

АСТРОЦИТЫ КАК КОМПОНЕНТЫ РЕГУЛЯЦИИ ВЫСШИХ ФУНКЦИЙ МОЗГА

© 2019 г. О. А. Гомазков*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Поступила в редакцию 23.10.2018 г.

После доработки 09.01.2019 г.

Принята к публикации 04.02.2019 г.

Роль клеток астроглии оказывается более сложной, нежели представление об “эластичном каркасе”, обеспечивающем структурную и метаболическую поддержку мозга. Данные, полученные в рамках цито-биохимического и физиологического анализа, подтверждают, что астроциты являются неотъемлемыми компонентами сетей нервной системы. Астроциты могут влиять на синаптические процессы за счет релизинга или модулирования активности нейротрансмиттеров. В статье представлены положения “астроцитарной концепции”, которая определяет роль астроглии как управляющей службы особого характера. За счет глиотрансмиттерного взаимодействия с нейронами астроциты влияют на формирование нейронных сетей, участвуя в регуляции памяти и сложных поведенческих актов в здоровом и больном мозге. Роль астроцитов в организации сетевых пространств и формировании нейрон-астроцитарных доменов рассматривается как один из физиологических механизмов памяти. Впервые представлен механизм, согласно которому астроциты, как факторы синаптической дезинтеграции, становятся участниками психоневрологической патологии.

Ключевые слова: астроциты, глиотрансмиссия, сетевая интеграция, память, когнитивная функция, нейродегенеративная патология, психические расстройства

DOI: 10.1134/S1027813319030075

ВВЕДЕНИЕ

Понятие “нейроглия” исходно связывают с именем Рудольфа Вирхова, который опубликовал концепцию о соединительной ткани мозга, названной *Nervenkitt*, фигурально: “нейронная шпаклевка” [1]. Исходное мнение о пассивной, буферной миссии нейроглии в течение долгого времени не поддавалось объяснению. Роль клеток астроглии оказывается более сложной, нежели традиционное представление об “эластичном каркасе”, обеспечивающем исключительно метаболическую поддержку. Современные исследования, сочетающие высокочувствительную электронную микроскопию, биохимические, компьютерные и нейрофизиологические методы, позволили получить данные об участии клеток астроглии в контроле синаптических процессов и формировании нейронных сетей. В последние два десятилетия нейробиология выдвинула астроцит на место равноправного партнера нейрона в таких основополагающих функциях мозга как модуляция синаптической передачи, глиотрансмиссия и интеграция нейронных сетей головного мозга [2].

* Адресат для корреспонденции: 119121 Россия, Москва, Погоринская ул., 10/8, e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru.

АСТРОЦИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПРЕДМЕТНЫЙ ВЗГЛЯД

Р. Кахал первым систематически изучал роль астроцитов с точки зрения структуры. Он пришел к выводу, что нейроглия соединяет нервные элементы, придавая им целостную структурную форму [3]. До недавнего времени взгляд на астроцитарную морфологию основывался как на простых приемах гистохимической фиксации, так и с помощью специфического маркера кислого белка (GFAP). Применение современных методов клеточной маркировки и визуализации знаменовало новый этап в исследовании астроглии. В настоящее время используется много маркерных белков, ориентированных на изучение различных субпопуляций астроцитов в головном мозге [4, 5]. Сравнительные работы показывают, что отношение астроцитов к нейронам существенно увеличивается в эволюционной линейке мозга [6].

Астроциты, как и нейроны, последовательно генерируются из единого пула прогениторных клеток мозга. В процессе нейрогенеза имеет место репрограммирование прогениторных структур нейронов, астроцитов и олигодендроцитов. Эти процессы оказываются определяющими в формировании сбалансированного количества

астроцитов. Для астроцитов человека характерно большее количество и цитоморфологическое разнообразие в коре мозга, что могло бы свидетельствовать о высокой специализации и, следовательно, участии в решения сложных задач [7]. На основании сравнительных исследований было определено, что относительное число протоплазматических астроцитов в неокортексе человека почти в 30 раз больше, чем у грызунов [8].

АСТРОЦИТЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ. РОЛЬ ФАКТОРОВ ГЛИОТРАНСМИССИИ

В качестве исходных положений, определяющих основную роль астроглиальной системы мозга, можно сформулировать следующие позиции.

- Астроциты обнаруживают высокую возбудимость при изменении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и способны высвобождать сигнальные молекулы нейротрансмиттерного действия. Наиболее распространенными в этом списке оказываются L-глутамат, АТФ, аденозин, D-серин и др.

- Взаимодействие астроцита с большим числом синапсов дает возможность активации больших популяций нейронов. Современные приемы микроскопии позволили получить иллюстрации контактов астроцитов с нейронами как новой формы синаптической регуляции.

- Высвобождение из астроцитов глутамата и других нейротрансмиттеров приводит к возбуждению как отдельных нейронов, так и целых нейрональных кластеров.

- Астроциты могут влиять на синаптические процессы за счет релизинга нейротрансмиттеров или модулирования их активности. Анализ секреторной функции астроцитов привел к понятию “глиотрансмиссии” как термина аналогичного “нейротрансмиссии” [9].

