
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

КЛЕТКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНДОТЕЛИЯ
И ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ АСТРОГЛИИ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА

© 2022 г. Е. А. Тепляшина^{1, *}, Я. В. Горина¹, Е. Д. Хилажева¹, Е. Б. Бойцова¹,
А. И. Мосягина¹, Н. А. Малиновская¹, Ю. К. Комлева¹, А. В. Моргун¹,
Ю. А. Успенская^{1, 2}, А. Н. Шуваев¹, А. Б. Салмина^{1, 3}

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Россия

²Красноярский государственный аграрный университет, Красноярск, Россия

³Научный центр неврологии, Москва, Россия

* E-mail: elenateplyashina@mail.ru

Поступила в редакцию 16.02.2022 г.

После доработки 08.04.2022 г.

Принята к публикации 10.04.2022 г.

Гематоэнцефалический барьер представляет собой совокупность клеток в составе нейроваскулярной единицы головного мозга, выполняющих собственно барьерную функцию, а также участвующих в механизмах пластичности. Проницаемость гематоэнцефалического барьера определяется эффективностью формирования контактов между клетками церебрального эндотелия, механизмами трансцеллюлярной проницаемости, характером взаимодействия клеток эндотелия с периваскулярными клетками, в частности перицитами и астроцитами. Кроме того, проницаемость барьера является производной от активности всей нейроваскулярной единицы и влияет на процессы нейропластичности, в частности нейрогенез, который во взрослом головном мозге осуществляется в специализированных нейрогенных нишах, где поддержание пула стволовых и прогениторных клеток, их обновление, пролиферация, дифференцировка контролируются локальным микроокружением. Формирование этого микроокружения во многом определяется проницаемостью гематоэнцефалического барьера в микрососудах, составляющих сосудистую основу нейрогенных ниш. Поэтому функциональное сопряжение процессов нейрогенеза и неоангиогенеза является важным компонентом механизмов пластичности головного мозга. Процессы неоангиогенеза и нейрогенеза связаны между собой посредством эффектов широкого спектра регуляторных молекул: факторов роста, цитокинов, нейро- и глиотрансмиттеров и метаболитов. Современные технологии дают возможность разрабатывать новые протоколы управления активностью клеток, формирующих пронеурогенное и/или проангиогенное микроокружение. В обзоре обобщены современные представления о механизмах пластичности с участием клеток церебрального эндотелия и о возможностях управления или за счет адресного (оптогенетического) воздействия на периваскулярную астроглию.

Ключевые слова: нейрогенная ниша, нейрогенез, ангиогенез, церебральный эндотелий, локальное микроокружение

DOI: 10.31857/S0869813922050119

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

A β	Амилоид бета
Angiopoetin (Ang)	Ангиопоэтин
AVV	Аденовирусный вектор
BDNF	Мозговой нейротрофический фактор
CA	Регион гиппокампа
CD	Кластер дифференцировки (трансмембранный гликопротеин)
ChR2	Фоточувствительный белок каналородопсин 2
CXCL	Хемокин
Cx43	Белок щелевых контактов
Delta-like ligand-4 (DLL4)	Лиганд Notch
EGF	Эпидермальный фактор роста
FOX	Фактор транскрипции
FGF2	Основной фактор роста фибробластов
GFAP	Глиальный кислый фибриллярный белок
GPR81	Рецептор лактата
GSK-3	Киназа гликогенсинтазы 3
HIF-1	Гипоксия-индуцибельный фактор транскрипции
HMGB1 (амфотерин)	Белок из группы ядерных негистоновых белков HMG
IGF	Инсулиноподобный фактор роста
JAM	Белок адгезионных контактов
LIF	Лейкемия-ингибирующий фактор
MCT1	Монокарбоксилатный транспортер
Nestin	Маркер стволовых клеток
NeuroD1	Фактор нейрогенной дифференцировки 1
NT3	Нейротрофин
Notch	Трансмембранный рецептор
NO	Монооксид азота
PCNA	Маркер пролиферирующих клеток
PEDF	Пигментный эпителиальный фактор
PIGF-2	Плацентарный фактор роста 2
SGZ	Субгранулярная зона
SCF	Фактор роста стволовых клеток
SVZ	Субвентрикулярная зона
Shh	Sonic hedgehog
Stalk-cells	Пролиферирующие клетки эндотелия
Tip-cells	Мигрирующие клетки эндотелия
TGF	Трансформирующий фактор роста- β
VEGF	Сосудисто-эндотелиальный фактор роста
Wnt	Сигнальный белок
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ИЛ1бета (IL1 β)	Интерлейкин 1 бета
НВЕ	Нейроваскулярная единица
НПК	Нейрональные прогениторные клетки
НСК	Нейральные стволовые клетки

Развитие и функционирование головного мозга включает в себя значительное разнообразие клеточных и молекулярных событий, отражающих явление нейропластичности (формирование новых клеток, их миграция и интеграция в межклеточные ансамбли, межклеточная сигнализация, метаболические преобразования, элиминация отдельных клеточных структур, гибель клеток) [1]. В процессе жизнедеятельности в организме наблюдаются сложные регулируемые изменения стволовых клеток и появление новых клеточных структур головного мозга – нейронов, астроцитов, олигодендроцитов. Нейрогенез рассматривается как один из наиболее важных процессов взрослого мозга, реализующий адаптивный и репаративный потенциал, а также включающий несколько этапов развития: трансформацию нейральных стволовых клеток (НСК), пролиферацию нейрональных прогениторных клеток (НПК), селекцию, миграцию, дифференцировку, вовлечение сформированного зрелого нейрона в нейрональную сеть [2]. Ключевая роль в пластичности клеточных структур мозга отводится стволовым и прогениторным клеткам, дающим начало разным видам клеток – нейрональной, астроглиальной и олигодендроглиальной природы – в зависимости от состояния локального микроокружения нейрогенных ниш, активности отдельных регионов мозга, “запроса” на увеличение генерации того или иного вида клеток. При этом стволовым клеткам свойственны самообновление (сохранение когорты стволовых клеток) и мультипотентность (формирование различных типов клеток из прогениторных клеток) [3].

Открытие феномена нейрогенеза взрослого мозга обладает фундаментальной и универсальной значимостью. Нейрогенез является процессом, объединяющим клеточную пролиферацию, миграцию и дифференцировку нейронов и астроглии. В настоящее время в качестве ключевого молекулярного механизма контроля нейрогенеза выступает локальное микроокружение [3].

В центральной нервной системе процессы нейрогенеза максимально выражены в периоде эмбриогенеза, однако и после рождения, в раннем постнатальном периоде развития и на протяжении всей жизни нейрогенез присутствует в специализированных зонах – нейрогенных нишах, в которых благодаря соответствующему микроокружению формируются условия для сохранения пула стволовых клеток, их рекрутинга, пролиферации, дифференцировки и миграции [4, 5]. Данные области обеспечивают регуляцию нейрогенеза и его стабилизацию за счет сложных механизмов, опосредованных продукцией широкого спектра гуморальных регуляторов, взаимодействием клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом [6–8]. Известно, что нейрогенные ниши формируются за счет интеграции нескольких типов клеточных структур нейрональной и глиальной природы, и обязательным их компонентом является т.н. кафолд, представленный микрососудами [9, 10]. Общеизвестными стимулами к образованию клеток нейрональной природы во взрослом мозге выступают физическая активность, гипоксия, стрессовые ситуации, когнитивные нагрузки и обучение [11], а также патологические состояния – ишемия мозга, травма, нейродегенеративные изменения [12]. При действии этих стимулов в нейрогенных нишах меняется локальное гуморальное микроокружение, в том числе за счет изменения проницаемости сосудистой стенки, что имеет своим результатом активацию программы пролиферации и дифференцировки НСК и НПК.

