

УДК 616.833-002.16:611.813:612.818.9

СТРУКТУРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АСТРОЦИТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА: РОЛЬ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ

Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Кувачева Н.В., Панина Ю.А., Таранушенко Т.Е., Солончук Ю.Р., Салмина А.Б.

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре литературы обсуждаются вопросы структурной и функциональной гетерогенности клеток астроглиальной природы головного мозга, лежащих в основе формирования и развития значительного числа физиологических и патологических процессов. Принадлежащие к разным субпопуляциям астроциты демонстрируют разную чувствительность к действию повреждающих факторов, по-разному участвуют в реализации реактивных реакций или локального иммунного ответа. Присущие астроцитам ключевые функции – нейрогенез, нейрон-астроглиальное метаболическое сопряжение, глиальный контроль локального кровотока – во многом определяются тем, какие из клеток астроглиальной природы их реализуют. Изменения, наблюдаемые на начальных этапах прогрессирования нейродегенеративных заболеваний и патологии, ассоциированной с нарушением развития головного мозга, показывают, что их важным компонентом являются значимые изменения структурных и функциональных свойств астроцитов, и поэтому направленная регуляция указанных клеточно-молекулярных событий может представлять собой действенную терапевтическую стратегию, в которой ключевые мишени – молекулы, экспрессируемые клетками астроглиальной природы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ключевые слова: астроглия, гетерогенность, нейродегенерация, нарушения развития мозга, нейрогенез, нейровоспаление.

Введение

Глиальные клетки составляют около 80–90% клеток головного мозга человека и являются основными регуляторами развития нервной системы, ее функционирования и здоровья [1]. Давно известно, что глиальные клетки играют роль в развитии, метаболизме и изоляции нейронов, но последние исследования показали, что между астроцитами и нейронами существует не односторонняя, а двусторонняя связь, важная для аксональной проводимости, синаптической передачи, обработки информации и, следовательно, необходимая для нормального функционирования нервной системы во время раннего периода развития и во взрослой жизни [2].

Все глиальные клетки должны отвечать трем критериям, не применимым к клеткам не глиальной природы: глия всегда физически связана с нейронами, глия не образует пресинаптические структуры (хотя был зафиксирован контакт нейронных синапсов с гли-

ей), глия и нейроны линейно связаны между собой. Исследования природы стволовых клеток в мозге позвоночных показали, что клетки глии и нейроны часто происходят из общих эктодермальных клеток-предшественников, таких как клетки радиальной глии. Родство между глией и нейронами является важным аспектом глиальной идентичности [2].

Астроциты являются активными участниками обработки информации мозга и ключевыми элементами в области физиологии нервной системы, они регулируют сигнализацию синаптического тока между нейронами, модуляцию количества нейротрансмиттеров, в том числе глутамата и аденозинтрифосфата, внеклеточную и внутриклеточную динамику кальция в синаптической щели. Повышение внутриклеточного уровня кальция в астроцитах способствует образованию и высвобождению глутамата из астроцитов, модулируя пресинаптическую и постсинаптическую нейронную активность путем деполяризации нейронального тока [3–5].

Развитие головного мозга начинается внутриутробно и продолжается в постнатальный период, когда происходит развитие межклеточных коммуникаций и

✉ Салмина Алла Борисовна, тел. 8 (391) 228-07-69; e-mail: allasalmina@mail.ru

метаболическое сопряжение клеток центральной нервной системы (ЦНС). Образуются контакты астроцитов с клетками эндотелия, продолжают активные нейрогенез и синаптогенез. Развитие ЦНС в эмбриогенезе можно представить в виде трех основных процессов: индукция нейроэктодермы, нейроуляция, региональная специализация. Эмбриональный этап нейрогенеза характеризуется высокой пролиферативной и миграционной активностью клеток во всех регионах развивающегося мозга, формированием нейронов всех видов и клеток глии из стволовых клеток [6]. В постнатальный период прекращаются процессы эмбрионального нейрогенеза, интенсивного синаптогенеза и нейрональной селекции, но нейрогенез в мозге сохраняется и присутствует в отдельных регионах мозга (обонятельные луковицы, субгранулярная зона гиппокампа, субвентрикулярная зона боковых желудочков).

Астроциты играют важную роль в регуляции нейропластичности, нейрогенеза, проницаемости гематоэнцефалического барьера, функциональной активности других клеток ЦНС [7]. Однако общий термин «астроглия» в большинстве случаев оказывается не совсем корректным, если речь идет о характеристике структурных и функциональных признаков клеток астроглиальной природы, выделенных на разных этапах развития мозга или из разных его регионов. В течение последних нескольких лет появились новые данные о так называемой гетерогенности популяции астроцитов головного мозга, что позволяет по-новому взглянуть на патогенез заболеваний центральной нервной системы.

Гетерогенность астроцитов центральной нервной системы

В настоящее время известно, что в составе гетерогенной популяции клеток астроглиальной природы: 1) радиальная астроглия, являющаяся потомком нейроэпителиальных клеток в развивающемся головном мозге, присутствующая в мозге преимущественно (но не исключительно) в период эмбрионального нейрогенеза, обеспечивающая формирование скаффолда для миграции клеток (например, по ростральному миграционному тракту, соединяющему субвентрикулярную зону и обонятельные луковицы), выполняющая функцию прогениторных клеток головного мозга, необходимых для эффективного глиогенеза и нейрогенеза в нейрогенных регионах [8, 9]; 2) астроциты, не выполняющие прогениторную функцию, но актуальные для контроля возбудимости нейронов, нейрон-астроглиального сопряжения, формирования внеклеточного матрикса, секреции трофических факторов, модуляции

эффектов нейротрансмиттеров (протоплазматические астроциты), либо окружающие миелинизированные волокна (фиброзные астроциты) [10]; 3) астроциты, обеспечивающие реализацию феномена реактивного астроглиоза и проявляющие свою пластичность при повреждении [10]. Следует отметить, что некоторые авторы [11, 12] идентифицируют большее число видов астроцитов.

Радиальная глия. Доказано, что клетки радиальной глии развиваются из тех же популяций прогениторных клеток, что и нейроны. При этом клетки радиальной глии могут продуцировать не только клетки-предшественники нейронов, но и нейроны, составляющие в дальнейшем основную популяцию проекционных и часть интернейронов коры [13]. Это подтверждает возможность образования новых нейронов из глии и объясняет репаративные процессы после повреждения ЦНС. На последних стадиях кортикогенеза клетки радиальной глии трансформируются в клетки астроглии и/или глиобласты, а также в клетки эпендимы [14, 15]. Эти клетки экспрессируют глутамат-аспартатный транспортер GLAST, что демонстрирует их роль в регуляции метаболических событий на ранних этапах развития клеток головного мозга [16], а также нестин и виментин. Мультипотентные GFAP/Nestin/Pax6/Glast⁺-стволовые клетки радиальной глии дают начало мультипотентным и делящимся Pax6/Mash1⁺-предшественникам [17]. Большая часть клеток радиальной глии связаны и экспрессируют Cx43. Мыши, лишенные Cx30 и Cx43 в GFAP-позитивных клетках, демонстрируют полное ингибирование пролиферации и значительное снижение численности радиальной глии и гранулярных нейронов. Эти данные убедительно предлагают необходимость экспрессии коннексинов радиальной глией для нейрогенеза во взрослом мозге [18]. Радиальная глия необходима и для направленной миграции клеток в процессе нейрогенеза [19]. Считается, что в зрелом мозге часть клеток, имеющих фенотип радиальной глии, наиболее активной в периоде эмбрионального нейрогенеза, сохраняется в нейрогенных нишах, не превращаясь в астроциты, что обеспечивает репаративный нейрогенез [20].

