

УДК 577

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ АСТРОЦИТАРНЫХ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

© 2022 г. А. А. Яковлев^{1, 2, *}

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

²Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Поступила в редакцию 29.11.2021 г.

После доработки 30.11.2021 г.

Принята к публикации 01.12.2021 г.

В последнее время появляется все больше и больше работ, касающихся роли экстраклеточных везикул (ЭВ) в функционировании мозга в норме и при патологии. Сигналинг с участием астроцитарных ЭВ в норме и после ишемии выяснен к настоящему времени достаточно подробно. В основных чертах уже известны стимулы, вызывающие секрецию ЭВ из астроцитов, их состав и механизм связывания с нейронами. Показано, что нормальные, непатологические астроциты секретируют ЭВ, которые подавляют гибель нейронов после ишемии, противостоят окислительному стрессу и способствуют пластическим изменениям нейронов. Астроциты, находящиеся в провоспалительном окружении, секретируют ЭВ, которые способствуют дальнейшему усилению воспаления, гибели и подавлению пластических перестроек нейронов после ишемии. В обзоре представлены последние работы о роли астроцитарных ЭВ в функционировании нейронов и сделана попытка обобщить полученные результаты.

Ключевые слова: экстраклеточные везикулы, нейроны, астроциты, инсульт, воспаление, цитокины, аутофагия

DOI: 10.31857/S1027813322020145

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМРК – АМФ-активируемая протеинкиназа
Atg7 – белок, связанный с аутофагией 7
BDNF – нейротрофический фактор мозга
GDNF – нейротрофический фактор из глиальных клеток
L1CAM – белок L1
mTOR – мишень рапамицина млекопитающих
NCAM – нейрональная молекула клеточной адгезии
PrP – прионный белок
ФНО альфа – фактор некроза опухоли альфа
ЭВ – экстраклеточные везикулы

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является одним из самых тяжелых заболеваний человека. Обнадеживающей новостью всех последних эпидемиологических исследований является то, что встречаемость инсульта снижается, но есть и обескураживающая новость, которая состоит в том, что инсульт перенесут 24.9% людей [1].

Инсульт как заболевание состоит в том, что клетки головного мозга перестают получать кислород и глюкозу в результате снижения просвета сосуда мозга (самый распространенный тип инсульта, ишемический) или повреждаются в результате кровоизлияния в ткани мозга (геморрагический инсульт). В течение нескольких минут после прекращения кровотока в очаге инсульта начинаются изменения, необратимо приводящие к некротической гибели нервных клеток. Вокруг некротического очага образуется зона, в которой нейроны повреждены не так сильно и могут выжить [2].

Нейронам перинфарктной зоны можно помочь выжить и восстановиться. Одним из самых многообещающих подходов для этого является терапия с помощью ЭВ [3]. Начинает проясняться сигналинг, лежащий в основе коммуникации между клетками мозга с помощью ЭВ. Одним из активно исследуемых вопросов является секреция ЭВ астроцитами после инсульта и роль таких ЭВ в восстановлении нейронов [4]. В этом месте стоит немного коснуться номенклатуры ЭВ. Международное общество по изучению экстраклеточных везикул считает таковыми любые естественным образом высвобождаемые клетками и ограниченные липидным бислоем структуры, не-

* Адресат для корреспонденции: 117865 Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А; тел.: (495) 952-40-07; e-mail: al_yakovlev@ihna.ru.

способные к самовоспроизведению (экзосомы, микровезикулы, эктосомы, онкосомы, микрочастицы и т.д.) [5]. Дальнейшая классификация основана в основном на размере частиц: частицы меньше 200 нм называются малыми ЭВ, больше 200 нм – средними/большими ЭВ. Авторы рекомендаций отмечают, что точная идентификация природы ЭВ представляет собой сложную или даже невыполнимую задачу, поэтому в настоящее время для всех невыясненных ситуаций в научной литературе рекомендуется пользоваться термином ЭВ [5]. Стоит отметить, что зачастую в своих статьях авторы употребляют термины экзосомы или микровезикулы, не приводя доказательств происхождения этих частиц, и не задумываясь о том, что неправильное употребление терминов может запутать читателя. В таком случае самым честным будет употреблять словосочетание ЭВ. Мы используем термин ЭВ для обозначения любых секретлируемых клетками экстраклеточных частиц, как и рекомендовано профессиональным сообществом.

Исследования последних лет говорят, что ЭВ являются важным элементом сигналинга в организме. Конечно, не все понятно в этом вопросе к настоящему времени, но для диагностики и терапии ЭВ уже начинают использоваться. Самый большой интерес к ЭВ проявляет онкология [6, 7]. В исследованиях мозга в норме и при патологии ЭВ также встречаются все чаще и можно говорить, что при ряде патологий уже достигнуты серьезные успехи, это болезнь Альцгеймера и лобно-височная деменция [8], болезнь Паркинсона [9, 10], боковой амиотрофический склероз [11, 12], рассеянный склероз [13], эпилепсия [14]. Рано говорить об успехах, но уже появляются работы о связи ЭВ с депрессией [15–17], биполярным расстройством [18, 19], старением [20], нейрогенезом [21, 22], стрессом и прекодиционированием к нему [23, 24]. Заметные успехи достигнуты и в терапевтическом применении ЭВ [25, 26].

Такой приличный список востребованности ЭВ определяется несколькими простыми особенностями. Во-первых, ЭВ секретруются практически постоянно всеми клетками организма и содержат на мембране опознавательные знаки “свой/не ешь меня” для иммунной системы организма [27, 28]. И второе, ЭВ способны проникать через тканевые барьеры, включая гематоэнцефалический [29, 30]. Вышеназванные свойства позволяют ЭВ довольно долго циркулировать в крови и проникать в другие клетки. Почему ЭВ содержат молекулы, характерные для конкретного физиологического состояния или конкретной патологии, до сих пор неизвестно. Остается предполагать, что в организме существуют система сигналинга с использованием ЭВ, с помощью которой клетки пытаются решать возникающие вопросы [31].

Астроциты способны высвобождать ЭВ в широком диапазоне размеров, от десятков нанометров до единиц микрон [32]. Известно, что астроцитарные ЭВ могут содержать белки, липиды, нуклеиновые кислоты и даже митохондрии целиком [4]. Соответственно, и действие астроцитарных ЭВ на окружение, в первую очередь на нейроны, также очень разнообразно и охватить все аспекты взаимодействия астроцитарных ЭВ с другими клетками в рамках одной публикации не представляется возможным. В нашем обзоре представлено только самое важное из последних работ по влиянию астроцитарных ЭВ на нейроны, в первую очередь после инсульта.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АСТРОЦИТАРНЫХ ЭВ

После перенесенного кислородно-глюкозного голодания нейроны нуждаются в восстановлении своего метаболизма. В этом им помогают астроциты, передающие нейронам функциональные митохондрии в составе ЭВ, тем самым повышая выживаемость нейронов и увеличивая концентрацию нейронального АТФ. Эффект наблюдается и на нейронах, перенесших кислородно-глюкозное голодание в культуре, и нейронах головного мозга мышцей после ишемии [33]. ЭВ в данном случае не являются каким-то побочным продуктом деятельности астроцитов и не являются фрагментами гибнущих астроцитов. Секретция функциональных митохондрий является активным кальций зависимым процессом и зависит от активности ряда ферментов, и если необратимо заблокировать работу митохондрий в астроцитах, то ЭВ из таких клеток не способны восстановить жизнеспособность нейронов. Нейроны после получения митохондрий из астроцитов восстанавливают внутриклеточную концентрацию АТФ, при этом если попытаться просто снабжать нейроны АТФ, например организовать доставку липосомами, эффект будет гораздо слабее [33]. Гипотермия способствует большей эффективности процесса передачи митохондрий от астроцитов к нейронам [34].

