

20. *Кирик О. В., Алексеева О. С., Москвин А. Н., Коржевский Д. Э.* Влияние гипербарической оксигенации на состояние субэпендимной микроглии головного мозга крысы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2014. Т. 50, № 4. С. 312–314.
21. *Demchenko I. T., Boso A. E., O'Neill T. J., Bennett P. B., Piantadosi C. A.* Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen // J. Appl. Physiol. 2000. Vol. 88. P. 1381–1389.

*Обухов Д. К.¹, Пуцина Е. В.²,
Вараксин А. А.², Стуканева М. Е.²*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ПРЕ- И ПОСТЭМБРИОНАЛЬНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА В ЦНС ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

¹*Кафедра гистологии (заведующая – проф. А. Д. Харазова)*

Санкт-Петербургского государственного университета;

²*Лаборатория клеточной дифференцировки (заведующий – проф. А. А. Реутов)*

Национального научного центра морской биологии ДВО РАН, Владивосток;

e-mail: dkobukhov@yandex.ru, puschina@mail.ru;

Открытие в конце XX века процесса постнатального нейрогенеза в структурах ЦНС позвоночных животных и человека кардинально изменило представления о возможностях нервной ткани к обновлению и регенерации [3, 26, 36, 39, 49]. Было установлено, что во взрослом мозге сохраняются группы камбиальных клеток (потомков нейрональных стволовых клеток – НСК), способных к пролиферации и дифференцировке в зрелые элементы нервной ткани. Молодые нейробласты и глиобласты мигрируют из пролиферативных зон в различные районы мозга и встраиваются в зрелые нейронные структуры. На этот процесс влияет множество факторов, регулируя все этапы сложного нейро- и глиогенеза. В работе представлен обзор собственных и литературных данных по данной теме.

1.1. Структура пролиферативных зон в ЦНС разных групп позвоночных животных и человека. Участки в ЦНС, где были обнаружены НСК, располагаются у представителей разных групп позвоночных животных в разных отделах головного мозга. У млекопитающих животных и человека – это субвентрикулярная зона (SVZ) в районе латеральных желудочков конечного мозга и субгранулярная зона (SGZ) в зубчатой извилине гиппокампа [5, 20]. В последнее время появились данные, что постнатальный нейрогенез у млекопитающих может происходить и в неокортексе [19, 22, 27]. У рептилий и птиц субвентрикулярные нейрогенные зоны в конечном мозге более обширны, чем у млекопитающих, и молодые нейроны и глиальные клетки из этих пролиферативных зон расселяются во многие отделы мозга: обонятельную луковицу, все зоны кортикальной пластинки, стриатум, мозжечок. У амфибий пролиферативные зоны еще более обширны, чем у амниот.

Они были обнаружены в конечном, промежуточном, среднем мозге, мозжечке и спинном мозге. У рыб зоны взрослого нейрогенеза также располагаются вдоль всей rostro-каудальной оси нервной системы (от конечного до спинного мозга) [3, 20, 21, 26].

Что касается интенсивности постнатального нейрогенеза, показано, что у высших млекопитающих он идет довольно медленно и с возрастом быстро угасает. Отмеченное снижение происходит довольно рано и нейрогенез поддерживается на очень низком уровне. У других позвоночных животных, особенно у низших (амфибий и рыб), нейрогенез идет более интенсивно и продолжается практически всю жизнь [49, 63]. Исследование постнатальной пролиферации, проведенное на двух видах рыб — *Apteronotus leptorhynchus* и *Danio rerio*, показало, что примерно за 30 минут в мозге образуется около 6000 новых клеток, что составляет примерно 0,1–0,2 % от общего количества клеток головного мозга у этих рыб [63]. У млекопитающих (кроликов) в сутки образуется приблизительно 30 000–80 000 нейронов, что составляет примерно 1 % от всей популяции гранулярных нейронов обонятельной луковицы, или 9000 нейронов в зубчатой фасции гиппокампа, что составляет 0,03 % от ее числа нейронов [11].

Гистологический анализ пролиферативных зон или ниш показал, что, несмотря на определенные различия, связанные с филогенетическим положением животных и особенностями их эмбрионального и постэмбрионального развития, они имеют ряд сходных черт строения. В их состав входит более или менее однотипный набор клеточных элементов: нейрогенные клетки (как правило, это потомки НСК — так называемая «радиальная глия»), промежуточные предшественники нейронов и глиальных клеток, молодые нейробласты и глиобласты, мигрирующие нейроны, клетки эпендимы, эндотелий мелких мозговых капилляров, клетки микроглии и астроциты. Все они образуют особое микроокружение, в пределах которого происходит взаимодействие между элементами «ниши» и действует большое количество факторов, влияющих на процессы, происходящие в пролиферативной зоне. Это микроокружение обеспечивает длительное, на протяжении всей или большей части жизни, существование пула нейрональных стволовых клеток и их потомков, а также определенный темп их пролиферации и направления дифференцировки. Все элементы «пролиферативной ниши» имеют специфические маркеры, по которым их можно иммуногистохимически идентифицировать. Основные маркеры клеток «пролиферативных ниш» и их возможная роль в процессах нейрогенеза представлены в наших предыдущих публикациях [5, 7, 50].

