Трансформация нейральных стволовых клеток и репаративные процессы в мозге

О.А. ГОМАЗКОВ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАН, Москва

Transformation of neural stem cells and reparative processes in the brain

O.A. GOMAZKOV

Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

Представлен обзор полученных в последнее время данных, касающихся роли стволовых клеток в процессах нейрогенеза, адаптации и пластичности нервной системы. Их изложение ориентировано на доказательства возможности развития и регенерации клеточных элементов в зрелом мозге как в норме, так и в условиях патологии. Последнее обосновано обсуждением результатов исследований болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении и аффективных расстройств. Рассмотрены также вопросы фармакологического влияния на нейрогенез и перспективы развития этого направления исследований.

Ключевые слова: *стволовые клетки, предшественники нервных клеток, нейрогенез, нейродегенеративные заболевания, адаптация, пластичность нервной системы.*

The results of recent publications on a role of stem cells in the processes of neurogenesis, adaptation and neuroplasticity are summarized. An aim of the paper was to present evidence for a possibility of development and regeneration of cellular elements in the adult brain in normality and pathology. The latter was driven by the discussion of the studies on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia and affective disorders. Pharmacological effects on the neurogenesis and perspectives of this research are reviewed.

Key words: *stem cells, precursors of neural cells, neurogenesis, neurodegenerative diseases, adaptation, neural plasticity.*

В XX веке остро встал вопрос о мере адаптивных возможностей мозга в условиях перенасыщения техническими, информационными и социальными привилегиями, так как именно он является органом выживания индивидуума и популяции в целом.

Была создана доказательная база, благодаря которой нивелировалась старая догма, что нервные клетки не восстанавливаются. В течение жизни в организме идет постоянный сложно регулируемый и закономерно сопряженный с приспособительными возможностями здорового, стареющего и больного мозга процесс трансформации стволовых клеток и рождения новых клеточных структур мозга — нейронов, астро-, олигодендроцитов и их интеграция. На основе результатов множества научных публикаций можно представить структурированную картину нейрогенеза как одной из наиболее значимых функций взрослого мозга, определяющей его адаптивный и репаративный потенциал. Этот анализ позволил сформулировать идею о значении эндогенного нейрогенеза как адаптивной и репаративной функции. Представленные в этом обзоре данные являются обоснованием этой концепции.

На нейрогенез возможно влиять фармакологическими или трансплантационными приемами. Эти подходы обосновали новое направление — регенеративную нейробиологию, исследующую восстановительные механизмы нервной системы. Суть их состоит не только в стимуляции процессов репаративной регенерации нейронов, создании условий, пермиссивных для регенерации нервных и глиальных клеток и роста нервных волокон, но и в блокировании факторов, препятствующих нейрогенезу [1].

Нейрогенез управляется большим числом сигнальных молекул, действующих на различных его этапах и участвующих в контроле субклеточных процессов различного функционального назначения. Благодаря информации о сигнальном «полотне» нейрогенеза стирается граница физиологических, молекулярных и генетических принципов организации мозга. Становится возможным приблизиться к пониманию биохимических основ когнитивных и эмоциональных процессов. Более того, становится возможным извлечь из сложного клубка проблем, связанных с заболеваниями мозга, причинные звенья и рассматривать их как мишени фармакотерапевтического влияния.

Общие принципы нейрогенеза

Как говорилось выше, долгое время бытовала догма о неизменности морфологической структуры взрослого мозга. Это был скорее логический постулат, выдвинутый на основании цитологических исследований известного

© О.А. Гомазков, 2014

e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

испанского ученого Сантьяго Рамона Кахаля, который в монографии «Дегенерация и регенерация нервной системы» («Degeneration and Regeneration of the Nervous System», 1913) писал: «Как только развитие закончено, рост и регенерация аксонов и дендритов прекращаются. Центры взрослого мозга представляют собой нечто установленное, законченное и неизменное. Все может умереть, ничто не может быть восстановлено. Для будущей науки это, по-видимому, неизбежная закономерность» (цит. по [2]). За этим следовал пессимистический вывод, что потеря клеток нервной системы, обусловленная болезнью, травмой или старением, носит фатальный характер.

Фактические опровержения этой догмы определили развитие концепции, постулирующей принципиально новые механизмы функционирования мозга. Впрочем, первые публикации [3] не привлекли внимания. И лишь спустя несколько десятилетий процесс получения доказательств обрел лавинообразный характер, когда впервые было продемонстрировано образование новых нейронов в гиппокампе человека [4]. В 1999 г. в журнале «Science» появилось исследование, продемонстрировавшее, что мозг высших приматов производит от 20 до 40 тыс. нейронов в день в течение всей жизни [5]. Скорость увеличения числа новых клеток в зубчатой извилине гиппокампа взрослого мозга определяется как 9000 ед. в течение суток, или около 250 тыс. в месяц. Число образующихся ежемесячно новых нейронов составляет 6% от общей популяции гранулярных клеток [6].

Важный методический прорыв определился внедрением специальной гистологической метки, аналога тимидина (5-бром-3'-деоксиуридин, BrdU), фиксировавшей S-фазу митоза и пролиферацию нервных клеток. Этот метод позволял визуализировать вновь формирующиеся клетки, реагирующие на специфические маркеры. Большинство исследований, связанных с нейрогенезом, базируется также на выявлении маркеров пролиферации и зрелых клеток: даблкортин и β-тубулин, белки, ассоциированные с микротрубочками, возникающие в дифференцирующихся пронейронах; винментин, который синтезируется в несформировавшейся глии; кислый глиальный белок GRAF; Neu-N, определяемый в ядрах зрелых клеток и др. Функциональный итог нейрогенеза документируется в виде изменений электрофизиологических, поведенческих или когнитивных критериев. Важными являются исследования с трансгенными или нокаутными животными, доказывающими наличие факта нейрогенеза и отдельных молекулярных звеньев его регуляции «от противного».

