёт за собой повышение уровня воспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6 и IL-1β. Так, после перорального введения мышам D-gal в течение 9 недель концентрации TNF-α, IL-1β и IL-6 в сыворотке крови были заметно повышены. Накапливающиеся AGE при избытке D-gal связаны с определёнными рецепторами, в частности с RAGE, обнаруженными на клеточных мембранах воспалительных клеток и нейронов [53]. Связь между AGE и RAGE способствует развитию НВ путём стимуляции микроглии и связанного с ней пути NF-κB. Показано, что старение, вызванное D-gal, приводит к развитию НВ через взаимодействия AGEs/RAGE/NF-κB наряду с повышением уровня цитокинов, таких как IL-6, TNF-α и IL-1β. [54]. Также хроническое введение D-gal вызывает активацию каспаз через p-JNK/NF-κB, которые участвуют в нейродегенерации [51]. D-gal, вероятно, активирует путь p-JNK/NF-κB. Последнее подтверждается результатами о повышении экспрессии p-JNK/NF-κB у мышей, которым вводили D-gal, также она может запускать выработку свободных радикалов, что приводит к окислительному стрессу посредством образования MDA с повышением уровня перекисного окисления липидов и последующим апоптозом [55, 56]. Таким образом, многочисленные исследования показали, что избыток D-gal приводит к нарушению метаболизма из-за снижения активности Na⁺, K⁺, АТФазы, чрезмерному окислительному стрессу, из-за усиления перекисного окисления липидов и снижения активности супероксиддисмутазы [57], повреждению нейронов из-за ускоренного гликирования [58], НВ [3] и повышению образования амилоидных бляшек, фосфорилированию тау и изменениям экспрессии генов в гиппокампе [17, 59]. В совокупности экспериментальные модели нейрональной дисфункции, вызванные D-gal, могут являться перспективными моделями нейродегенеративных расстройств [48].

В табл. 1 представлено сравнение вышеупомянутых *in vivo* моделей с указанием их достоинств и недостатков.