Клетки «ниши» способны экспрессировать морфогенетически важные факторы и сигнальные молекулы, а также белки внеклеточного матрикса, необходимые для сохранения как самих стволовых клеток, так и для регуляции пролиферации, миграции и дифференцировки их потомков. Предполагается, что эти сигналы могут поступать от эндогенных источников (от самих элементов «ниши») и/или от экзогенных источников (кровеносной системы и черепно-мозговой жидкости). В настоящее время еще мало известно, какие сигналы и от каких именно клеток «ниши» являются триггером пролиферации и миграции стволовых клеток и факторами, направляющими их дальнейшую дифференцировку по пути нейро-

и/или глиогенеза. В этом задействованы еще не полностью охарактеризованные регуляторные внутриклеточные каскады, в том числе Wnt-, Shh- и Notch-зависимые, при участии фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), трансформирующего фактора альфа (TRF- α), и нейротрофинов (NT3,5). В недавней работе, выполненной на НСК крысы, показано, что в регуляции самообновления и дифференцировки нейральных прогениторов большая роль принадлежит аутокринным эффектам факторов транскрипции из группы BMPs (bone morphogenic proteins), подавляющих пролиферацию НСК, и фактору роста и фибробластов (FGF2), поддерживающему неактивные НСК в мультипотентном состоянии. Это могут быть также цитокины и интерлейкины; гормоны; нейромедиаторы и многие другие. Большое влияние на пролиферативные ниши оказывают внешние, эпигенетические факторы (стресс, депрессия, нарушения кислородного и других обменных процессов в нервной ткани, ряд физических агентов и возраст). Вновь генерированные нервные клетки мигрируют, дифференцируются и формируют функциональные синаптические связи, т. е. включаются в интегративную функцию мозга. Выживаемость новых нейронов и более активное их встраивание в нейронные сети зависит от множества факторов, в частности, от функциональной нагрузки. С другой стороны, стрессовые и депрессивные состояния, отсутствие афферентной импульсации приводят к угнетению нейрогенеза и гибели новых нейронов [31, 36, 54].

1.2. Факторы и механизмы, регулирующие процессы пре- и постнатального нейрогенеза. Во время эмбрионального развития в мозге происходит синхронизация множества различных сигналов/факторов и создание их концентрационных градиентов, действующих на процессы пролиферации, дифференцировки и миграции НСК и их потомков [2, 26, 38, 50]. Исследования состава и механизмов действия данных сигнальных молекул во взрослом мозге находятся на начальном этапе, но уже ясно, что в постнатальном нейрогенезе участвуют эти же факторы и сигнальные пути. В настоящее время ведутся поиски ответов на следующие вопросы: какие факторы контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников в пролиферативных нишах и их миграцию за их пределами? Какова роль эндо- и экзогенных сигналов? Можно ли затормозить или усилить эти процессы в норме и при травме мозга?

1.2.1. Сигнальные каскады и транскрипционные факторы, участвующие в регуляции взрослого нейрогенеза. Одним из важнейших факторов, влияющих на различные фазы нейрогенеза, является сигнальный Wnt-путь, активация которого очень важна для процесса самообновления нейрональных стволовых клеток и для индукции нейронной специфичности их потомков. Гены, кодирующие белки семейства Wnt, идентифицированы в геноме как позвоночных, так и беспозвоночных животных. У человека семейство Wnt насчитывает 19 представителей — это сильно модифицированные гликопротеины размером около 40 кДа, которые обладают чертами, характерными для секретируемых факторов роста. Канонический Wnt-сигналинг повышает внутриклеточную концентрацию белка β -катенина, который активирует клеточные факторы (TCF/LEF), направляющие β -катенин на гены-мишени Wnt, регулирующие экспрессию множества генов. Wnt-сигналинг аутокринно контролирует самообновление, пролиферацию

и дифференцировку клеток-предшественников в развивающемся и взрослом мозге [15, 26, 36, 38].

Другой важнейшей в раннем развитии организма Notch-сигнальный каскад активно участвует и в процессах пре- и постнатального нейрогенеза [25, 37]. Он является центральным механизмом, регулирующим во взрослом нейрогенезе баланс между сохранением численности популяции НСК и выходом их в дифференцировку. Активация Notch1 предотвращает преждевременную дифференцировку нейронов. (Блокада или отсутствие функционально активных рецепторов Notch-сигналинга (Dll1, Mind, RBPj) истощает потенциал клеток-предшественников, приводя к преждевременной нейронной дифференцировке и активации транскрипционных репрессоров из продуктов семейства *Hes* генов. Последние подавляют экспрессию пронеуральных bHLH (basic-helix-loop-helix) белков, участвующих в развитии астроцитов [37].)

Белок *Shh* (*sonic hedgehog*) активно работает в эмбриональном и в постэмбриональном нейрогенезе. Он экспрессируется в клетках пролиферативных ниш (астроцитах, клетках эпендимы), а также поступает из черепно-мозговой жидкости, способствуя поддержанию численности популяции клеток-предшественников и контролируя их пролиферацию [29, 35, 38].