Хорошим подтверждением актуальности того или иного научного направления служит информация о количестве статей, посвященных соответствующей теме. Анализ числа публикаций, представленных в базе данных PubMed, демонстрирует резкий «взрыв» интереса к проблеме нейрогенеза в последнее десятилетие. Начиная с 2000 г. ежегодно появляется около 1500 статей в рейтинговых журналах мира. Заметная часть из них посвящена следующим аспектам проблемы нейрогенеза: нейрогенез и память, нейрогенез и терапия, нейрогенез и инсульт, нейрогенез и нейродегенеративные заболевания. Резко возросший технический уровень экспериментальных исследований за счет иммунофлюоресцентной цитохимии, конфокальной микроскопии, ген-трансферной технологии или модельных опытов на животных стимулировал поисковую мотивацию исследователей. С другой стороны, несмотря на сложность работы с клиническим материалом, в том числе био- и аутопсийным, в отношении которого существуют естественные ограничения технического и этического порядка, число работ по нейрогенезу в мозге человека составляет более $^1/_3$ от общего количества опубликованных статей.

Нейрогенез понимается как многоступенчатый регулируемый процесс, который начинается с трансформации нейральных стволовых клеток (НСК) — предшественников нервных клеток, проходит стадии пролиферации, селекции, миграции, дифференцировки и заканчивается их включением в нейрональную сеть «зрелого» нейрона **(рис. 1)**. Определение основных форм трансформации прогениторных структур в специализированные клетки мозга и встраивание последних в уже существующую нейрональную сеть служит важной доказательной базой нейрогенеза в зрелом мозге. Экспрессивное образование новых клеток стимулируется во взрослом мозге увеличенной физической активностью, гипоксией, стрессом, при обучении, пребывании в благоприятной «обогащенной среде». Стимуляция нейрогенеза наблюдается также при ишемии мозга, травме, начальных стадиях нейродегенеративной патологии, эндогенных психических расстройствах.

Изучение НСК привело к утверждению концепции «стволовой ниши». Понятие «ниши» предполагает сочетание клеточного микроокружения и внеклеточного матрикса, специфичное для определенного типа стволовых клеток, которое может служить местом их трансформации. В нише продуцируются химические факторы, регулирующие пролиферацию, селекцию и дифференцировку НСК.

Важно рассмотрение контакта клеточных элементов нервной ткани с клетками сосудистого эндотелия. Микрососудистое окружение играет большую роль в поддержании нейрогенеза. Трансформация предшественников и образование нейробластов в пределах субгранулярной зоны происходят в непосредственной близости с кровеносными сосудами, которые в комплексе составляют структурно-функциональные кластеры НСК, глиальных и эндотелиальных клеток новообразованных нейронов. В качестве важного химического регулятора нейро- и васкулогенеза отмечается роль сосудистого ростового фактора эндотелия (VEGF). Стимулируемый у подопытных крыс физическими упражнениями нейрогенез ассоциируется с активацией этого фактора. Инфузия VEGF в латеральный желудочек мозга стимулирует пролиферацию и последующую трансформацию клеток субвентрикулярной зоны; подобный эффект отмечен также при стимуляции комплекса рецепторов VEGFR2/Flk-1 [7, 8].

Нейрогенез. Нейропластичность и когнитивные функции

Исследование нейрогенеза как процесса возникновения новых структур утверждает новые возможности формирования и хранения памятных следов в зрелом мозге. Интеграция новых клеток в нейрональную сеть сопровождается изменением функциональных характеристик синапсов. Представлены морфологические доказательства конструирования синапсов из новообразованных гранулярных клеток, формирующих контакты с интернейронами и способных высвобождать глутамат в качестве основного нейротрансмиттера [9].

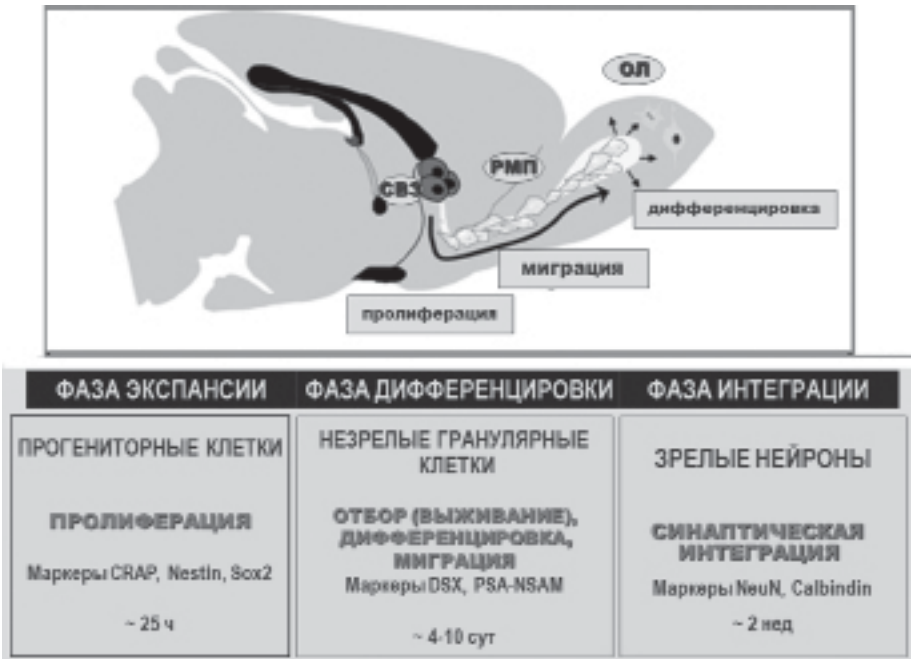

Рис. 1. **Нейрогенез в субвентрикулярной зоне взрослого мозга. Этапы трансформации нейральных прогениторов. Динамика и маркеры нейрогенеза.**

СВЗ — субвентрикулярная зона: РМП — ростальный миграционный путь; ОЛ — ольфакторная луковица.