В 2016 г. Dennis с соавт. детально изучили возрастные особенности процесса нейрогенеза в двух нейрогенных нишах головного мозга – субвентрикулярной (SVZ) и субгранулярной (SGZ) зонах. Было отмечено, что в первые годы жизни в этих областях наблюдается снижение клеток, обладающих пролиферативной активностью [13], но во взрослом мозге именно эти регионы вносят основной вклад в нейрогенез. Примечательно, что SGZ гиппокампа насыщена нервными окончаниями и интенсивность нейрогенеза здесь зависит от активности гиппокампальных

нейронов и изменения локальной концентрации ключевых нейромедиаторов. SVZ располагается рядом с пространством желудочка мозга и контактирует с компонентами ликвора, продуцируемого клетками сосудистого сплетения, которые формируют гематоликворный барьер [14]. Таким образом, SGZ отводится важная роль в образовании новых клеток, мигрирующих в гранулярный отдел зубчатой извилины гиппокампа для обеспечения механизмов запоминания и/или забывания [11]. Активность SVZ во взрослом мозге в большей степени актуальна в контексте образования новых нейронов, участвующих в восстановлении поврежденных структур, а также мигрирующих в состав обонятельных луковиц [12]. Важно отметить, что эти события, как в SGZ, так и в SVZ, сопровождаются интенсификацией процессов неоангиогенеза, что позволяет считать последний важным компонентом механизмов пластичности головного мозга. Очевидно, что существенную роль в сопряжении нейрогенеза и ангиогенеза в центральной нервной системе играют церебральные эндотелиоциты. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в расшифровке механизмов нейрогенеза и ангиогенеза в последние две декады, по-прежнему малоизученными остаются вопросы вклада клеток-компонентов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в процессы пластичности. Целью настоящего обзора является обобщение современных данных о таких механизмах и о возможностях управления ими для восстановления пластичности головного мозга при нейродегенерации.

РОЛЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ЛОКАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В НЕЙРОГЕННОЙ НИШЕ

Ключевую роль в формировании микроокружения в нейрогенных нишах играют следующие факторы: 1) нейротрансмиттеры, пептидные факторы роста и нейропептиды (например, глутамат, ГАМК, BDNF, окситоцин и пр.), продуцируемые нейронами и нейросекреторными клетками и оказывающими влияние на судьбу и развитие НСК и НПК, нейробластов (незрелые клетки, образующиеся из НСК/НПК SVZ, мигрирующие вдоль рострального миграционного пути в обонятельную луковицу или в зону повреждения, а также клетки, образующиеся из НСК/НПК SGZ, мигрирующие в зубчатую извилину гиппокампа); 2) глиотрансмиттеры (например, серин, АТФ и пр.), продуцируемые активированными глиальными клетками, в частности астроцитами нейрогенных ниш, и влияющими на функциональную активность НСК/НПК; 3) метаболиты, синтезируемые клетками различной природы (например, лактат, пируват, жирные кислоты и пр.), обладающие регуляторной активностью не только за счет их утилизации окружающими клетками, но и за счет влияния на них через соответствующие рецепторы по механизмам паракриной регуляции; 4) активные формы кислорода и азота, газообразные трансммиттеры, например, монооксид азота, сероводород, которые продуцируются клетками нейрогенных ниш и существенным образом влияют на судьбу НСК/НПК [14–16].

Эндотелиоциты являются важной структурой нейроваскулярной единицы (НВЕ) головного мозга и составляют основу ГЭБ. В микрососудах головного мозга клетки эндотелия находятся под контролем периваскулярной астроглии, обеспечивают избирательный транспорт веществ, секвестрируют протромбогенные факторы и контролируют реологические свойства крови, реализуют механизмы контроля микроциркуляции, участвуют в регуляции нейрогенеза, взаимодействуют с лейкоцитами и микроглией, тем самым участвуя в локальном иммунном ответе и воспалении, что дополняется их способностью продуцировать цитокины, метаболиты, факторы роста [17, 18]. Эндотелиоциты, входящие в состав ГЭБ, участвуют в барье-

рогенезе в раннем периоде развития и в восстановлении барьера после повреждения [16].

Проницаемость ГЭБ, в том числе в микрососудах нейрогенных ниш, определяется следующими факторами: 1) экспрессия белков межклеточных контактов; 2) экспрессия белков-транспортёров и каналов; 3) метаболизм церебральных эндотелиоцитов и других клеток НВЕ; 4) сигнальная трансдукция и межклеточная коммуникация; 5) состояние базальной мембраны; 6) степень зрелости ГЭБ [17–19].

Физиология, структура и метаболизм клеток эндотелия церебральных микрососудов имеют существенные отличия от клеток эндотелия, локализованных в других тканях, в частности, для церебрального эндотелия характерны: 1) низкий уровень фенестрации и сниженный пиноцитоз; 2) высокая экспрессия белков межклеточных контактов (tight junctions, adherence junctions); 3) относительно высокое содержание митохондрий в клетках; 4) тесное взаимодействие с перицитами и периваскулярной астроглией; 5) экспрессия рецепторов трансферрина, инсулина, большого спектра белков-транспортёров [17, 19]. Все эти свойства обеспечивают высокую селективность ГЭБ, что важно для химического гомеостаза в ткани центральной нервной системы: поддержания уровня глюкозы и иных энергетических субстратов, выведения продуктов метаболизма, регуляции концентрации цитокинов, факторов роста и пр. [20]. Синаптическая активность напрямую влияет на процессы, происходящие с участием клеток церебрального эндотелия: например, функциональная гиперемия, возникающая в активных регионах мозга, опосредуется влиянием активированной астроглии (в составе трехчастных синапсов) на клетки эндотелия за счет продукции лактата и метаболитов арахидоновой кислоты [21].

У грызунов развитие ГЭБ начинается к E10–17, контролируемая проницаемость формируется к E21, но и в постнатальном периоде продолжается развитие плотных контактов. У человека маркеры ГЭБ появляются на 8-й неделе эмбриогенеза, интенсивный ангиогенез в ткани головного мозга продолжается до 2–3 нед. постнатального развития [22]. Примечательно, что барьерогенез начинается только после формирования пула НСК/НПК и всегда соответствует синаптогенезу и индукции синаптической активности в ткани головного мозга [23, 24]. Барьерогенез происходит и во взрослом мозге, в том числе при реализации феномена изменения пластичности, индуцированного новым опытным исследованием (изменение синаптической трансмиссии, нейритогенеза, формирования и элиминации синапсов, нейрогенеза и гибели клеток при действии стимулов, инициирующих обучение и запоминание) [25]. Неотъемлемой составной частью этого процесса выступает образование новых микрососудов с активно пролиферирующими и дифференцирующимися эндотелиальными прогениторными клетками, реализация эффектов разнообразных регуляторных молекул и компонентов клеточных сигнальных путей (Notch, FOX, HIF-1, GSK-3) [26]. В целом ассоциация нейрогенеза и ангиогенеза достаточно полно охарактеризована, а ее нарушения признаются в качестве вероятной причины подавления нейрогенеза в стареющем головном мозге [27].

Менее изучен вклад контролируемой и селективной проницаемости ГЭБ в поддержание локального микроокружения в нейрогенных нишах, однако известно, что в SGZ гиппокампа астроциты достаточно плотно окружают эндотелиальный слой клеток, поэтому локальное микроокружение формируется преимущественно за счет локальной секреции нейро- и глиотрансмиттеров, факторов роста, тогда как в SVZ астроциты неплотно примыкают к слою эндотелия и перицитов, что обеспечивает поступление в нишу регуляторных молекул из крови [28, 29].

Таким образом, большинство факторов роста, регулирующих нейрогенез, продуцируются неспециализированными клетками и оказывают эндокринное, паракринное и аутокринное действие [30, 31]. Иными словами, именно локальное микроокружение определяет путь, который выберут клетки для развития и дифферен-

цировки — нейрональный и (или) глиальный — посредством ауто-, эндо- и паракринной регуляции, координации межклеточных связей и внутриклеточной сигнализации, а также за счет динамично изменяющейся структуры внеклеточного матрикса [32]. В настоящее время доказано действие паракринных эффекторных молекул, продуцируемых клетками ГЭБ, на НСК/НПК. К таким факторам относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [33], эпидермальный фактор роста (EGF) [34], основной фактор роста фибробластов (FGF2) [35], мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [36], пигментный эпителиальный фактор (PEDF) [37] (табл. 1).