После ишемии и реоксигенации в нейронах многократно повышается концентрация активных форм кислорода. На этом этапе подавление окислительного стресса является хорошей защитной стратегией и в мозге одним из ее исполнителей является белок аполипопротеин D [35]. Белок этот в нейронах не синтезируется и поступает в эти клетки из астроцитарных ЭВ [36]. При окислительном стрессе астроцитарные ЭВ, содержащие аполипопротеин D, в три раза снижают гибель нейронов в культуре. Аполипопротеин D захватывается нейронами и внутри клетки предотвращает

зашелачивание лизосом и нарушение целостности мембран этих органелл, что особенно актуально как раз при постинсультном окислительном стрессе. Астроцитарные ЭВ также оказывают и аутокринное защитное действие при окислительном стрессе в культуре [35, 36].

Еще одним белком, способствующим выживанию нейронов в культуре, является синапсин I. Этот белок в два раза снижает гибель нейронов в культуре при кислородно-глюкозной депривации, причем защитным действием обладает свободная, не связанная с везикулами форма этого белка [37]. Однако секретируется этот белок в культуре в составе ЭВ астроцитов, а затем в неблагоприятных условиях среды теряет связь с ЭВ и уже в свободном виде связывается с нейрональным белком NCAM. Кроме защитного эффекта, синапсин вызывает увеличение длины дендритов, то есть непосредственно индуцирует нейропластичность, и может связываться аутокринно с астроцитами, хотя эффект аутокринного сигналинга синапсина пока не исследован. Одним из стимулов для высвобождения синапсина от ЭВ является увеличение концентрации хлорида калия в среде — в мозге *in vivo* такое повышение происходит во время распространения волны деполаризации, например, при ишемии.

В некоторых ситуациях астроцитарные ЭВ способствуют образованию новых аксонов в перинфарктной зоне [38]. Для такого благоприятного развития событий необходимо, чтобы каким-то образом было приостановлено образование глиального рубца в перинфарктной зоне, так как ЭВ сами по себе этого вызывать, судя по всему, не могут. Собственно тема регуляции астроцитарными ЭВ пластичности нейронов вызывает особый интерес, хотя работы в этой области в основном и не связаны с постинсультным восстановлением нейрональной пластичности. В норме астроцитарные ЭВ вызывают примерно двукратное увеличение плотности шипиков и также двукратное увеличение числа синапсов у нейронов в культуре [39]. Важно отметить специфичность именно астроцитарных ЭВ для такого рода нейрональной пластичности, так как ни ЭВ нейронов, ни ЭВ из клеток глиомы не вызывают изменений плотности шипиков и числа синапсов. С большой уверенностью можно утверждать, что за пластические изменения нейронов отвечает содержащийся в астроцитарных ЭВ белок фибулин-2. В астроцитарных ЭВ этого белка примерно в 5–6 раз больше, чем в ЭВ из нейронов или из клеток глиомы [39].

АСТРОЦИТАРНЫЕ ЭВ ПОДАВЛЯЮТ АУТОФАГИЮ В НЕЙРОНАХ

ЭВ астроцитарного происхождения способны предотвращать гибель нейронов, если их вводить животным непосредственно во время ишемии. В модели окклюзии среднемозговой артерии на мышах выделенные из культуры астроцитов ЭВ двукратно снижают размер инфаркта мозга и существенно снижают выраженность апоптотической клеточной гибели в перинфарктной зоне на третий день после инсульта [40]. Результаты этой работы указывают и на способ, которым астроцитарные ЭВ снижают клеточную гибель — это ингибирование аутофагии в нейронах. Так, если на фоне ЭВ вводить животным стимулятор аутофагии рапамицин, то защитный эффект ЭВ нивелируется и снижается экспрессия белков, исполняющих программу аутофагии в мозге [40]. В дополнение к ингибированию аутофагии авторы видят снижение количества ФНО альфа, а также интерлейкинов -1 и -6 в мозге, и, соответственно, предполагают также и противовоспалительную составляющую в действии астроцитарных ЭВ в мозге после инсульта [40].

В составе ЭВ из астроцитов обнаружена малая РНК miR-190b, которая и опосредует ингибиторное влияние астроцитарных ЭВ на аутофагию в нейронах [41]. В самих астроцитах концентрация miR-190b в три раза меньше, чем в ЭВ из этих же клеток, что подразумевает специфическую сортировку miR-190b в ЭВ, то есть направленную секрецию. Влияние miR-190b на нейроны заключается в ингибировании экспрессии одного из ключевых для запуска аутофагии белков, Atg7. Судя по всему, в нейронах miR-190b связывается с мРНК Atg7, что приводит к деградации мРНК Atg7 и снижению экспрессии этого белка.

Существуют и другие механизмы, которые включаются под воздействием ЭВ из астроцитов и ингибируют аутофагию и апоптоз в нейронах. Так, хронические инъекции астроцитарных ЭВ в течение двух недель после окклюзии среднемозговой артерии у крыс в два раза снижают размер инфаркта и выраженность апоптоза в мозге животных [42]. В этой работе в составе ЭВ астроцитов найдена miR-361, которая и определяет защитную стратегию нейронов в этом случае. Авторы показывают, что защитная стратегия заключается в ингибировании одного из этапов аутофагии, на этот раз оказывается снижена экспрессия ключевого лизосомального фермента катепсина В. Также подавлена оказывается и индукция аутофагии на уровне протеинкиназы AMPK.

Таким образом, ЭВ астроцитов способны, по крайней мере при некоторых условиях, ингибировать в нейронах и аутофагию, и апоптоз, так что в некоторых ситуациях и аутофагия, и апоптоз однозначно смертельны для клеток [40–42]. Однако в целом такой вывод справедлив только для апоптоза, а аутофагия не всегда приводит к гибели нейронов, и апоптоз и аутофагия не всегда параллельны. И совершенно очевидно, что функциональная связь между апоптозом и аутофагией принципиально важна для судьбы нейронов. На эту тему существует довольно много работ, диаметрально различающихся выводами о связи апоптоза и аутофагии [43–47]. Судя по всему, в первую очередь неоднозначность связи между этими процессами происходит из сложности самих рассматриваемых процессов и их влияния на судьбу клетки в целом. Тем не менее, можно попытаться связать аутофагию и апоптоз в принципе, отдавая себе отчет, что в некоторых конкретных ситуациях эта взаимосвязь может быть иной. Итак, в настоящее время принято считать, что конститутивная аутофагия представляет собой процесс адаптации клетки к стрессу и предотвращения (!) клеточной гибели, но чрезмерная аутофагия приводит клетку к гибели или сама по себе, или через активацию апоптотического сценария [48]. Однако, в некоторых ситуациях апоптоз и аутофагия могут быть индуцированы одними и теми же стимулами и либо выполняются параллельно, либо на определенном этапе подавлять друг друга взаимоисключающим образом. На молекулярном уровне аутофагия и апоптоз имеют общие этапы с участием одних и тех же молекул, но, в зависимости от вовлечения других, необщих молекулярных путей либо развиваются в клетке параллельно, либо подавляют друг друга [48]. Еще более конкретизируя, можно сказать, что если отсутствуют нарушения в самом апоптотическом аппарате (например, врожденные мутации генов апоптотических белков), то умеренная аутофагия всегда подавляет гибель и способствует выживанию клетки [49]. На основании результатов исследований аутофагии в мозге уже сформулированы терапевтические подходы к заболеваниям мозга, основанные на стимулировании аутофагии [50, 51].