Клиническая практика показывает, что гиппокамп — особенно уязвимая зона мозга к заболеваниям, связанным с ишемией, травмой головного мозга, а также аффективными расстройствами. Уменьшение его объема, доказанное при магнитно-резонансной томографии (МРТ), служит признанным индикатором перехода от нормального процесса старения к умеренным когнитивным нарушениям и затем к деменции. В то же время гиппокамп является ключевой зоной нейрогенеза: вызываемая той или иной причиной атрофия гиппокампа ассоциируется с нивелированием нейрогенеза. Таким образом, как в здоровом, так и стареющем, а также патологически измененном мозге неизменно выявляется структурно-функциональная триада: гиппокамп—нейрогенез—когнитивная функция.

Накапливается материал, указывающий на значимость феномена нейрогенеза для процессов обучения, памяти, решения познавательных задач. На материале из образцов ткани гиппокампа, получаемых при хирургическом вмешательстве у больных эпилепсией, было установлено [10], что нарушения памяти коррелируют с низким уровнем пролиферации и дифференцировки стволовых клеток. Внутривенная инъекция культуры НСК приводила к улучшению памяти у животных, подвергнутых церебральной ишемии [11].

Была предпринята попытка компьютерного моделирования нейрогенеза и сопряженных показателей когнитивной функции. Один из принципиальных выводов этих построений сводится к ассоциации возникновения новых нейронов в структурах гиппокампа с кодированием паттернов памяти. На стадии, предшествующей окончательному созреванию, новообразующиеся нейроны могут функционировать как интеграторы событий памятного следа [12].

Нейрогенез и формирование медиаторного фенотипа

Трансформация нейрональных предшественников и образование новых клеток осуществляются при содействии множества химических факторов, среди которых особое место принадлежит нейротрансмиттерам, высвобождающимся в местах первичной локализации НСК. Особого внимания заслуживает информация о превращении нейральных прогениторов в структуры специфического медиаторного фенотипа. Было установлено, что из нейральных прогениторов формируются новые клетки, способные экспрессировать глутамат, ГАМК, а также нейропептид динорфин [13]. Это не только количественное умножение новых клеток, но и специфичность нейрогенеза, в результате чего образуются нейроны нужного медиаторного назначения. Возникновение клеток, замещающих поврежденные при ишемии, травме мозга, болезнях Альцгеймера и Паркинсона (БА и БП) и др., конкретизирует задачу поиска фармакотерапевтических средств, стимулирующих образование клеток определенного фенотипа — холин-, дофамин-, ГАМК-, глутаматергических и др.

Можно резюмировать два основных положения о роли медиаторов в процессе нейрогенеза: 1) стимулирующее влияние нейротрансмиттеров, присутствующих в соответствующих нишах, на трансформацию прогениторов и последующее образование зрелых нейронов; 2) формирование клеток определенного медиаторного фенотипа, которые оказываются инструментом регуляции синаптической пластичности и коррекции нейромедиаторных нарушений.

Молекулярные механизмы регуляции нейрогенеза

Предшественники нервных клеток в процессе трансформации проходят несколько стадий, прежде чем превратятся в «зрелые» и фенотипспецифические клетки. Каждый этап этих трансформаций сопровождается активацией определенных регуляторных молекул, «инструктирующих» вступление в последующую фазу, число которых установить необычайно большим. Используя технологию мультидименсионной идентификации белков, удалось представить количественные характеристики нескольких сотен веществ, которые экспрессируются в нейросомах синапсов [14].

Можно суммировать несколько уровней «сигналинга», осуществляющего вариабельный контроль от трансформации нейральных прогениторов до реализации процессов физиологического назначения (нейропластичность, ремоделирование синаптических структур, долговременная потенциация, адаптивные реакции).

Первый уровень — экстраклеточная сигнализация исходно реализуется на уровне рецепторов нейротрансмиттеров (NMDA, GABA и др.) и нейротрофических и ростовых факторов (BDNF, NGF, EGF и др.).

Второй уровень — инициация трансдукторных молекул, систем фосфорилированных белков, промотирующих сигналы пролиферации, торможения или индукции апоптоза (т.е. селекция пролиферирующих НСК), передачи сигнала в клеточное ядро на транскрипционный уровень. Вероятно, на экстраклеточном уровне включается действие таких универсальных белков, как CDK4/5, Notch 1, Wnt, DISC1.

Третий уровень — на транскрипционном уровне осуществляется экспрессия молекул и стимуляция синтеза продуктов, необходимых для структурного, энергетического, регуляторного обеспечения функций. В конечном виде эти процессы выражаются в образовании новых клеток, контроле клеточного цикла, отборе (выживании) клеток, формировании нейрональных сетей и синапсов, поддержании пластичности.

Четвертый уровень — особая роль принадлежит эпигенетическим факторам, которые подразумевают интрануклеарные процессы, влияющие на ДНК и обусловливающие стойкие биологические эффекты, не изменяя геномной последовательности.

Благодаря информации об эпигенетических механизмах, в последние годы становится понятным молекулярный уровень регуляции поведенческих и эмоциональных актов взрослого мозга. Эпигенетические модификации, влияя на функциональные состояния гиппокампа, могут быть связаны с возникновением неврологических и психических расстройств, включая аффективные расстройства (депрессия) и шизофрению [15].

