

«ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"МЕДИЦИНА"»

ЛР № 010215 от 29.04.97

Интернет-сайт ОАО «Издательство  
"Медицина"» <http://www.medlit.ru>

**ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:**

115088, Москва, Новоостеповская  
ул., д. 5, строение 14

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ**

E-mail: [oao-meditsina@mail.ru](mailto:oao-meditsina@mail.ru)

Ответственность за достоверность  
информации, содержащейся  
в рекламных материалах,  
несут рекламодатели

"Российский педиатрический  
журнал" представлен  
в информационно-справочном  
издании: Ulrich's International  
Periodical Directory

Включен в Russian Science  
Citation Index  
на базе Web of Science

2-летний ИФ РИНЦ 1,634

Зав. редакцией Н. Р. СОБОЛЬ

E-mail: [rpj@idm.msk.ru](mailto:rpj@idm.msk.ru)

E-mail: [rpj@nczd.ru](mailto:rpj@nczd.ru)

Переводчик Л.Д. Шакина

Технический редактор

Л.В. Зюкина

Корректор В.С. Смирнова

Верстка Е.М. Архипова

Сдано в набор 25.12.17

Подписано в печать 12.02.18.

Формат 60 × 88%

Печать офсетная.

Печ. л. 8,00

Усл. печ. л. 7,84

Уч.-изд. л. 8,04.

Отпечатано в ООО "ПОЛИ ПРИНТ  
СЕРВИС", 119049, г. Москва,  
Калужская пл., д. 1, корп. 2

Подписка через интернет:  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru), [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

Подписка на электронную версию  
журнала: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Индекс по каталогу

"Роспечать": 48229

Индекс по каталогу

"Пресса России": 41449

ISSN 1560-9561.

Рос. педиатр. журн. 2018. Том 21.

№ 1. 1-64.



МОСКВА



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

# РОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1998 г.

— Том 21 · № 1 · 2018 —

ЯНВАРЬ—ФЕВРАЛЬ

**Главный редактор А. А. БАРАНОВ**

академик РАН, доктор мед. наук, проф., директор  
ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России,

Зам. главного редактора Альбицкий В.Ю., доктор мед. наук, проф.

Зам. главного редактора Смирнов И.Е., доктор мед. наук, проф.