Таким образом, хотя после инсульта в мозге астроцитарные ЭВ подавляют аутофагию в нейронах и тем самым спасают нейроны от гибели, было бы неправильно считать, что подавление аутофагии всегда имеет благоприятные последствия. Скорее всего, на начальных этапах развития повреждений после инсульта аутофагия выполняет важную функцию по устранению поврежденных

белков. На этом начальном этапе (видимо, десятки минут—часы в модели окклюзии среднемозговой артерии на мышах) ингибирование аутофагии ЭВ астроцитов принесет больше вреда, чем пользы. На последующих этапах (сутки после ишемии) аутофагия перестает играть роль в защите нейронов и ингибирование аутофагии ЭВ астроцитов приводит к сохранению нейронов, хотя на настоящее время экспериментальных оснований для этого не получено [40, 41]. Некоторые авторы безотносительно астроцитарных ЭВ считают, что аутофагия защищает на стадии реперфузии, но губительна во время собственно ишемии [52], хотя это и кажется нелогичным. Возможно, суммарная польза от ингибирования аутофагии во время ишемии превышает суммарный вред от применения ингибиторов, но это неточно. В любом случае, всегда важно помнить о временной динамике развития патологии, чтобы прогнозировать эффект от воздействия астроцитарных ЭВ на нейроны.

При несомненном вовлечении аутофагии в реализацию механизмов защиты мозга при широком спектре патологий, психические заболевания в этом отношении являются в целом неизученными. Но имеющиеся результаты не позволяют исключить возможность того, что ингибирование аутофагии в нейронах может привести к развитию психических расстройств. И вот с этой точки зрения ингибирование аутофагии астроцитарными ЭВ выглядит настораживающе. Впрочем, никаких прямых доказательств того, что ЭВ астроцитов угнетают аутофагии и приводят к развитию психических расстройств, не существует, хотя это и не мешает относиться подозрительно к идее ингибирования аутофагии для спасения нейронов после инсульта.

ГУБИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АСТРОЦИТАРНЫХ ЭВ

Еще одним важным параметром, определяющим, какой эффект ЭВ астроцитов произведут на нейроны, является состояние, в котором находятся сами астроциты. Именно поэтому не всегда астроцитарные ЭВ помогают нейронам противостоять внешним условиям, в некоторых ситуациях ЭВ астроцитов усугубляют повреждения нейронов. Действие астроцитарных ЭВ на нейроны зависит от того, в каком состоянии находились сами астроциты перед секрецией ЭВ в окружающую среду. Например, астроциты под действием АТФ, провоспалительного цитокина (интерлейкин-1 бета или ФНО альфа) или противовоспалительного цитокина (интерлейкин-10) более чем в два раза увеличивают секрецию ЭВ, при этом

функциональные эффекты, которые оказывают ЭВ, секретированные под действием разных стимулов, сильно различаются [53, 54]. Под действием ЭВ из обычных астроцитов сильно усложняется дендритное дерево на нейронах, что выражается во всех показателях сложности этого дерева: длина отростков и их число, число ветвлений, число концов дендритов. За двое суток инкубации нейронов все перечисленные показатели возрастают вдвое-втрое. И совершенно противоположная картина возникает после двухсуточной инкубации нейронов вместе с ЭВ, полученных от астроцитов под действием провоспалительных цитокинов интерлейкин-1 бета или ФНО альфа – двукратное снижение всех показателей сложности дендритного дерева. Такие изменения похожи на эффект прямого действия провоспалительных цитокинов на нейроны, но это не так, так как даже на фоне ингибиторов интерлейкина-1 бета или ФНО альфа ЭВ из обработанных астроцитов снижают сложность дендритного дерева – становится ясно, что эффект опосредован другим механизмом. Одним из вариантов, объясняющих такое угнетение нейрональной пластичности, является то, что ЭВ от астроцитов из провоспалительного окружения содержат мРНК miR-125a-5p и miR-16-5p, угнетающие в нейронах активность генов, связанных с нейротрофическими факторами. А ЭВ от астроцитов, обработанных интерлейкином-1 бета еще и двукратно снижают спонтанную электрическую активность нейронов в культуре [53, 54]. Еще одной особенностью ЭВ астроцитов, обработанных интерлейкином-1 бета является то, что эти ЭВ захватываются нейронами в полтора раза быстрее, чем контрольные [55].

Если астроциты сами находятся в состоянии воспаления и гибели на фоне действия ФНО альфа, ЛПС и ингибирования каспаз (модель некроптоза на культуре клеток), то ЭВ из таких клеток в три раза усиливают нейрональную гибель, тогда как ЭВ из здоровых астроцитов сокращают гибель нейронов в два раза [56]. Через трое суток после индукции некроптоза в культуре астроцитов, в этих клетках пятикратно возрастает концентрация двух ростовых факторов, BDNF и GDNF, что очень похоже на адаптивный ответ и попытку противостоять гибели. Но что удивительно, некроптотические астроциты секретируют ЭВ не с этими молекулами, а с их проформами, или по крайней мере, только с про-BDNF, и именно такие ЭВ как раз и вызывают увеличение гибели нейронов. По форме, размеру или экспрессии характерных везикулярных белков ЭВ нормальных и ЭВ некроптотических астроцитов никак не различаются между собой, но важным найденным отличием является

как раз присутствие в некроптотических ЭВ формы BDNF [56].

Астроцитарные ЭВ могут приводить к неблагоприятным последствиям и косвенным способом. При интерлейкин-1 бета индуцированном воспалении в головном мозге астроциты секретируют ЭВ, которые усиливают системное воспаление [57]. Сразу обращает на себя внимание тот факт, что интерлейкин-1 бета является индуктором нейтральной сфингомиелиназы 2, фермента в существенной степени определяющего секрецию ЭВ из клеток самых разных типов [58]. Действительно, и через 2 ч, и через 24 ч после инъекции интерлейкина-1 бета в крови в разы увеличивается концентрация ЭВ. Если ЭВ, выделенные из крови животных с воспалением, вколоть животным без воспаления, то воспроизведется картина воспаления с многократным увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в крови и инфильтрацией нейтрофилов в мозг. Основной вклад в распространение воспаления вносят ЭВ из астроцитов, которые, кроме всего прочего, содержат и интерлейкин-1 бета. Астроцитарные ЭВ проникают через гематоэнцефалический барьер и оседают в печени, где после этого начинается синтез провоспалительных цитокинов и последующий провоспалительный сигналинг [57].