Нейрогенез как репаративная функция

Нейрогенез (последовательная трансформация стволовых клеток мозга) проходит регулируемые стадии, в результате чего в структуру взрослого мозга интегрируются новые нейроны, астро- и олигодендроциты. Установлено, что такие клетки обнаруживаются в местах повреждения мозга, будучи «доставленными» из вентрикулярной или субгранулярной зоны зубчатой извилины гиппокампа. Их функция способствует усилению адаптивных возможностей мозга в меняющихся условиях.

Нейрогенез при ишемии головного мозга

Данные, полученные в экспериментах на модели ишемического поражения мозга крыс, явились важным доказательством нейрогенеза и миграции новых клеток. При ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии усиливалась клеточная пролиферация в ипсилатеральном отделе вблизи желудочков мозга. Число новых BrdU-реактивных клеток увеличивалось в 12 раз. Конфокальная микроскопия показала, что BrdU-иммунореактивные клетки в гранулярном слое совпадали по локализации с нейронспецифическими маркерами ядерных антигенов, ассоциированных с микротрубочками белка-2 и калбиндина D28k. Это указывало на миграцию новообразующихся клеток из субвентрикулярной зоны в гранулярный слой и превращение в зрелые нейроны [16]. 5—10-минутная глобальная церебральная ишемия также вызывала у животных существенное увеличение нейрогенеза в субвентрикулярной зоне. Однако в процессе апоптотической селекции выжившими оставались около 40% клеток, которые далее мигрировали в направлении зубчатой извилины гиппокампа и среди этих клеток около $^1/_2$ приобретали свойства астроцитов [17].

С помощью микроинъекций флюоресцентого белка удалось проследить миграцию новообразованных нейронов в ипсилатеральную зону стриатума. После ишемического инсульта новые клетки располагались в проекции стриатонигрального пути. Эти клетки экспрессировали рецепторы глутамата (NR2) и дофамина (D2L), обеспечивая функции корковых медиаторов в новых условиях [18]. В рамках «обратного контроля» были проведены опыты на мышах, у которых предварительно был нарушен нейрогенез с помощью препарата ганцикловира — вещества, тормозящего синтез ДНК. На этом фоне фокальная ишемия мозга вызывала более тяжелые нарушения: объем инфарктной зоны и соответственно неврологический дефицит были выражены в большей степени, чем в контроле [19].

При исследовании аутопсийного материала пациентов с ишемическим инсультом [20], была отмечена увеличенная пролиферация клеток-прогениторов и нейробластов в субвентрикулярной зоне мозга. Индукция нестинпозитивных клеток (как свидетелей нейрональных предшественников) и клеток муссаши 1 (как показателя пролиферации нейробластов) наблюдалась в зоне ишемии уже в 1-е сутки после инсульта. С помощью иммунного анализа биопсийных образцов было установлено [21], что клетки, пограничные ишемическому поражению, экспрессировали типичные для новообразованных нейронов маркеры. Увеличенное число новых клеток было обнаружено после ишемического инсульта даже в мозге 60—87-летних пациентов. В зоне мозга, пограничной с ишемическим инфарктом, было выявлено большое число иммунопозитивных клеток, содержавших эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), что свидетельствовало о сопряженной стимуляции васкуло- и нейрогенеза после ишемического поражения мозга человека [22].

Приведенные данные, полученные в клинических исследованиях, подтвердили, что для нейрогенеза, выявляемого в зоне пенумбры, характерна атипичная миграция клеток. Дифференцировка новообразованных нейробластов и обретение ими фенотипа нейронов свидетельствуют о замещении структур, повреждаемых ишемией. Данные о репаративном нейрогенезе в регионе стриатума и

перигематомной зоне у пациентов с интрацеребральной геморрагией свидетельствуют в пользу этих представлений, еще недавно казавшихся фантастическими [23].

Нейрогенез и нейродегенеративная патология

Болезнь Альцгеймера. В общепринятом представлении для деменции, обусловленной БА, характерен ряд непреложно связанных событий: дефицит холинергических медиаторов в структурах переднего мозга; связанная с избытком глутамата экспрессия токсических продуктов; мутации предшественника амилоидного пептида или полиморфизм APO-E генов. Эти негативно сопряженные процессы ведут к образованию токсичного белка — амилоида, отложению амилоидных бляшек и образованию нейрофибриллярных сплетений. В качестве основной причины формирования БА рассматривается аккумуляция патологических белков, образующих токсические олигомеры и нейрофибриллярные сплетения.

Основным из перечисленных белков является амилоид-β (Aβ) — продукт протеолиза белка амилоидного предшественника (APP) при участии ферментов секретаз. Так называемый неамилоидогенный путь гидролиза APP α-секретазой приводит к образованию растворимого домена sAPPα и мембраносвязанного N-концевого фрагмента. Расщепление APP β- и γ-секретазами представляет амилоидогенный путь метаболизма, в результате которого образуются внутриклеточный домен (AICD) и фрагмент $Aβ_{38–43}$ **(рис. 2)**. Особенность состоит в том, что Aβ склонен к агрегации, и его молекулы, слипаясь, образуют нерастворимые бляшки. Нейродегенеративные процессы при БА начинаются с повреждения синапсов и аксонов с аккумуляцией токсических продуктов Aβ в экстра- и интрацеллюлярном пространстве клеток.

Современные исследования подтверждают, что APP и его фрагменты могут существенно влиять на пролиферацию нейральных прогениторов и последующие этапы их трансформации. Влияние APP на нейрогенез реализуется за счет его фрагментов: секретируемого sAPPα и интрацеллюлярного амилоидного домена AICD **(рис. 3)**. Растворимая внутриклеточная форма sAPP стимулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию прогениторных клеток при нейрогенезе.