Современные исследования, выполненные методами визуализации *in situ* и *in vivo*, представили новые формы контакта астроцитов с нейронами. При активации, вызываемой химическими влияниями, клетки астроглии демонстрировали изменение структуры и подвижности. Образуются формы “листочков” или ажурных покрывал, астроцит взаимодействует с синапсом. Стимуляция подвижности “листочков” способствовала увеличению контакта, и степень “облачения” астроцитом зависела от активности других регуляторных молекул [10].

Эти результаты позволили сформулировать концепцию “трехстороннего синапса” (*Tripartite synapse*), которая рассматривает астроциты в качестве активных участников синаптического механизма. “Трехсторонний синапс” выражает лабильную астро-нейрональную структуру как эле-

мент интеграции сети клеток мозга [11]. Методы лазерной конфокальной микроскопии позволили получить уникальные картины синаптической организации. В зоне гиппокампа установлено взаимодействие дендритных шипиков с астроцитами. Продемонстрировано формирование пресинаптических бутонов (множественных синапсов) на дендритных шипиках в CA1 и CA3 зонах гиппокампа [12].

Доктрина, разработанная более 100 лет назад, рассматривала нейронную сеть как единственный “инструмент” функции мозга. Цитобиохимические исследования последнего десятилетия представили доказательства, что особая роль астроглии состоит в создании “астроглиальной люльки”, множественная сеть которой ограждает нейроны от внесинаптических сигнальных влияний, обеспечивая постоянство и пластичность контактов [13].

Приводятся доказательства особой роли ионов кальция (Ca^{2+}) как факторов инициации синаптического сигнала. На модели одиночного астроцита была представлена пространственно-временная динамика активности, модулируемая химическими воздействиями. Выявлен двунаправленный (астроцит—нейрон—астроцит) характер регулирующих осцилляций Ca^{2+} , которые при активации молекул глиотрансмиссии обеспечивают расширенный тип трансмиссивной связи [14, 15]. Разнообразные компьютерные модели существенно расширили представления о динамике индуцирующей активности Ca^{2+} , процессах синхронизации нейронных кластеров, передачи информации и синаптической пластичности, связанных с функцией астроцитов [16]. Анализ электрических сигналов позволил сделать вывод, что астроцит работает как детектор синхронизации в различных участках нейронной сети [17, 18].

Продолжением процессов, связанных с иницирующей ролью Ca^{2+} , служит секреция из астроцитов глиотрансмиттеров, которые влияют на синхронизацию нейронов. В качестве ведущего глиотрансмиттера следует выделить роль глутамата, который активирует рецепторы NMDA, AMPA и каината для обеспечения быстрого сигнала. Другие глиотрансмиттеры (АТФ, аденозин, D-серин, ГАМК) также влияют на различные нейрональные мишени, демонстрируя большие возможности пластической регуляции синаптических процессов [19]. Выявлена секреция из астроцитов регуляторных белков, участвующих в “тонировании” некоторых функций. Астроциты также причастны к релизингу интерлейкина-1, некротического фактора опухоли (TNF- α), нейротрофинов (BDNF и др.), нейропептида Y. Трансформирующий фактор роста TGF- β 1 способствовал синаптогенезу в коре мозга за счет влияния на D-серин с включением NMDA(R)s [20]. Астроциты секретируют нейропептид Y

(NPY): высвобождение NPY из астроцитов связано с увеличением уровня цитозольного Ca^{2+} и активацией рецептора mGluR [21]. Представлены доказательства экспрессии гена NPY в культуре астроцитов крысы и человека [22].

НЕЙРОАСТРОЦИТАРНЫЕ СЕТЕВЫЕ ДОМЕНЫ. ПРОЛОГ К МЕХАНИЗМАМ ПАМЯТИ

Сложная морфология астроцитов влияет на пространственные отношения с нейронами, олигодендроглией, сосудистыми клетками мозга и другими астроцитами. Формируя сеть взаимосвязанных элементов, астроцит устанавливает связи с огромным числом синапсов. Установлено, что в гиппокампе астроцит образует территории, которые содержат до полутора тысяч синаптических контактов [23].

В концепции А. Перейра и Ф. Фурлан в образной форме сформулирована точка зрения, когда одиночный протоплазматический астроцит действует как локальный центр (local hub), “собирающий” нейронные популяции. Исходя из конструкции трехстороннего синапса, авторы рассматривают интегративную функцию астроцитов с учетом динамики активации Ca^{2+} и включения факторов глиотрансмиссии. По-видимому, астроглиальная сеть функционирует как “master hub”, который сканирует сигналы нескольких областей мозга, влияя на пластичность нейронов (мембранную потенциацию или депрессию), и генерализованные физиологические процессы [24].