Самое время проанализировать, на что похоже острое или хроническое повышение концентрации цитокинов, вызывающее секрецию астроцитами ЭВ с неблагоприятными последствиями в головном мозге. Повышение концентрации цитокинов в головном мозге – одно из самых заметных следствий инсульта [59, 60]. Секретацией провоспалительных цитокинов в мозге после инсульта занимается микроглия, кроме того, провоспалительные факторы могут приходить в мозг из крови в результате нарушения гематоэнцефалического барьера. Буквально через несколько минут после начала ишемии головного мозга астроциты оказываются в провоспалительном окружении и, вероятно, секретируют ЭВ в таком состоянии. Функция таких ЭВ остается неясной, но понятно, что ЭВ из астроцитов в провоспалительном окружении оказывают на нейроны губительное воздействие.

НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ АСТРОЦИТАРНЫХ ЭВ

На фоне поиска специфических молекул, определяющих защитное действие астроцитарных ЭВ на нейроны, долгие годы несколько в стороне оставался вопрос о специфичности доставки контента ЭВ именно в нейроны. Механизмы связывания астроцитарных ЭВ с нейронами остава-

лись неизвестными, но начали проясняться буквально в последнее время. Хорошо известно, что наряду с характерными для нервной ткани белками (такими как белок клеточной адгезии L1CAM и субъединица глутаматного AMPA рецептора GluR2/3), ЭВ как в цереброспинальной жидкости животных, так и в культуре нейронов, обогащены клеточным прионным белком (PrP) [61–63]. PrP заякорен в мембране с помощью гликозилфосфатидилинозитола (GPI-якорь) и в основном находится в рафтах, иными словами, в доменах, устойчивых к разрушению детергентами [64]. Оказывается, именно ЭВ, содержащие PrP, выполняют важную работу по защите нейронов после ишемии. Говоря конкретнее, белок PrP в составе ЭВ из астроцитов практически двукратно снижает гибель нейронов в модели ишемии в культуре [65]. Важность белка PrP для защиты нейронов от повреждения в модели инсульта на животных была известна и раньше, так как нокаутные по PrP мыши демонстрируют значительно больший размер инфаркта и значительно большую гибель клеток в модели фокальной ишемии, но механизм известен не был [66]. Оверэкспрессия белка PrP защищает от повреждений за счет стимуляции нейрогенеза и ангиогенеза и снижения выраженности окислительного стресса [67, 68].

Недавнее исследование значительно прояснило картину вовлечения ЭВ и везикулярного PrP в межклеточную коммуникацию в постинсультном периоде [69]. Оказывается, в норме основным поставщиком ЭВ в головном мозге является микроглия, но не после инсульта (модель окклюзии среднечерепной артерии на мышах) — тогда секреция ЭВ астроцитами становится преобладающей. При этом все везикулы содержат PrP или его укороченный неизвестной протеазой вариант — PrP^{Sc}. Если с помощью молекулярно-биологических подходов лишить ЭВ из любых клеток мозга белка PrP и, соответственно, любого его фрагмента, то такие везикулы быстро захватываются астроцитами и микроглией и заканчивают свой путь в лизосомах этих клеток. А обыкновенные ЭВ с белком PrP или его фрагментами на мембране способны сливаться с нейронами и опосредовать то самое протективное действие астроцитов в мозге после инсульта. Роль астроцитов и экзосом астроцитов в восстановлении после инсульта была известна и ранее [36, 70], но сейчас подробнее проясняются механизмы экзосомального сигналинга после инсульта в мозге, в частности, PrP-зависимое взаимодействие экзосом астроцитов с нейронами [69].

Секретированные астроцитами ЭВ демонстрируют сложное внеклеточное поведение, если

можно этот термин применить к везикулам субмикронного размерного ряда [71]. ЭВ из астроцитов передвигаются по поверхности нейронов в поисках сайтов связывания/слияния довольно длительное время. Движения везикул в основном представляют собой хаотичные дрожания в радиусе не более десяти микрон от места первоначального связывания, при этом суммарное передвижение составляет более пяти микрон в минуту. Причем по сине нейрона астроцитарные везикулы ползают с меньшей скоростью, чем по нейрональным отросткам, не так далеко отползают от места первоначального связывания и меньше времени проводят в движении [71]. Направление движения везикул по поверхности нейрона, судя по всему, может быть произвольным, в частности, по поверхности нейритов движения с равной вероятностью бывают антероградными и ретроградными. Частота остановок также является важным параметром движения. Везикулы постоянно останавливаются, как будто прощупывают место остановки на мембране нейрона, затем снова начинают двигаться в произвольном направлении. Не все везикулы двигаются по поверхности нейрона после первого контакта, примерно 20–40% сразу же останавливаются, причем оказавшись на аксоне везикула становится заметно более подвижной, чем если она окажется на дендрите нервной клетки. ЭВ астроцитов могут также и перескакивать с одного нейрита на другой [71].

Места на мембране нейрона, с которыми ЭВ астроцитов устанавливают контакт, обладают одним интересным свойством — вскоре после связывания с везикулой сайт контакта становится местом образования нового выроста (филоподии) [71]. Двигающиеся по поверхности нейрона везикулы могут создавать несколько таких сайтов, каждый из которых становится местом образования нового выроста. В принципе, создается впечатление, что экстраклеточные везикулы сканируют внешнюю мембрану нейронов в поисках сайтов образования новых выростов. Потенциально именно эти выросты нейронов становятся местом образования новых межнейронных контактов, хотя насколько это важно для именно постинсультного мозга, остается неизвестным [71].

Именно для передвижения ЭВ по поверхности нейрона и нужен белок PrP. Инженерные везикулы, не содержащие PrP, причем не важно везикулы из клеток или синтетические неорганические, прекращают движение по мембране нейрона гораздо раньше, чем везикулы, содержащие PrP, опять же неважно, клеточные или искусственные [71]. Движение везикул по поверхности клетки также зависит от целостности внутриклеточного

актинового цитоскелета. Если, скажем, фармакологически нарушить движение по цитоскелету внутриклеточных органелл, то нарушается движение и экстраклеточных везикул. В таком эксперименте сайты, где актиновый цитоскелет разрушен, можно видеть и как места прекращения движения внутриклеточных органелл (например, лизосом), и как места остановки ЭВ. Для движения ЭВ необходим внутриклеточный АТФ. Вероятно, что рецептором везикулярного PrP является точно такой же нейрональный PrP на мембране нейрона, и связка PrP–PrP приводится в движение внутриклеточным АТФ-зависимым мотором. Сами ЭВ также содержат и АТФ, и внутренний актиновый цитоскелет [71].

Разобранный механизм проникновения астроцитарных везикул в нейроны в принципе очень хорошо согласуется с известными результатами о механизмах проникновения ЭВ в другие типы клеток [72]. А весь механизм в целом напоминает проникновение в клетку патогенов [73]. ЭВ ищут точки входа в эндолизосомальную систему клетки и используют для этого актиновый цитоскелет, находят точку входа, проникают в клетку в составе эндосомы и высвобождают содержимое в компартментах, связанных с эндоплазматическим ретикуломом. Выходит, что описанный механизм является общим для большого класса экстраклеточных объектов, но астроцитарные везикулы специфически связываются именно с нейронами благодаря наличию PrP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно ли исходя из вышесказанного заключить, что за роль играют астроцитарные ЭВ в мозге после инсульта? И да, и нет. С одной стороны, данные безусловно фрагментарны. ЭВ-зависимая регуляция процессов постинсультного восстановления в мозге не ограничивается взаимоотношениями астроцитарных ЭВ с нейронами. Сильно не хватает понимания того, как астроцитарные ЭВ регулируют активность других клеток мозга (микроглии, олигодендроцитов, эндотелия сосудов) и как эта регуляция в свою очередь определяет восстановление после инсульта. В этом смысле до полного понимания еще далеко. Ситуация усложняется еще и тем, что в мозге одновременно существуют астроциты нескольких типов, каждый из которых, видимо, способен секретировать несколько типов ЭВ [4].