Помимо клеток эндотелия, периваскулярные астроциты в составе ГЭБ/НВЕ могут регулировать нейрогенез [55]. Вероятно, образование астроглиальной сети, связанной посредством коннексиновых каналов, формирует локальное микроокружение, благоприятно для пролиферативных процессов в нейрогенных нишах [56]. Вместе с тем, астроциты влияют и на клетки микрососудов головного мозга, например, вызывая вазодилатацию и стимулируя ангиогенез за счет кальций-индуцируемого гликолиза и продукции лактата, либо генерации метаболитов арахидоновой кислоты [57–59], а экспрессируемый астроцитами тромбоспондин-1 понижает ангиогенный потенциал эндотелиальных прогениторных клеток.

Сопряжение механизмов нейрогенеза и ангиогенеза подтверждается и другими экспериментальными данными: эндотелиальные клетки индуцируют дифференцировку астроцитов за счет секреции LIF [38], астроциты секретируют сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) в ответ на локальное изменение уровня кислорода [32], а дифференцировка астроцитов может, в свою очередь, запускать формирование ГЭБ и развитие перицитов [21]. В нейрогенных нишах радиальная глия (собственно НСК) является продуцентом ретиноевой кислоты как одного из наиболее эффективных регуляторов барьерогенеза [60, 61]. Особое значение в индукции ангиогенеза отводится сосудисто-эндотелиальному фактору роста VEGF [62]. Астроциты продуцируют VEGF в HIF-1-контролируемом режиме, поэтому очевидно, что это наиболее выражено в условиях гипоксии или нейровоспаления [62–64]. Результатом увеличения продукции VEGF является формирование микрососудов с повышенной проницаемостью сосудистой стенки вследствие несовершенного барьерогенеза [65]. Однако есть данные и о позитивном эффекте астроцитарного VEGF в отношении структурно-функциональной целостности ГЭБ [66] или об отсутствии вовлеченности HIF-1-контролируемых механизмов в астроглии в патогенез повреждения ГЭБ при гипоксии [67]. VEGF выступает ключевым регулятором нейрогенеза, а также пролиферации, миграции эндотелиальных клеток и взаимодействия этих клеток с НСК [32]. VEGF-опосредованное восстановление поврежденной ткани во многом определяется его способностью индуцировать процессы неоангиогенеза и стимулировать образование новых нейронов [62, 68, 69]. Например, Palmer с соавт. установили, что в SGZ взрослых крыс процесс нейрогенеза проходит в непосредственной близости от кровеносных сосудов, где отмечается высокая концентрация VEGF и регистрируется интенсивный ангиогенез [26].

АБЕРРАНТНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ АНГИОГЕНЕЗ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Доказательствами тесного сопряжения механизмов нейрогенеза и церебрального ангиогенеза являются следующие данные: 1) стимуляция нейрогенеза, как правило, сопровождается неоангиогенезом, что актуально как для репаративных событий (например, при повреждении головного мозга или при нейродегенерации), так и для феномена пластичности головного мозга [70]; 2) образование новых микрососудов при этом носит обратимый характер (в последующем они могут подвер-

Таблица 1. Основные регуляторные и сигнальные молекулы нейрогенеза, синтезируемые клетками церебрального эндотелия

Регуляторные и сигнальные молекулы нейрогенеза	Оказываемый эффект	Ссылка
BDNF (Мозговой нейротрофический фактор)	Нейротрофический фактор мозга отвечает за рост и выживание нервных клеток в процессе нейрогенеза, участвует в селекции и миграции нейробластов в процессе трансформации. Стимулирует нейрогенез в SGZ зоне как <i>in vivo</i> , так и <i>in vitro</i> .	[36]
VEGF (Сосудистый эндотелиальный фактор роста)	Сосудистый эндотелиальный фактор роста отвечает за рост аксонов в направлении клеток-мишеней, обуславливает пластичность нейрональной ткани, участвует в механизмах восстановления нарушенных неврологических функций. Стимулирует нейрогенез в SGZ зоне как <i>in vivo</i> , так и <i>in vitro</i> .	[32]
LIF (Лейкемия-ингибирующий фактор)	Цитокин, участвует в межклеточной сигнализации, выступает как регулятор нейрональной дифференцировки опосредованно через активацию ERK-зависимого пути.	[38]
PEDF (Пигментный эпителиальный фактор)	Фактор пигментного эпителия стимулирует самообновление нейрональных стволовых клеток. Избирательно увеличивает самообновление В-клеток в субвентрикулярной зоне и впоследствии усиливает нейрогенез посредством потенцирования Notch-зависимой транскрипции.	[37–39]
IGF (Инсулиноподобный фактор роста 1)	Плейотропный пептид, отвечает за реализацию механизмов сигнальных путей. Является ключевым регулятором клеточной пролиферации, ингибитором клеточного апоптоза и некроза.	[40]
NT3 (Нейротрофин)	Нейротрофин-3 регулирует нейрогенез в SVZ зоне, поддерживает популяцию покоящихся нейрональных клеток.	[41]
Бетацеллюлин	Проявляет свое действие как лиганд рецептора эпидермального фактора роста. Способствует пролиферации нейрональных клеток-предшественников и нейробластов.	[42]
CXCL12	Хемокин, способствует регуляции дифференцировки нейрональных клеток-предшественников.	[40]
PlGF-2 (Плацентарный фактор роста-2)	Плацентарный фактор роста 2 (PlGF-2) может способствовать пролиферации стволовых клеток в SVZ.	[43]
NO (Моноксид азота)	Его эффекты, по-видимому, зависят от задействованного сигнального пути. Потенциально посредством NO-индуцированного S-нитрозилирования EGF рецепторов NO ингибирует передачу сигнала Pl3K/Акт для подавления пролиферации HCK как в культуре, так и <i>in vivo</i> . Однако обход EGF рецепторов индуцирует пролиферацию за счет активации p21 Kas, что приводит к увеличению уровня активации c-Myc, p90RSK и Erk-1 и последующему снижению уровня p27Kip1. NO-синтаза (NOS) является основным ферментом, катализирующим образование NO в головном мозге. Три изоформы NOS участвуют в контроле пролиферации HCK и в нейрогенезе: eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), pNOS (нейрональная синтаза оксида азота) и iNOS (индуцибельная синтаза оксида азота).	[44, 45]

Таблица 1. Продолжение

Регуляторные и сигнальные молекулы нейротенеза	Оказываемый эффект	Ссылка
FGF2 (Основной фактор роста фибробластов)	FGF2 влияет на нейротенез и пролиферацию корковых предшественников. FGF2 служит для поддержания самообновления клеток SVZ.	[46, 47]
EGF (Эпидермальный фактор роста)	Сульфациологические концентрации могут способствовать нейротенезу, вероятно, за счет прямого митогенного эффекта. Внутрижелудочковая инфузия EGF увеличивает количество НСК типа В, контактирующих с желудочком, и приводит к пролиферации транзитных амплифицирующих клеток при остановке продукции нейробластов. <i>In vitro</i> EGF стимулирует генерацию нейросфер из транзитных амплифицирующих клеток и вызывает реверсию к более “стволовому” фенотипу.	[45, 48]
Sonic hedgehog (Shh)	Способствует самообновлению и/или пролиферации НСК, а также прямому нейротенезу или глиогенезу.	[49]
TGF- β (Трансформирующий фактор роста- β)	TGF- β способствует поддержанию состояния покоя стволовых клеток и может ингибировать нейротенез. TGF- β 1 служит важным нейротенным фактором роста. Влияет на пролиферативный потенциал, о чем свидетельствует остановка в фазе G0/G1 клеточного цикла. В клеточной культуре НСК и клетки-предшественники экспрессируют TGF β RI, II и III, а TGF- β 1 дозозависимо снижает размножение этих клеток.	[50, 51]
Angiopoietin (Ang) (Ангиопоэтин)	Ангиопоэтин-1 способствует пролиферации и выживанию нейробластов, а при экспрессии эндотелиальными клетками служит скаффолдом. Роль скаффолда заключается в развитии, ремоделировании и созревании кровеносных сосудов. Ангиопоэтин-4 усиливает ангиогенез и нейротенез после инсульта путем усиления фосфорилирования АКТ, снижает гибель нейронов и ингибирует воспалительную реакцию, что является результатом ингибирования экспрессии FasL/FasR пути.	[45, 53]
SCF (Фактор роста стволовых клеток)	SCF действует как хемоаттрактант и фактор выживания для НСК на ранних стадиях дифференцировки, не влияя на пролиферацию или дифференцировку.	[44]
Notch1	Трансмембранный рецептор, способствует увеличению популяции, миграции и дифференцировки нейрональных предшественников.	[53]
Wnt	Сигнальный белок способствует увеличению пролиферации нейрональных предшественников.	[54]