На трансгенных мышах, активно экспрессирующих фрагмент AICD, исследовался нейрогенез в возрастной динамике крыс от 1,5 до 12 мес. Было установлено, что пролиферация гиппокампальных НСК последовательно снижалась с возрастом у AICD-трансгенных животных, указывая на прогрессирующее нарушение нейрогенеза. Сниженная пролиферация и выживаемость трансформирующихся клеток предотвращались антивоспалительными препаратами ибупрофеном и напроксеном [24].

В посмертно взятом материале мозга пациентов с БА была выявлена [25] экспрессия белков-маркеров, которые указывали на появление в гиппокампе новых нейронов. Была констатирована повышенная экспрессия даблкортина и маркера TUC-4, которые ассоциируются с пролиферацией прогениторов в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и CA1-зоне аммониевого рога — отдела, связанного с гиппокампальной патологией при БА. В то же время при исследовании материала 20 пациентов с деменцией альцгеймеровского типа были обнаружены расхождения между этапами нейрогенеза и стадиями нейродегенеративного процесса. Прогениторные клетки демонстрировали усиленную пролиферацию, которая, однако, не завершалась образованием и миграцией нейробластов [26]. Другой вариант анализа клинического материала показал, что БА сопровождалась существенной редукцией числа прогениторов в субвентрикулярной зоне, но увеличением GRAF-позитивных астроцитоподобных клеток. Было констатировано [27], что потеря холинергических структур ассоциировалась с уменьшением числа пролиферирующихся нейрональных предшественников. Таким образом, при БА отмечаются изменения нейрогенеза разнонаправленного характера. Сложные

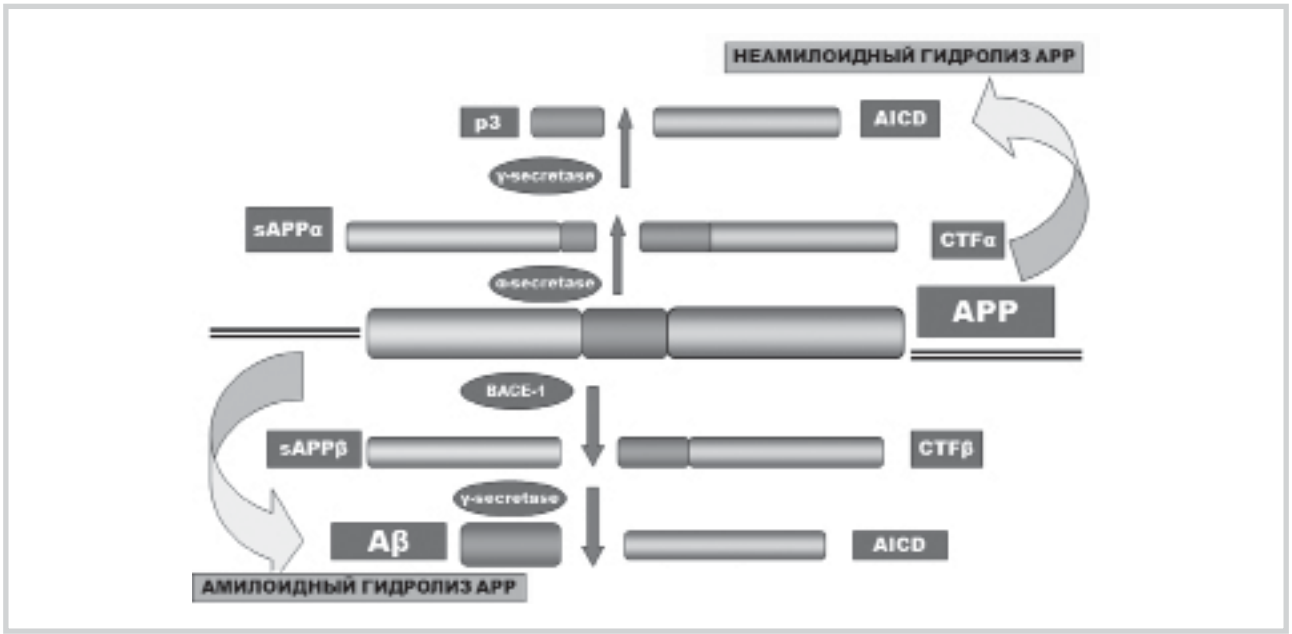

Рис. 2. **Протеолитический гидролиз предшественника амилоидного пептида (APP) и образование токсической формы β-амилоида (Aβ).**

Обозначения пептидных фрагментов амилоидного и неамилоидного путей образования APP представлены в тексте.



Рис. 3. **Влияние метаболитов предшественника амилоидного пептида на отдельные этапы трансформации нейральных стволовых клеток в мозге.**

Показано стимулирующее (+) и блокирующее (–) влияние пептидных фрагментов.

процессы образования амилоидного предшественника и его фрагментов «внедряются» в этапные процессы нейрогенеза, маскируя конечную картину репаративных изменений.

Болезнь Паркинсона. Это заболевание вызывается прогрессирующей дегенерацией дофаминовых нейронов компактной части черной субстанции, откуда, проецируясь через дорсальный стриатум, развивается дисфункция клеток моторной системы. БП связывается с экспрессией нейрального воспаления, активацией микроглии и увеличенным содержанием в цереброспинальной жидкости провоспалительных факторов TNF-α, IL-1β и оксида азота.