С другой стороны, приведенные выше экспериментальные данные достаточно твердые, чтобы уже сейчас сделать некоторые важные заключения. А именно, секретлируемые нормальными непатологическими астроцитами ЭВ защищают

нейроны от неблагоприятных последствий инсульта: подавляют окислительный стресс, поставляют в нейроны неповрежденные митохондрии, подавляют гибель нейронов и стимулируют пластические изменения, необходимые для постинсультного восстановления. Ситуация полностью противоположна, если ЭВ секретируются из астроцитов, которые сами находятся в типичном для инсульта провоспалительном состоянии. На настоящее время подробно исследована секреция ЭВ под воздействием интерлейкина-1 бета и ФНО альфа, которые и определяют провоспалительное микроокружение астроцитов в мозге после инсульта. ЭВ, секретированные астроцитами во время характерного для инсульта воспаления, стимулируют гибель нейронов, усиливают локальное и системное воспаление, подавляют пластические перестройки нейронов. Приходится делать вывод, что после инсульта секретлируемые астроцитами ЭВ оказывают повреждающее действие на нейроны. Поэтому на эндогенные астроцитарные ЭВ в деле восстановления нейронов после инсульта рассчитывать не приходится, но можно воспользоваться экзогенными астроцитарными ЭВ. Преимущество астроцитарных ЭВ перед многими другими природными и искусственными нанообъектами заключается в опосредованной PrP специфической адресной доставке астроцитарных ЭВ в нейроны. Видимо, исследователи ближайшего будущего воспользуются этим фактом и постараются организовать доставку астроцитарных непатогенных ЭВ в мозг.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-75-20112).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feigin V.L., Nguyen G., Cercy K., Johnson C.O., Alam T., Parmar P.G., Abajobir A.A., Abate K.H., Abd-Allah F., Abeje A.N., Abyu G.Y., Ademi Z., Agarwal G., Ahmed M.B., Akinyemi R.O., Al-Raddadi R., Aminde L.N., Amlie-Lefond C., Ansari H., Asayesh H., Asgedom S.W., Atey T.M., Ayele H.T., Banach M., Banerjee A., Barac A., Barker-Collo S.L., Barnighausen T., Barregard L., Basu S., Bedi N., Behzadifar M., Bejat Y., Bennett D.A., Bensenor I.M., Berhe D.F., Boneya D.J., Brainin M., Campos-Nonato I.R., Caso V., Castaneda-Orjuela C.A., Rivas J.C., Catala-Lopez F., Christensen H., Criqui M.H., Damasceno A., Dandona L., Dandona R., Davletov K., de Courten B.,