Ответственный секретарь Шакина Л.Д., доктор мед. наук

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Е.И., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН; Антонова Е.В., доктор мед. наук; Баканов М.И., доктор мед. наук, проф.; Басаргина Е.Н., доктор мед. наук, проф.; Винарская И.В., доктор мед. наук, проф. РАН; Зелинская Д.И., доктор мед. наук, проф.; Зоркин С.Н., доктор мед. наук, проф.; Кузенкова Л.М., доктор мед. наук, проф.; Кучма В. Р., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН; Лазуренко С.Б., доктор пед. наук; Модестов А.А., доктор мед. наук, проф.; Морозов Д.А., доктор мед. наук, проф.; Намазова-Баранова Л.С., доктор мед. наук, проф., акад. РАН; Орел В.И., доктор мед. наук, проф.; Полунина Н.В., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН; Румянцев А. Г., доктор мед. наук, проф., акад. РАН; Симонова О.И., доктор мед. наук; Текшева Л.М., канд. биол. наук; Чичерин Л.П., доктор мед. наук, проф.; Чумакова О.В., доктор мед. наук, проф.; Шарков С.М., доктор мед. наук; Яковлева Т.В., доктор мед. наук, проф.; Яцык Г.В., доктор мед. наук, проф.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алискандиев А.М., доктор мед. наук, проф. (Махачкала); Балыкова Л.А., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН (Саранск); Бойко Т.В., доктор мед. наук, проф. (Иркутск); Болотова Н.В., доктор мед. наук, проф. (Саратов); Булатова Е.М., доктор мед. наук, проф. (Санкт-Петербург); Вальюлис А.Р., доктор мед. наук, проф. (Вильнюс); Ватерстон Т., доктор мед. наук, проф. (Ньюкасл); Волгина С.Я., доктор мед. наук, проф. (Казань); Вялова А.А., доктор мед. наук, проф. (Оренбург); Галактионова М.Ю., доктор мед. наук, проф., (Красноярск); Джумагазиев А.А., доктор мед. наук, проф. (Астрахань); Дубровина Е.С., доктор мед. наук, проф. (Нью-Йорк); Жданова Л.А., доктор мед. наук, проф. (Иваново); Жетишев Р.А., доктор мед. наук, проф. (Нальчик); Калоева З.Д., доктор мед. наук, проф. (Владикавказ); Казначеева Л.Ф., доктор мед. наук, проф. (Новосибирск); Ковтун О.П., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН (Екатеринбург); Козлова Л.В., доктор мед. наук, проф. (Смоленск); Корюкина И.П., доктор мед. наук, проф. (Пермь); Краснов М.В., доктор мед. наук, проф. (Чебоксары); Кусельман А.И., доктор мед. наук, проф. (Ульяновск); Логвинова И.И., доктор мед. наук, проф. (Воронеж); Лукушкина Е.Ф., доктор мед. наук, проф. (Нижний Новгород); Маковецкая Г.А., доктор мед. наук, проф. (Самара); Мальцев С.В., доктор мед. наук, проф. (Казань); Малявская С.И., доктор мед. наук, проф. (Архангельск); Муравьева В.Н., доктор мед. наук, проф. (Ставрополь); Муталов А.Г., доктор мед. наук, проф. (Уфа); Николаева Т.Н., доктор мед. наук, проф. (Ярославль); Ожегов А.М., доктор мед. наук, проф. (Ижевск); Потрохова Е.А., доктор мед. наук, проф. (Омск); Почивалов Л.В., доктор мед. наук, проф. (Воронеж); Прокоп С.Е., доктор мед. наук, проф. (Нью-Йорк); Рзынкина М.Ф., доктор мед. наук, проф. (Хабаровск); Саввина Н.В., доктор мед. наук, проф. (Якутск); Смирнова Г.И., доктор мед. наук, проф. (Москва); Таранушенко Т.Е., доктор мед. наук, проф. (Красноярск); Уртнасан Цэвэгмид, канд. мед. наук (Улан-Батор); Хворостов И.Н., доктор мед. наук, проф. (Волгоград); Шен К., доктор мед. наук, проф. (Пекин); Шуматова Т.А., доктор мед., проф. (Владивосток); Янг Ю.Х., доктор мед. наук, проф. (Пекин)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018  
УДК 616.831-092:612.821.014

Горбачева Л.Р.<sup>2,3</sup>, Помыткин И.А.<sup>4</sup>, Сурин А.М.<sup>1,5</sup>, Абрамов Е.А.<sup>2</sup>, Пинелис В.Г.<sup>1</sup>

## АСТРОЦИТЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>4</sup> ФГАУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>5</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

*Определение структурно-функционального значения астроцитов в физиологии и патологии ЦНС является актуальной проблемой современной нейробиологии и клинической неврологии. Астроциты - глиальные клетки мозга, составляют мозговое вещество, поддерживают нейроны и разделяют их своими телами на компартменты. Они участвуют в иммунном ответе мозга, способны поддерживать хроническое воспаление и прогрессирующую нейродегенерацию, благодаря гиперэкспрессии цитокинов, факторов роста и хемокинов. В обзоре рассматриваются ключевые особенности астроглиоза, как комплекса молекулярных, клеточных и функциональных изменений астроцитов в ответ на различные повреждения мозга. Реактивный астроглиоз имеет решающее значение для регенерации и ремоделирования нейронных цепей после травмы и ишемии и может оказывать как положительное, так и негативное влияние. Индикатором активации астроцитов служит гиперэкспрессия белка S100b, который характерен для глиальных клеток и расположен преимущественно в астроцитах. При церебральной ишемии, черепно-мозговой травме или нейродегенеративных заболеваниях происходит модуляция астроглиоза, направленная на обеспечение механизмов репарации поврежденных отделов мозга, что определяет возможности поиска новых средств фармакологической коррекции активированных астроцитов и других компонентов глии для комплексной терапии неврологических заболеваний.*

**Ключевые слова:** обзор; астроциты; глиа; астроглиоз; нейродегенерация; травма мозга; рецепторы; цитокины; фармакологическая коррекция.