Таблица 1

Table 1

Сравнение *in vivo* моделей нейровоспаления

In vivo models of neuroinflammation

Модель	Основные вовлечённые медиаторы	Ключевые оцениваемые параметры	Достоинства (+) / Недостатки (-)	Клиническая релевантность
Системное введение LPS (в/б, в/в)	TNF- α , IL-6, COX-2, iNOS, активация микроглии/астроглии	Цитокины в сыворотке, мозге, экспрессия генов, белков воспаления, активация глии (Ib1, GFAP), поведенческие изменения	+ Простота, воспроизводимость, выраженный ответ - Острое системное воспаление, неспецифичное для ЦНС	Сепсис-ассоциированная энцефалопатия, связь периферического воспаления с ЦНС
Интрацеребральное введение LPS	TNF- α , IL-6, MCP-1 активация микроглии/астроглии, окислительный стресс	Локальные уровни цитокинов, активация глии, гибель нейронов, проницаемость ГЭБ, нарушение поведения	+ Локальное сильное воспаление в ЦНС - Инвазивность, травматичность, острое течение	Очаговое нейровоспаление (начало нейродегенеративных процессов)
Интрацеребральное введение STZ	Окислительный стресс (ROS), TNF- α , IL-6, активация микроглии/астроглии, снижение инсулиновой сигнализации	Когнитивный дефицит (лабиринты), маркеры окислительного стресса, уровни цитокинов, активность глии, патология митохондрий, метаболизм глюкозы в мозге	+ Моделирует спорадическую БА, метаболическую дисфункцию мозга (инсулинорезистентность) - Высокая острая токсичность, требует точной дозировки, может вызвать судороги, летальность	Спорадическая БА, диабет 3 типа, связь метаболизма и нейровоспаления
Интраиптокам-пальное введение ОКА	Активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, окислительный стресс, гиперфосфорилирование тау (p-tau)	Образование клубков p-tau, гибель нейронов, активация глии (Ib1, GFAP), уровни цитокинов, когнитивный дефицит (пространственная память), синаптическая дисфункция	+ Быстрая индукция тау-патологии и связанного нейровоспаления, хорошая воспроизводимость в месте инъекции - Острое/подострое течение, локальная патология (не вся ЦНС), токсичность	Таупатия (БА, лобно-височная деменция, PSP, CBD), роль воспаления в тау-патологии
Интрацеребральное введение колхицина	Активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, окислительный стресс, нарушение аксонального транспорта	Гибель нейронов (особенно в гиппокампе), активация глии, уровни цитокинов, когнитивный дефицит, признаки демиелинизации, снижение нейротенеза	+ индуцирует нейротенезацию и воспаление, Модель нарушения аксонального транспорта - высокая токсичность и летальность, неспецифическое повреждение, острое течение	Нейродегенеративные заболевания с нарушением аксонального транспорта, роль нейровоспаления в ответ на повреждение нейронов
Системное (в/б) и интрацеребральное введение Poly:I:C	TNF- α , IL-6, IFN- γ (при адаптивном ответе), активация микроглии/астроглии (TLR3, MDA5)	Цитокины в сыворотке/мозге, экспрессия интерферон-стимулированных генов (ISG), активация глии, поведенческие изменения (когнитивные, аффективные), проницаемость ГЭБ	+ Модулирует вирусную инфекцию/воспалительный ответ (TLR3/RIG-I), актуально для исследований нейроразвития и психиатрии - Системное введение, преимущественно периферическое воспаление, травматичность, ответ зависит от дозы, возраста, пути	Вирусные инфекции ЦНС (врождённые, энцефалиты), материнская иммунная активация (MIA) и риск шизофрении/аутизма, «постковидный» синдром
Интрацеребральное введение A β	Активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, ROS, комплемент, сам A β	Формирование A β -бляшек (при инъекции фибрилл), активация глии (около места инъекции), уровни цитокинов, гибель нейронов, синаптическая токсичность, когнитивный дефицит	+ Прямое изучение роли A β в индукции нейровоспаления, быстрее и дешевле трангенетических моделей - Острое/подострое воспаление, локальный эффект, механическое повреждение, не воспроизводит полную картину БА	Роль A β как индуктора нейровоспаления при БА, тестирование терапевтических стратегий
Интрацеребральное введение акролеина	Окислительный стресс (4-HNE, MDA), активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, поврежденные белков/липидов	Маркеры окислительного стресса (4-HNE, MDA), активация глии, гибель нейронов, уровни цитокинов, поведенческий дефицит, проницаемость ГЭБ	+ Моделирует окислительный стресс и вторичное воспаление, релевантно для травмы и нейродегенерации - Высокая реактивность и токсичность, сложность контроля дозы, острое повреждение, неспецифический эффект	Вторичное повреждение при ЧМТ, инсульты, нейродегенеративных заболеваниях (БА, БП), где акролеин генерируется <i>in situ</i>
Хроническое (6–8 недель) системное введение (подкожно, в/б) D-gal	Повышенные AGEs (конечные продукты гликирования), RAGE, окислительный стресс (ROS), активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6,	Когнитивный дефицит (память, обучение), маркеры окислительного стресса (SOD, CAT, GSH, MDA), уровни цитокинов, активация глии, синаптическая пластичность, маркеры старения (p16, p21)	+ Модель ускоренного старения и связанное с ним воспаление, относительно проста и малоннвазивна - Медленное развитие, системные эффекты (катаракта, инсулинорезистентность), индивидуальная вариабельность ответа	Возрастное нейровоспаление, снижение когнитивных функций при старении, связь метаболических нарушений и нейродегенерации

Заключение / Conclusion

В статье (часть 1) описаны основные модели НВ на животных, вызванные введением разных агентов, с перечислением особенностей происходящих процессов в зависимости от выбора модели и протокола

исследования. Приведённые данные можно использовать при выборе экспериментальных моделей в изучении процессов, происходящих при нейродегенеративных заболеваниях, в основе которых лежит НВ, а также для поиска дальнейшей их терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России № FGFG-2025.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2025).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Фирстова Юлия Юрьевна — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: firstova_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