- deVeber G., Dokova K., Edessa D., Endres M., Faraon E.J.A., Farvid M.S., Fischer F., Foreman K., Forouzanfar M.H., Gall S.L., Gebrehiwot T.T., Geleijnse J.M., Gillum R.F., Giroud M., Goulart A.C., Gupta R., Hachinski V., Hamadeh R.R., Hankey G.J., Hareri H.A., Havmoeller R., Hay S.I., Hegazy M.I., Hibstu D.T., James S.L., Jeemon P., John D., Jonas J.B., Jozwiak J., Kalani R., Kandel A., Kasaeian A., Kengne A.P., Khader Y.S., Khan A.R., Khang Y.H., Khubchandani J., Kim D., Kim Y.J., Kivimaki M., Kokubo Y., Kolte D., Kopeck J.A., Kosen S., Kravchenko M., Krishnamurthi R., Kumar G.A., Lafrancconi A., Lavados P.M., Legesse Y., Li Y.M., Liang X.F., Lo W.D., Lorkowski S., Lotufo P.A., Loy C.T., Mackay M.T., Abd El Razek H.M., Mahdavi M., Majeed A., Malekzadeh R., Malta D.C., Mamun A.A., Mantovani L.G., Martins S.C.O., Mate K.K., Mazidi M., Mehata S., Meier T., Melaku Y.A., Mendoza W., Mensah G.A., Meretoja A., Mezgebe H.B., Miazgowski T., Miller T.R., Ibrahim N.M., Mohammed S., Mokdad A.H., Moosazadeh M., Moran A.E., Musa K.I., Negoi R.I., Nguyen M., Nguyen Q.L., Nguyen T.H., Tran T.T., Nguyen T.T., Ningrum D.N.A., Norrving B., Noubiap J.J., O'Donnell M.J., Olagunju A.T., Onuma O.K., Owolabi M.O., Parsaeian M., Patton G.C., Piradov M., Pletcher M.A., Pourmalek F., Prakash V., Qorbani M., Rahman M., Rahman M.A., Rai R.K., Ranta A., Rawaf D., Rawaf S., Renzaho A.M.N., Robinson S.R., Saathevan R., Sahebkar A., Salomon J.A., Santalucia P., Santos I.S., Sartorius B., Schutte A.E., Sepanlou S.G., Shafieesabet A., Shaikh M.A., Shamsizadeh M., Sheth K.N., Sisay M., Shin M.J., Shiue I., Silva D.A.S., Sobngwi E., Soljak M., Sorensen R.J.D., Sposato L.A., Stranges S., Suliankatchi R.A., Tabares-Seisdedos R., Tanne D., Nguyen C.T., Thakur J.S., Thrift A.G., Tirschwell D.L., Topor-Madry R., Tran B.X., Nguyen L.T., Truelsen T., Tsilimparis N., Tyrovolas S., Ukwaja K.N., Uthman O.A., Varakin Y., Vasankari T., Venketasubramanian N., Vlassov V.V., Wang W.Z., Werdecker A., Wolfe C.D.A., Xu G.L., Yano Y., Yonemoto N., Yu C.H., Zaidi Z., Zaki M.E., Zhou M.G., Ziaeian B., Zipkin B., Vos T., Naghavi M., Murray C.J.L., Roth G.A., Stroke G.B.D.L.R. // N. Engl. J. Med. 2018. V. 379. № 25. P. 2429–2437.*
2. *Broughton B., Reutens D., Sobey C. // Stroke. 2009. V. 40. № 5. P. E331–E339.*
 3. *Khan H., Pan J.J., Li Y.F., Zhang Z.J., Yang G.Y. // Front. Cell Dev. Biol. 2021. V. 9.*
 4. *Zhao S., Sheng S.Y., Wang Y., Ding L., Xu X.N., Xia X.H., Zheng J.L.C. // Neurosci. Biobehav. Rev. 2021. V. 125. P. 148–159.*
 5. *Thery C., Witwer K.W., Aikawa E., Alcaraz M.J., Anderson J.D., Andriantsitohaina R., Antoniou A., Arab T., Archer F., Atkin-Smith G.K., Ayre D.C., Bach J.M., Bachurski D., Baharvand H., Balaj L., Baldacchino S., Bauer N.N., Baxter A.A., Bebawy M., Beckham C., Zavec A.B., Benmoussa A., Berardi A.C., Bergese P., Bielska E., Blenkiron C., Bobis-Wozowicz S., Boilard E., Boireau W., Bongiovanni A., Borrás F.E., Bosch S., Boulanger C.M., Breakefield X., Breglio A.M., Brennan M.A., Brigstock D.R., Brisson A., Broekman M.L.D., Bromberg J.F., Bryl-Gorecka P., Buch S., Buck A.H., Burger D., Busatto S., Buschmann D., Bussolati B., Buzas E.I., Byrd J.B., Camussi G., Carter D.R.F., Caruso S., Chamley L.W., Chang Y.T., Chen C.C., Chen S., Cheng L., Chin A.R., Clayton A., Clerici S.P., Cocks A., Cocucci E., Coffey R.J., Cordeiro-da-Silva A., Couch Y., Coumans F.A.W., Coyle B., Crescitelli R., Criado M.F., D'Souza-Schorey C., Das S., Chaudhuri A.D., de Candia P., De Santana E.F., De Weyer O., del Portillo H.A., Demaret T., Deville S., Devitt A., Dhondt B., Di Vizio D., Dieterich L.C., Dolo V., Rubio A.P.D., Dominici M., Dourado M.R., Driedonks T.A.P., Duarte F.V., Duncan H.M., Eichenberger R.M., Ekstrom K., Andaloussi S.E.L., Elie-Caille C., Erdbrugger U., Falcon-Perez J.M., Fatima F., Fish J.E., Flores-Bellver M., Forsonits A., Frelet-Barrand A., Fricke F., Fuhrmann G., Gabriellson S., Gamez-Valero A., Gardiner C., Gartner K., Gaudin R., Gho Y.S., Giebel B., Gilbert C., Gimona M., Giusti I., Goberdhan D.C.I., Gorgens A., Gorski S.M., Greening D.W., Gross J.C., Gualerzi A., Gupta G.N., Gustafson D., Handberg A., Haraszti R.A., Harrison P., Hegyesi H., Hendrix A., Hill A.F., Hochberg F.H., Hoffmann K.F., Holder B., Holthofer H., Hosseinkhani B., Hu G.K., Huang Y.Y., Huber V., Hunt S., Ibrahim A.G.E., Ikezu T., Inal J.M., Isin M., Ivanova A., Jackson H.K., Jacobsen S., Jay S.M., Jayachandran M., Jenster G., Ji-ang L.Z., Johnson S.M., Jones J.C., Jong A., Jovanovic-Talisman T., Jung S., Kalluri R., Kano S., Kaur S., Kawamura Y., Keller E.T., Khamari D., Khomyakova E., Khvorova A., Kierulf P., Kim K.P., Kislinger T., Klingeborn M., Klink D.J., Kornek M., Kosanovic M.M., Kovacs A.F., Kramer-Albers E.M., Krasemann S., Krause M., Kurochkin I.V., Kusuma G.D., Kuypers S., Laitinen S., Langevin S.M., Languino L.R., Lannigan J., Lasser C., Laurent L.C., Lavie G., Lazaro-Ibanez E., Le Lay S., Lee M.S., Lee Y.X.F., Lemos D.S., Lenassi M., Leszczynska A., Li I.T.S., Liao K., Libregts S.F., Ligeti E., Lim R., Lim S.K., Line A., Linnemannstons K., Llorente A., Lombard C.A., Lorenowicz M.J., Lorincz A.M., Lotvall J., Lovett J., Lowry M.C., Loyer X., Lu Q., Lukomska B., Lunavat T.R., Maas S.L.N., Malhi H., Marcilla A., Mariani J., Mariscal J., Martens-Uzunova E.S., Martin-Jaular L., Martinez M.C., Martins V.R., Mathieu M., Mathivanan S., Maugeri M., McGinnis L.K., McVey M.J., Meckes D.G., Meehan K.L., Mertens I., Minciocchi V.R., Moller A., Jorgensen M.M., Morales-Kastresana A., Morhayim J., Mullier F., Muraca M., Musante L., Musack V., Muth D.C., Myburgh K.H., Najrana T., Nawaz M., Nazarenko I., Nejsum P., Neri C., Neri T., Nieuwland R., Nimrichter L., Nolan J.P., Nolte-’t Hoen E.N.M., Hooten N.N., O'Driscoll L., O'Grady T., O'Loughlin A., Ochiya T., Olivier M., Ortiz A., Ortiz L.A., Osteikoetxea X., Ostegaard O., Ostrowski M., Park J., Pegtel D.M., Peinado H., Perut F., Pfaffl M.W., Phinney D.G., Pieters B.C.H., Pink R.C., Pisetsky D.S., von Strandmann E.P., Polakovicova I., Poon I.K.H., Powell B.H., Prada I., Pulliam L., Quesenberry P., Radeghieri A., Raffai R.L., Raimondo S., Rak J., Ramirez M.I., Raposo G., Rayyan M.S., Regev-Rudzi N., Ricklefs F.L., Robbins P.D., Roberts D.D., Rodrigues S.C., Rohde E., Rome S., Rouschop K.M.A., Rughetti A., Russell A.E., Saa P., Sahoo S., Salas-Huenuleo E., Sanchez C., Saugstad J.A., Saul M.J., Schiffelers R.M., Schneider R., Schoyen T.H., Scott A., Shahaj E., Sharma S., Shatnyeva O., Shekari F., Shelke G.V.,*