Сопряжение структурного (формирование нейронной сети), биохимического (глио/нейротрансмиссия) и функционального аспектов позволяет определить значимую роль астроглии в механизмах физиологической памяти. Благодаря разветвленной организации, астроциты пространственно сопряжены со множеством нейронов. Такая архитектура оказывается стратегически “удобной”, чтобы принимать, фиксировать и передавать разнообразные сигналы. Представлены доказательства, что процессы контекстуальной памяти, исследуемые в гиппокампе, сопряжены со структурными изменениями астроцитов [25].

В качестве доказательства особой роли астроцитов приводятся данные, что нарушение секреции глиотрансмиттеров влечет изменения центральных процессов в мозге. На трансгенной модели повреждения астроцитов у бодрствующих мышей с индуцируемой экспрессией столбнячного токсина были установлены изменения активности ЭЭГ в диапазоне гамма-частот. Снижение кортикальных гамма-колебаний сопровождалось ухудшением поведенческих характеристик в тесте распознавания объектов [26]. В исследованиях на доминантной модели мышей (dnSNARE)

установлено, что блокада релизинга глиотрансмиттеров вызывает десинхронизацию тета-колебаний в нейронах дорзального гиппокампа и префронтальной коры. Добавление D-серина восстанавливало функцию гиппокампа и пространственную долговременную память у животных этой линии [27].

Некоторые исследования более конкретно представляют зоны мозга, где активность астроцитов связана с механизмами памяти. Индукция тревожности в опытах на мышах снижает активность трансдукторного белка Rac1 в базальной амигдале у мышей, влияя на изменения морфологии астроцитов. Также установлено, что изменения активности астроцитов в мозге сопряжены с формированием условно-рефлекторной памяти страха [28]. Экспрессия астроцитов и связанная с ней секреция глиотрансмиттера аденозина или воздействие на A1- и A2A-аденозиновые рецепторы снижали импульсацию в нейронах миндалины и – что особенно важно – нивелировали реакции страха у животных. Таким образом, астроглия, как индуктор трансмиссионного сигнала, участвует в контроле психоэмоционального поведения, избирательно воздействуя на активность специфических синапсов [29].

Используя электрофизиологический и визуальный подходы, К. Копеланд и соавт. установили, что астроциты могут влиять на тормозные сенсорные процессы в таламической области мозга. Модулирование таламокортикальных процессов при активации астроцитов рассматривается как механизм сенсорной обработки информации, определяющих функции внимания и познания [30]. Роль астроцитов в фиксации контекстуальной памяти, одного из аспектов когнитивной психологии, была рассмотрена с помощью компьютерного анализа. Смоделирована структура, при которой астроцит влиял на индукцию пирамидальных нейронов гиппокампа, что приводило к заметной их настройке на дельта-ритм. Эти результаты ассоциируются с представлениями о роли реактивных астроцитов в индукции эпилептоформных нарушений мозга [31].

Таким образом, астроциты рассматриваются как важные партнеры нейронов в механизмах информационной стратегии. Предлагается новая трактовка как предлог к объяснению функции астроцитов в механизме памяти. Определение воспринимаемых астроцитами сигналов и высвобождение молекул глиотрансмиссии происходит со значительной задержкой после стимуляции. Эксперимент показывает, что задержка происходит на несколько порядков дольше, чем в порядке “стимул–секреция” в нейронах. Следовательно, могут участвовать в поддержке механизмов формирования памяти в конкретном времени [32].

Новым этапом послужили данные, которые показали, что в пределах астро-нейронной сети

астроциты формируют отдельные анатомические микродомены, формирующие связи с огромным числом синапсов. Используя 3D-конфокальный анализ Е.А. Бушонг и соавторы установили, что эти микродомены, разнообразные по анатомической организации и региональному распределению в мозге, могут занимать значительные территории. Поскольку астро-нейронная сеть складывается из множества единиц трехсторонних синапсов, структуры микродоменов рассматриваются в новом понимании как единицы кодирования и интеграции информации [23, 33]. В образной формулировке астроциты действуют как проводники времени и пространства (*“travel in time and space”*), определяя долгосрочные изменения свойств синаптической сети [34]. Результаты цито-морфологических исследований показали, что в коре головного мозга каждый микродомен образует связи с соседними клетками, формируя черепицеподобные пластования. Эта геометрическая матрица предлагается в рамках гипотезы как особая конструкция фиксации и сохранения единиц памяти [35].

Таким образом, астро-нейральное полотно не следует рассматривать лишь как непрерывную интегральную сеть головного мозга. В рамках новых позиций можно полагать, что особой функцией астроцитов является формирование сетевых микродоменов, как своеобразных “долгосрочных файлов” памяти.

АСТРОЦИТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА

Астроциты исходно рассматривались как специализированные клетки, которые поддерживают клеточный гомеостаз, обладая нейропротективными, ангиогенными, иммуномодулирующими, антиоксидантными свойствами. В меньшей степени обращалось внимание на участие их в регулировании синаптических процессов. Нарушения функции астроцитов сопровождают процессы окислительного стресса, деструкции митохондрий, нейровоспаления, глутаматной токсичности. Реактивные астроциты оказываются причастными к нейродеструктивным заболеваниям мозга — болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, хореи Гентингтона, эпилепсии, ишемическому инсульту, психическим расстройствам и др.