гаться регрессии), но, вероятно, важно для поддержания механизмов структурной и функциональной пластичности [71]; 3) как правило, вновь образованные микрососуды имеют избыточно высокую проницаемость, что может быть фактором, способствующим формированию новых участков нейрогенеза [72] (как это было ранее показано, например, в перивентрикулярных отделах головного мозга при ишемии [73]) за счет облегченного транспорта регуляторных молекул в нишу, но одновременно может стать причиной развития нейровоспаления (в частности, на фоне прогрессирующей нейродегенерации) [74]; 4) активация нейрогенеза и ангиогенеза сопровождается существенными метаболическими изменениями в клетках эндотелия, а также НСК/НПК, сопровождающимися перераспределением вклада в продукцию энергии механизмов гликолиза и окислительного фосфорилирования [20].

При гибели клеток головного мозга индуцируется репаративный нейрогенез, преимущественно в SVZ, для последующей миграции нейробластов в зону повреждения [75–77]. Эти же события сопровождаются активацией церебрального ангиогенеза, вероятно, в качестве компенсаторного механизма в ответ на повреждение ткани и сокращение перфузии, например, после перенесенного ишемического повреждения головного мозга или при медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваниях нервной системы [78]. Проницаемость новых сосудов в таких ситуациях повышена и это, вероятно, связано не только с нейровоспалением [79], но и с необходимостью создания новых областей нейрогенеза в поврежденном мозге, как это было показано при формировании новых нейрогенных зон в перивентрикулярной области после ишемии [80]. Одним из механизмов является конверсия сигнального Notch-пути, при которой эндотелий и перициты церебральных микрососудов способны экспрессировать лиганд Notch-рецептора – Delta-like ligand-4 (DLL4) в ответ на высокую локальную продукцию VEGF. Данный механизм стимулирует пролиферацию НСК и инициирует формирование дополнительных нейрогенных ниш в стенках желудочков головного мозга [81].

Для хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа характерны неэффективный репаративный нейрогенез [82, 83] и усиленный неоангиогенез с формированием феномена гипervasкуляризации и повышением проницаемости ГЭБ [74]. Однако следует отметить, что клетки эндотелия, экспрессирующие рецепторы инсулина, реагируют на активацию и индукцию ангиогенеза изменением своего метаболизма: инсулин-стимулированный гликолиз необходим для миграции лидирующих при росте сосуда tip-cells, а сочетание интенсивного гликолиза и митохондриального окислительного фосфорилирования – для пролиферации следующих далее stalk-cells [84, 85]. Аналогичным образом гликолитическая продукция лактата в астроцитах, по крайней мере в некоторых регионах головного мозга, контролируется инсулином [86]. Логично предположить, что состояния, сопровождающиеся формированием локальной (церебральной) инсулинорезистентности, в частности болезнь Альцгеймера [87–89], будут сопровождаться aberrантной ангиогенной активностью клеток церебрального эндотелия, в результате чего формирующиеся микрососуды будут функционально некомпетентны. Действительно, как мы показали, при экспериментальной болезни Альцгеймера наблюдается формирование aberrантных межклеточных контактов в эндотелии церебральных микрососудов, в частности в CA1 субрегионе гиппокампа [90], ответственном за непространственную память [91]. Мы установили, что это проявляется стимуляцией ангиогенеза и присутствием эндотелиальных клеток с низкой экспрессией JAM белков плотных контактов на фоне увеличения общего количества CD31-иммунопозитивных клеток эндотелия, повышением проницаемости ГЭБ *in vivo* [92]. Дополнительными признаками несовершенного ангиогенеза при этом являются увеличение числа сосудов на фоне снижения ветвления сосудов. Другим регионом гиппокампа, непосредственно связанным с формированием aberrантной сосудистой сети, является

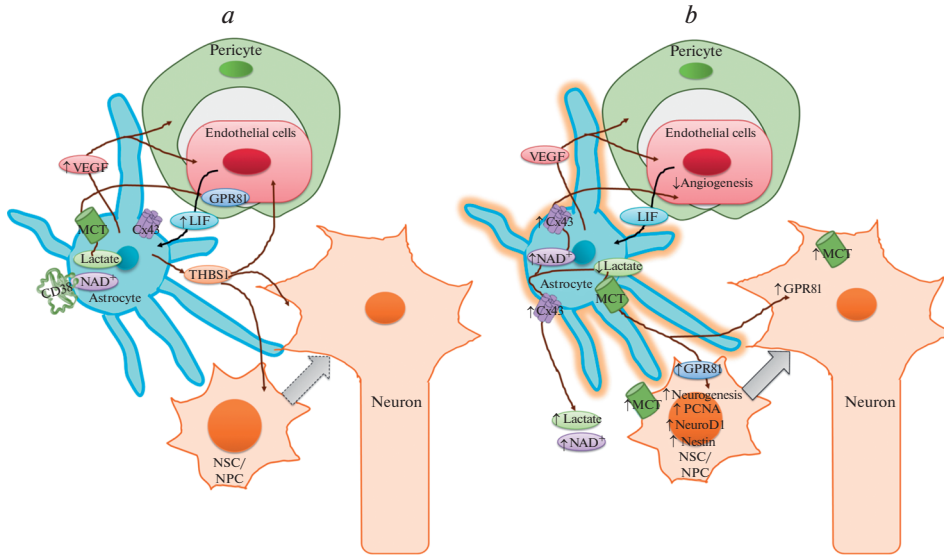


Рис. 1. Схема нейрон-глиального сопряжения и взаимодействия астроцитов с другими клетками гематоэнцефалического барьера в обычных условиях (a) и при активации астроцитов (b). Коричневые стрелки отображают влияние астроцитов на другие виды клеток, черная стрелка показывает влияние эндотелиоцитов на астроциты.

зубчатая извилина, в которой максимально выражены процессы неогенеза и в наибольшей степени регистрируются признаки повреждения клеток и аккумуляции алармина HMGB1 во внеклеточном пространстве, что является причиной развития локального воспаления [90]. В целом, неогенез характерен для CA1 зоны гиппокампа и зубчатой извилины, локальные нарушения микроциркуляции вследствие сокращения диаметра и разветвленности сосудов — для CA2 и CA3 субрегионов. Повышение проницаемости ГЭБ в гиппокампе животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера наиболее характерно для CA2 субрегиона, что сопровождается развитием нарушений непространственной гиппокамп-зависимой памяти. Интересно, что экспрессия белка CD147, являющегося регулятором активности транспортеров лактата, матриксных металлопротеиназ и протеолиза APP, его лиганда циклофилина А, а также высокая экспрессия алармина HMGB1 и RAGE в зубчатой извилине гиппокампа маркируют собой нейродегенеративные изменения, интенсивность воспаления [93]. Кроме того, экспрессия данного белка приводит к ремоделированию микрососудов, метаболизму амилоида и повреждению эндотелия, что отражает нарушение когнитивных функций у экспериментальных животных [90].