- Shetty A.K., Shiba K., Siljander P.R.M., Silva A.M., Skowronek A., Snyder O.L., Soares R.P., Sodar B.W., Soekmadji C., Sotillo J., Stahl P.D., Stoorvogel W., Stott S.L., Strasser E.F., Swift S., Tahara H., Tewari M., Timms K., Tiwari S., Tixeira R., Tkach M., Toh W.S., Tomasini R., Torrecilhas A.C., Tosar J.P., Toxavidis V., Urbanelli L., Vader P., van Balkom B.W.M., van der Grein S.G., Van Deun J., van Herwijnen M.J.C., Van Keuren-Jensen K., van Niel G., van Royen M.E., van Wijnen A.J., Vasconcelos M.H., Vechetti I.J., Veit T.D., Vella L.J., Velot E., Verweij F.J., Vestad B., Vinas J.L., Visnovitz T., Vukman K.V., Wahlgren J., Watson D.C., Wauben M.H.M., Weaver A., Webber J.P., Weber V., Wehman A.M., Weiss D.J., Welsh J.A., Wendt S., Wheelock A.M., Wiener Z., Witte L., Wolfram J., Xagorari A., Xander P., Xu J., Yan X.M., Yanez-Mo M., Yin H., Yuana Y., Zappulli V., Zarubova J., Zekas V., Zhang J.Y., Zhao Z.Z., Zheng L., Zheutlin A.R., Zickler A.M., Zimmermann P., Zivkovic A.M., Zocco D., Zuba-Surma E.K.* // *J. Extracell. Vesicles.* 2018. V. 7. № 1.
6. *Shushkova N.A., Novikova S.E., Zgoda V.G.* // *Biochemistry (Moscow) Suppl. B: Biomed. Chem.* 2020. V. 14. № 2. P. 105–115.
7. *Semina E.V., Rysenkova K.D., Troyanovskiy K.E., Shmakova A.A., Rubina K.A.* // *Biochemistry (Moscow).* 2021. V. 86. № 7. P. 785–799.
8. *Martins T.S., Trindade D., Vaz M., Campelo I., Almeida M., Trigo G., Silva O., Henriques A.G.* // *J. Neurochem.* 2021. V. 156. № 2. P. 162–181.
9. *Ardashirova N.S., Fedotova E.Y., Illarioshkin S.N.* // *Neurochem. J.* 2020. V. 14. № 2. P. 127–132.
10. *Yu H.Y., Sun T., An J., Wen L.L., Liu F., Bu Z.Q., Cui Y.R., Feng J.* // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. V. 8.
11. *Ivanova M.V., Chekanova E.O., Belugin B.V., Dolzhikova I.V., Tutykhina I.L., Zakharova M.N.* // *Neurochem. J.* 2020. V. 14. № 3. P. 321–327.
12. *Gagliardi D., Bresolin N., Comi G.P., Corti S.* // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. V. 78. № 2. P. 561–572.
13. *Dolcetti E., Bruno A., Guadalupi L., Rizzo F.R., Musella A., Gentile A., De Vito F., Caioli S., Bullitta S., Fresegna D., Vanni V., Balletta S., Sanna K., Buttari F., Bassi M.S., Centonze D., Mandolesi G.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 19.
14. *Choi J., Kim S.Y., Kim H., Lim B.C., Hwang H., Chae J.H., Kim K.J., Oh S., Kim E.Y., Shin J.S.* // *BMC Neurol.* 2020. V. 20. № 1.
15. *Gruzdev S.K., Yakovlev A.A., Druzhkova T.A., Guekht A.B., Gulyaeva N.V.* // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 39. № 6. P. 729–750.
16. *Yakovlev A.A., Druzhkova T.A., Nikolaev R.V., Kuznetsova V.E., Gruzdev S.K., Guekht A.B., Gulyaeva N.V.* // *Neurochem. J.* 2019. V. 13. № 4. P. 385–390.
17. *Nasca C., Dobbin J., Bigio B., Watson K., de Angelis P., Kautz M., Cochran A., Mathe A.A., Kocsis J.H., Lee F.S., Murrough J.W., McEwen B.S., Rasgon N.* // *Mol. Psychiatry.* 2021. V. 26. № 9. P. 5140–5149.
18. *Amoah S.K., Rodriguez B.A., Logothetis C.N., Chander P., Sellgren C.M., Weick J.P., Sheridan S.D., Jantzie L.L., Webster M.J., Mellios N.* // *Neuropsychopharmacology.* 2020. V. 45. № 4. P. 656–665.
19. *Ceylan D., Tufekci K.U., Keskinoglu P., Genc S., Ozerdem A.* // *J. Affect. Disord.* 2020. V. 262. P. 99–107.
20. *Boulestreau J., Maumus M., Rozier P., Jorgensen C., Noel D.* // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. V. 8.
21. *Ma Y.Z., Li C.H., Huang Y.L., Wang Y., Xia X.H., Zheng J.L.C.* // *Cell Commun. Signal.* 2019. V. 17. № 1.
22. *Sharma P., Mesci P., Carromeu C., McClatchy D.R., Schiapparelli L., Yates J.R., Muotri A.R., Cline H.T.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2019. V. 116. № 32. P. 16086–16094.
23. *Gomez-Molina C., Sandoval M., Henzi R., Ramirez J.P., Varas-Godoy M., Luarte A., Lafourcade C.A., Lopez-Verrilli A., Smalla K.H., Kaehne T., Wyneken U.* // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2019. V. 22. № 3. P. 232–246.
24. *Yakovlev A.A., Lyzhin A.A., Aleksandrova O.P., Khaspekov L.G., Gulyaeva N.V.* // *Biochemistry (Moscow) Suppl. B: Biomed. Chem.* 2020. V. 14. № 1. P. 1–5.
25. *Kalluri R., LeBleu V.S.* // *Science.* 2020. V. 367. № 6478. P. 6977.
26. *O'Brien K., Breyne K., Ughetto S., Laurent L.C., Breakefield X.O.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. V. 21. № 10. P. 585–606.
27. *Belhadj Z., He B., Deng H.L., Song S.Y., Zhang H., Wang X.Q., Dai W.B., Zhang Q.* // *J. Extracell. Vesicles.* 2020. V. 9. № 1.
28. *Kamerkar S., LeBleu V.S., Sugimoto H., Yang S.J., Ruivo C.F., Melo S.A., Lee J.J., Kalluri R.* // *Nature.* 2017. V. 546. № 7659. P. 498–+.
29. *Banks W.A., Sharma P., Bullock K.M., Hansen K.M., Ludwig N., Whiteside T.L.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 12.
30. *Shi M., Sheng L.F., Stewart T., Zabetian C.P., Zhang J.* // *Prog. Neurobiol.* 2019. V. 175. P. 96–106.
31. *Tkach M., Thery C.* // *Cell.* 2016. V. 164. № 6. P. 1226–1232.
32. *Falchi A.M., Sogos V., Saba F., Piras M., Congiu T., Piludu M.* // *Histochem. Cell Biol.* 2013. V. 139. № 2. P. 221–231.
33. *Hayakawa K., Esposito E., Wang X.H., Terasaki Y., Liu Y., Xing C.H., Ji X.M., Lo E.H.* // *Nature.* 2016. V. 535. № 7613. P. 551–555.
34. *Li X.W., Li Y.L., Zhang Z.Q., Bian Q.H., Gao Z., Zhang S.* // *Neurosci. Lett.* 2021. V. 756. P. 135940.
35. *Pascua-Maestro R., Diez-Hermano S., Lillo C., Ganfornina M.D., Sanchez D.* // *PLoS Genet.* 2017. V. 13. № 2. P. e1006603.
36. *Pascua-Maestro R., Gonzalez E., Lillo C., Ganfornina M.D., Falcon-Perez J.M., Sanchez D.* // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 12. P. 526.