**Для цитирования:** Горбачева Л.Р., Помыткин И.А., Сурин А.М., Абрамов Е.А., Пинелис В.Г. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(1): 46-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53>

Gorbacheva L.R.<sup>2,3</sup>, Pomytkin I.A.<sup>4</sup>, Surin A.M.<sup>1</sup>, Abramov E.A.<sup>2</sup>, Pinelis V.G.<sup>1</sup>

## ASTROCYTES AND THEIR ROLE IN THE PATHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, 2, bld. 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russia;

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, 1, bld. 12, Leninskie gory, Moscow, 119991, Russia;

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia;

<sup>5</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia

*Determination of the structural-functional significance of astrocytes in the physiology and pathology of the CNS is an actual problem of modern neuroscience and clinical neurology. Astrocytes are glial cells of the brain, constitute the substance of the brain, support neurons and separate them with their bodies into compartments. They participate in the immune response of the brain, they are able to maintain the chronic inflammation and progressive neurodegeneration due to overexpression of cytokines, growth factors, and chemokines. This review discusses the key features of astroglialosis as complex of molecular, cellular and functional changes of astrocytes in the response to various brain injuries. Reactive astroglialosis is critical for regeneration and remodeling of neural networks after the injury and ischemia and can have both positive and negative impact. The overexpression of S100b protein is an index of the astrocyte activation, which is characteristic for glial cells as this protein is located mainly in astrocytes. In cerebral ischemia, traumatic brain injury or neurodegenerative diseases there is the modulation of astroglialosis, aimed at the provision of repair mechanisms of the damaged parts of the brain that determines search capabilities of the new means of pharmacological correction of activated astrocytes and other glial components for the treatment of neurological diseases*

**Key words:** astrocytes; astroglialosis; neurodegeneration; brain trauma; purinergic receptors.

**For citation:** Gorbacheva L.R., Pomytkin I.A., Surin A.M., Abramov E.A., Pinelis V.G. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2018; 21(1): 46-53. (In Russian).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53>

**For correspondence:** Vsevolod G. Pinelis, MD, PhD, DSci., professor, chief researcher of the National Scientific and Practical Center of Children's Health, 2, bld. 2, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russia. E-mail: [pinelis@mail.ru](mailto:pinelis@mail.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received 12.01.2018

Accepted 20.02.2018

Определение молекулярных механизмов нейродегенеративных процессов в ЦНС, а также поиск потенциальных мишеней для эффективного и безопасного лечения и профилактики поражений ЦНС являются актуальной проблемой [1-3]. Клеточные ответы на повреждение и заболевания ЦНС включают не только нейроны, но и другие взаимодействующие с ними клетки, среди которых особенно выделяются астроциты, которые входят в состав так называемой нейроваскулярной единицы (НВЕ) - структурно-функционального комплекса, обеспечивающего работу гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активность нейронов, глии и эндотелия церебральных сосудов [4]. Изменения, которые происходят в астроцитах, лежат в основе астроглиоза, который формируется при ишемии мозга, черепно-мозговой травме (ЧМТ) и нейродегенеративных заболеваниях.

*Астроциты: общая характеристика, структура*

Астроциты являются глиальными клетками мозга, которые составляют мозговое вещество, они поддерживают нейроны и разделяют их своими телами на группы (компарменты) [1,2]. Традиционно считают, что количество глиальных клеток, в том числе и астроцитов, в мозге превосходит количество нейронов более чем в пять раз [2]. Однако в разных отделах мозга соотношение нейронов/глии существенно различается и, например, в мозжечке человека нейроны имеют 4-кратное превышение над глией [3-5]. Астроциты имеют звездообразную форму с большим количеством длинных ветвящихся отростков, которые лучеобразно отходят от тела клетки и контактируют, путём образования синапсов, с поверхностью мягкой мозговой оболочки, кровеносными сосудами или с нейронами. Выделяют два подтипа астроцитов: фиброзный и протоплазматический. Протоплазматические астроциты распространены в сером веществе мозга, их тело имеет крупные размеры (15-25 мкм) и многочисленные ветвистые отростки. В белом веществе мозга располагаются фиброзные астроциты. У таких астроцитов небольшое тело (7-11 мкм) и длинные малоразветвленные отростки, количество которых достигает порядка 50-60 [6,7]. В коре головного мозга человека один астроцит может поддерживать до 2 млн синапсов, нужно учитывать также наличие щелевых контактов между соседними астроцитами обоих подтипов [2,7]. Астроциты, соединенные друг с другом, образуют структуру, подобную синцитию, благодаря чему возможна передача ионов и низкомолекулярных веществ между клетками. На пропускную способность щелевых контактов в астроцитах могут влиять различные факторы: ацидоз, повышение содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , эндотелин, арахидоновая кислота [8]. Большая часть нейронов и глиальных клеток между собой не образуют функциональных синаптических или щелевых контактов, вследствие чего взаимодействие между двумя типами клеток осуществляется через узкое внеклеточное пространство, которое представляет собой одинаковые компарменты, образованные мембранами соседних клеток, отстоящих друг от друга в среднем на расстояние в 20 нм. В условиях небольшого компармента вещество от одной клетки диффундирует точно к соседней клетке. Используя экзоцитоз, диффузию транспортеров через плазмолеммальные каналы или плазматическую мембрану, астроциты выделяют множество нейротрансмиттеров, нейрогормонов и трофических факторов, обеспечивающих возможность тесного взаимодействия астроцит-нейрон [8,9]. Астроциты экспрессируют белки