Исследования, выполненные с использованием созданной нами многокомпонентной модели нейрогенной ниши *in vitro*, включающая нейросферы, астроциты и церебральные эндотелиоциты, показала, что адресная активация астроцитов усиливает нейрогенез и изменяет направление развития НСК/НПК с глиального на нейрональный путь. При экспрессии в астроцитах фоточувствительного белка — каналородопсина (ChR2) нам удалось доказать возможность регуляции процессов нейрогенеза за счет фотоактивации астроцитов [94, 95]. Это сопровождается значимыми изменениями метаболизма клеток церебрального эндотелия и проницаемости ГЭБ (неопубликованные данные), например, вследствие реализации эффек-

тов высвобождаемого астроглией лактата на митохондриальный биогенез в клетках эндотелия. Действительно, высокая экспрессия МСТ1 и GPR81 в клетках нейрогенной ниши после фотостимуляции ChR2+-астроцитов может быть расценена как маркер эффективности метаболического сопряжения клеток НВЕ при активации нейрогенеза [96]. Мы полагаем, что адресная активация астроцитов позволяет управлять биодоступностью лактата и, вероятно, иных глиотрансмиттеров и факторов роста в клетках ГЭБ/НВЕ (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что существенный вклад в пластичность головного мозга вносит сопряжение процессов нейрогенеза и церебрального ангиогенеза. Это сопряжение важно для формирования локального микроокружения, оптимального для контроля функциональной активности стволовых и прогениторных клеток нейрогенных ниш. Функциональное состояние клеток эндотелия микрососудов головного мозга, целостность и избирательная проницаемость гематоэнцефалического барьера находятся под контролем периваскулярных астроцитов, которые могут являться мишенью для управления процессами нейрогенеза и церебрального ангиогенеза. Разработка новых технологий адресной (оптогенетической) модуляции активности клеток эндотелия и периваскулярной астроглии перспективна для создания протоколов восстановления нейрогенеза при нейродегенерации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-2547.2020.7).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А.Т. – анализ данных по проблематике исследования и написание рукописи; Я.В.Г., Е.Д.Х., Е.Б.Б, А.И.М., А.В.М., А.Н.Ш. – написание и редактирование рукописи; Н.А.М., Ю.К.К., Ю.А.У. – редактирование рукописи и подготовка иллюстраций; А.Б.С. – разработка концепции работы, анализ литературных данных, текущая корректировка рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nikitin VP, Sherstnev VV (2009) The Concept of the Integrative Activities of Neurons and Mechanisms of Neuroplasticity. *Neurochem J* 3: 29–34.
<https://doi.org/10.1134/S1819712409010048>
2. Riguelme PA, Drapeau E, Doetsch F (2008) Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 123–137.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2006.2016>
3. Trentesaux C, Striediner K, Pomerantz J, Klein OD (2020) From gut to glutes: The critical role of niche signals in the maintenance and renewal of adult stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 63: 88–101.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.01.004>
4. Abrous DN, Koehl M, Le Moal M (2005) Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. *Physiol Rev* 85: 523–569.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2003>
5. Altman J, Das GD (1965) Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 124: 319–335.
<https://doi.org/10.1002/cne.901240303>

6. *Altman J, Das GD* (1966) Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol* 126: 337–389.
<https://doi.org/10.1002/cne.901260302>
7. *Butti E, Cusimano M, Bacigaluppi M, Martino G* (2014) Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front Neurosci* 8: 92.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00092>
8. *Avarez-Buylla A, Lim DA* (2004) For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 41: 683–686.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00111-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00111-4)
9. *Mind GL, Song H* (2005) Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 28: 223–250.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459>
10. *Mandairon N, Sacquet J, Garcia S, Ravel N, Jourdan F, Didier A* (2006) Neurogenic correlates of an olfactory discrimination task in the adult olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 24: 3578–3588.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05235.x>
11. *Shors TJ, Townsend DA, Zhao M, Kozorovitskiy Y, Gould E* (2002) Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 12: 578–584.
<https://doi.org/10.1002/hipo.10103>
12. *Wiltout C, Lang B, Yan Y, Dempsey RJ, Vemuganti R* (2007) Repairing brain after stroke: A review on post-ischemic neurogenesis. *Neurochem Int* 50: 1028–1041.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531349>
13. *Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, Kril JJ, Sutherland GT* (2016) Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42: 621–638.
<https://doi.org/10.1111/nan.12337>
14. *Young SZ, Taylor MM, Bordey A* (2011) Neurotransmitters couple brain activity to subventricular zone neurogenesis. *Eur J Neurosci* 33: 1123–1132.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07611.x>
15. *Lee JC* (1971) Evolution in the concept of the blood-brain barrier phenomenon. *Prog Neuropathol* 1: 84–145.
16. *Joó F* (1996) Endothelial cells of the brain and other organ systems: some similarities and difference. *Progress Neurobiol* 48: 255–273.
[https://doi.org/10.1016/0301-0082\(95\)00046-1](https://doi.org/10.1016/0301-0082(95)00046-1)
17. *Bradbury MW* (1985) The blood-brain barrier. Transport across the cerebral endothelium. *Circ Res* 57: 213–222.
<https://doi.org/10.1161/01.res.57.2.213>
18. *Begley DJ, Brightman MW* (2003) Structural and functional aspects of the blood-brain barrier. *Prog Drug Res* 61: 39–78.
https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8049-7_2
19. *Pardridge WM* (1999) Blood-brain barrier biology and methodology. *J Neurovirol* 5: 556–569.
<https://doi.org/10.3109/13550289909021285>
20. *Roh E, Song DK, Kim MS* (2016) Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med* 48: e216.
<https://doi.org/10.1038/emm.2016.4>
21. *Hawkins BT, Davis TP* (2005) The blood-brain barrier/neurovascular unit in health disease. *Pharmacol Rev* 57: 173–185.
<https://doi.org/10.1124/pr.57.2.4>
22. *Rubin LL, Staddon JM* (1999) The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neurosci* 22: 11–28.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.11>
23. *Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ* (2010) Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 37(1): 13–25.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
24. *Ballabh P, Braun A, Nedergaard M* (2004) The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 16(1): 1–13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15207256/>
25. *Салмина АБ, Моргу́н АВ, Кувачева НВ, Комлева ЮК, Пожиленкова ЕА, Кутищева ИА, Труфанова ЛВ, Таранушенко ТЕ, Мартынова ГП* (2013) Межклеточные взаимодействия в развивающемся гематоэнцефалическом барьере. *Педиатрия Журн им ГН Сперанского* 92:155–159. [*Salmina AB, Morgun AV, Kuvacheva NV, Komleva YuK, Pojilenkova EA, Kutischeva IA, Trufanova LV, Taranushenko TE, Martynova GP* (2013) Mezhkletochnyye vzaimodeystviya v razvivayushchemsya gematoentsefalicheskom bar'yere. *Pediatriya Zhurn Im GN Speranskogo* 92: 155–159. (In Russ)].
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19394048>

26. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH (2000) Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 425: 479–494.
[https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20001002\)425:4<479::aid-cne2>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001002)425:4<479::aid-cne2>3.0.co;2-3)
27. Apple DM, Kokovay E (2017) Vascular niche contribution to age-associated neural stem cell dysfunction. *Am J Physiol August* 11: 896–902.
<https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00154.2017>
28. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM (2002) Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 22: 629–634.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002>
29. Doetsch F (2003) A niche for adult neural stem cell niche. *Curr Opin Genetic Develop* 13: 543–550.
<https://doi.org/10.1016/j.gde.2003.08.012>
30. Salmina AB, Morgun AV, Kuvacheva NV, Lopatina OL, Komleva YK, Malinovskaya NA, Pozhilenkova EA (2014) Establishment of neurogenic microenvironment in the neurovascular unit: the connexin 43 story. *Rev Neurosci* 25: 97–111.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0044>
31. Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Komleva YK, Salmin VV, Salmina AB (2017) Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Rev Neurosci* 28: 397–415.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0071>
32. Conover JC, Notti RQ (2008) The neural stem cell niche. *Cell Tissue Res* 331: 211–224.
<https://doi.org/10.1007/s00441-007-0503-6>
33. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA (2002) Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 11946–11950.
<https://doi.org/10.1073/pnas.182296499>
34. Doetsch F, Petreanu L, Caille I, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A (2002) EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. *Neuron* 36: 1021–1034.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01133-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01133-9)
35. Kilpatrick TJ, Barlett PF (1995) Cloned multipotential precursors from the mouse cerebrum require FGF-2, whereas glial restricted precursors are stimulated with either FGF-2 or EGF. *J Neurosci* 15: 3653–3661.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-05-03653.1995>
36. Cheng A, Wang S, Cai J, Rao MS, Mattson MP (2003) Nitric oxide act in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev Biol* 258: 319–333.
[https://doi.org/10.1016/s0012-1606\(03\)00120-9](https://doi.org/10.1016/s0012-1606(03)00120-9)
37. Andreu-Agulló C, Morante-Redolat JM, Delgado AC, Fariñas I (2009) Vascular niche factor PEDF modulates Notch-dependent stemness in the adult subependymal zone. *Nat Neurosci* 12: 1514–1523.
<https://doi.org/10.1038/nn.2437>
38. Ramírez-Castillejo C, Sánchez-Sánchez F, Andreu-Agulló C, Ferrón SR, Aroca-Aguilar JD, Sánchez P, Mira H, Escribano J, Fariñas I (2006) Pigment epithelium-derived factor is a niche signal for neural stem cell renewal. *Nat Neurosci* 9: 331–339.
<https://doi.org/10.1038/nn1657>
39. Zhang J, Jiao J (2015) Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis. *Biomed Res Int* 2015: 727542.
<https://doi.org/10.1155/2015/727542>
40. Bátis LF, Castro MA, Burgos PV, Velásquez ZD, Muñoz RI, Lafourcade CA, Troncoso-Escudero P, Wyneken U (2016) Exosomes as Novel Regulators of Adult Neurogenic Niches. *Front Cell Neurosci* 9: 501.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00501>
41. Delgado AC, Ferrón SR, Vicente D, Porlan E, Perez-Villalba A, Trujillo CM, D'Ocón P, Fariñas I (2014) Endothelial NT-3 Delivered by Vasculature and CSF Promotes Quiescence of Subependymal Neural Stem Cells through Nitric Oxide Induction. *Neuron* 83: 572–585.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.015>
42. Gómez-Gaviro MV, Scott CE, Sesay AK, Matheu A, Booth S, Galichet C, Lovell-Badge R (2012) Betacellulin promotes cell proliferation in the neural stem cell niche and stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 1317–1322.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1016199109>
43. Crouch EE, Liu C, Silva-Vargas V, Doetsch F (2015) Regional and stage-specific effects of prospectively purified vascular cells on the adult V-SVZ neural stem cell lineage. *J Neurosci* 35: 4528–4539.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1188-14.2015>
44. Chong CM, Ai N, Ke M, Tan Y, Huang Z, Li Y, Lu JH, Ge W, Su H (2018) Roles of Nitric Oxide Synthase Isoforms in Neurogenesis. *Mol Neurobiol* 55: 2645–2652.
<https://doi.org/10.1007/s12035-017-0513-7>
45. Goldberg JS, Hirschi KK (2012) A Vascular perspective on neurogenesis. In: Bonfanti L (ed.) *Neural Stem Cells – New Perspectives*. <https://www.intechopen.com/chapters/44266>

46. *Lamus F, Martín C, Carnicero E, Moro JA, Fernández JMF, Mano A, Gato Á, Alonso MI* (2020) FGF2/EGF contributes to brain neuroepithelial precursor proliferation and neurogenesis in rat embryos: the involvement of embryonic cerebrospinal fluid. *Dev Dyn* 249: 141–153. <https://doi.org/10.1002/dvdy.135>
47. *Zheng W, Nowakowski RS, Vaccarino FM* (2004) Fibroblast growth factor 2 is required for maintaining the neural stem cell pool in the mouse brain subventricular zone. *Dev Neurosci* 26: 181–196. <https://doi.org/10.1159/000082136>
48. *Killer K, Le O, Beauséjour C* (2021) The Intracerebroventricular Injection of Murine Mesenchymal Stromal Cells Engineered to Secrete Epidermal Growth Factor Does Not Prevent Loss of Neurogenesis in Irradiated Mice. *Radiat Res* 196: 315–322. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00017.1>
49. *Yang C, Qi Y, Sun Z* (2021) The Role of Sonic Hedgehog Pathway in the Development of the Central Nervous System and Aging-Related Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci* 8: 711710. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.711710>
50. *Kandasamy M, Lehner B, Kraus S, Sander PR, Marschallinger J, Rivera FJ, Trümbach D, Ueberham U, Reitsamer HA, Strauss O, Bogdahn U, Couillard-Despres S, Aigner L* (2014) TGF-beta signalling in the adult neurogenic niche promotes stem cell quiescence as well as generation of new neurons. *J Cell Mol Med* 18: 1444–1459. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12298>
51. *Dumont CM, Piselli JM, Kazj N, Bowman E, Li G, Linhardt RJ, Temple S, Dai G, Thompson DM* (2017) Factors Released from Endothelial Cells Exposed to Flow Impact Adhesion, Proliferation, and Fate Choice in the Adult Neural Stem Cell Lineage. *Stem Cells Dev* 26: 1199–1213. <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0350>
52. *Qiu Z, Yang J, Deng G, Li D, Zhang S* (2021) Angiopoietin-like 4 promotes angiogenesis and neurogenesis in a mouse model of acute ischemic stroke. *Brain Res Bull* 168: 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.12.023>
53. *Obernier K, Alvarez-Buylla A* (2019) Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development* 146: dev156059. <https://doi.org/10.1242/dev.156059>
54. *Li F, Chong ZZ, Maiese K* (2006) Winding through the WNT pathway during cellular development and demise. *Histol Histopathol* 21: 103–124. <https://doi.org/10.14670/HH-21.103>
55. *Young JK, Heinbockel T, Gondré-Lewis MC* (2013) Astrocyte fatty acid binding protein-7 is a marker for neurogenic niches in the rat hippocampus. *Hippocampus* 23: 1476–1483. <https://doi.org/10.1002/hipo.22200>
56. *Салмина АБ, Малиновская НА, Кувачева НВ, Моргун АВ, Хилажева ЕД, Горина ЯВ, Пожиленкова ЕА, Фролова ОВ* (2014) Коннексиновые и паннексиновые транспортные системы в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга. *Нейрохимия* 31:122–133. [*Salmina AB, Malinovskaya NA, Kuvacheva NV, Morgun AV, Khilazheva ED, Gorina YaV, Pozhilenkova EA, Frolova OV* (2014) Connexin and Pannexin Transport Systems in Cells of Neurovascular Unit of the Brain. *Neurochem J* 31: 122–133. (In Russ)]. <https://doi.org/10.7868/s1027813314020095>
57. *Heneka MT, Rodríguez JJ, Verkhratsky A* (2010) Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res Rev* 63: 189–211. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.004>
58. *Caesar K, Hashemi P, Douhou A, Bonvento G, Boutelle M, Walls, Lauritzen M* (2008) Glutamate receptor-dependent increments in lactate, glucose and oxygen metabolism evoked in rat cerebellum in vivo. *J Physiol* 586(5): 1337–1349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187464/>
59. *Horvat A, Muhic M, Smolic T, Begic E, Zorec R, Kreft M, Vardjan N* (2021) Ca²⁺ as the prime trigger of aerobic glycolysis in astrocytes. *Cell Calcium* 95: 102368. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143416021000221>
60. *Siegenthaler JA, Sohet F, Daneman R* (2013) 'Sealing off the CNS': cellular and molecular regulation of blood-brain barrierogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 23: 1057–1064. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.06.006>
61. *Mizee MR, Wooldrik D, Lakeman KA, van het Hof B, Drexhage JA, Geerts D, Bugiani M, Aronica E, Mebius RE, Prat A, de Vries HE, Reijerkerk A* (2013) Retinoic acid induces blood-brain barrier development. *J Neurosci* 33: 1660–1671. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1338-12.2013>
62. *Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J* (2003) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9: 669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
63. *You T, Bi Y, J Li, Zhang M, Chen X, Zhang K, Li J* (2017) IL-17 induces reactive astrocytes and up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) through JAK/STAT signaling. *Scient Rep* 7: 41779. <https://www.nature.com/articles/srep41779>
64. *Choi SH, Kim HJ, Cho HJ, Park SD, Lee NE, Hwang SH, Rhim H, Kim HC, Cho IH, Nah SY* (2019) Gintoinin-mediated release of astrocytic vascular endothelial growth factor protect cor-