37. Wang S.W., Cesca F., Loers G., Schweizer M., Buck F., Benfenati F., Schachner M., Kleene R. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 20. P. 7275–7290.
38. Hira K., Ueno Y., Tanaka R., Miyamoto N., Yamashiro K., Inaba T., Urabe T., Okano H., Hattori N. // *Stroke.* 2018. V. 49. № 10. P. 2483–2494.
39. Patel M.R., Weaver A.M. // *Cell Rep.* 2021. V. 34. № 10. P. 108829.
40. Pei X.X., Li Y.C., Zhu L.F., Zhou Z.L. // *Exp. Cell Res.* 2019. V. 382. № 2–3. P. 111474.
41. Pei X.X., Li Y.C., Zhu L.F., Zhou Z.L. // *Cell Cycle.* 2020. V. 19. № 8. P. 906–917.
42. Bu X.C., Li D., Wang F., Sun Q.M., Zhang Z.X. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020. V. 16. P. 1863–1877.
43. Jing C., Wang L., Liu P., Wu C., Ruan D., Chen G. // *Neuroscience.* 2012. V. 213. P. 144–153.
44. Qi Z., Luo Y., Liu X., Wang R., Zhao H., Yan F., Song Z., Luo M., Ji X. // *CNS Neurosci. Ther.* 2012. V. 18. № 12. P. 965–973.
45. Jiang T., Yu J.T., Zhu X.C., Zhang Q.Q., Tan M.S., Cao L., Wang H.F., Shi J.Q., Gao L., Qin H., Zhang Y.D., Tan L. // *Mol. Neurobiol.* 2015. V. 51. № 1. P. 220–229.
46. Bu Q., Liu X., Zhu Y., Liu Y., Wang Y. // *Brain Res.* 2014. V. 1558. P. 100–108.
47. Grishchuk Y., Ginet V., Truttmann A., Clarke P., Puyal J. // *Autophagy.* 2011. V. 7. № 10. P. 1115–1131.
48. Maiuri M.C., Zalckvar E., Kimchi A., Kroemer G. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. V. 8. № 9. P. 741–752.
49. Levine B., Yuan J.Y. // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. № 10. P. 2679–2688.
50. Bove J., Martinez-Vicente M., Vila M. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. V. 12. № 8. P. 437–452.
51. Harris H., Rubinsztein D.C. // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. V. 8. № 2. P. 108–117.
52. Xu Y., Zhou Y.Y., Yu D.J., Hu W.J., Wu X.D., Wang J.F., Huang S.M., Zhao S.C., Fan X.L., Chu Z.H., Ma L.S. // *Neurochem. J.* 2021. V. 15. № 3. P. 247–253.
53. Chaudhuri A.D., Dasgheyb R.M., DeVine L.R., Bi H.H., Cole R.N., Haughey N.J. // *Glia.* 2020. V. 68. № 1. P. 128–144.
54. Chaudhuri A.D., Dastgheyb R.M., Yoo S.W., Trout A., Talbot C.C., Hao H.P., Witwer K.W., Haughey N.J. // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9. P. 363.
55. You Y., Borgmann K., Edara V.V., Stacy S., Ghorpade A., Ikezu T. // *J. Extracell. Vesicles.* 2020. V. 9. № 1. P. 1706801.
56. Chen Z., Tang H.B., Kang J.J., Chen Z.Y., Li Y.L., Fan Q.Y., Zhang L., Song Y.H., Zhang G.L., Fan H. // *Brain Res. Bull.* 2021. V. 177. P. 73–80.
57. Dickens A.M., Tovar-y-Romo L.B., Yoo S.W., Trout A.L., Bae M., Kanmogne M., Megra B., Williams D.W., Witwer K.W., Gacias M., Tabatadze N., Cole R.N., Casaccia P., Berman J.W., Anthony D.C., Haughey N.J. // *Sci. Signal.* 2017. V. 10. № 473. P. eaai7696.
58. Menck K., Sonmezer C., Worst T.S., Schulz M., Dihazi G.H., Streit F., Erdmann G., Kling S., Boutros M., Binder C., Gross J.C. // *J. Extracell. Vesicles.* 2017. V. 6. № 1. P. 1378056.
59. Pawluk H., Wozniak A., Grzesk G., Kolodziejaska R., Kozakiewicz M., Kopkowska E., Grzechowiak E., Kozera G. // *Clin. Interv. Aging.* 2020. V. 15. P. 469–484.
60. Iadecolar C., Buckwalter M.S., Anrather J. // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130. № 6. P. 2777–2788.
61. Lopez-Perez O., Sanz-Rubio D., Hernaiz A., Betancor M., Otero A., Castilla J., Andreoletti O., Badiola J.J., Zaragoza P., Bolea R., Toivonen J.M., Martin-Burriel I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 13. P. 6822.
62. Falker C., Hartmann A., Guett I., Dohler F., Altmeppen H., Betzel C., Schubert R., Thurm D., Wegwitz F., Joshi P., Verderio C., Krasemann S., Glatzel M. // *J. Neurochem.* 2016. V. 137. № 1. P. 88–100.
63. Faure J., Lachenal G., Court M., Hirrlinger J., Chatelard-Causse C., Blot B., Grange J., Schoehn G., Goldberg Y., Boyer V., Kirchhoff F., Raposo G., Garin J., Sadoul R. // *Mol. Cell. Neurosci.* 2006. V. 31. № 4. P. 642–648.
64. Puig B., Altmeppen H., Glatzel M. // *Prion.* 2014. V. 8. № 1. P. 11–18.
65. Guitart K., Loers G., Buck F., Bork U., Schachner M., Kleene R. // *Glia.* 2016. V. 64. № 6. P. 896–910.
66. Spudich A., Frigg R., Kilic E., Kilic U., Oesch B., Raeber A., Bassetti C., Hermann D. // *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 20. № 2. P. 442–449.
67. Doepfner T.R., Kaltwasser B., Schlechter J., Jaschke J., Kilic E., Bahr M., Hermann D.M., Weise J. // *Cell Death Dis.* 2015. V. 6. № 12. P. e2024.
68. Doepfner T.R., Herz J., Goergens A., Schlechter J., Ludwig A.-K., Radtke S., de Miroschedji K., Horn P.A., Giebel B., Hermann D.M. // *Stem Cells Transl. Med.* 2015. V. 4. № 10. P. 1131–1143.
69. Brenna S., Altmeppen H.C., Mohammadi B., Rissiek B., Schlink F., Ludewig P., Krisp C., Schluter H., Failla A.V., Schneider C., Glatzel M., Puig B., Magnus T. // *J. Extracell. Vesicles.* 2020. V. 9. № 1. P. 1809065.
70. Becerra-Calixto A., Cardona-Gomez G.P. // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 88.
71. D'Arrigo G., Gabrielli M., Scaroni F., Swuec P., Amin L., Pegoraro A., Adinolfi E., Di Virgilio F., Cojoc D., Legname G., Verderio C. // *J. Extracell. Vesicles.* 2021. V. 10. № 9. P. e12114.
72. Heusermann W., Hean J., Trojer D., Steib E., von Bueren S., Graff-Meyer A., Genoud C., Martin K., Pizzato N., Voshol J., Morrissey D.V., Andaloussi S.E.L., Wood M.J., Meisner-Kober N.C. // *J. Cell Biol.* 2016. V. 213. № 2. P. 173–184.
73. Lehmann M.J., Sherer N.M., Marks C.B., Pypaert M., Mothes W. // *J. Cell Biol.* 2005. V. 170. № 2. P. 317–325.

Neuroprotective Effects of Astrocyte Extracellular Vesicles in Stroke

A. A. Yakovlev^{a, b}

^a *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

^b *Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovy'ov DZM, Moscow, Russia*

Recently, more works have appeared on the role of extracellular vesicles (EV) in the functioning of the brain in health and disease. Signaling with the participation of astrocytic EVs in normal conditions and after ischemia has been mainly elucidated. In general, the stimuli that induce the secretion of EVs from astrocytes, EV composition and the mechanism of EV binding to neurons are already known. It has been shown that normal, non-pathological astrocytes secrete EVs, which suppress neuronal death after ischemia, combat oxidative stress, and promote plastic changes in neurons. Astrocytes in a pro-inflammatory environment secrete EVs, which further enhance inflammation, neuronal death, and suppression of plastic rearrangements of neurons after ischemia. The review summarizes the latest results on the role of astrocytic EVs in the functioning of neurons.

Keywords: extracellular vesicles, neurons, astrocytes, stroke, inflammation, cytokines, autophagy