Костные морфогенетические белки (BMP – bone morphogenetic proteins) — еще одно семейство морфогенетических молекул, относящихся к группе ростовых факторов, сигнальные пути которых контролируют развитие тканей и органов. Во время эмбрионального развития они активируют пролиферацию клеток предшественников в нервной и других тканях через систему BMP-рецепторов, регулируя их клеточный цикл. Эти белки продуцируются в зоне пролиферативных ниш астроцитами субвентрикулярной зоны, клетками эндотелия мозговых капилляров и рассматриваются в качестве эффективного ингибитора нейрогенеза. Белок BMP2 контролирует дифференцировку радиальных астроцитов (RG-клетки) в зачатке мозга в направлении нейро- или глиогенеза [2, 38, 43]. Действие BMP2 реализуется в присутствии еще одной молекулы – фактора, ингибирующего лейкемию (LIF). Этот фактор имеет решающее значение для поддержания способности стволовых клеток к самообновлению и дифференцировке. Он экспрессируется клетками эндотелия капилляров, микроглией и активирует в клетках множество сигнальных каскадов, что и обеспечивает плейотропность свойств Lif. Его антагонист Noggin секретируется эпендимальными клетками и выполняет функцию поддержания нейрогенеза, предотвращая активацию BMP рецепторов. Такое тесное взаимодействие между астроцитами субвентрикулярной зоны, эпендимой желудочков, эндотелиальными клетками и микроглией поддерживает необходимый контроль постнатального нейрогенеза.

Необходимо сказать еще об одном семействе транскрипционных факторов из группы *Sox*, кодируемых у позвоночных более чем 20 генами. Среди них *Sox-6* играет роль в развитии ЦНС путем влияния на дифференцировку как нейронов, так и глии. *Sox-6* вместе с *Sox-5* регулирует пролиферацию предшественников олигодендроцитов и предупреждает преждевременный выход их из клеточного цикла. Кроме того, *Sox-5* и *Sox-6*, по-видимому, регулируют спецификацию разных наборов нейронов в коре мозга млекопитающих. *Sox-6* экспрессируется

в нейрональных предшественниках, направляя дифференцировку мигрирующих нейробластов в интернейроны коры, тогда как *Sox-5* контролирует образование проекционных нейронов. Это указывает на возможные перекрестно-репрессивные взаимодействия между *Sox-5* и *Sox-6* в развитии нейронов. Транскрипционные факторы *Sox-1–3* экспрессируются большинством клеток-предшественников в эмбриональной нервной системе и ингибируются, когда клетки выходят из клеточного цикла в дифференцировку. Считается, что эти факторы поддерживают нейрональные клетки-предшественницы в недифференцированном состоянии. Фактор *Sox-2* экспрессируется в герминативных зонах мозга взрослых крыс, а *Sox-3* экспрессируется нейрональными прогениторными клетками в эмбриональный период. *Sox-2* является важным транскрипционным фактором, поддерживающим плюрипотентное состояние клетки. Таким образом, очевидно, что действие многочисленных факторов семейства *Sox* как в раннем, так и в постнатальном развитии нервной системы зависит от их комбинации и этапа развития, в котором они действуют [23,26,44,59].

Еще одной интересной группой транскрипционных факторов являются продукты экспрессии генов bHLH (basic-helix-loop-helix). Одни из них принимают участие в детерминации НСК, а другие (такие, как *Mash1*, *NeuroD*, *Dlx*) контролируют временные характеристики нейрогенеза. Пронейральный белок *Mash1* важен для поддержания популяции мультипотентных прогениторных клеток и подавляет дифференцировку астроцитов. Этот белок экспрессируется в субвентрикулярной зоне постнатального мозга для создания предшественников олигодендроцитов и обонятельных интернейронов. Существует предположение, что включение каскада факторов *Mash1/OLIG2/Dlx* участвует в дифференцировке ГАМК-эргических интернейронов и олигодендроцитов [26, 40].

Таким образом, многочисленные транскрипционные факторы осуществляют регуляцию всех этапов нейрогенеза как в норме, так и при травмах, инсультах и различных нейродегенеративных нарушениях.

1.2.2. Нейротрофины, ростовые факторы и регуляция пре- и постнатального нейрогенеза. Нейротрофины – семейство сигнальных пептидов, которые секретируются многими элементами пролиферативной ниши: нейробластами, клетками эндотелия капилляров, астроцитами и др., оказывая значительное влияние на эмбриональный и постнатальный нейрогенез. В развивающейся нервной системе была выявлена целая группа нейротрофических факторов, необходимых для создания новых нейронов во взрослом мозге, поддержания их жизнеспособности и дальнейшего роста: BDNF (нейротрофический фактор мозга); TGF- α и TGF- β (трансформирующие факторы роста); EGF (эпидермальный фактор роста); CNTF (цилиарный нейротрофический фактор); NT-3, NT-5 (нейротрофические факторы); LIF (лейкемический ингибирующий фактор), FGF2 (основной фактор роста фибробластов), IGF1 (инсулиноподобный фактор роста), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и др. [2, 13, 38].