Однако основной акцент в понимании роли астроцитов при патологии, исходя из основной идеи, излагаемой в статье, будет определен как доказательства нарушения нейротрансмиттерных и интеграционных процессов. В этом толковании представления о психоневрологических нарушениях (деменции, депрессивных состояниях и др.), сопровождающих большинство нейродегенеративных заболеваний, получают новое толкование. Точкой отсчета могут служить исследования, которые свидетельствуют, что реактивность аст-

роцитов индуцируется сигналами, исходящими от нейронов при нарушениях их структуры.

Поскольку функция астроглии сопряжена со множеством химических посредников — нейротрансмиттеров, сигнальных молекул, регуляторов трансдукции и транскрипции — нарушения, обусловленные патологическими факторами, ведут к дезорганизации астро-нейронального комплекса. Отмечается большой перечень стимулов, влияющих на формирование реактивных астроцитов. Эти сигналы провоцируют активацию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β , как индукторов нейровоспаления. Нейродеструктивная патология характеризуется появлением новых молекул, которые, связываясь с рецепторами мембраны астроцитов, влияют на изменения трансмиттерного сигналинга, активируя или ингибируя соответствующие белки [36].

РАЗНООБРАЗИЕ СТРУКТУР И ФУНКЦИЙ АСТРОЦИТОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ

В условиях патологии астроциты демонстрируют значительное разнообразие форм реактивности, обусловленные экспрессией генов, изменениями морфологической структуры и глиотрансмиссивной функции. Наблюдаемая при различных формах нейровоспаления гетерогенность реактивных астроцитов зависит от факторов транскрипции, активности синаптических транспортеров, особенностей рецепторных взаимодействий [37]. Реактивные астроциты демонстрируют два отличительных фенотипа. Баланс между этими фенотипами рассматривается как “функциональная поляризация”, специфичная для патологического процесса [38, 39]. Результаты, полученные на трансгенных животных, установили участие астроцитов в активации провоспалительных молекул и связанных с ними изменениями транскрипции и клеточной коммуникации [40].

Дизрегуляция Ca²⁺ в реактивных астроцитах, как исходная причина деструктивного начала, влияет на секрецию глиотрансмиттеров и взаимодействие с соседними клетками. В этих условиях реактивной астроглии принадлежит роль инициатора нейровоспаления с большим шлейфом негативных реакций. В то же время астроциты контролируют эти процессы с включением защитных механизмов. Множество примеров иллюстрирует, что в зависимости от времени и контекста основной патологии реактивные астроциты могут усугубить процессы нейровоспаления или способствовать защите, иммуносупрессии и тканевому ремонту поврежденных нейронов. Речь идет, таким образом, о “двуликкой” роли астроцитов в условиях патологии, когда функции защиты и патогенеза оказываются в динамическом противостоянии.

Установлены основные реакции биохимических сигнальных путей, ведущие к возбуждению

астроцитов при патологии мозга. На основе комбинации методов протеомики и биоинформатики составлен каталог белков, секретируемых астроцитами, демонстрирующий участие астроцитов в заболеваниях мозга различного генеза [41]. Поврежденные нейроны и активированная нейроглия секретируют белки, которые, взаимодействуя с рецепторами на плазматической мембране, меняют направления трансдукторного сигналинга. Эти процессы влияют на выбор вариантов с ведущими факторами JAK/STAT3, NF-κB и киназы MAP. Последующий этап внутриклеточной регуляции в астроцитах связан с репрограммированием на уровне транскриптома [42, 43].

РОЛЬ АСТРОЦИТОВ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ

В итоге многих исследований сделан вывод, что активация астроцитов, вызванная травмой, ишемией или нейродегенерацией, значительно меняет глиотрансмиттерные и нейроинтегративные процессы. Несмотря на различные клинические проявления болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона и др., клетки астроглии оказываются причастными к нарушениям нейротрансмиттерного механизма.

Болезнь Альцгеймера. Сюжет нейрохимического диссонанса. В комплексном исследовании А. Винсент и соавторов прослежена связь между изменениями внутриклеточного уровня Ca^{2+} , активности астроцитов, токсичных форм амилоидных пептидов (Aβ), гиперфосфорилирования белка tau и дисфункции синапсов [44]. Токсические Aβ нарушают глиотрансмиссию за счет изменения активности Ca^{2+} в астроцитах. Аналогичные результаты получены на культуре астроцитов с добавлением токсических амилоидов. Таким образом, изменения кальциевого сигналинга, играющего основную роль в индукции функции астроцитов, могут играть важную роль в качестве запускающего фактора нейродегенеративной патологии. Также подтверждено, что комплекс этих нарушений, основными из которых являются дезинтеграционные процессы в нейрональной сети, в итоге приводит к прогрессирующим расстройствам памяти [45]. Однако в экспериментах *in vitro* было продемонстрировано, что добавление кондиционированной среды, содержащей астроциты здорового человека, нивелировало образование токсических амилоидных продуктов и предотвращало вызываемую ими потерю синапсов в нейронах. Защитное действие астроцитов, по-видимому, связано с контролирующим функцию астроцитов трансформирующим ростовым фактором (TGF-β1) [46].