Астроциты в составе нейроваскулярной единицы. В пределах нейроваскулярной единицы головного мозга, представляющей систему взаимодействующих клеток эндотелия, нейронов, астроцитов, перицитов, реализуются ключевые события таких процессов, как нейрогенез, апоптоз, синаптогенез, нейровоспаление, транспорт веществ через гематоэнцефалический барьер, осуществляются нейрон-астроглиальное метаболическое сопряжение и глиоваскулярный контроль. Ча-

ственным примером нейроваскулярной единицы является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который регулирует активное взаимодействие между кровотоком и ЦНС. Установлено, что астроциты специфически влияют на развивающуюся сосудистую ткань и определяют свойства эндотелиоцитов ГЭБ [21]. При этом эндотелиоциты приобретают способность к повышенной экстракции ксенобиотиков из ткани мозга, образуют плотные контакты. Подобные результаты получены и в опытах *in vitro*, где добавление астроцитов в сокультуру значительно снижало проницаемость ГЭБ для ксенобиотиков. При этом было обнаружено снижение функциональной активности эндотелиоцитов при временной локальной деструкции астроцитов, с последующим восстановлением активности ГЭБ [22]. Наряду с этим есть работы, показывающие, что функции ГЭБ остаются длительное время неизменными даже в тех областях мозга, где произошли значительные разрушения астроцитов [23].

Индикаторами нейрон-астроглиального метаболического сопряжения, осуществляемого астроцитами в составе нейроваскулярной единицы, являются уровни внеклеточного лактата, НАД⁺ и глутамата, отражающие работу таких транспортных систем, как трансфер лактата из активированных астроцитов в нейроны (для конверсии в пируват и обеспечения энергетических потребностей этих клеток), НАД⁺-транспортёров (в частности, коннексина 43, обеспечивающего высвобождение НАД⁺ во внеклеточное пространство в непосредственной близости к активному сайту НАД⁺-конвертирующего фермента НАД⁺-гликогидролазы/CD38, транспортёров глутамата, в частности EAAT, экспрессируемых на клетках астроглии и обеспечивающих захват избытка глутамата из внеклеточного пространства [24].

Астроциты продуцируют трансформирующий ростовой фактор альфа (TGF- α) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF), которым отводится роль в развитии и поддержании плотных контактов между эндотелиоцитами [25]. Также астроциты регулируют проницаемость воды через ГЭБ с помощью белка аквапорина (AQP4) [26]. Большое количество астроцитов вокруг сосудов можно объяснить повышенной потребностью нейронов в глюкозе и особенностями нейрон-астроцитарных взаимодействий. Астроциты экспрессируют большое количество транспортёров глюкозы, конвертируют глюкозу в лактат и только после этого доставляют лактат к нейронам [27]. Лактат, продуцируемый астроцитами, является энергетическим субстратом для активных нейронов, поэтому метаболизм глюкозы, высвобождающейся из гликогена астроцитов, а также транспорт лактата в нейроны монокарбоксилатными транспортёрами находятся в фокусе

исследователей, занимающихся изучением механизмов повреждения нейроваскулярных единиц.

С учетом того факта, что астроциты, окружающие синапсы, как правило, формируют собственное локальное микроокружение, необходимое для наиболее эффективной работы синапсов [28], изучение закономерностей реализации механизмов нейрон-астроглиального метаболического сопряжения разными по структуре и функциям астроцитами в различных регионах мозга представляет собой важное направление исследований.

Астроциты, участвующие в реактивном астроглиозе. Астроциты, как известно, являются основным источником антиоксидантной защиты в предотвращении гибели нейронов после ишемического инсульта [29–31], вследствие этого реактивный астроглиоз коррелирует с увеличением гибели нейронов [30, 32]. Астроциты демонстрируют анатомические взаимосвязи между церебральными артериолами и нейронами. В паренхиме мозга обширные сети мозговых артериол с астроцитарными «ногами» намного превышают любые прямые нейральные контакты с перфузия-регулируемыми микрососудами. Эта уникальная конструкция позволяет астроцитам преобразовывать сигналы из активированных нейронов и передавать эту информацию к клеткам церебральной микроциркуляции. Изменение этих процессов может играть особенно важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Ранние и средние стадии развития нейродегенеративных процессов связаны с генерализованной атрофией астроглии, тогда как более поздние стадии характеризуются астроглиозом, активацией микроглии и связанными с ними нейропатологическими повреждениями, такими, как сенильные бляшки [33, 34].

Астроциты, участвующие в процессе реактивного глиоза, экспрессируют большое количество транспортёров глутамата EAAT1 и EAAT2, секретируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , ТФР β), в них активны внутриклеточные процессы, связанные с регуляцией уровня кальция, ферменты, участвующие в продукции свободных радикалов и в защите клеток от них [35]. Внутри самой популяции реактивных астроцитов существует высокая степень гетерогенности [36].

В целом гетерогенность популяции астроглии привлекает все большее внимание исследователей в последние годы, что включает в себя: 1) антигенную гетерогенность вследствие дифференцированной экспрессии молекул, характерных для разных стадий развития клеток; 2) метаболическую гетерогенность, обусловленную особенностями экспрессии молекул, регулирующих транспорт и метаболизм глутамата, глутамина, глюкозы, лактата; 3) гетерогенность в экспрессии рецепторов нейротрансмиттеров и кальциевого ответа [12, 37–42]. Однако

противоречивость некоторых данных [43] по наличию гетерогенности в популяциях астроцитов определяет необходимость дальнейшего изучения этого феномена.

Какие молекулы могут маркировать собой гетерогенный астроциты? Новые технологические возможности, например протеомный или транскриптомный анализ единственной клетки [44] или направленная дифференцировка астроцитов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [45], открывают новые возможности для ответа на этот вопрос. Помимо «классических» маркеров астроцитов – s100 β (цитоплазматические астроциты), GFAP (фиброзные астроциты) или их комбинаций с маркерами нейрогенеза, позволяющими идентифицировать клетки на разных

этапах развития, на роль таких молекул могут претендовать рецепторы нейротрансмиттеров, например гистамина [46], молекулы, вовлеченные в механизмы взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом, например, CD44, экспрессируемые только фиброзными, но не цитоплазматическими, астроцитами [47], транспортные белки, в том числе коннексины [48], а также молекулы, напрямую вовлеченные в реализацию взаимодействий астроцитов в нейронами, микроглией или олигодендроцитами [49, 50].

Особенности экспрессии некоторых маркеров в трех субпопуляциях астроцитов – радиальной глии, астроцитов нейроваскулярной единицы, реактивных астроцитах – представлены в таблице.