Ключевым фактором, регулирующим выживание молодых нервных клеток, является основной мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Максимальный эффект действия данного фактора проявляется во время формирования связей между молодыми нейронами. Он способствует синаптической пластич-

ности мозга, выживанию клеток, влияет на процессы нейрогенеза и старения. Нейротрофический фактор головного мозга поддерживает активность в пролиферативных зонах мозга. Также есть сведения, что данный фактор может усиливать постнатальный нейрогенез в гиппокампе. Экспрессия нейротрофического фактора головного мозга ослабляет реакцию на ишемический инсульт, проявляя нейропротекторный эффект. Некоторые исследования показывают, что экспрессия мозгового нейротрофического фактора приводит к усилению пролиферации клеток-предшественников и способствует дифференцировке нейронов. Правда, при его длительной экспрессии баланс между процессами пролиферации и дифференцировки нарушается [13, 14]. Действие разнообразных нейтрофинов опосредуется, в основном, через взаимодействие с рецепторами из семейства тирозинкиназ *trk A, B, C*, которые и запускают специфические сигнальные каскады [2].

Эпидермальный фактор роста (EGF) играет важную роль в процессах пролиферации и при поддержании эмбриональных и взрослых нервных стволовых клеток. Рецептор эпидермального фактора роста участвует в радиальной миграции при созревании предшественников нервных клеток во время эмбрионального развития коры. Он оказывает выраженный митогенный эффект на стволовые клетки в экспериментах *in vitro*, а в случае удаления отдельных клеток может индуцировать процесс пролиферации и дифференцировки остальных клеток. При добавлении эпидермального фактора роста в боковые желудочки усиливаются процессы пролиферации в субвентрикулярной зоне [28]. После ишемического повреждения эпидермальный фактор роста способствует процессам репаративного нейрогенеза в зоне травмы. Увеличение количества образованных клеток в субвентрикулярной зоне, как полагают, связано с повышением уровня выживаемости клеток и увеличением количества рецепторов к эпидермальному фактору роста и нейротрофину-3 (NT-3). Интересно, что дефицит NT-3 направляет дифференцировку НСК в сторону глиогенеза [38].

Фактор роста фибробластов (FGF2) стимулирует разрастание нейритов, уменьшает последствия травмы и усиливает процессы регенерации в мозге взрослых грызунов в норме и у животных, получивших черепно-мозговую травму. Без данного фактора нормальный сигналинг во время взрослого нейрогенеза в гиппокампе невозможен [13, 14]. После добавления в желудочек фактора роста фибробластов число клеточных делений в субвентрикулярной зоне увеличивается и индуцируется образование нервных сетей в обонятельной луковице [28]. В гиппокампе фактор роста фибробластов подавляет последствия очаговой ишемии головного мозга и эпилептические припадки, вызванные каиновой кислотой. В подобных случаях процессы нейрогенеза у мышей, лишенных данного белка, значительно снижены [62].

Фактор роста нервов (NGF) необходим для развития холинергических нейронов базальных ганглиев и роста их аксонов, симпатических постганглионарных нейронов и сенсорных клеток ганглия, образованного из нервного гребня. В развивающихся и регенерирующих периферических нервах данный фактор экспрессируется шванновскими клетками и макрофагами. Самый высокий уровень экспрессии этого фактора был отмечен в гиппокампе и в коре головного мозга.

Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) контролирует через систему тирозинкиназных рецепторов дифференцировку, пролиферацию клеток-пред-

шественников. Данный фактор экспрессируется GFAP-позитивными клетками субвентрикулярной зоны [61].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) опосредует действие рецепторов фактора роста нервов, активирует пролиферацию клеток-предшественников и развитие нейрональных сетей [8, 38].

Лейкемический ингибирующий фактор (LIF) – плеiotропный цитокин. Он проявляет функциональную активность, начиная со стадии эмбриогенеза, где имеет решающее значение для имплантации бластоцисты и поддержания способности эмбриональных стволовых клеток как к самообновлению, сохраняя их плюрипотентность, так и к дифференцировке. Во взрослом организме LIF продолжает оказывать существенное влияние на скелетные мышцы, сосуды, костную ткань, а также на эндокринную, иммунную, репродуктивную систему и нейрогенез. LIF является важнейшим модулятором восстановления тканей.

1.2.3. Роль нейромедиаторов и нейромодуляторов в регуляции процессов пре- и постнатального нейрогенеза. В настоящее время установлено, что нейроны вскоре после образования из клеток-предшественников и задолго до формирования межнейрональных связей и синаптогенеза начинают секретировать характерные для них нейромедиаторы и модуляторы [30, 45, 50, 57]. Предполагают, что эти субстанции, попадая в межклеточные пространства в районе пролиферативной ниши, оказывают ауто- и паракринное влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников. В исследованиях на млекопитающих доказано долгосрочное морфогенетическое влияние на дифференцировку нейронов-мишеней и экспрессию их специфического фенотипа. Показано, что молекулы нейротрансмиттеров оказывают существенное влияние на развитие клеток в течение эмбриогенеза, а также в ходе постэмбрионального нейрогенеза субгранулярной зоны зубчатой извилины медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга. В последнее время появляются сведения о том, что нейротрансмиттеры и нейромодуляторы регулируют постнатальный нейрогенез в субвентрикулярной области головного мозга у различных позвоночных животных [30,45]. Так, снижение уровня серотонина и допамина в мозге снижает нейрогенез в гиппокампе, а глутамат усиливает пролиферацию клеток-предшественников. Помимо прямого действия на нейрогенные клетки через систему рецепторов, нейромедиаторы влияют на синтез нейротрофических факторов глиальными и другими клетками пролиферативных зон.