- tical astrocytes from hypoxia-induced cell damages. *J Ginseng Res* 43(2): 305–311.
<https://khu.elsevierpure.com/en/publications/gintonin-mediated-release-of-astrocytic-vascular-endothelial-growth>
65. *Shen Y, Gu J, Liu Z, Xu C, Qian S, Zhang X, Zhou B, Guan Q, Sun, Y, Wang Y, Jin X* (2018) Inhibition of HIF-1 α Reduced Blood Brain Barrier Damage by Regulating MMP-2 and VEGF During Acute Cerebral Ischemia. *Front Cell Neurosci* 4.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00288/full>
 66. *Liu J, Li J* (2022) Astrocytes Protect Human Brain Microvascular Endothelial Cells from Hypoxia Injury by Regulating VEGF Expression. *J Healthcare Engineer ID* 1884959.
<https://www.hindawi.com/journals/jhe/2022/1884959/>
 67. *Baumann J, Tsao CC, Huang SF, Gassmann M, Ogunshola OO* (2021) Astrocyte-specific hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) does not disrupt the endothelial barrier during hypoxia in vitro. *Fluids and Barriers of the CNS* 18(13).
<https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-021-00247-2>
 68. *Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao, X., Xie, L., Greenberg DA* (2002) Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Biol Sci* 99(18): 11946–11950.
<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.182296499>
 69. *Udo H, Yoshida Y, Kino T, Ohnuki K, Mizunoya W, Mukuda T, Sugiyama H* (2008) Enhanced Adult Neurogenesis and Angiogenesis and Altered Affective Behaviors in Mice Overexpressing Vascular Endothelial Growth Factor 120. *J Neurosci* 28(53): 14522–14536.
<https://sci-hub.wf/10.1523/JNEUROSCI.3673-08.2008>
 70. *Комлева ЮК, Салмина АБ, Прокопенко СВ, Шестакова ЛА, Петрова ММ, Малиновская ММ, Лопатина ОЛ* (2013) Изменения структурно-функциональной пластичности головного мозга, индуцированные обогащенной средой. *Вестник акад мед наук* 6:39–48. [*Komleva Yu, Salmina AB, Prokopenko CV, Shestakova LA, Petrova MM, Malinovskaya NA, Lopatina OL* (2013) Changes in structural and functional plasticity of the brain induced by environmental enrichment. *Ann Rus Acad Med Sci* 6: 39–48. (In Russ)].
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19139669>
 71. *Hummel FC, Cohen LG* (2005) Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol* 18: 667–674.
<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000189876.37475.42>
 72. *Lin R, Cai J, Nathan C, Wei X, Schleidt S, Rosenwasser R, Iacovitti L* (2015) Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. *Neurobiol Dis* 74: 229–239.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.11.016>
 73. *Font MA, Arboix A, Krupinski J* (2010) Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev* 6: 238–244.
<https://doi.org/10.2174/157340310791658802>
 74. *Biron KE, Dickstein DL, Gopaul R, Jefferies WA* (2011) Amyloid triggers extensive cerebral angiogenesis causing blood brain barrier permeability and hypervascularity in Alzheimer's disease. *PLoS One* 6: e23789.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023789>
 75. *Palma-Tortosa S, García-Culebras A, Moraga A, Hurtado O, Ruiz-Peres A, Duran-Laforet V, Parra J, Cuartero MI, Pradillo JM, Moro MA, Lizasoain I* (2017) Specific Features of SVZ Neurogenesis After Cortical Ischemia: a Longitudinal Study. *Sci Rep* 7: 16343.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-16109-7>
 76. *Deshapande SS, Malik S, Conforti P, Lin J-di, Chu Yu-H, Nath S, Greulich F, Dumbach M-A, Uhlenhaut NH, Shachtrup C* (2021) P75 neurotrophin receptor controls subventricular zone neural stem cell after stroke. *Cell and Tissue Res* 926.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-021-03539-z>
 77. *Liang H, Zhao H, Gleichman A, Carmichael ST* (2019) Region-specific and activity-dependent regulation of SVZ neurogenesis and recovery after stroke. *Biol Sci* 116(27): 13621–13630.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1811825116>
 78. *Mahoney ER, Dumitrescu L, Moore AM, Cambronero FE, De Jager PL, Koran MEI, Petyuk VA, Robinson RAS, Goyal S, Schneider JA, Bennett DA, Jefferson AL, Hohman TJ* (2021) Brain expression of the vascular endothelial growth factor gene family in cognitive aging and alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 26: 888–896.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0458-5>
 79. *Zhu H, Zhang Y, Zhong Yi, Ye Y, Hu X, Gu L, Xiong X* (2021) Inflammation-Mediated Angiogenesis in Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.652647/full>
 80. *Lin R, Cai J, Nathan C, Wei X, Schleidt S, Rosenwasser R, Iacovitti L* (2015) Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. *Neurobiol Disease* 74: 229–239.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.11.016>
 81. *Lin R, Cai J, Kenyon L, Iozzo R, Rosenwasser R, Iacovitti L* (2019) Systemic Factors Trigger Vasculature Cells to Drive Notch Signaling and Neurogenesis in Neural Stem Cells in the Adult