Особенности экспрессии маркеров в субпопуляциях астроцитов головного мозга

Маркер	Радиальная глия	Астроциты нейроваскулярной единицы	Реактивные астроциты
GFAP (Glial fibrillary acidic protein)	Неспецифический маркер большинства астроцитов	Неспецифический маркер большинства астроцитов	Неспецифический маркер большинства астроцитов
s100 β (цитоплазматический Ca ²⁺ -связывающий белок)	Неспецифический маркер астроцитов	Экспрессируется преимущественно астроцитами нейроваскулярной единицы	Неспецифический маркер астроцитов
FABP7 (Fatty acid binding protein 7)	Маркер радиальной глии в период развития ЦНС и нейрональных клеток-предшественников		
A2B5	Маркер радиальной глии. Экспрессируется в клетках-предшественниках олигодендроцитов, астроцитов 1-го и 2-го типа		
CD44	Рецептор гиалуроновой кислоты, экспрессируется в астроцитах преимущественно белого вещества мозга	Снижение экспрессии CD44 на астроцитах нейроваскулярной единицы ведет к увеличению проницаемости ГЭБ	
FGFRs	Высокая экспрессия рецепторов фактора роста фибробластов в радиальной глие свидетельствует о зависимости дифференцировки клеток от действия FGF		
PDGFRs	Маркер радиальной глии	Активация PDGFR α астроцитов нейроваскулярной единицы увеличивает проницаемость ГЭБ под влиянием повреждающих факторов. При этом активность PDGFR β в клетках нейрональной природы играет противоположную роль	Маркер реактивных астроцитов, активация которого происходит при действии повреждающих факторов (воспаление, ишемия)
Musashi			Маркер реактивных астроцитов, возможно играющий роль в апоптотической активности астроцитов при повреждении
Глутамат-аспартатный транспортер GLAST	Маркер радиальной глии, который экспрессируется на высоком уровне в GL261 стволовых клетках		
Нестин (nestin)	Маркер радиальной глии, экспрессируется в зоне под зернистым слоем в зубчатой извилине, считается маркером стволовой клетки		
Паннексин 6 (Pax6)	Маркер радиальной глии, из которой в последствии образуются новые нейроны, парный гомеодоменный транскрипционный фактор, экспрессируется в астроцитах в зернистой зоне, высокие концентрации Pax6 индуцируют экспрессию транскрипционного фактора bHLH Neurogenin2 (Ngn2)		

Окончание таблицы

Маркер	Радиальная глия	Астроциты нейроваскулярной единицы	Реактивные астроциты
Коннексин 30 (Cx30)	Маркер радиальной глии, экспрессируется преимущественно в зубчатой извилине, представляют щелевые контакты		
Коннексин 43 (Cx43)	Маркер радиальной глии, представляет щелевые контакты, удаление которых может повлечь за собой нарушения нейрогенеза. Экспрессия регистрируется в зрелой астроглии	НАД ⁺ -транспортёр, обеспечивающий высвобождение НАД ⁺ во внеклеточное пространство, компонент каналов-коннексонов, обеспечивающих метаболическое сопряжение между астроцитами	
НАД ⁺ -гликогидролаза (CD38)		Маркер астроцитов нейроваскулярной единицы, играющий важную роль в регуляции возбудимости клеток нейрональной и глиальной природы	Увеличение экспрессии на астроцитах характерно для повреждения ткани головного мозга
Транспортеры глутамата EAAT		Экспрессия регулируется в большей степени транскрипционно и посттранскрипционно, с их помощью астроциты играют существенную роль в регулировании внеклеточных уровней глутамата, обуславливая уменьшение потенциала для эксайтотоксичности	Имеют высокий уровень экспрессии на реактивных астроцитах
Ростовой фактор альфа (TGF- α)		Маркер астроцитов нейроваскулярной единицы, играющий роль в развитии и поддержании плотных контактов между эндотелиоцитами	
Глиальный нейротрофический фактор (GDNF)		Маркер астроцитов нейроваскулярной единицы, играющий роль в развитии и поддержании плотных контактов между эндотелиоцитами, экспрессия усиливается при возбуждении глутаматных рецепторов, способен тормозить апоптоз	
Аквапорин (AQP4)		Белок, входящий в состав водопроводящих каналов в клеточных мембранах, активно экспрессируется в перикапиллярных ножках астроцитов, глиальных ограничениях мембраны и эпендимы, образующих ГЭБ	

Экспериментальными исследованиями убедительно показано, что морфологические характеристики, пролиферативная и секреторная активность астроцитов определяют цитоархитектуру ЦНС, что означает значимость присутствия гетерогенных субпопуляций астроцитов в не меньшей степени, чем гетерогенных нейронов [11].

Субпопуляции астроцитов при нейродегенерации и нейровоспалении

Любой вид гетерогенности астроцитов имеет онтогенетическую основу и региональный характер [51], однако малоизученными остаются именно эти аспекты астроглиальной гетерогенности, в частности, факторы, регулирующие структурное и функциональное разнообразие астроцитов с функциями стволовых/прогениторных клеток и зрелых астроцитов. Астроциты разных субпопуляций (например, протоплазматические и фиброзные) по-разному отвечают на ишемические повреждения и по-разному участвуют в реализации иммунного воспаления [52, 53]. Вместе с тем понимание

этих регуляторных событий определит прогресс в разработке технологий направленной фармакологической коррекции нарушений развития мозга и нейродегенерации.

Взаимосвязь между характером астроглиальной активации, нейронального повреждения или репарации при нейродегенерации хорошо установлена [33, 54]. Последняя концепция включает в себя повреждение астроглия-связанных процессов: синаптогенеза и ликвидации синапсов, нейрогенеза и нейропластичности, функционирования нейронных сетей и гематоэнцефалического барьера, регуляции глиоваскулярного контроля и мозгового кровотока; изменение метаболизма нейронов; астроцит-зависимое усиление окислительного стресса (вследствие нарушения антиоксидантной активности); стимуляцию нейровоспалительного ответа (реакция микроглии); потенцирование эксайтотоксичности, митохондриальной и гликолитической недостаточности; нарушение глиального кальциевого гомеостаза; патологию нейроваскулярной единицы; реактивный астроглиоз (сопровождается

образованием рубцов) и инициацию восстановления мозга [55].

При остром повреждении или при нейродегенерации астроциты и микроглия претерпевают процесс глубокого морфологического и функционального ремоделирования, которое зависит от типа патологии, времени и расстояния с момента повреждения. В течение этого процесса реактивные астроциты могут потерять свои непересекающиеся домены. Как правило, протоплазматические астроциты «оккупируют» строго определенные анатомические участки [56], однако, например, после нескольких эпилептических припадков соседние астроциты «перемешиваются», что приводит к «смешиванию» территорий. Такое ремоделирование, вероятно, оказывает влияние на организацию астроглиальной сети [57]. Гетерогенность популяции астроцитов может быть обусловлена и возрастными изменениями экспрессии молекул, участвующих в выполнении их ключевых гомеостатических функций, применительно к различным по функциям отделам мозга [42]. Дополнительным фактором является то, что повреждение клеток индуцирует реактивные изменения в астроглиальной популяции асинхронно [58], что затрудняет оценку субпопуляционного состава в динамике повреждения или нейродегенерации.