РИНЦ SPIN-код: 8608-6670

Julia Yu. Firstova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: firstova_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

RSCI SPIN code: 8608-6670

Васильева Екатерина Валерьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: vasileva_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>

РИНЦ SPIN-код: 1054-4872

Ekaterina V. Vasileva — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: vasileva_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>

RSCI SPIN code: 1054-4872

Абдуллина Алия Анвяровна — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: abdullina_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

РИНЦ SPIN-код: 9781-1554

Aliya A. Abdullina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: abdullina_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

RSCI SPIN-code: 9781-1554

Зайнуллина Лиана Фанзилевна — к. б. н., в. н. с., заведующий лабораторией молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: zainullina_lf@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>
РИНЦ SPIN-код: 6599-4243

Liana F. Zainullina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: zainullina_lf@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>
RSCI SPIN-code: 6599-4243

Список литературы / References

1. Mayne K, White JA, McMurrin CE, et al. Aging and Neurodegenerative Disease: Is the Adaptive Immune System a Friend or Foe? *Front Aging Neurosci.* 2020 Sep 23;12:572090. doi: 10.3389/fnagi.2020.572090.
2. Shi Q, Chowdhury S, Ma R, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Sci Transl Med.* 2017 May 31;9(392):eaa6295. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6295.
3. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Jul 12;8(1):267. doi: 10.1038/s41392-023-01486-5.
4. Krstic D, Madhusudan A, Doehner J, et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation.* 2012 Jul 2;9:151. doi: 10.1186/1742-2094-9-151.
5. Nazem A, Sankowski R, Bacher M, Al-Abed Y. Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2015 Apr 17;12:74. doi: 10.1186/s12974-015-0291-y.
6. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al; Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa1211851.
7. Naj AC, Jun G, Beecham GW, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011 May;43(5):436-41. doi: 10.1038/ng.801.
8. Saxena S, Kruys V, Vamecq J, Maze M. The Role of Microglia in Perioperative Neuroinflammation and Neurocognitive Disorders. *Front Aging Neurosci.* 2021 May 28;13:671499. doi: 10.3389/fnagi.2021.671499.
9. Кузьмин Е.А., Шамитко З.В., Пьявченко Г.А., и др. Биомаркеры нейровоспаления в диагностике черепно-мозговой травмы и нейродегенеративных заболеваний: обзор литературы. *Сеченовский вестник.* 2024;15(1):20-35. [Kuzmin EA, Shamitko ZV, Pivachenko GA, et al. Biomarkers of neuroinflammation in the diagnosis of traumatic brain injury and neurodegenerative diseases: a literature review. *Sechenov Medical Journal.* 2024;15(1):20-35. (In Russ.).] doi: 10.47093/2218-7332.2024.15.1.20-35.
10. Olanrewaju AA, Hakami RM. The Messenger Apps of the cell: Extracellular Vesicles as Regulatory Messengers of Microglial Function in the CNS. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020 Sep;15(3):473-486. doi: 10.1007/s11481-020-09916-9.
11. Rapaka D, Adiuokuw PC, Bitra VR. Experimentally induced animal models for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *MethodsX.* 2022 Nov 24;9:101933. doi: 10.1016/j.mex.2022.101933.
12. Mostafavinia A, Amini A, Ghorishi SK, et al. The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Lab Anim Res.* 2016 Sep;32(3):160-165. doi: 10.5625/lar.2016.32.3.160.
13. Kamat PK. Streptozotocin induced Alzheimer's disease like changes and the underlying neural degeneration and regeneration mechanism. *Neural Regen Res.* 2015 Jul;10(7):1050-2. doi: 10.4103/1673-5374.160076.
14. Kadhim HJ, Al-Mumen H, Nahi HH, Hamidi SM. Streptozotocin-induced Alzheimer's disease investigation by one-dimensional plasmonic grating chip. *Sci Rep.* 2022 Dec 19;12(1):21878. doi: 10.1038/s41598-022-26607-y.