Болезнь Паркинсона. Генетические мутации и нейровоспаление. Сравнительное изучение транскриптомов установило, что гены, которые могут быть причастны к патологии Паркинсона, экс-

прессируются также в астроцитах. Патогенез совпадает с образованием астроцитов реактивного фенотипа, как реакции на гибель дофаминергических нейронов в структурах черной субстанции. В числе основных причин расстройства функции астроцитов в этих условиях — нарушение транспорта глиотрансмиттерных молекул; гиперпродукция глутамата, которая приводит к внеклеточному накоплению медиатора и эксайтотоксичности; снижение секреции нейротрофинов из астроцитов [47].

Болезнь Гентингтона. Причина — мутантный белок. Клинические материалы свидетельствуют, что функция астроцитов заметно изменяется при патологии Гентингтона. Анализ аутопсийного материала показал, что образование мутантного белка гентингтина (mHTT) приводит к дисфункции митохондрий в нейронах и астроцитах. Эти нарушения ведут к нарушению активности Ca^{2+} , образованию токсических форм кислорода, снижению уровня АТФ, которые указывают на формирование реактивных астроцитов и развитие нейровоспаления. Нейрогистологические исследования показали локализацию белка гентингтина в астроцитах с глутаматным транспортером GLT-1, что могло привести к нарушению нейротрансмиттерной активности в структурах полосатого тела [48].

Таким образом, несмотря на различные патофизиологические и клинические причины болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона и других форм нейродегенеративной патологии, клетки астроглии оказываются причастными к общей картине заболеваний. Спектр регуляторных возможностей астроцитов в рамках защитного или патогенетического проявления оказывается измененным в зависимости от исходного “индуктора” — будь то образование токсических амилоидов или мутантного гентингтина или нарушение дофаминовой медиации. Роль астроцитов в нейротрансмиттерном механизме и интегративной функции мозга нивелируется в первую очередь. Потому дисфункция астроцитарных глиотрансмиттеров становится также причиной нейропсихических проявлений (депрессии, когнитивных расстройств, асоциального поведения) в различных по этиологии нейродегенеративных процессах.

АСТРОЦИТЫ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Принято считать, что расстройства психических функций связаны с региональными изменениями в нейрональной сети головного мозга. В психиатрической практике шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство (БДР) определяются как различные диагностические категории. В то же время клинические и экспериментальные исследования

свидетельствуют, что клетки астроглии подвергаются сходным реактивным изменениям при всех типах психических заболеваний. Исследования, включающие нейровизуализацию *in vivo*, изучение аутопсийного материала и результаты генетического анализа, указывают на причастность астроглии к общей картине психических расстройств. Гистологические исследования демонстрируют изменения микроструктуры белого вещества мозга и уменьшение числа глиальных клеток в фронтолимбических областях мозга у пациентов с депрессией [49].

При хронических заболеваниях, таких как шизофрения и БДР, снижение функциональных возможностей астроцитов служит причиной дисбаланса сигнальных процессов. Как и при нейродегенеративных заболеваниях, атрофические явления типа астроглиоза связаны с появлением токсических амилоидов и гибелью нейронов. Поскольку функции астроцитов, рассматриваемые в рамках глиотрансмиттерной концепции, влияют на формирование нейронных сетей и селективных микродоменов, участвующих в регуляции баланса процессов возбуждения и торможения, их дисфункция определяет этиологию психических расстройств.

При большом депрессивном расстройстве выявлены изменения в астроцитах, которые, однако, отличаются от таковых при нейродегенеративных нарушениях. В клиническом аутопсийном материале обнаружены нарушения секреции глутамата как следствие дефицита транспортеров возбуждающих аминокислот (EAAT1, EAAT2) и фермента глутаминсинтетазы — тех компонентов, которые определяют функцию астроцитов как факторов глиотрансмиссии. Анализ с помощью микрочипов зон коры головного мозга больных с депрессией продемонстрировал снижение активации SLC1A2 и SLC1A3, ключевых кодируемых генами белков-транспортеров глутамата [50].

Среди новых факторов, участвующих в генезе психических нарушений, привлекает внимание астроглиальный белок коннексин-43 (CX43), как “контактер” щелевых синаптических каналов. Дисфункция этого белка, выявляемая в префронтальной коре мозга крыс, оказывается причиной депрессивного расстройства [51]. В исследованиях аутопсийного материала была выявлена сниженная активность CX43 у больных с алкогольной зависимостью и депрессией [52]. Исходя из предположения, что релизинг глиотрансмиттеров осуществляется при участии белков коннексина была подтверждена роль этого механизма в феномене консолидации памяти страха. Блокада щелевых каналов селективным ингибитором коннексина (TAT-Cx43L2) в период консолидации аудиогенной памяти страха вызвала ее амнезию. Способность к обучению восстанавливалась после инфузии смеси глиотрансмиттеров (глутамат, D-серин и др.) [53].