Еще одним универсальным механизмом острой и хронической нейродегенерации (травма, инсульт и т.д.) является нейровоспаление. Эта универсальность обусловлена тем, что независимо от исходного стимула активация основных клеток нейровоспаления, микроглии, сопровождается однотипными изменениями экспрессии генов и активности белков и является таким образом «программной» реакцией. Поэтому во всех случаях, независимо от вида заболевания, нейровоспаление характеризуется резко возрастающей продукцией провоспалительных цитокинов, индукцией экспрессии молекул адгезии (интегрины, селектины, кадгеринины), активацией протеаз и ферментов (индукцибельная NO-синтаза, НАД(Ф)Н-оксидаза, миелопероксидаза, циклооксигеназы 1-го и 2-го типов и т.д.), генерирующих низкомолекулярные медиаторы воспаления (оксид азота, активные формы кислорода и азота, эйкозаноиды) [59, 60].

Активация астроцитов при нейровоспалении зависит от типа индуктора, в частности, лиганды TLR-рецепторов (АПС, рoуI:C) стимулируют проявление астроцитами активности, характерной для врожденного иммунного ответа, тогда как Th1-цитокины стимулируют проявление астроцитами характеристик приобретенного иммунного ответа (например, функционирование в качестве антиген-презентирующих клеток)

[61]. Эти механизмы могут различным образом влиять на прогрессирование нейровоспаления при хронической нейродегенерации, в том числе за счет влияния на нейрогенез [62].

При нейровоспалении изменяется гетерогенность астроглиальной популяции, в частности, изменяются закономерности экспрессии и функциональной активности коннексинов [63], электрофизиологические характеристики [64]. Однако в целом в настоящее время практически ничего не известно о роли радиальной глии в развитии нейровоспаления, а также об изменениях астроглиального контроля в пределах нейроваскулярной единицы при нейровоспалении. Логично предполагать, что если нейродегенерация преимущественно затрагивает пул клеток астроглиальной природы, вовлеченных в нейрогенез или регуляцию метаболизма и возбудимости нейронов, то нейровоспаление в основном сопряжено с изменениями в субпопуляциях астроцитов, участвующих в развитии реактивного глиоза и регуляции локального иммунного ответа. Однако сложность патогенеза указанных заболеваний, а также динамические изменения в популяционном составе клеток в развитии хронического процесса не позволяют сделать однозначные выводы о том, какая из субпопуляций астроцитов будет максимально информативно характеризовать нейродегенерацию и нейровоспаление.

Изменения, наблюдаемые на начальных этапах прогрессирования нейродегенеративных заболеваний и патологии, ассоциированной с нарушением развития головного мозга, показывают, что направленная регуляция механизмов нейропластичности представляет собой действенную терапевтическую стратегию. Аналогичным образом современные технологии регенеративной медицины, в том числе применение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, делают возможным получение популяций клеток с заданными свойствами [65]. В связи с этим ключевыми мишенями могут быть молекулы, экспрессируемые клетками астроглиальной природы, поэтому изучение феномена структурной и функциональной гетерогенности астроцитов является важным направлением развития нейробиологии и нейрофармакологии.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).

Литература

1. Freeman M.R. Neuron-Glia Signaling in Nervous System Development, Function, and Disease. URL: <http://www.hhmi.org/research/ecs/freeman.html> (accessed 14 March 2013).

2. *Shaham S.* Glia–Neuron Interactions in Nervous System Function and Development // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2005. V. 69. P. 39–66.
3. *Можаева Г.Н., Алексеенко В.А., Казначеева Е.В., Киселев К.И., Мамин А.Г., Семенова С.Б.* Ионные каналы, обеспечивающие рецептор-зависимый вход ионов кальция через плазматическую мембрану в невозбудимых клетках // *Информац. бюл. РФФИ.* 1996. Т. 4, № 4. С. 299.
4. *Brough D., Le Feuvre R.A., Wheeler R.D., Solovyova N., Hilfiker S., Rothwell N.J., Verkhratsky A.* Ca²⁺ stores and Ca²⁺ entry differentially contribute to the release of IL-1 beta and IL-1 alpha from murine macrophages // *J. Immunol.* 2003. V. 170, № 6. P. 3029–3036.
5. *Picello E., Pizzo P., Di Virgilio F.* Chelation of cytoplasmic Ca²⁺ increases plasma membrane permeability in murine macrophages // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265, № 10. P. 5635–5639.
6. *Germain N., Banda E., Grabel L.* Embryonic stem cell neurogenesis and neural specification // *J. Cell Biochem.* 2010. V. 111, № 3. P. 535–542.
7. *Verkhratsky A., Rodriguez J.J., Parpura V.* Astroglia in neurological diseases // *Future Neurol.* 2013. V. 8, № 2. P. 149–158.
8. *Kable M.P., Lee B., Pourmohamad T., Cunningham A., Su H., Kim H., Chen Y., McCulloch C.E., Barbaro N.M., Lawton M.T., Young W.L., Bix G.J.* Perlecan domain V is upregulated in human brain arteriovenous malformation and could mediate the vascular endothelial growth factor effect in lesional tissue // *Neuroreport.* 2012. V. 23, № 10. P. 627–630.
9. *Barry D.S., Pakan J.M., McDermott K.W.* Radial glial cells: key organisers in CNS development // *Int J Biochem Cell Biol.* 2014. V. 46. P. 76–79.
10. *Morrens J., Van Den Broeck W., Kempermann G.* Glial cells in adult neurogenesis // *Glia.* 2012. V. 60, № 2. P. 159–174.
11. *Emsley J.G., Macklis J.D.* Astroglial heterogeneity closely reflects the neuronal-defined anatomy of the adult murine CNS // *Neuron Glia Biol.* 2006. V. 2, № 3. P. 175–186.
12. *Oberheim N.A., Goldman S.A., Nedergaard M.* Heterogeneity of astrocytic form and function // *Methods Mol Biol.* 2012. V. 814. P. 23–45.
13. *Torper O., Pfisterer U., Wolf D.A., Pereira M., Lau S., Jakobsson J., Björklund A., Grealish S., Parmar M.* Generation of induced neurons via direct conversion *in vivo* // *PNAS USA.* 2013. V. 110, № 17. P. 7038–7043.
14. *Rakic P.* Neurogenesis in adult primates // *Pr. Brain Res.* 2002. V. 138. P. 125–187.
15. *Rakic P.* The radial edifice of cortical architecture: from neuronal silhouettes to genetic engineering // *Br. Res. Rev.* 2007. V. 55. P. 204–219.
16. *Cantini G., Pisati F., Pessina S., Finocchiaro G., Pellegratta S.* Immunotherapy against the radial glia marker GLAST effectively triggers specific antitumor effectors without autoimmunity // *Oncoimmunology.* 2012. V. 1, № 6. P. 884–893.
17. *Roybon L., Hjalt T., Stott S., Guillemot F., Li J.Y., Brundin P.* Neurogenin2 Directs Granule Neuroblast Production and Amplification while NeuroD1 Specifies Neuronal Fate during Hippocampal Neurogenesis // *PLoS ONE.* 2009. V. 4. P. e4779.
18. *Kunze A., Congreso M.R., Hartmann C., Wallraff-Beck A., Hüttmann K., Bedner P., Requardt R., Seifert G., Redecker C., Willecke K., Hofmann A., Pfeifer A., Theis M., Steinbüchel C.* Connexin expression by radial glia-like cells is required for neurogenesis in the adult dentate gyrus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106, № 27. P. 11336–11341.
19. *Bamba Y., Shofuda T., Kanematsu D., Nonaka M., Yamasaki M., Okano H., Kanemura Y.* Differentiation, polarization, and migration of human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells co-cultured with a human glial cell line with radial glial-like characteristics // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 447, № 4. P. 683–688.
20. *Gubert F., Zaverucha-do-Valle C., Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R., Santiago M.F.* Radial glia-like cells persist in the adult rat brain // *Brain Res.* 2009. V. 1258. P. 43–52.
21. *Stewart P.A., Wiley M.J.* Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: A study using quail-chick transplantation chimeras // *Develop. Biol.* 1981. V. 84. P. 183–192.
22. *Willis C.L., Leach L., Clarke G.J., Nolan C.C., Ray D.E.* Reversible disruption of tight junction complexes in the rat blood-brain barrier, following transitory focal astrocyte loss // *Glia.* 2004. V. 48. P. 1–13.
23. *Krum J.M., Kenyon K.L., Rosenstein J.M.* Expression of blood–brain barrier characteristics following neuronal loss and astroglial damage after administration of anti-Thy-1 immunotoxin // *Exp. Neurol.* 1997. V. 146. P. 33–45.
24. *Салмина А.Б., Илжупова А.И., Моргуни А.В., Окунева О.С., Малиновская Н.А., Лопатина О.А., Петрова М.М., Тапацушенко Т.Е., Фурсов А.А., Кувачева Н.В.* НАД⁺-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции // *Вестник РАМН.* 2012. № 10. С. 29–37.
25. *Abbott N.J.* Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability // *J. Anat.* 2002. V. 200. P. 629–638.
26. *Rubino E., Rainero I., Vaula G., Crasto F., Gravante E., Negro E., Brega F., Gallone S., Pinessi L.* Investigating the genetic role of aquaporin4 gene in migraine // *J. Headache Pain.* 2009. V. 10, № 2. P. 111–114.
27. *Takano T., Tian G.F., Peng W., Lou N., Libionka W., Han X., Nedergaard M.* Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9, № 2. P. 260–267.
28. *Halassa M.M., Fellin T., Takano H., Dong J.H., Haydon P.G.* Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte // *J. Neurosci.* 2007. V. 27, № 24. P. 6473–6477.
29. *Anderson M.F., Sims N.R.* The effects of focal ischemia and reperfusion on the glutathione content of mitochondria from rat brain subregions // *J. Neurochem.* 2002. V. 81, № 3. P. 541–549.
30. *Ricci G., Volpi L., Pasquali L., Petrozzi L., Siciliano G.* Astrocyte–neuron interactions in neurological disorders // *J. Biol. Phys.* 2009. V. 35. P. 317–336.
31. *Papadopoulos M.C., Koumenis I.L., Dugan L.L., Giffard R.G.* Vulnerability to glucose deprivation injury correlates with glutathione levels in astrocytes // *Brain Res.* 1997. V. 748, № 1–2. P. 151–156.
32. *Chen Y., Vartiainen N.E., Ying W., Chan P.H., Koistinaho J., Swanson R.A.* Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by a glutathione-dependent mechanism // *J. Neurochem.* 2001. V. 77, № 6. P. 1601–1610.
33. *Салмина А.Б., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Прокопенко С.В., Малиновская Н.А., Окунева О.С., Инзбутова А.И., Моргуни А.В., Фурсов А.А.* Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: molecular biomarkers and therapeutic strategy // *Neurodegenerative Diseases – Processes, Prevention, Protection and Monitoring* / ed. R.C.-C. Chang. Rijeka: InTech, 2011. P. 273–300.
34. *Rodriguez J.J., Verkhratsky A.* Neuroglial Roots of Neurodegenerative Diseases? // *Mol. Neurobiol.* 2011. V. 43, № 2. P. 87–96.
35. *Hamby M.E., Sofroniew M.V.* Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders // *Neurotherapeutics.* 2010. V. 7, № 4. P. 494–506.