Как оказалось, не только классические нейромедиаторы, но и так называемые газообразные посредники (NO, H₂S, CO) оказывают значительное влияние на процессы нейро- и глиогенеза. Дело в том, что иммуногистохимически в данных зонах выявляется высокая активность нейронального NO (оксид азота), H₂S (сероводород), ГАМК и ТН (тирозингидроксилазы). Особую актуальность эти сведения приобретают в связи с возможными функциями оксида азота как регулятора постэмбрионального нейрогенеза. Полученные данные позволяют предполагать, что NO может выступать как в качестве цитотоксического проапоптогенного фактора, так и в качестве фактора, стимулирующего пролиферацию клеток [1, 6, 12, 47, 51]. Цитотоксические и нейропротективные эффекты NO можно рассматривать как взаимосвязанные элементы одного действия: если

избыточное образование NO потенцирует механизмы апоптоза в зонах локализации постмитотических нейробластов, то факторы, снижающие выработку NO, можно считать компенсаторными. Нейропротективное действие NO предполагает снижение поступления в нервные клетки кальция через каналы НМДА-рецепторов, ингибирование выработки супероксидных радикалов, увеличение локального кровотока и ряд других эффектов. Наличие NO-продуцирующих элементов в сомато- и висцеросенсорных областях продолговатого мозга, тектуме, мозжечке и таламусе осетра предполагает, что в этих зонах оксид азота выступает в качестве апоптогенного фактора, индуцирующего гибель клеток в зонах локализации постмитотических нейробластов, оказывая регулирующий эффект на развитие и дифференцировку в ряде областей мозга в постнатальный период развития.

1.2.4. Молекулы клеточной (CAMs) и межклеточной адгезии (I-CAMs) влияют на миграцию клеток в процессе нейрогенеза и на прямые взаимодействия между клеткой и внеклеточным матриксом. В это семейство входят нейрональный CAM (PSA-NCAM), нейронно-глиальный CAM (Ng-CAM-NILE или L1), тенасцин и молекулы адгезии клеток глии. N-CAM в большом количестве присутствует в нейронах на начальных этапах эмбриогенеза, является посредником связывания Ca^{2+} в межклеточной среде и способствует агрегации нервных клеток. Цитохимически (реакция на эндонейроаминидазу) и с помощью генетического нокаута показано, что PSA-NCAM положительно влияет на клеточную миграцию в обеих нейрогенных зонах взрослого мозга у млекопитающих. В отсутствие PSA миграция нарушается и нейрональные предшественники скапливаются в субвентрикулярной зоне [11]. Белок N-кадгерин необходим для Ca^{2+} -зависимых межклеточных взаимодействий. Тенасцин представляет собой гликопротеин внеклеточного матрикса, необходимый для пролиферации клеток. Снижение его уровня вызывает экспрессию белка L1, участвующего в построении связей между нейрональными и глиальными клетками. Интегрины связаны с другими компонентами матрикса (коллаген, ламинин и фибронектин), и их активация может привести к резким изменениям свойств клеточной адгезии. Эти взаимодействия обеспечивают развитие нервных клеток, согласовывая информацию о межклеточной адгезии и миграции клеток с другими сигналами развития, контролирующими пролиферацию, миграцию и дифференцировку.

2.1. Другие факторы, влияющие на нейрогенез. Помимо внутри- и межклеточных влияний на процессы нейрогенеза, в районе пролиферативных зон действуют большое количество факторов организменного и надорганизменного уровня.

2.1.1. Гормоны в пре- и постнатальном нейрогенезе. В последние годы большое внимание уделяется исследованию роли гормонов в нейрогенезе [36, 41, 55]. У самок грызунов, по сравнению с самцами, большое влияние на постэмбриональный нейрогенез оказывают половые гормоны, поддерживая пролиферацию популяций нейрональных клеток-предшественников. У самок общий уровень постнатальной пролиферации гораздо выше, чем у самцов. У взрослых животных наблюдаются пики нейрогенеза в соответствии с фазами увеличения/уменьшения уровня эстрогенов. Действие эстрадиола сочетается с индукцией пролиферации эмбриональных клеток-предшественников и снижением митогенных эффектов эпидермального фактора роста. Нейроактивный прогестеронный ме-

таболит аллопрегнанолон вызывает значительное увеличение количества пролиферирующих нейрональных клеток-предшественников в гиппокампе крыс, а также нейральных стволовых клеток коры головного мозга человека [58]. Другой половой гормон, пролактин, инициирует нейрогенез в субвентрикулярной пролиферативной зоне мышей в период беременности. Гормоны стресса (адреналин) и болевых ощущений (опиаты), связанные с угрожающей ситуацией для организма, подавляют пролиферацию новых нейронов.