При шизофрении гистологические исследования выявили структурные и функциональные аномалии во всех типах глиальных клеток. Отмечался повышенный уровень глиального белка GFAP, молекулярных маркеров нейровоспаления, ассоциируемые с гипертрофированной морфологией астроцитов [54]. У больных шизофренией в СА4 зоне гиппокампа выявлены изменения активности ферментов, регулирующих секрецию глиотрансмиттера D-серина [55].

Новыми аргументами в рассмотрении картин психического расстройства оказываются результаты, полученные с клиническими антидепрессантами. Большой круг исследований подтверждает, что классические антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов (флуоксетин, дулоксетин) или антагонисты рецепторов дофамина (клозапин) или блокаторы гиперактивности глутамата (рилузол) и др. — оказывают выраженное действие на астроциты, влияя на их морфологию и восстановление клеточного пула. Эти явления сопряжены с коррекцией внутриклеточных сигнальных путей, экспрессией генов и высвобождением нейротрофических факторов [56]. В экспериментах на модели депрессивного расстройства, где были установлены признаки глиальной патологии, препарат рилузол восстанавливал показатели поведенческого дефицита за счет коррекции уровня глутамата [57]. Терапия антидепрессантами (дезипрамин, флуоксетин, миансерин, пароксетин) стимулировала также секрецию астроцитами гиппокампа нейротрофинов BDNF, GDNF и ростового фактора bFGF, что рассматривается как механизм действия антидепрессантов с включением протективной функции астроцитов [58].

Приведенный материал впервые представляет механизм, согласно которому астроциты, как факторы интеграции синаптических процессов в мозге, становятся участниками психоневрологической патологии. Концепция новой миссии астроглии и выявление сопряженных путей регуляции открывает возможности для идентификации новых мишеней лечения нейродеструктивных и психических заболеваний мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль клеток астроглии оказывается более сложной и значительной, нежели традиционное представление об “эластичном каркасе”. Современные исследования, выполненные в экспериментах и на клиническом материале, представили новое видение механизмов интеграции и пластической регуляции нейрональных процессов. Комплекс последовательно суммированных данных позволяет представить роль астроцитов головного мозга как значимый физиологический механизм регуляции высшей нервной деятельности.

• Астроциты служат необходимыми компонентами нейротрансмиттерной функции и инте-

гративного взаимодействия клеток в рамках нейрональной сети.

- Регуляция синаптической пластичности, специфической в региональном (зоны мозга) и временном параметрах, определяется формой “трехстороннего синапса”, включающего структурные единицы астроцита и нейронов.

- Астроциты усиливают этот аспект в возможности взаимодействия с увеличенным множеством синапсов и нейронов в системе клеточного пространства.

- Последовательная тетрада: нейроны > синапсы > глиотрансмиссия > нейрон-астроцитарные домены – может рассматриваться как уникальный механизм фиксации, обработки, хранения информации в мозге.

- Этот механизм служит новой платформой для понимания причин и патогенеза нейродегенеративных и психических заболеваний мозга.

Таким образом, приводимые результаты многих исследований выделяют астроглиальную систему как службу особого назначения. Участие астроцитов в интеграции сетевых пространств и формировании нейрон-астроцитарных доменов следует предположительно рассматривать как один из физиологических механизмов сохранения памятного следа и организации когнитивной функции. Отдельной проблемой, подтверждаемой клиническими работами, рассматривается информация о нарушениях памяти и ментальных процессов при заболеваниях мозга.

Ведущую роль в управлении этой сложной полифонией играют сигнальные и регуляторные молекулы. Константировано участие нейротрофических и гормональных факторов, адгезивных молекул и белков внутриклеточного сигналинга (трансдукторных и транскрипционных путей) в интеграции единой нейро- астроглиальной сети мозга. Отсюда новый аспект, который рассматривает астроциты и сопутствующие молекулы их регуляции как возможные терапевтические мишени [59]. Рецепторы с измененной функцией астроцитов или идентификация транспортерных и регулирующих белков могут быть использованы как объекты фармакологической коррекции заболеваний мозга.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Virchow R.* // *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin.* Frankfurt: Verlag von Medizinger Sohn & Comp, 1856.
2. *Горайнов С.А., Процкий С.В., Охотин В.Е., Павлова Г.В., Ревущин А.В., Потапов А.А.* // *Анналы клиниче-*