промежуточных филаментов – (глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), являющийся их специфическим маркером), виментин, нестин в зависимости от типа астроцитов и стадии их развития. Имеются различные изоформы и сплайс-варианты GFAP  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\kappa$ , которые экспрессируются в здоровой и патологических тканях ЦНС, включая глиомы. GFAP и виментин, вместе с микротрубочками и актиновыми филаментами, составляют цитоскелет астроцитов [2]. GFAP распределён не по всей клетке, а только в основных, крупных отростках, в зрелых здоровых астроцитах уровень этого белка ниже, чем в молодых клетках. Астроциты – единственные клетки мозга, содержащие гликоген, который используется ими как основной источник глюкозы [2].

*Функционирование астроцитов в условиях нормы и патологии*

Астроциты участвуют в регуляции мозговых функций уже на начальных этапах дифференцировки нейронов, оказывая существенное влияние на процесс формирования серого вещества в эмбриогенезе и онтогенезе [2, 6]. Молекулярные границы, которые определяют астроциты, играют направляющую роль для прорастания аксонов [10]. Астроциты продуцируют тромбоспондин, необходимый для развития и функционирования синаптических контактов. Однако астроциты могут вызывать разрушение синапсов, стимулируя повышение содержания компонента  $Clq$  в синапсе. При разрушении щелевых контактов астроцитов происходит демиелинизация нервных волокон [2].

Для астроцитов, как и для других клеток, характерно появление спонтанных волн повышения концентраций внутриклеточного кальция, которое происходит в безкальциевой среде. Механизмы, которые лежат в основе волнового повышения  $[Ca^{2+}]_i$  связаны с высвобождением  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулаума (ЭР) через IP3-активированные рецепторы. Плотность этих рецепторов на мембране ЭР достаточно велика, что способствует распространению кальциевой волны [11]. Спонтанная кальциевая активность приводит к высвобождению из астроцитов глутамата, который в свою очередь, активирует метаболитные глутаматные рецепторы (mGluR1, mGluR2, mGluR3, и mGluR5), и выделение ГАМК. Определенную роль в повышении  $Ca^{2+}$  в астроцитах играет  $Na^+/Ca^{2+}$  обмен, так как после выделения из ЭР  $Ca^{2+}$  значительно увеличивается содержание  $Na^+$  [12]. Содержание  $Ca^{2+}$  в астроцитах регулируется также норадреналином (через  $\alpha$ -1-рецепторы), ацетилхолином (через мускариновые рецепторы). ГАМК, глутамат и хлорид-ионы высвобождаются астроцитами  $Ca^{2+}$  зависимым образом через анионные каналы bestrophin-1 [13]. Вместе с тем астроциты регулируют уровни внеклеточного  $K^+$  в мозге, влияя на церебральный кровоток, объём внеклеточного пространства, метаболизм глюкозы, передачу нейротрансмиттеров и активность нейронов [14].

Возрастание уровня внеклеточного  $K^+$  пропорционально интенсивности нейрональной активности, но имеет и критические значения, соответствующие накоплению внеклеточного  $K^+$  до 10-12 мМ. Такой высокий уровень калия наблюдается при эпилептическом припадке. Астроциты быстро удаляют избыток  $K^+$  при резком нарастании его концентрации. Один из путей регуляции уровня  $K^+$  связан с высокой проницаемостью астроцитов для  $K^+$ , благодаря наличию в них  $Na^+/K^+/2Cl^-$  котранспортера [15]. Высвобождаемые астроцитами

простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), оксид азота (NO) и арахидоновая кислота (AA) вызывают сужение или расширение мозговых сосудов. Также наблюдается активация кальций-зависимых калиевых каналов на мембране астроцита в месте контакта сосуда и отростков астроцита (endfeet), что приводит к гиперполяризации гладкомышечных клеток и расслаблению сосуда [16].