36. Anderson M.A., Ao Y., Sofroniew M.V. Heterogeneity of reactive astrocytes // *Neurosci. Lett.* 2014. V. 565. P. 23–29.
37. Levi G., Patrizio M. Astrocyte heterogeneity: endogenous amino acid levels and release evoked by non-N-methyl-D-aspartate receptor agonists and by potassium-induced swelling in type-1 and type-2 astrocytes // *J. Neurochem.* 1992. V. 58, № 5. P. 1943–1952.
38. Reynolds R., Herschkowitz N. Oligodendroglial and astroglial heterogeneity in mouse primary central nervous system culture as demonstrated by differences in GABA and D-aspartate transport and immunocytochemistry // *Brain Res.* 1987. V. 433, № 1. P. 13–25.
39. Zhang Y., Barres B.A. Astrocyte heterogeneity: an underappreciated topic in neurobiology // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. V. 20, № 5. P. 588–594.
40. García-Marqués J., López-Mascaraque L. Clonal identity determines astrocyte cortical heterogeneity // *Cereb. Cortex.* 2013. V. 23, № 6. P. 1463–1472.
41. Molofsky A.V., Glasgow S.M., Chaboub L.S., Tsai H.H., Murnen A.T., Kelley K.W., Fancy S.P., Yuen T.J., Madireddy L., Baranzini S., Deneen B., Rowitch D.H., Oldham M.C. Expression profiling of Aldh1l1-precursors in the developing spinal cord reveals glial lineage-specific genes and direct Sox9-Nfe2l1 interactions // *Glia.* 2013. V. 61, № 9. P. 1518–1532.
42. Rodríguez J.J., Yeh C.Y., Terzieva S., Olabarria M., Kujewicz-Nawrot M., Verkhratsky A. Complex and region-specific changes in astroglial markers in the aging brain // *Neurobiol. Aging.* 2014. V. 35, № 1. P. 15–23.
43. Mishima T., Hirase H. *In vivo* intracellular recording suggests that gray matter astrocytes in mature cerebral cortex and hippocampus are electrophysiologically homogeneous // *J. Neurosci.* 2010. V. 30, № 8. P. 3093–3100.
44. Aerts J.T., Louis K.R., Crandall S.R., Govindaiab G., Cox C.L., Sweedler J.V. Patch clamp electrophysiology and capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics for single cell characterization // *Anal. Chem.* 2014. V. 86, № 6. P. 3203–3208.
45. Krencik R., Weick J.P., Liu Y., Zhang Z.J., Zhang S.C. Specification of transplantable astroglial subtypes from human pluripotent stem cells // *Nat. Biotechnol.* 2011. V. 29, № 6. P. 528–534.
46. Mele T., Jurič D.M. Identification and pharmacological characterization of the histamine H3 receptor in cultured rat astrocytes // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. pii: S0014-2999(13)00785-1. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.028. [Epub ahead of print].
47. Sosunov A.A., Wu X., Tsankova N.M., Guilfoyle E., McKhann G.M. 2nd, Goldman J.E. Phenotypic heterogeneity and plasticity of isocortical and hippocampal astrocytes in the human brain // *J. Neurosci.* 2014. V. 34, № 6. P. 2285–2298.
48. Салмина А.Б., Малиновская Н.А., Кувачева Н.В., Морзун А.В., Хилажева Е.Д., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Фролова О.В. Коннексиновые и паннексиновые транспортные системы в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга // *Нейрохимия.* 2014. Т. 31, № 2. С. 122–133.
49. Lundgaard I., Osório M.J., Kress B.T., Sanggaard S., Nedergaard M. White matter astrocytes in health and disease // *Neuroscience.* 2013. pii: S0306-4522(13)00903-2. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.050. [Epub ahead of print].
50. Ugbode C.L., Hirst W.D., Rattray M. Neuronal influences are necessary to produce mitochondrial co-localization with glutamate transporters in astrocytes // *J. Neurochem.* 2014. doi: 10.1111/jnc.12759. [Epub ahead of print].
51. Chaboub L.S., Deneen B. Developmental origins of astrocyte heterogeneity: the final frontier of CNS development // *Dev Neurosci.* 2012. V. 34, № 5. P. 379–388.
52. Lukaszewicz A.C., Sampaio N., Guégan C., Benchoua A., Couriaud C., Chevalier E., Sola B., Lacombe P., Onténiente B. High sensitivity of protoplasmic cortical astroglia to focal ischemia // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2002. V. 22, № 3. P. 289–298.
53. Fitting S., Zou S., Chen W., Vo P., Hauser K.F., Knapp P.E. Regional heterogeneity and diversity in cytokine and chemokine production by astroglia: differential responses to HIV-1 Tat, gp120, and morphine revealed by multiplex analysis // *J. Proteome Res.* 2010. V. 9, № 4. P. 1795–1804.
54. Theodosis D.T., Poulain D.A., Oliet S.H.R. Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88, № 3. P. 983–1008.
55. Morales I., Guzmán-Martínez L., Cerda-Troncoso C., Farnas G.A., Maccioni R.B. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches // *Front Cell Neurosci.* 2014. V. 8. P. 112.
56. Bushong E.A., Martone M.E., Jones Y.Z., Ellisman M.H. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains // *J. Neurosci.* 2002. V. 22, № 1. P. 183–192.
57. Giaume C., Koulakoff A., Roux L., Holcman D., Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions // *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. V. 11, № 2. P. 87–99.
58. Sun D., Jakobs T.C. Structural remodeling of astrocytes in the injured CNS // *Neuroscientist.* 2012. V. 18, № 6. P. 567–588.
59. Пискунов А.К. Биомаркеры нейровоспаления // *Нейрохимия.* 2010. Т. 27, № 1. С. 63–73.
60. Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal V.V., Misgeld T., Klinkert W.E., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle R.L., Bartke I., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hübner R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor *in vitro* and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? // *J. Exp. Med.* 1999. V. 189, № 5. P. 865–870.
61. Carpentier P.A., Begolka W.S., Olson J.K., Elhofy A., Karpus W.J., Miller S.D. Differential activation of astrocytes by innate and adaptive immune stimuli // *Glia.* 2005. V. 49. P. 360–374.
62. Griffiths M., Neal J.W., Gasque P. Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins // *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. V. 82. P. 29–55.
63. Karpuk N., Burkovetskaya M., Fritz T., Angle A., Kielian T. Neuroinflammation leads to region-dependent alterations in astrocyte gap junction communication and hemichannel activity // *J. Neurosci.* 2011. V. 31, № 2. P. 414–425.
64. Karpuk N., Burkovetskaya M., Kielian T. Neuroinflammation alters voltage-dependent conductance in striatal astrocytes // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 108, № 1. P. 112–123.
65. Krencik R., Ullian E.M. A cellular star atlas: using astrocytes from human pluripotent stem cells for disease studies // *Front Cell Neurosci.* 2013. V. 7. P. 25.