- ской и экспериментальной неврологии. 2013. Т. 7. С. 45–51.
3. *Cajal R.* // *Trab. Lab. Invest. Biol.* 1913. V. 11. P. 255–315.
4. *Khakh B.S., Sofroniew M.V.* // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. P. 942–952.
5. *Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Кувачева Н.В., Панина Ю.А., Таранушенко Т.Е., Солончук Ю.Р., Салмина А.Б.* // *Бюл. Сиб. мед.* 2014. Т. 13. С. 138–148.
6. *Bass N.H., Hess H.H., Pope A., Thalheimer C.* // *J. Comp. Neurol.* 1971. V. 143. P. 481–490.
7. *Vasile F., Dossi E., Rouach N.* // *Brain Struct. Funct.* 2017. V. 222. P. 2017–2029.
8. *Oberheim N.A., Takano T., Han X., Peng W., Takano T., Ransom B., Nedergaard M.* // *J. Neurosci.* 2009. V. 29(10). P. 3276–3287.
9. *Santello M., Cali C., Bezzi P.* // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 970. P. 307–312.
10. *Allen N.J., Barres B.A.* // *Nature.* 2009. V. 457. P. 675–677.
11. *Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G.* // *Trends Neurosci.* 1999. V. 22. № 5. P. 208–215.
12. *Попов В.И., Медведев Н.И., Рогачевский В.В., Игнатьев Д.А., Стьюарт М.Г., Фесенко Е.Е.* // *Биофизика.* 2003. Т. 48. С. 289–308.
13. *Nedergaard M., Verkhratsky A.* // *Glia.* 2012. V. 60. № 7. P. 1013–1023.
14. *Pasti L., Volterra A., Pozzan T., Carmignoto G.* // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. № 20. P. 7817–7830.
15. *Yu-Wei W., Tang X., Arizono M., Bannai H., Shih P.-Y., Dembitskaya Y., Kazantsev V., Tanaka M., Itohara S., Mikoshiba K., Semyanov A.* // *Cell. Calcium.* 2014. V. 55. № 2. P. 119–129.
16. *Manninen T., Havela R., Linne M.L.* // *Front. Comput. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 14.
17. *Гордлеева С.Ю., Лебедев С.А., Румянцева М.А., Казанцев В.Б.* // *Письма в ЖЭТФ.* 2018. Т. 107. С. 464–469.
18. *Brazhe A.R., Postnov D.E., Sosnovtseva O.* // *Chaos.* 2018. V. 28. P. 106320.
19. *Loane D.J., Stoica B.A., Faden A.I.* // *Wiley Interdiscip. Rev. Membr. Transp. Signal.* 2012. V. 1. № 2. P. 136–150.
20. *Diniz L.P., Almeida J.C., Tortelli V., Vargas Lopes C., Setti-Perdigão P., Stipursky J., Kahn S.A., Romão L.F., de Miranda J., Alves-Leon S.V.* // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 41432–41445.
21. *Ramamoorthy P., Whim M.D.* // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 13815–13827.
22. *Barnea A., Aguila-Mansilla N., Bigio E.H., Barnea A., Aguila-Mansilla N., Bigio E.H., Worby C., Roberts J.* // *Regul. Pept.* 1998. V. 75–76. P. 293–300.
23. *Ogata K., Kosaka T.* // *Neuroscience.* 2002. V. 113. P. 221–233.
24. *Pereira A., Furlan F.A.* // *Prog. Neurobiol.* 2010. V. 92. № 3. P. 405–420.
25. *Choi M., Ahn S., Yang E.J., Kim H., Chong Y.H., Kim H.S.* // *Mol. Brain.* 2016. V. 9. № 1. P. 72.
26. *Lee H.S., Ghetti A., Pinto-Duarte A., Wang X., Dziewczapolski G.* // *PNAS USA.* 2014. V. 111. № 32. P. E3343–E3352.
27. *Sardinha V.M., Guerra-Gomes S., Caetano I., Tavares G., Martins M., Reis J.S., Correia J.S., Castro A.T., Pinto A., Sousa N., Tags J.* // *Glia.* 2017. V. 65. № 12. P. 1944–1960.