Астроциты регулируют постоянство водно-солевого баланса мозга, секрецию аргинин-вазопрессина, вносят вклад в поддержание гомеостаза мозга за счёт экспрессии аквапоринов [8]. На отростках астроцитов обнаружен аквапорин 4 (AQP4), которой локализован в зоне контакта астроцитов с кровеносными сосудами. Помимо аквапоринов на мембране астроцитов располагаются Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменник, бикарбонатный транспортер, калиевые каналы, в том числе калиевые каналы входящего выпрямления Kir, а также Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза и Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>котранспортер [2]. Всё это указывает на участие астроцитов в формировании отёка мозга, развивающегося при его травме и ишемии.

#### *Астроциты и нейротрансмиттеры*

Нейромедиаторы – ключевые компоненты и эндогенные регуляторы функций мозга. Астроциты при этом выступают как участники, так и модуляторы метаболизма медиаторов. В отростках астроцитов повышена экспрессия транспортеров для таких медиаторов, как глутамат, ГАМК, глицин [6-8]. После выброса медиаторов из пресинаптического окончания астроциты могут регулировать их уровень в синаптической щели, обеспечивая их обратный захват с последующим превращением в предшественники, например, в глутамин, и возвращением в пресинаптическое окончание нейрона. После выделения глутамата пресинаптическим окончанием он захватывается астроцитами и при участии глутаминсинтетазы, которая содержится исключительно в астроцитах, преобразуется в глутамин. Глутамин выделяется астроцитами и захватывается нейронами при помощи специальных переносчиков. В нейроне глутамин превращается в глутаминовую кислоту под действием глутаминазы. Глутамат-глутаминовый цикл представляет собой важный пример кооперативной работы астроцитов и нейронов [17].

Особая роль глутамата (Glu) как нейромедиатора обусловлена тем, что его средняя концентрация в мозге (около 10 мМ или 8-10 ммоль/кг) превышает концентрацию всех остальных возбуждающих нейротрансмиттеров ЦНС [18]. Glu является агонистом ионотропных и метаболитных рецепторов, локализованных на плазматической мембране нейронов и глиальных клеток. При передаче возбуждающего сигнала на постсинаптическую мембрану основные трансмембранные потоки Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> в нейронах устремляются в цитоплазму по ионным каналам, сформированным ионотропными рецепторами, имеющими в качестве селективных лигандов N-метил-D-аспартат (NMDA), а также AMPA- и каинат [19-21]. Значимый вклад вносят рецепторы глутамата NMDA-типа, поскольку обеспечивают самые большие потоки Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> внутрь нейронов. Нейрональные NMDA-рецепторы имеют не только большую Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> проводимость ионных каналов, но также способны длительное время оставаться в открытом состоянии, благодаря очень медленной инактивации по сравнению с ионотропными рецепторами [11]. Известно семь субъединиц, способных образовывать в плазматической мембране тетрамеры, внутреннее пространство которых формирует ионный канал NMDA-

рецепторов [22]. Лидирующая роль NMDA-рецепторов в изменении внутриклеточного гомеостаза Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> нейронов надежно доказана, в то время как в астроцитах влияние этих рецепторов на изменения внутриклеточной концентрации Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> ([Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> и [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) до недавнего времени оставалось предметом дебатов. Измерения [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> в срезах мозга и в культурах клеток коры головного мозга показали, что ишемия снижает [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> ответы на NMDA [23]. Установлено также, что рост [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, стимулированный NMDA в культивируемых астроцитах из кортекса крысы, не блокируется удалением Ca<sup>2+</sup> из буфера или аппликацией неконкурентного ингибитора NMDA-каналов МК-801, который прекращает приток Ca<sup>2+</sup> из буфера в цитоплазму при концентрациях 10 мкМ [24]. Оказалось, что квестоспонгин С (Xestospongin C) ингибитор IP3-рецепторов, локализованных в ЭР, подавлял увеличение [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. Частичное снижение роста [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> достигалось также блокадой рианодиновых рецепторов ЭР. Данные, полученные на культурах клеток, свидетельствуют о том, что в астроцитах NMDA-рецепторы способны функционировать «не канонически», не проявляя свойств каналов, но уподобляясь метаболитным рецепторам [24].