Разрушение дофамина и нейральное воспаление тормозят нейрогенез во взрослом мозге. Отмечено снижение числа пролиферирующихся клеток и нейральных прогениторов в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа, субвентрикулярной зоне и ольфакторной луковице. У мышей, получавших 6-гидроксидофамин (модель патологии с деструкцией дофаминовых нейронов черной субстанции), число нейробластов уменьшилось до 40% [28]. Механизм подавления нейрогенеза при БП, повидимому, сопряжен с пониженной секрецией прогениторными клетками цилиарного и эпидермального нейротрофических факторов (CNTF и EGF) [29, 30].

Пролиферация НСК в субвентрикулярной зоне может быть восстановлена стимуляцией дофаминовых рецепторов D2 и D3 типа. Их наличие было обнаружено в трансформирующихся прогениторах субвентрикулярной области. Прамипексол — агонист дофаминовых рецепторов, при введении животным с моделью паркинсонизма значительно улучшал пролиферацию. Следует отметить улучшение моторных показателей животных в тесте открытого поля [31]. Введение ропинирола — селективного агониста D1/D2-рецепторов, и агониста дофаминового рецептора D3 (7-гидрокси-N, N-ди-н-пропил-2-аминотетралин [7-OH-DPAT]) увеличивало число клеток, возникавших в субвентрикулярной области [32, 33]. Эти данные свидетельствуют, что нарушение дофаминергической нейротрансмиссии, которое является одной из причин БП, сопряжено со снижением нейрогенеза в пораженном мозге, и фармакологическое влияние, нацеленное на поддержку нейрогенеза, может быть использовано для терапии заболевания.

Нейрогенез и психические расстройства

Существует немало доказательств, связывающих нейрогенез и хронический стресс. В опытах на крысах и обезьянах было установлено [34], что даже кратковременный стресс ассоциируется со сниженной продукцией новых нейронов в гиппокампе. Связь нейрогенеза с депрессией была впервые обнаружена в 2000 г. [35], когда выяснилось, что длительное применение антидепрессантов стимулирует нейрогенез в зубчатой извилине с образованием новых клеток. Эти работы по сути продолжали исследование [36], установившее, что разрушение серотонинергических нейронов снижает нейрогенез в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине гиппокампа.

На аутопсийном материале пациентов с большим депрессивным расстройством была подтверждена экспрессия нейрогенеза при терапии ингибиторами обратного захвата серотонина (серталин, флуоксетин) и трициклическими антидепрессантами (кломипрамин, нортриптилин). Эти препараты увеличивали число нейральных прогениторов по сравнению с материалом нелеченных больных и психически здоровых лиц. Новые нейроны, выявляемые с помощью NeuN и GFAP маркеров, были обнаружены в ростральном пути и передней части зубчатой извилины гиппокампа **(см. таблицу)** [37]. Длительное применение оланзапина и галоперидола увеличивало выживание и количество новых нейронов в префронтальной коре и стриатуме подопытных крыс и стимулировало синаптическую долговременную потенциацию как показатель функционального восстановления. При этом отмечалось улучшение показателей поведенческих тестов [38]. Стимулирующее действие флуоксетина на клеточную пролиферацию отсутствовало у старых животных, следо-

Изменения нейрогенеза при психической патологии и эффекты терапии

Патология и соответствующая ей терапия	Стадии нейрогенеза			
	нейральная стволовая клетка (НСК)	дифференцировка НСК	нейробласт	зрелый нейрон
Депрессия	↓			↓
флуоксетин, имипрамин		↑	↑	↑
поведенческая стимуляция	↑	↑	↑	↑
Болезнь Альцгеймера	↓	↓↑	↓↑	↓↑
NMDA антагонист (мемантин)	↑	↑	↑	↑
ингибиторы АцхЭ (такрин, донепезил)		↑	↑	
ингибиторы γ-секретазы (дибензазепин)		↓	↑	

Примечание. Стрелка, направленная вверх, — стимуляция процесса, стрелка, направленная вниз, — торможение.

вательно, влияние на нейрогенез — возрастзависимый процесс [39].

Феномен влияния антипсихотических препаратов на стимуляцию нейрогенеза побудил к представлению ряда гипотез. Одна из гипотез — нарушение нейрогенеза может быть этиологическим фактором депрессии, и образование новых нейронов оказывается необходимым адаптивным результатом. Видимо, вызываемое хроническим стрессом подавление нейрогенеза «отделяет» эмоции от внешнего контекста, провоцируя развитие депрессивных расстройств. Вероятно, этот механизм может быть применим не только к депрессии, но и к фобиям, шизофрении и другим психическим расстройствам. Речь идет о состояниях, когда, согласно патофизиологической оценке [40], нарушен когнитивный и эмоциальный контакт индивидуума с окружающей средой.

В заключение можно сделать несколько выводов по рассмотренному выше материалу.

1. В современной нейрофизиологии ведущая концепция гласит, что гиппокамп — структура мозга, где происходит образование новых клеток. Зубчатая извилина гиппокампа предоставляет основную нишу для регулируемой трансформации нейрональных предшественников. Гиппокамп является также отделом мозга, непреложно связанным с реализацией когнитивных функций, а также поведенческих и эмоциональных процессов. В то же время он связан с формированием неврологических и психических заболеваний (депрессия, алкогольная и наркотическая зависимость, эпилепсия, шизофрения, БА и др.). Важно подчеркнуть, что сниженный или аберрантный нейрогенез в гиппокампе строго коррелирует со структурной и функциональной недостаточностью, доказываемой на моделях соответствующих расстройств, а также клиническом материале.