- Brain. Stem Cells 37: 395–406.
<https://doi.org/10.1002/stem.2947>
82. *Rodrigues JJ, Jones VC, Verkhatsky A* (2009) Impaired cell proliferation in the subventricular zone in an Alzheimer's disease model. *Neuroreport* 20(10): 907–912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494789/>
83. *Demars M, Hu Y-S, Gadadhar A, Lazarov O* (2010) Impaired neurogenesis is an early event in the etiology of familial Alzheimer's disease in transgenic mice. *J Neurosci Res* 88(10): 2103–2117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209626/>
84. *Gerozissis K* (2008) Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur J Pharmacol* 585: 38–49.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.050>
85. *Lin R, Cal J, Kenyon L, Iozzo R, Rosenwasser R, Iacovitti L* (2019) Systemic Factors Trigger Vasculature Cells to Drive Notch Signaling and Neurogenesis in Neural Stem Cells in the Adult Brain. *Stem Cells* 37: 395–406.
<https://doi.org/10.1002/stem.2947>
86. *Garcia-Caceres C, Quarta C, Varela L, Gao Y, Gruber T, Legutko B, Jastroch M, Johansson P, Ninkovic J, Yi C-X, Le Thuc O, Szigeti-Buck K, Cai W, Meyer CW, Pfluger PT, Fernandez A, Luquet S, Woods SC, Torres-Aleman I, Kahn CR, Gotz M, Horvath TL, Tschop MH* (2016) Astrocytic Insulin Signaling Couples Brain Glucose Uptake with Nutrient Availability. *Cell* 166(4): 867–880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27518562/>
87. *Салмина АБ, Яуззина НА, Кувачева НВ, Петрова ММ, Таранушенко ТЕ, Малиновская НА, Лопатина ОЛ, Моргунов АВ, Пожиленкова ЕА, Окунева ОС, Морозова ГА, Прокопенко СВ* (2013) Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы. *Бюл сибирск мед* 12: 104–118. [*Salmina AB, Yauzina NA, Kuvacheva NV, Petrova MM, Taranushenko TY, Malinovskaya NA, Lopatina OL, Morgun AV, Pozhilenkova YA, Okuneva OS, Morozova GA, Prokopenko SV* (2013) Insulin and insulin resistance: new molecule markers and target molecule for the diagnosis and therapy of disease of central nervous system. *Bull Siber Med* 12: 104–118. (In Russ)].
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-5-104-118>
88. *Горина ЯВ, Салмина АБ, Кувачева НВ, Комлева ЮК, Федюкович ЛВ, Успенская ЮА, Морозова ГА, Демко ИВ, Петрова ММ* (2014) Нейровоспаление и инсулинорезистентность при болезни Альцгеймера. *Сибирск мед обзор* 4: 11–19. [*Gorina YaV, Salmina AB, Kuvacheva NV, Komleva YuK, Fedjukovich LV, Uspenskaya YuA, Demko IV, Petrova MM* (2014) Neuroinflammation and insulin resistance in Alzheimer's disease. *Siber Med Rev* 4: 11–19. (In Russ)].
https://www.elibrary.ru/query_results.asp
89. *Горина ЯВ, Лопатина ОЛ, Комлева ЮК, Черных АИ, Салмина АБ* (2018) Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией. *Анналы клин экспер неврол* 12: 27–32. [*Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK, Chernikh AI, Salmina AB* (2018) The role neuroinflammation in cognitive functions and social interaction in mice with age-dependent neurodegeneration. *Ann Clin Exp Neurol* 12: 27–32. (In Russ)].
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42236418&>
90. *Горина ЯВ, Осипова ЕД, Моргунов АВ, Малиновская НА, Комлева ЮК, Салмина АБ* (2020) Абберантный ангиогенез в ткани головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Бюл сибирск мед* 19: 46–52. [*Gorina YaV, Osipova ED, Morgun AV, Malinovskaya NA, Komleva YuK, Lopatina OL, Salmina AB* (2020) Aberrant angiogenesis in brain tissue in experimental Alzheimer's disease. *Bull Siber Med* 19: 46–52. (In Russ)].
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-46-52>
91. *Hockeimer W* (2021) Non-spatial Information Encoding in Hippocampal CA1. Theses and Dissertation, Electronic (ETDs).
<https://jscholarship.library.jhu.edu/handle/1774.2/63959>
92. *Моргунов АВ, Осипова ЕД, Бойцова ЕБ, Лопатина ОЛ, Горина ЯВ, Пожиленкова ЕА, Салмина АБ* (2020) Васкулярный компонент нейровоспаления при экспериментальной болезни Альцгеймера у мышей. *Цитология* 62: 16–23. [*Morgun AV, Osipova ED, Boytsova EB, Lopatina OL, Gorina YaV, Pozhilenkova EA, Salmina AB* (2020) Vascular component of neuroinflammation in experimental Alzheimer's disease in mice. *Tsitologiya* 62: 16–23. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/s0041377120010058>
93. *Горина ЯВ, Осипова ЕД, Моргунов АВ, Бойцова ЕБ, Лопатина ОЛ, Салмина АБ* (2021) Оценка уровня RAGE в клетках гематоэнцефалического барьера при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Цитология* 63: 176–183. [*Gorina YaV, Osipova ED, Morgun AV, Boytsova EB, Lopatina OL, Salmina AB* (2021) Assessment of the RAGE in cells blood-brain barrier in experimental Alzheimer's disease. *Tsitologiya* 63: 176–183. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S1990519X21030032>
94. *Моргунов АВ, Осипова ЕД, Бойцова ЕБ, Шуваев АН, Комлева ЮК, Труфанова ЛВ, Вайс ЕФ, Салмина АБ* (2019) Астроцит-опосредованные механизмы регуляции нейрогенеза в мо-

- дели нейрогенной ниши *in vitro* при действии Аβ1-42. Биомед химия 65: 366–373. [Morgun AV, Osipova ED, Boytsova EB, Shuvaev YuN, Komleva YuK, Trufanova LV, Vais EF, Salmina AB (2019) Astroglia-mediated regulation of cell development in the model of neurogenic niche *in vitro* treated with Aβ1-42. Biomed khim 65: 366–373. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18097/pbmc20196505366>
95. Хилажева ЕД, Моргун АВ, Бойцова ЕБ, Мосягина АИ, Шуваев АН, Малиновская НА, Успенская ЮА, Пожиленкова ЕА, Салмина АБ (2021) Особенности экспрессионного профиля клеток в модели нейрогенной ниши гиппокампа *in vitro* при оптогенетической стимуляции. Биомед химия 67: 34–41. [Khilazheva ED, Morgun AV, Boytsova EB, Mosiagina AI, Shuvaev AN, Malinovskaya NA, Uspenskaya YuA, Pozhilenkova EA, Salmina AB (2021) Features of the *in vitro* expression profile of hippocampal neurogenic niche cells during optogenetic stimulation. Biomed khim 67: 34–41. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18097/pbmc20216701034>
96. Хилажева ЕД, Писарева НВ, Моргун АВ, Бойцова ЕБ, Таранушенко ТЕ, Фролова ОВ, Салмина АБ (2017) Активация лактатных рецепторов GPR81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках эндотелия церебральных микрососудов. Анналы клин экспер неврол 11: 34–39. [Khilazheva ED, Pisareva NB, Morgun AV, Boytsova EB, Taranushenko TE, Frolova OV, Salmina AB (2017) Activation of lactate receptors GPR81 stimulates mitochondrial biogenesis in cerebral microvessel endothelial cell. Ann Clin Exp Neurol 11: 34–39. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.1.6155>

Cells of the Cerebral Endothelium and Perivascular Astroglia in the Regulation of Neurogenesis

E. A. Teplyashina^{a, *}, Ya. V. Gorina^a, E. D. Khilazheva^a, E. B. Boytsova^a,
A. I. Mosiagina^a, N. A. Malinovskaya^a, Y. K. Komleva^a, A. V. Morgun^a,
Yu. A. Uspenskaya^{a, b}, A. N. Shuvaev^a, and A. B. Salmina^{a, c}

^aResearch Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry,
Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

^bKrasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, ussiaR

^cDivision of Brain Sciences, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

* e-mail: elenateplyashina@mail.ru

The blood-brain barrier is a collection of cells in the neurovascular unit of the brain that perform the actual barrier function, as well as participating in the mechanisms of plasticity. The permeability of the blood-brain barrier is determined by the efficiency of the formation of contacts between cerebral endothelial cells, the mechanisms of transcellular permeability, the nature of the interaction of endothelial cells with perivascular cells, in particular, pericytes and astrocytes. In addition, the permeability of the barrier is a derivative of the activity of the entire neurovascular unit and affects the processes of neuroplasticity, in particular, neurogenesis, which in the adult brain occurs in specialized neurogenic niches in which the maintenance of a pool of stem and progenitor cells, their renewal, proliferation, and differentiation are controlled local microenvironment. The formation of this microenvironment is largely determined by the permeability of the blood-brain barrier in the microvessels that form the vascular basis of neurogenic niches. Therefore, the functional conjugation of the processes of neurogenesis and neoangiogenesis is an important component of the mechanisms of brain plasticity. The processes of neoangiogenesis and neurogenesis are interconnected through the effects of a wide range of regulatory molecules: growth factors, cytokines, neuro- and gliotransmitters, and metabolites. Modern technologies make it possible to develop new protocols for controlling the activity of cells that form a proneurogenic and/or proangiogenic microenvironment. The review summarizes current ideas about the mechanisms of plasticity involving cerebral endothelial cells and about the possibilities of controlling or targeting perivascular astroglia.

Keywords: neurogenic niche, neurogenesis, angiogenesis, cerebral endothelial cells, local microenvironment