2.1.2. Стресс и депрессивные состояния. Острый и хронический стресс вызывает серьезные нарушения в мозговой деятельности, приводя к депрессивным расстройствам. При депрессии в первую очередь затрагиваются отделы мозга, связанные с эмоциями, памятью, двигательной активностью (префронтальная кора, гиппокамп, базальные ядра). Показано, что стресс ингибирует нейрогенез и глиогенез в гиппокампе и префронтальной коре. Число нервных и глиальных клеток в образцах мозга от пациентов, в анамнезе которых была указана тяжелая депрессия, существенно снижено. Более того, пациенты с расстройствами эмоциональной сферы в среднем имеют гиппокамп с меньшими средними размерами, чем у здоровых людей. Антидепрессанты имеют противоположный эффект, стимулируя нейрогенез и глиогенез. Это привело к возникновению «нейрогенной гипотезы» депрессии, которая гласит, что нарушения нейрогенеза могут оказаться первопричиной развития депрессивных расстройств [33, 52, 54, 60].

2.1.3. Нейро-иммунные взаимодействия и нейрогенез. Воспалительные и иммунные процессы в ЦНС привлекают все большее внимание как возможные регуляторы нейрогенеза не только при патологии, но и в нормальных условиях.

Воспалительный процесс может как стимулировать, так и подавлять нейрогенез во взрослом мозге. Нервная и иммунная системы тесно интегрированы друг с другом, влияя на рост и дифференцировку клеток, продуцируя со стороны иммунной системы цитокины и хемокины, а со стороны нервной системы – нейротрофины и ростовые факторы. Показано, что нервные клетки сами могут продуцировать интерлейкины, интерферон и фактор некроза опухолей [36].

Важнейшим связующим звеном между нервной и иммунной системами являются клетки микроглии (макрофаги), которые в зависимости от стадии активации могут регулировать разные стадии пролиферации, дифференциации и функциональной интеграции новых нейронов [16, 17]. Цитокины IL-1 α , IL-1 β , интерферон IFN- γ и фактор некроза опухолей TNF- α обладают, в целом, супрессивным эффектом на нейрогенез. Интерлейкин-6 (IL-6), экспрессирующийся в астроцитах в районе пролиферативных ниш, способен подавлять постнатальный нейрогенез в зубчатой фасции на 60 %. Экспериментальное введение в мозг липополисахарида (LPS), вызывающего воспаление, также подавляет нейрогенез в гиппокампе. Разные провоспалительные факторы оказывают неоднозначное действие на процессы нейрогенеза. Так, фактор некроза опухолей (TNF α) токсичен для пролиферирующих НСК, но не влияет на дифференцировку их потомков, а интерферон-гамма (INF γ) подавляет пролиферацию НСК и стимулирует нейрональную и глиальную дифференцировку и рост аксонов [56]. Многие аспекты нейро-иммунных взаимодействий в пре- и постнатальном нейрогенезе пока неясны и требуют дальнейшего исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МД-4318.2015.4) и Программы фундаментальных исследований ДВО РАН «Дальний Восток» на 2015–2017 годы (проект № 15-I-6-116, раздел III).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вараксин А. А., Пущина Е. В.* Значение сероводорода в регуляции функций органов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012, № 2. С. 27–36.
2. *Гомазков О. А.* Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: НИИ Биомедицинской химии, 2014.
3. *Обухов Д. К., Пущина Е. В.* Нейрогенез и пролиферативные зоны в ЦНС взрослых позвоночных животных // Успехи совр. естествознания. 2013. № 5. С. 18–22.
4. *Обухов Д. К., Пущина Е. В., Вараксин А. А.* Регенерация в центральной нервной системе // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 12. С. 54–57.
5. *Обухов Д. К., Пущина Е. В., Вараксин А. А.* Структура пролиферативных зон в ЦНС взрослых позвоночных животных // Вопросы морфологии XXI века. Вып. 4. Сб. научных трудов «Учение о тканях. Гистогенез и регенерация» / Под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. СПб.: Издательство ДЕАН, 2015. С. 43–51.
6. *Пущина Е. В., Вараксин А. А., Обухов Д. К.* Газообразные посредники в головном мозге симы *Oncorhynchus masou* (Salmonidae, Teleostea) // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2012. Т. 48, № 1. С. 85–95.
7. *Пущина Е. В., Стуканева М. Е., Обухов Д. К.* Современные подходы к исследованию пролиферации и апоптоза в процессах пре- и постнатального нейрогенеза // Актуальные проблемы морфологии: эмбриональный и репаративный гистогенез, филогистогенез / Под ред. Э. И. Вальковича и А. В. Дробленкова). СПб.: СПбГПМУ, 2014. С. 46–51.
8. *Aberg M. A., Aberg N. D., Hedbacker H., et al.* Peripheral infusion of IGF-1 selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. P. 2896–2903.
9. *Barkho B. Z., Song H., Aimone J. B. et al.* Identification of astrocyte-expressed factors that modulate neural stem/progenitor cell differentiation // *Stem Cells Dev.* 2006. Vol. 15. P. 407–421.
10. *Butovsky O., Yaniv Z., Schwartz A. et al.* Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells // *Mol. Cell. Neurosci.* 2006. Vol. 31. P. 149–160.
11. *Cayre M., Canoll P., Goldman J. E.* Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain // *Progress in Neurobiology.* 2009. Vol. 88. P. 41–63.
12. *Carreira B., Carvalho C., Araujos M.* Regulation of injuri induced neurogenesis by NO // *Stem Cells Intern.* 2012. Vol. 7. P. 1–15.
13. *Cheng Y., Black I. B., DiCicco-Bloom E.* Hippocampal granule neuron production and population size are regulated by levels of bFGF // *Eur. J. Neurosci.* 2002. Vol. 15. P. 3–12.