Поступила в редакцию 07.07.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Моргун Андрей Васильевич – канд. мед. наук

Малиновская Наталья Александровна – канд. мед. наук

Комлева Юлия Константиновна – канд. мед. наук

Лопатина Ольга Леонидовна – канд. биол. наук

Кувачева Наталья Валерьевна – канд. фарм. наук

Панина Юлия Анатольевна – аспирант

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор

Солончук Юлия Рудольфовна – канд. мед. наук

Салмина Алла Борисовна (✉) – д-р мед. наук, профессор

НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, кафедра педиатрии Института последипломного образования КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

✉ Салмина Алла Борисовна, тел. 8 (391) 228-07-69; e-mail: allasalmina@mail.ru

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HETEROGENEITY OF ASTROCYTES IN THE BRAIN: ROLE IN NEURODEGENERATION AND NEUROINFLAMMATION

Morgun A.V., Malinovskaya N.A., Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Kuvacheva N.V., Panina Yu.A., Taranushenko T.Ye., Solonchuk Yu.R., Salmina A.B.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

The review covers the current concepts on structural and functional heterogeneity of brain astrocytes that serve for numerous (patho)physiological processes in the central nervous system. Astrocytes from various subpopulations demonstrate different sensitivity to the action of pathogenic factors, varied behaviors in reactive processes and within the local immune response. Key functions of astrocytes like neurogenesis, neuron-astroglia metabolic coupling, glial control of local blood flow greatly depend on the origin and characteristics of astroglial cells. Changes at the initial stages of neurodegeneration or in neurodevelopmental disorders are associated with significant alterations in astroglial structural and functional properties, thus suggesting new approaches to therapeutic strategies implementing astroglia-expressing molecules and targets for effective control of pathological process.

KEY WORDS: astroglia, heterogeneity, neurodegeneration, neurodevelopmental diseases, neurogenesis, neuroinflammation.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 138–148

References

1. Freeman M.R. Neuron-Glia Signaling in Nervous System Development, Function, and Disease. URL: <http://www.hhmi.org/research/ecs/freeman.html> (accessed 14 March 2013).
2. Shaham S. Glia–Neuron Interactions in Nervous System Function and Development. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 2005, vol. 69, pp. 39–66.
3. Mozhayeva G.N., Alekseenko V.A., Kaznacheeva E.V., Kiselev K.I., Mamin A.G., Semenova S.B. Ion channels providing receptor-induced Ca²⁺ influx through plasma membrane of non-excitable cells. *Informatsionnyy byulleten RFFI – Information. Bull. RFBR*, 1996, vol. 4, no. 4, pp. 299 (in Russian).
4. Brough D., Le Feuvre R.A., Wheeler R.D., Solovyova N., Hilfiker S., Rothwell N.J., Verkhratsky A. Ca²⁺ stores and Ca²⁺ entry differentially contribute to the release of IL-1 beta and IL-1 alpha from murine macrophages. *J. Immunol.*, 2003, vol. 170, no. 6, pp. 3029–3036.
5. Picello E., Pizzo P., Di Virgilio F. Chelation of cytoplasmic Ca²⁺ increases plasma membrane permeability in murine macrophages. *J. Biol. Chem.*, 1990, vol. 265, no. 10, pp. 5635–5639.
6. Germain N., Banda E., Grabel L. Embryonic stem cell neurogenesis and neural specification. *J. Cell Biochem.*, 2010, vol. 111, no. 3, pp. 535–542.
7. Verkhratsky A., Rodriguez J.J., Parpura V. Astroglia in neurological diseases. *Future Neurol.*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. 149–158.
8. Kahle M.P., Lee B., Pourmohamad T., Cunningham A., Su H., Kim H., Chen Y., McCulloch C.E., Barbaro N.M., Lawton M.T., Young W.L., Bix G.J. Perlecan domain V is upregulated in human brain arteriovenous malformation and