15. Ravelli KG, Rosário BD, Camarini R, et al. Intracerebroventricular Streptozotocin as a Model of Alzheimer's Disease: Neurochemical and Behavioral Characterization in Mice. *Neurotox Res.* 2017 Apr;31(3):327-333. doi: 10.1007/s12640-016-9684-7.
16. Noor NA, Hosny EN, Khadrawy YA, et al. Effect of curcumin nanoparticles on streptozotocin-induced male Wistar rat model of Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis.* 2022 Feb;37(2):343-357. doi: 10.1007/s11011-021-00897-z.
17. Dhapola R, Sarma P, Medhi B, et al. Recent Advances in Molecular Pathways and Therapeutic Implications Targeting Mitochondrial Dysfunction for Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2022 Jan;59(1):535-555. doi: 10.1007/s12035-021-02612-6.
18. Yilmaz ŞG, Almasri S, Karabulut YY, et al. Okadaic Acid-Induced Alzheimer's in Rat Brain: Phytochemical Cucurbitacin E Contributes to Memory Gain by Reducing TAU Protein Accumulation. *OMICS.* 2023 Jan;27(1):34-44. doi: 10.1089/omi.2022.0175.
19. Neha, Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. *Life Sci.* 2014 Jul 30;109(2):73-86. doi: 10.1016/j.lfs.2014.05.017.
20. Xu AH, Yang Y, Sun YX, Zhang CD. Exogenous brain-derived neurotrophic factor attenuates cognitive impairment induced by okadaic acid in a rat model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2018 Dec;13(12):2173-2181. doi: 10.4103/1673-5374.241471.
21. Nasiripour S, Zamani F, Farasatinasab M. Can Colchicine as an Old Anti-Inflammatory Agent Be Effective in COVID-19? *J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;60(7):828-829. doi: 10.1002/jcph.1645.
22. Bakhta O, Blanchard S, Guihot AL, et al. Cardioprotective Role of Colchicine Against Inflammatory Injury in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 Sep;23(5):446-455. doi: 10.1177/1074248418763611.
23. Sil S, Ghosh T. Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer's Disease. *J Neuroimmunol.* 2016 Feb 15;291:115-24. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.12.003.
24. Kumar A, Seghal N, Naidu PS, et al. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacol Rep.* 2007 May-Jun;59(3):274-83.
25. Ganguly R, Guha D. Alteration of brain monoamines & EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease & protection by *Moringa oleifera*. *Indian J Med Res.* 2008 Dec;128(6):744-51.
26. Saini N, Singh D, Sandhir R. Bacopa monnieri prevents colchicine-induced dementia by anti-inflammatory action. *Metab Brain Dis.* 2019 Apr;34(2):505-518. doi: 10.1007/s11011-018-0332-1.
27. da Silva AAF, Fiadeiro MB, Bernardino LI, et al. "Lipopolysaccharide-induced animal models for neuroinflammation - An overview". *J Neuroimmunol.* 2024 Feb 15;387:578273. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578273.
28. Skrzypczak-Wiercioch A, Sałat K. Lipopolysaccharide-Induced Model of Neuroinflammation: Mechanisms of Action, Research Application and Future Directions for Its Use. *Molecules.* 2022 Aug 26;27(17):5481. doi: 10.3390/molecules27175481.
29. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 8;100(14):8514-9. doi: 10.1073/pnas.1432609100.
30. Li R, Zhou Y, Zhang S, et al. The natural (poly)phenols as modulators of microglia polarization via TLR4/NF-κB pathway exert anti-inflammatory activity in ischemic stroke. *Eur J Pharmacol.* 2022 Jan 5;914:174660. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174660.
31. Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *J Biomed Sci.* 2017 Aug 24;24(1):60. doi: 10.1186/s12929-017-0370-8.
32. Sanfeliu C, Bartra C, Suñol C, Rodríguez-Farré E. New insights in animal models of neurotoxicity-induced neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2024 Jan 8;17:1248727. doi: 10.3389/fnins.2023.1248727.
33. de Oliveira AC, Yousif NM, Bhatia HS, et al. Poly(I:C) increases the expression of mPGES-1 and COX-2 in rat primary microglia. *J Neuroinflammation.* 2016 Jan 18;13:11. doi: 10.1186/s12974-015-0473-7.