14. *Cheng A., Wang S., Cai J. et al.* Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural pro-genitor cell proliferation with differentiation in the mammalian brain // *Dev. Biol.* 2003. Vol. 258. P. 319–333.
15. *Clevers H.* Wnt/beta-catenin signaling in development and disease // *Cell.* 2006. Vol. 127 (3). P. 469–480.
16. *Ekdahl C. T.* Microglial activation – tuning and pruning adult neurogenesis // *Front. Pharmacol.* 2012. Vol. 3. P. 41–53.
17. *Ekdahl C. T., Kokaia Z., Lindvall O.* Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia // *Neuroscience.* 2009. Vol. 158. P. 1021–1029.
18. *Emsley J. G., Hagg T.* Endogenous and exogenous ciliary neurotrophic factor enhances forebrain neurogenesis in adult mice // *Exp. Neurol.* 2003. Vol. 183. P. 298–310.
19. *Feliciano D. M., Bordey A.* Newborn cortical neurons: only for neonatales? // *Trends Neurosci.* 2013. Vol. 36. P. 51–60.
20. *Grandel H., Brand M.* Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates // *Dev. Genes Evol.* 2013. Vol. 223. P. 131–147.
21. *González-Granero S., Lezameta M., García-Verdugo J. M.* Adult neurogenesis in reptiles // *Neurogenesis in the adult brain.* 2011. Springer. Vol. 1. P. 169–189.
22. *Gould E., Reeves A. J., Graziano M. S., Gross C. G.* Neurogenesis in the neocortex of adult primates // *Science.* 1999. Vol. 286. P. 548–552.
23. *Hagiwara N.* Sox6 jack of all trades: A versatile regulatory protein in vertebrate development // *Developmental Dynamics.* 2009. Vol. 240. P. 1311–1321.
24. *Heese K., Hock C., Otten U.* Inflammatory signals induce neurotrophin expression in human microglial cells // *J. Neurochem.* 1998. Vol. 70. P. 699–707.
25. *Imayoshi I., Kageyama R.* The Role of Notch Signaling in Adult Neurogenesis // *Mol. Neurobiol.* 2011. Vol. 44. P. 7–12.
26. *Kempermann G.* Adult Neurogenesis // In: *Neuroscience in the 21st Century* (ed. D. W. Pfaff). Springer, 2013. P. 161–178.
27. *Kishi N., Sohur S., Emsley J., Macklis J.* Adult Neurogenesis and Neuronal Subtype Specification in the Neocortex // In: *Neurogenesis in the Adult Brain II: Clinical Implications* (eds. Seki T et al.). Springer. 2011. Ch. 9. P. 173–185.
28. *Kuhn H., G Winkler J., Kempermann G.* Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 5820–5829.
29. *Lai K., Kaspar B. K., Gage F. H., Schaffer D. V.* Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo // *Nat. Neurosci.* 2003. Vol. 6. P. 21–27.
30. *Lin X., Bolteus A., Bordey A.* Nonsynaptic GABA communications and postnatal neurogenesis // In: *Cell cycle in the CNS* (edt. D. Janigro). Humana Press Inc., Totowa NJ, 2009. P. 95–101.
31. *Lu L. et al.* Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments // *Exp. Neurology.* 2010. Vol. 183. P. 600–609.
32. *Magavi S. S., Macklis J. D.* Manipulation of neural precursors in situ: Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice // *Neuropsychopharmacology.* 2001. Vol. 25. P. 816–835.
33. *Malberg. J. E.* Implication of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action // *Journal Psychiatry Neurosci.* 2008. Vol. 29 (3). P. 196–205.