- could mediate the vascular endothelial growth factor effect in lesional tissue. *Neuroreport*, 2012, vol. 23, no. 10, pp. 627–630.
9. Barry D.S., Pakan J.M., McDermott K.W. Radial glial cells: key organisers in CNS development. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2014, vol. 46, pp. 76–79.
 10. Morrens J., Van Den Broeck W., Kempermann G. Glial cells in adult neurogenesis. *Glia*, 2012, vol. 60, no. 2, pp. 159–174.
 11. Emsley J.G., Macklis J.D. Astroglial heterogeneity closely reflects the neuronal-defined anatomy of the adult murine CNS. *Neuron Glia Biol.*, 2006, vol. 2, no. 3, pp. 175–186.
 12. Oberheim N.A., Goldman S.A., Nedergaard M. Heterogeneity of astrocytic form and function. *Methods Mol. Biol.*, 2012, vol. 814, pp. 23–45.
 13. Torper O., Pfisterer U., Wolf D.A., Pereira M., Lau S., Jakobsson J., Björklund A., Grealish S., Parmar M. Generation of induced neurons via direct conversion *in vivo*. *PNAS USA*, 2013, vol. 110, no. 17, pp. 7038–7043.
 14. Rakic P. Neurogenesis in adult primates. *Pr. Brain Res.*, 2002, vol. 138, pp. 125–187.
 15. Rakic P. The radial edifice of cortical architecture: from neuronal silhouettes to genetic engineering. *Br. Res. Rev.*, 2007, vol. 55, pp. 204–219.
 16. Cantini G., Pisati F., Pessina S., Finocchiaro G., Pellegatta S. Immunotherapy against the radial glia marker GLAST effectively triggers specific antitumor effectors without autoimmunity. *Oncoimmunology*, 2012, vol. 1, no. 6, pp. 884–893.
 17. Roybon L., Hjal T., Stott S., Guillemot F., Li J.Y., Brundin P. Neurogenin2 Directs Granule Neuroblast Production and Amplification while NeuroD1 Specifies Neuronal Fate during Hippocampal Neurogenesis. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, p. e4779.
 18. Kunze A., Congreso M.R., Hartmann C., Wallraff-Beck A., Hüttmann K., Bedner P., Requardt R., Seifert G., Redecker C., Willecke K., Hofmann A., Pfeifer A., Theis M., Steinhäuser C. Connexin expression by radial glia-like cells is required for neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 27, pp. 11336–11341.
 19. Bamba Y., Shofuda T., Kanematsu D., Nonaka M., Yamasaki M., Okano H., Kanemura Y. Differentiation, polarization, and migration of human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells co-cultured with a human glial cell line with radial glial-like characteristics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, vol. 447, no. 4, pp. 683–688.
 20. Gubert F., Zaverucha-do-Valle C., Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R., Santiago M.F. Radial glia-like cells persist in the adult rat brain. *Brain Res.*, 2009, vol. 1258, pp. 43–52.
 21. Stewart P.A., Wiley M.J. Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: A study using quail-chick transplantation chimeras. *Develop. Biol.*, 1981, vol. 84, pp. 183–192.
 22. Willis C.L., Leach L., Clarke G.J., Nolan C.C., Ray D.E. Reversible disruption of tight junction complexes in the rat blood-brain barrier, following transitory focal astrocyte loss. *Glia*, 2004, vol. 48, pp. 1–13.
 23. Krum J.M., Kenyon K.L., Rosenstein J.M. Expression of blood-brain barrier characteristics following neuronal loss and astroglial damage after administration of anti-Thy-1 immunotoxin. *Exp. Neurol.*, 1997, vol. 146, pp. 33–45.
 24. Salmina A.B., Inzhutova A.I., Morgun A.V., Okuneva O.S., Malinovskaya N.A., Lopatina O.L., Petrova M.M., Taranushenko T.E., Fursov A.A., Kuvacheva N.V. NAD⁺-converting Enzymes in Neuronal and Glial Cells: CD38 as a Novel Target for Neuroprotection. *Vestnik RAMN – Herald of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 10, pp. 29–37 (in Russian).
 25. Abbott N.J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J. Anat.*, 2002, vol. 200, pp. 629–638.
 26. Rubino E., Rainero I., Vaula G., Crasto F., Gravante E., Negro E., Brega F., Gallone S., Pinessi L. Investigating the genetic role of aquaporin4 gene in migraine. *J. Headache Pain*, 2009, vol. 10, № 2. P. 111–114.
 27. Takano T., Tian G.F., Peng W., Lou N., Libionka W., Han X., Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat. Neurosci.*, 2006, vol. 9, no. 2, pp. 260–267.
 28. Halassa M.M., Fellin T., Takano H., Dong J.H., Haydon P.G. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte. *J. Neurosci.*, 2007, vol. 27, no. 24, pp. 6473–6477.
 29. Anderson M.F., Sims N.R. The effects of focal ischemia and reperfusion on the glutathione content of mitochondria from rat brain subregions. *J. Neurochem.*, 2002, vol. 81, no. 3, pp. 541–549.
 30. Ricci G., Volpi L., Pasquali L., Petrozzi L., Siciliano G. Astrocyte–neuron interactions in neurological disorders. *J. Biol. Phys.*, 2009, vol. 35, pp. 317–336.
 31. Papadopoulos M.C., Koumenis I.L., Dugan L.L., Giffard R.G. Vulnerability to glucose deprivation injury correlates with glutathione levels in astrocytes. *Brain Res.*, 1997, vol. 748, no. 1–2, pp. 151–156.
 32. Chen Y., Vartiainen N.E., Ying W., Chan P.H., Koistinaho J., Swanson R.A. Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by a glutathione-dependent mechanism. *J. Neurochem.*, 2001, vol. 77, no. 6, pp. 1601–1610.
 33. Salmina A.B., Petrova M.M., Taranushenko T.E., Prokopenko S.V., Malinovskaya N.A., Okuneva O.S., Inzhutova A.I., Morgun A.V., Fursov A.A. Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: molecular biomarkers and therapeutic strategy. *Neurodegenerative Diseases – Processes, Prevention, Protection and Monitoring*, Ed. R.C.-C. Chang. Rijeka, InTech Publ., 2011, pp. 273–300.
 34. Rodríguez J.J., Verkhatsky A. Neuroglial Roots of Neurodegenerative Diseases? *Mol. Neurobiol.*, 2011, vol. 43, no. 2, pp. 87–96.
 35. Hamby M.E., Sofroniew M.V. Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders. *Neurotherapeutics*, 2010, vol. 7, no. 4, pp. 494–506.
 36. Anderson M.A., Ao Y., Sofroniew M.V. Heterogeneity of reactive astrocytes. *Neurosci. Lett.*, 2014, vol. 565, pp. 23–29.
 37. Levi G., Patrizio M. Astrocyte heterogeneity: endogenous amino acid levels and release evoked by non-N-methyl-D-aspartate receptor agonists and by potassium-induced swelling in type-1 and type-2 astrocytes. *J. Neurochem.*, 1992, vol. 58, no. 5, pp. 1943–1952.
 38. Reynolds R., Herschkowitz N. Oligodendroglial and astroglial heterogeneity in mouse primary central nervous system culture as demonstrated by differences in GABA and D-aspartate transport and immunocytochemistry. *Brain Res.*, 1987, vol. 433, no. 1, pp. 13–25.
 39. Zhang Y., Barres B.A. Astrocyte heterogeneity: an underappreciated topic in neurobiology. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2010, vol. 20, no. 5, pp. 588–594.
 40. Garcia-Marqués J., López-Mascaraque L. Clonal identity determines astrocyte cortical heterogeneity. *Cereb. Cortex.*, 2013, vol. 23, no. 6, pp. 1463–1472.
 41. Molofsky A.V., Glasgow S.M., Chaboub L.S., Tsai H.H., Murnen A.T., Kelley K.W., Fancy S.P., Yuen T.J., Madireddy L., Baranzini S., Deneen B., Rowitch D.H., Oldham M.C. Expression profiling of Aldh1l1-precursors in the developing spinal cord reveals glial lineage-specific genes and direct Sox9-Nfe2l1 interactions. *Glia*, 2013, vol. 61, no. 9, pp. 1518–1532.
 42. Rodríguez J.J., Yeh C.Y., Terzieva S., Olabarria M., Kuli-jewicz-Nawrot M., Verkhatsky A. Complex and region-