2. Стимуляция нейрогенеза в гиппокампе была установлена при длительном применении лекарственных препаратов, используемых для терапии депрессии: трициклические антидепрессанты (имипрамин), ингибиторы моноаминоксидазы (транилципромин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, (флуоксетин) и норадреналина (ребоксетин), антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин). Некоторые антидепрессанты сами по себе не вызывали статистически значимого увеличения нейрогенеза, но могли нивелировать вызываемое стрессом подавление пролиферации НСК. Существенно, что поведенческие реакции на эти препараты отсутствовали, если нейрогенез был предварительно заблокирован.

Нейрогенез в зрелом мозге. Функциональный смысл

Современный уровень исследований позволяет обосновать тезис о том, что в мозге идет непрерывный процесс образования новых клеточных структур (нейроны, астро-, олигодендроциты). Речь идет не только о непосредственной «фактологии» нейрогенеза, но и этапах трансформации НСК, образовании нейронов определенного фенотипа, т.е. процессах, которые регулируются большим набором ростовых и нейротрофических факторов и сигнальных молекул. Нейрогенез у взрослых организмов является одним из важнейших механизмов пластичности мозга, которая выражается в увеличении числа клеток, участвующих в структурной перестройке нейрональных сетей, формировании и перекодировке синапсов как узлов информационного сигнала, увеличении функциональных возможностей мозга и его выживания в меняющихся условиях среды обитания. Таким образом, основная функция НСК заключается в постоянной и естественной компенсации клеток мозга, утрачиваемых организмом в процессе жизнедеятельности, или вследствие патологических причин. В этом огромная биологическая роль нейрогенеза как адаптивного фактора регуляции клеточного и тканевого гомеостаза.

На основе большого доказательного материала постулируется концепция *адаптивной миссии нейрогенеза*. Тонко регулируемый процесс нейрогенеза охватывает практически все сферы функционирования мозга — развивающегося, здорового, стареющего, больного. При этом суммарная информация, представляемая из клеточной биологии, биохимии, фармакологии, генетики, патофизиологии и высшей нервной деятельности, создает впечатляющую картину. Впервые удается проложить единую логическую линию между феноменом формирования новых нейронов и интеллектуальной организацией индивидуума. Регуляция памяти и других когнитивных функций, поведенческой ориентации, обучения и эмоциональных реакций неразрывно связана с процессами нейрогенеза.

Индукция нейрогенеза, трансформация прогениторов в зрелые интегрированные клетки рассматриваются с учетом сигнальных регуляторных процессов. Системы молекул, разновариантно контролирующие пролиферацию, выживание, фенотипическую трансформацию и интеграцию новых нейральных клеток, являются сложной динамической программой, которая оказывается необходимой для сбалансированного управления не менее сложной организацией функций здорового и больного мозга. Алгоритм механизмов нейрогенеза становится понятным, если учесть, какое большое число сигнальных молекул

участвует в этой регуляции: а) нейротрофины и ростовые факторы; б) молекулы трансдукторного каскада; в) молекулы транскрипторной проводки сигнала в репликационный аппарат клетки; г) эпигенетические факторы, контролирующие реализацию и координацию процессов на уровне генома. Речь идет о едином функциональном континууме, когда сигналы внешнего мира посредством внутриклеточных трансдукторных мессенджеров и эпигенетических компонентов превращаются в акты физиологической реальности.

Впервые может быть сформулирован вывод о том, что системы сигнальных молекул являются своего рода инструментом функциональной организации мозга, который, с одной стороны, способствует созданию рабочих структур (нейроны, астроциты, синапсы, аксональные сети и др.), а с другой — участвует в управлении реакциями физиологического назначения (пластичность, поведенческие, эмоциональные, когнитивные процессы). Соответственно расстройства функций мозга (ишемические, травматические, нейродегенеративные) обусловлены дезинтеграцией этих регуляторных сетей и их гомеостатической целостности [41]. С этих позиций полифонию сигнальных молекул можно рассматривать как предтечу функциональной организации мозга, когда, с одной стороны, через экспрессию ядерного синтеза белков обеспечивается создание рабочих структур, а с другой — осуществляется управление физиологическими реакциями. Следовательно, трансдукторная, транскрипторная, эпигенетическая сигнальные системы представляют собой интранейрональный регуляторный аппарат, осуществляющий управление *адаптивной и репаративной функциями* в условиях нормы и патологии.