34. *Mattson M. P., Maudsley S., Martin B.* A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: Insulin/IGF-1, BDNF and serotonin // *Ageing Res. Rev.* 2004. Vol. 3. P. 445–464.
35. *McMahon A. P., Ingham P. W., Tabin C. J.* Developmental roles and clinical significance of sonic hedgehog signaling // *Curr. Topic Dev. Biol.* 2003. Vol. 53. P. 1–114.
36. *Mello L. E., Longo B. M.* Neurogenesis: A Change of Paradigms // In: *Perspectives of Stem Cells* (ed. H. Ulrich). Springer Sci., 2010. Ch. 2. P. 10–33.
37. *Morrison S. J., Perez S. E., Qiao Z. et al.* Transient Notch activation initiates an irreversible switch from neurogenesis to gliogenesis by neural crest stem cells // *Cell.* Vol. 101. P. 499–510.
38. *Mu Y., Lee S. W., Gage F.* Signaling in adult neurogenesis // *Cur. Opin. Neurobiol.* 2010. Vol. 20. P. 416–423.
39. *Neurogenesis in the adult brain* (eds. T. Seki, K. Sawamoto). Berlin – N-Y.: Springer, 2011.
40. *Nieto M., Schuurmans C., Britz O., Guillemot F.* Neural bHLH genes control the neuronal versus glial fate decision in cortical progenitors // *Neuron.* 2001. Vol. 29. P. 401–413.
41. *Ormerod B. K., Lee T. T., Galea L. A.* Estradiol initially enhances but subsequently suppresses (via adrenal steroids) granule cell proliferation in the dentate gyrus of adult female rats // *J. Neurobiol.* 2012. Vol. 55. P. 247–260.
42. *Parras C. M., Galli R., Britz O. et al.* Mash1 specifies neurons and oligodendrocytes in the postnatal brain // *EMBOJ.* 2004. Vol. 23. P. 4495–4505.
43. *Panchision D. M., Pickel J. M., Studer L.* Sequential actions of BMP receptors control neural precursor cell production and fate // *Genes. Dev.* 2001. Vol. 15. P. 2094–2110.
44. *Pevny L. H., Nicolis S. K.* Sox2 roles in neural stem cells // *The Int. J. of biochem & cell biology.* 2010. Vol. 42. P. 421–424.
45. *Platel J. C., Laca B., Bordey A.* GABA and glutamate signaling: homeostatic control of adult forebrain neurogenesis // *J. Mol. Histol.* 2007. Vol. 38. P. 602–610.
46. *Pushchina E. V., Obukhov D. K., Varaksin A. A.* Features of adult neurogenesis and neurochemical signaling in the Cherry salmon *Oncorhynchus masou* brain // *Neural Reg. Res.* 2013. Vol. 8. P. 13–23.
47. *Pushchina E.V., Obukhov D.K.* Nitric oxide – factor, which regulates proliferation and apoptosis in the adult brain of Amur sturgeon *Acipenser schrenckii* // *Advances in Bioscience and Biotechnology.* 2012. Vol. 3. N 6A. P. 788–804.
48. *Pushchina E.V., Obukhov D.K., Varaksin A.A., Shukla S.* Neurochemical signaling and participation of H₂S and NO in fishes adult neurogenesis // *Nitric Oxide.* 2014. Vol. 39 (Suppl). P. 41–43.
49. *Pushchina E. V., Obukhov D. K., Varaksin A. A.* Structure, chemoarchitectonics and postembryonic histogenesis of a central nervous system in a teleost fish // *Teleosts: Evolutionary Development, Diversity and Behavioral Ecology* (Ed. Carone S.). N.-Y.: Nova Science Publishers Inc., 2014. Ch. 5. P. 97–152.
50. *Pushchina E. V., Varaksin A. A., Obukhov D. K.* Participation of neurochemical signaling in adult neurogenesis and differentiation // *Neurochemistry.* Ed. Heinbockel T. Rijeka. Intech., 2014. Ch. 8. P. 225–255.
51. *Pushchina E. V., Obukhov D. K., Varaksin A. A.* Participation of Catecholamines, H₂S and NO in neurotransmission, neuromodulation and regulation of adult neurogene-

- sis in Carp brain // *Carp and Catfish: Biology, Behavior and Conservation Strategies* (Ed., B. Regan). N.-Y.: Nova Science Publishers Inc., 2015. Ch. 5. P. 135–190.
52. *Sairanen M., Lucas G., Emfors P. et al.* Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. P. 1089–1094.
53. *Sarah M., Gibbs M.* Regulation of neuronal proliferation and differentiation by Nitric oxide // *Mol. Neurobiol.* 2003. Vol. 3. P. 107–120.
54. *Sahay A., Hen R.* Adult hippocampal neurogenesis in depression // *Nature Neurosci.* 2007. Vol. 10. P. 1110–1115.
55. *Tanapat P., Hastings N. B., Reeves A. J., Gould E.* Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat // *J. Neurosci.* 1999. Vol. 19. P. 5792–5801.
56. *Ueno M., Yamashita T.* Bidirectional tuning of microglia in the developing brain: from neurogenesis to neural circuit formation // *Cur. Opin. Neurobiology.* 2014. Vol. 27. P. 8–15.
57. *Ugrumov M. V.* Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality // *Neurochem. Res.* 2010. Vol. 35. P. 837–850.
58. *Wang J. M., Johnston P. B., Ball B. G., Brinton R. D.* The neurosteroid all opregnanolone promotes proliferation of rodent and human neural progenitor cells and regulates cell-cycle gene and protein expression // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. P. 4618–4706.
59. *Wang T. W., Stromberg G. P., Whitney J. T. et al.* Sox3 expression identified neural progenitors in persistent neonatal and adult mouse forebrain germinative zones // *J. Comp. Neurol.* 2006. Vol. 497. P. 88–100.
60. *Warner-Schmidt J. L., Duman R. S.* Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment // *Hippocampus.* 2006. Vol. 16. P. 239–249.
61. *Yang P., Arnold S. A., Habas A., Hetman M., Hagg T.* Ciliary neurotrophic factor mediates dopamine D2 receptor-induced neurogenesis in the adult mouse brain // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. P. 2231–2241.
62. *Yoshimura S., Takagi Y., Harada J. et al.* FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001. Vol. 98. P. 5874–5879.
63. *Zupanc G. K.* Neurogenesis and neuronal regeneration in the adult fish brain // *J. Comp. Physiol. A.* 2006. Vol. 192. P. 649–670.