- specific changes in astroglial markers in the aging brain. *Neurobiol. Aging.*, 2014, vol. 35, no. 1, pp. 15–23.
43. Mishima T., Hirase H. In vivo intracellular recording suggests that gray matter astrocytes in mature cerebral cortex and hippocampus are electrophysiologically homogeneous. *J. Neurosci.*, 2010, vol. 30, no. 8, pp. 3093–3100.
 44. Aerts J.T., Louis K.R., Crandall S.R., Govindaiah G., Cox C.L., Sweedler J.V. Patch clamp electrophysiology and capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics for single cell characterization. *Anal. Chem.*, 2014, vol. 86, no. 6, pp. 3203–3208.
 45. Krencik R., Weick J.P., Liu Y., Zhang Z.J., Zhang S.C. Specification of transplantable astroglial subtypes from human pluripotent stem cells. *Nat. Biotechnol.*, 2011, vol. 29, no. 6, pp. 528–534.
 46. Mele T., Jurič D.M. Identification and pharmacological characterization of the histamine H3 receptor in cultured rat astrocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013. pii: S0014-2999(13)00785-1. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.028. [Epub ahead of print].
 47. Sosunov A.A., Wu X., Tsankova N.M., Guilfoyle E., McKhann G.M. 2nd, Goldman J.E. Phenotypic heterogeneity and plasticity of isocortical and hippocampal astrocytes in the human brain. *J. Neurosci.*, 2014, vol. 34, no. 6, pp. 2285–2298.
 48. Salmina A.B., Malinovskaya N.A., Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Khilazheva E.D., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Frolova O.V. Connexin and pannexin transport systems in the cells of brain neurovascular unit. *Neurochimia – Neurochemical Journal*, 2014, vol. 31, no. 2, pp.122–133 (in Russian).
 49. Lundgaard L., Osório M.J., Kress B.T., Sanggaard S., Nedergaard M. White matter astrocytes in health and disease. *Neuroscience*, 2013. pii: S0306-4522(13)00903-2. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.050. [Epub ahead of print].
 50. Ugbo C.I., Hirst W.D., Rattray M. Neuronal influences are necessary to produce mitochondrial co-localization with glutamate transporters in astrocytes. *J. Neurochem.*, 2014. doi: 10.1111/jnc.12759. [Epub ahead of print].
 51. Chaboub L.S., Deneen B. Developmental origins of astrocyte heterogeneity: the final frontier of CNS development. *Dev. Neurosci.*, 2012, vol. 34, no. 5, pp. 379–388.
 52. Lukaszewicz A.C., Sampaio N., Guégan C., Benchoua A., Couriaud C., Chevalier E., Sola B., Lacombe P., Onténiente B. High sensitivity of protoplasmic cortical astroglia to focal ischemia. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 2002, vol. 22, no. 3, pp. 289–298.
 53. Fitting S., Zou S., Chen W., Vo P., Hauser K.F., Knapp P.E. Regional heterogeneity and diversity in cytokine and chemokine production by astroglia: differential responses to HIV-1 Tat, gp120, and morphine revealed by multiplex analysis. *J. Proteome Res.*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 1795–1804.
 54. Theodosis D.T., Poulain D.A., Oliet S.H.R. Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions. *Physiol. Rev.*, 2008, vol. 88, no. 3, pp. 983–1008.
 55. Morales I., Guzmán-Martínez L., Cerda-Troncoso C., Farnas G.A., Maccioni R.B. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci.*, 2014, vol. 8, pp. 112.
 56. Bushong E.A., Martone M.E., Jones Y.Z., Ellisman M.H. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. *J. Neurosci.*, 2002, vol. 22, no. 1, pp. 183–192.
 57. Giaume C., Koulakoff A., Roux L., Holcman D., Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2010, vol. 11, no. 2, pp. 87–99.
 58. Sun D., Jakobs T.C. Structural remodeling of astrocytes in the injured CNS. *Neuroscientist*, 2012, vol. 18, no. 6, pp. 567–588.
 59. Piskunov A.K. Biomarkers neuroinflammation. *Neurochimia – Neurochemical Journal*, 2010, vol. 27, no. 1, pp. 63–73 (in Russian).
 60. Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal V.V., Misgeld T., Klinkert W.E., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle R.L., Bartke I., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hohlfeld R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J. Exp. Med.*, 1999, vol. 189, no. 5, pp. 865–870.
 61. Carpentier P.A., Begolka W.S., Olson J.K., Elhofy A., Karpus W.J., Miller S.D. Differential activation of astrocytes by innate and adaptive immune stimuli. *Glia*, 2005, vol. 49, pp. 360–374.
 62. Griffiths M., Neal J.W., Gasque P. Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2007, vol. 82, pp. 29–55.
 63. Karpuk N., Burkovetskaya M., Fritz T., Angle A., Kielian T. Neuroinflammation leads to region-dependent alterations in astrocyte gap junction communication and hemichannel activity. *J. Neurosci.*, 2011, vol. 31, no. 2, pp. 414–425.
 64. Karpuk N., Burkovetskaya M., Kielian T. Neuroinflammation alters voltage-dependent conductance in striatal astrocytes. *J. Neurophysiol.*, 2012, vol. 108, no. 1, pp. 112–123.
 65. Krencik R., Ullian E.M. A cellular star atlas: using astrocytes from human pluripotent stem cells for disease studies. *Front Cell Neurosci.*, 2013, vol. 7, pp. 25.

Morgun Andrey V., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Malinovskaya Natalia A., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Komleva Yuliya K., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Lopatina Olga L., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kuvacheva Natalia V., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Panina Yuliya A., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Taranushenko Tatiana Ye., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Solonchuk Yuliya R., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Salmina Alla B. (✉), V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

✉ Salmina Alla B., Ph. +7 (391) 228-07-69; e-mail: allasalmina@mail.ru