Становится возможной конкретизация сигналов, необходимых для экспрессии нейрогенеза, образования новых структур и выживания нейронов в условиях патологии. Подход заключается в выборе молекулярных и клеточных «мишеней» и средств фармакологического воздействия на нейрогенез. Репаративный нейрогенез можно стимулировать с помощью отдельных лекарственных препаратов и биологически активных факторов — цитокинов, факторов роста, а также реабилитационных мероприятий или экзогенной трансплантацией прогениторных клеток. С этой позиции можно рассматривать терапевтическое действие и уже известных препаратов. Например, эффекты некоторых антиоксидантов, ноотропов, антидепрессантов и др. находят дополнительное объяснение с точки зрения их влияния на определенные стадии нейрогенеза. Многие стимулирующие нейрогенез воздействия, в том числе экспрессия нейротрофина BDNF, активация эритропоэтина, прием статинов, некоторых пептидомиметиков, могут способствовать экспрессии нейральных прогениторов за счет влияния на системы сигнальных молекул.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н.* Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии. Журн неврол и психиат 2012; 112: 1: 4—13.
2. *Colucci-D'Amato L., Bonavita V., di Porzio U.* The end of the central dogma of neurobiology: stem cells and neurogenesis in adult CNS. Neurol Sci 2006; 27: 266—270.
3. *Altman J.* Are new neurons formed in the brains of adult mammals? Science 1962; 135: 1127—1128.
4. *Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T. et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med 1998; 4: 1313—1317.
5. *Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S., Gross C.G.* Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science 1999; 286: 5439: 548—552.
6. *Cameron H.A., McKay R.D.* Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. J Comp Neurol 2001; 435: 406—417.
7. *Fabel K., Tam B. et al.* VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. Eur J Neurosci 2003; 18: 2803—2812.
8. *Jin K., Zhu Y., Sun Y. et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 11 946.
9. *Toni N., Laplagne D.A., Zhao C. et al.* Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. Nat Neurosci 2008; 11: 901—907.
10. *Coras R., Siebzehnrubl F.A., Pauli E. et al.* Low proliferation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans. Brain 2010; 133: 3359—3372.
11. *Mochizuki N., Moriyama Y., Takagi N. et al.* Intravenous injection of neural progenitor cells improves cerebral ischemia-induced learning dysfunction. Biol Pharm Bull 2011; 34: 260—265.
12. *Aimone J.B., Wiles J., Gage F.H.* Computational influence of adult neurogenesis on memory encoding. Neuron 2009; 61: 187—202.
13. *Gómez-Lira G., Lamas M., Romo-Parra H., Gutiérrez R.* Programmed and induced phenotype of the hippocampal granule cells. J Neurosci 2005; 25: 6939—6946.
14. *Liao L., Pilotte J., Xu T. et al.* BDNF induces widespread changes in synaptic protein content and up-regulates components of the translation machinery: an analysis using high-throughput proteomics. J Proteome Res 2007; 6: 1059—1071.
15. *Hsieh J., Eisch A.J.* Epigenetics, hippocampal neurogenesis, and neuropsychiatric disorders: unraveling the genome to understand the mind. Neurobiol Dis 2010; 39: 73—84.
16. *Liu J., Solway K., Messing R.O., Sharp F.R.* Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. J Neurosci 1998; 18: 7768—7778.
17. *Sharp F.R., Liu J., Bernabeu R.* Neurogenesis following brain ischemia. Brain Res Dev Brain Res 2002; 134: 23—30.
18. *Sun X., Zhang Q.W., Xu M. et al.* New striatal neurons form projections to substantia nigra in adult rat brain after stroke. Neurobiol Dis 2012; 45: 601—609.
19. *Wang X., Mao X., Xie L. et al.* Conditional depletion of neurogenesis inhibits long-term recovery after experimental stroke in mice. PLoS One 2012; 7: 38932.
20. *Nakayama D., Matsuyama T., Ishibashi-Ueda H. et al.* Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. Eur J Neurosci 2010; 31: 90—98.
21. *Macas J., Nern C., Plate K.H., Momma S.* Increased generation of neuronal progenitors after ischemic injury in the aged adult human forebrain. J Neurosci 2006; 26: 13114—13119.
22. *Minger S.L., Ekonomou A., Carta E.M. et al.* Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction. Regen Med 2007; 2: 69—74.
23. *Zhang Z.G., Chopp M.* Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. Lancet Neurol 2009; 8: 491—500.
24. *Ghosal K., Stathopoulos A., Pimplikar S.W.* APP intracellular domain impairs adult neurogenesis in transgenic mice by inducing neuroinflammation. PLoS One 2010; 5: 11866.
25. *Jin K., Peel A.L., Mao X.O. et al.* Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 343—347.
26. *Perry E.K., Johnson M., Ekonomou A. et al.* Neurogenic abnormalities in Alzheimer's disease differ between stages ofneurogenesis and are partly related to cholinergic pathology. Neurobiol Dis 2012; 47: 155—162.
27. *Ziabreva I., Perry E., Perry R. et al.* Altered neurogenesis in Alzheimer's disease. J Psychosom Res 2006; 61: 311—316.
28. *Baker S.A., Baker K.A., Hagg T.* Dopaminergic nigrostriatal projections regulate neural precursor proliferation in the adult mouse subventricular zone. Eur J Neurosci 2004; 20: 575—579.

29. *O'Keeffe G.C., Tyers P., Aarsland D. et al.* Dopamine-induced proliferation of adult neural precursor cells in the mammalian subventricular zone is mediated through EGF. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 8754—8759.

30. *Yang P., Arnold S.A., Habas A. et al.* Ciliary Neurotrophic Factor Mediates Dopamine D2 Receptor-Induced CNS Neurogenesis in Adult Mice. J Neurosci 2008; 28: 2231—2241.

31. *Winner B., Desplats P., Hagl C. et al.* Dopamine receptor activation promotes adult neurogenesis in an acute Parkinson model. Exp Neurol 2009; 219: 543—552.

32. *Baker S.A., Baker K.A., Hagg T.* D3 dopamine receptors do not regulate neurogenesis in the subventricular zone of adult mice. Neurobiol Dis 2005; 18: 523—527.

33. *Van Kampen J.M., Hagg T., Robertson H.A.* Induction of neurogenesis in the adult rat subventricular zone and neostriatum following dopamine D receptor stimulation. Eur J Neurosci 2004; 19: 2377—2387.

34. *Gould E., Tanapat P., McEwen B.S. et al.* Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 3168—3171.

35. *Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S.* Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J Neurosci 2000; 20: 9104—9110.

36. *Brezun J.M., Daszuta A.* Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. Neuroscience 1999; 89: 999—1002.

37. *Boldrini M., Underwood M.D., Hen R. et al.* Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. Neuropsychopharmacology 2009; 34: 2376—2389.

38. *Wang H.D., Dunnavant F.D., Jarman T., Deutch A.Y.* Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 1230—1238.

39. *Couillard-Despres S., Wuertinger C., Kandasamy M. et al.* Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. Mol Psychiatry 2009; 14: 856—864.

40. *Perera T.D., Park S., Nemirovskaya Y.* Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment. Neuroscientist 2008; 14: 326—338.

41. *Гомазков О.А.* Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М: ИКАР 2013; 136.