28. Liao Z., Tao Y., Guo X., Cheng D., Wang F., Liu X., Ma L. // *Front Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 396.
29. Martin-Fernandez M., Jamison S., Robin L.M., Zhao Z., Martin E.D., Aguilar J., Benneyworth M.A., Marsicano G., Araque A. // *Nat. Neurosci.* 2017. V. 20. P. 1540–1548.
30. Copeland C.S., Wall T.M., Sims R.E., Neale S.A., Nisenbaum E., Parri H.R., Salt T.E. // *Neuropharmacology.* 2017. V. 121. P. 100–110.
31. Tewari S., Parpura V. // *Front. Comput. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 145.
32. Zorec R., Horvat A., Vardjan N., Verkhatsky A. // *Front. Integr. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 56.
33. Bushong E.A., Martone M.E., Ellisman M.H. // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2004. V. 22. P. 73–86.
34. Araque A., Carmignoto G., Haydon P.G., Oliet S.H., Robitaille R., Volterra A. // *Neuron.* 2014. V. 81. № 4. P. 728–739.
35. Robertson J.M. // *Medical Hypotheses.* 2013. V. 81. P. 1017–1024.
36. Ben Haim L., Carrillo-de Sauvage M.A., Ceyzériat K., Escartin C. // *Front. Cell. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 278.
37. Matyash V., Kettenmann H. // *Brain Res. Rev.* 2010. V. 63. P. 2–10.
38. Jha M.K., Kim J.H., Song G.J., Lee W.H., Lee I.K., Lee H.W. // *Progress in Neurobiology.* 2018. V. 162. P. 37–69.
39. Jha M.K., Lee W.H., Suk K. // *Biochem. Pharmac.* 2016. V. 103. P. 1–16.
40. Colombo E., Farina C. // *Trends Immunol.* 2016. V. 37. P. 608–620.
41. Dowell J.A., Jeffrey A., Johnson J.A., Li L. // *J. Proteome Res.* 2009. V. 8. № 8. P. 4135–4143.
42. Ben Haim L., Ceyzériat K., Carrillo-de Sauvage M.A., Aubry F., Auregan G., Ruiz M., Petit F., Houitte D., Faivre E., Vandesquille M., Aron-Badin R., Dhenain M., Déglon N., Hantraye P., Brouillet E., Bonvento G., Escartin C. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. P. 2817–2829.
43. Hamby M.E., Coppola G., Ao Y., Geschwind D.H., Khakh B.S., Sofroniew M.V. // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 14489–14510.
44. Vincent A.J., Gasperini R., Foa L., Small D.H. // *J. Alzheimers Dis.* 2010. V. 22. P. 699–714.
45. Dossi E., Vasile F., Rouach N. // *Brain Res. Bull.* 2018. V. 136. P. 139–156.
46. Diniz L.P., Tortelli V., Matias I., Morgado J., Bérnago Araujo A.P., Melo H.M., Seixas da Silva G.S., Alves-Leon S.V., de Souza J.M., Ferreira S.T., De Felice F.G., Gomes F.C.A. // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. P. 6797.
47. Booth H.D.E., Hirst W.D., Wade-Martins R. // *Trends Neurosci.* 2017. V. 40. P. 358–370.
48. Faideau M., Kim J., Cormier K., Gilmore R., Welch M., Auregan G., Dufour N., Guillemier M., Brouillet E., Hantraye P., Déglon N., Ferrante R.J., Bonvento G. // *Hum. Mol. Genet.* 2010. V. 19. P. 3053–3067.
49. Verkhatsky A., Rodríguez J.J., Steardo L. // *Neuroscientist.* 2014. V. 20. P. 576–588.
50. Choudary P.V., Molnar M., Evans S.J., Tomita H., Li J.Z., Vawter M.P., Myers R.M., Bunney W.E. Jr., Akil H., Watson S.J., Jones E.G. // *PNAS USA.* 2005. V. 102. P. 15653–15658.
51. Sun J.D., Liu Y., Yuan Y.H., Li J., Chen N.H. // *Neuropsychopharm.* 2012. V. 37. P. 1305–1320.
52. Miguel-Hidalgo J.J., Wilson B.A., Hussain S., Meshram A., Rajkowska G., Stockmeier C.A. // *J. Psychiatr. Res.* 2014. V. 55. P. 101–109.
53. Stehberg J., Moraga-Amaro R., Salazar C., Becerra A., Echeverría C., Orellana J.A., Bultynck G., Ponsaerts R., Leybaert L., Simon F., Sáez J.C., Retamal M.A. // *FASEB J.* 2012. V. 26. P. 3649–3657.
54. Catts V.S., Wong J., Fillman S.G., Fung S.J., Weickert C. // *Austral. & New Zeal. J. Psychiat.* 2014. V. 48. P. 722–734.
55. Hahl G., Zink M., Petroianu G., Bauer M., Schneider-Axmann T., von Wilmsdorff M., Falkai P., Henn F.A., Schmitt A. // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2009. V. 116. P. 1657–1665.
56. Czéh B., Nagy S.A. // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. V. 27. № 11. P. 56.
57. Banasr M., Chowdhury G.M., Terwilliger R., Newton S.S., Duman R.S., Behar K.L., Sanacora G. // *Mol. Psychiatry.* 2010. V. 15. P. 501–511.
58. Koyama Y. // *Front. Cell. Neurosci.* 2015. V.9. P. 261.
59. Dallérac G., Rouach N. // *Prog. Neurobiol.* 2016. V. 144. P. 48–67.

Astrocytes as the Elements of the Regulation of Higher Brain Functions

O. A. Gomazkov

Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

Received October 23, 2018;

Revised January 9, 2019;

Accepted February 4, 2019

The role of astroglia cells is more complex than the thoughts that this is an “elastic frame” which provides structural and metabolic brain support. The data of cyto-biochemical and physiological analysis demonstrate that astrocytes are the integral elements of neural networks. Astrocytes can affect synaptic processes due to release or modulation of activity of neurotransmitters. Here we present ideas on “astrocyte hypothesis” which determines the role of astroglia as the specific management service. Due to the gliotransmitter interaction with neurons, astrocytes affect formation of neuronal networks and participate in the regulation of memory and complex behavior in the healthy or diseased brain. The role of astrocytes in organization of network spaces and formation of neuron-astrocyte domains is considered as one of physiological mechanisms of memory. For the first time, we demonstrate the mechanism of participation of astrocytes in synaptic disintegration and psychoneurological pathology.

Keywords: astrocytes, gliotransmission, network integration, memory, cognitive function, neurodegenerative pathology, psychic disorders