В последние годы концепция функциональной нейроглиальной сети рассматривает нейроны и астроциты как единую систему, ключевые связи которой локализованы в «трипартитных синапсах» (ТПС), сформированных пре- и постсинаптическими окончаниями нейронов [6]. ТПС изолированы от окружения оболочкой, состоящей преимущественно из астроцитов. В ТПС обратное воздействие астроцитов на возбужденные глутаматом нейроны реализуется небольшими молекулами (200 Да), названными «глиотрансмиттерами». Глиотрансмиттеры выделяются астроцитами в синаптическую щель и обычно включают Glu, D-аспартат, глутамин, АТФ, лактам, глюкозу и даже ионы K<sup>+</sup>. Измерения [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> выявили синхронизованную активность групп нейронов в кортексе, гиппокампе и таламусе [25]. Размеры этих клеточных популяций примерно одинаковы во всех областях (около 200 мкм), причем некоторые нейроны вовлечены в несколько [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-синхронизованных популяций.

Значительную роль в функционировании как нейронов, так и астроцитов играют mGluRs, которые в астроцитах преимущественно представлены mGluR3 и mGluR5 [26]. Стимулированные глутаматом метаболитные рецепторы (mGluRs), сопряженные с G-белками, запускают системы внутриклеточной сигнализации, активируя фосфолипазы C, протеинкиназы C и ингибируя протеинкиназы A [26]. С момента открытия mGluRs в конце 1980-х годов считалось, что именно эти свойства mGluRs определяют их способность модулировать внутриклеточные процессы, запускаемые в нейронах ионотропными NMDA-, AMPA- и каинатными рецепторами [26]. Однако недавно было показано, что mGluR1, сопряженный с активацией фосфолипазы C и мобилизацией Ca<sup>2+</sup> из ЭР, способен активировать внутриклеточную сигнализацию, минуя «классический» путь через активацию G-белка [27]. В клеточной культуре mGlu1 активируют β-аррестин-зависимый путь передачи сигнала, который затрагивает как активацию фосфолипазы C, так и влияет на выживаемость нейронов мозжечка. Интересно, что сигнальный путь, сопряженный с активацией β-аррестина, может быть запущен не только глутаматом, но и гомоцистеином, цистеиновой кислотой и цистеинсульфиновой кислотой. При этом β-аррестин не только участвует в передаче внутриклеточного сигнала, но и обеспечивают интернализацию и инактивацию рецепторов, модулируя цитоскелет [28]. Очевидно, что

совокупность нейронов и астроцитов следует рассматривать как единую систему, компоненты которой эффективно действуют друг на друга не только *in vivo*, но и *in vitro*. Это взаимодействие может существенно расширять спектр нейромедиаторов, в значительной мере за счет поступления в синапсы глиотрансмиттеров. Кроме того астроциты содержат цистин-глутаматный обменник, которого нет в нейронах. Функции этого обменника заключаются в захвате цистина и его превращении в цистеин для производства глутатиона, который является важным антиоксидантом и его синтез осуществляется преимущественно в астроцитах. Поскольку окислительный стресс играет важную роль в механизме нейрональных повреждений при церебральной ишемии и нейродегенерации, синтез глутатиона астроцитами служит важным звеном нейропротекции [29].

*Роль астроцитов в регуляции кровотока, энергетического баланса и метаболизма мозга*

Астроциты являются бесспорными лидерами среди клеток мозга по обеспечению энергетического баланса и метаболизма нейронов. Благодаря контакту с кровеносными сосудами и нейронами астроциты способны обеспечить доставку глюкозы и других питательных веществ в разные отделы мозга. В астроцитах содержится большой запас гликогена, который может поддерживать работу нейронов в условиях гипогликемии и при длительной нейрональной активности. В условиях гипогликемии гликоген астроцитов в конечном итоге превращается в молочную кислоту, которая транспортируется в нейроны и служит энергетическим субстратом для обеспечения процессов в анаэробных условиях [2]. Метаболизм клеток мозга, как и их защита от патогенных факторов, определяются состоянием ГЭБ, который обеспечивает относительную неизменность состава, физическо-химических и биологических свойств цереброспинальной жидкости и адекватность микросреды отдельных нервных элементов. Уникальность мозговых капилляров заключается в том, что они в гораздо меньшей степени проницаемы, чем в других органах, что ограничивает трансапикалярное перемещение полярных частиц.

ГЭБ имеет сложную структуру, основу которой составляет НВЕ (neurovascular unit), представляющая собой систему структурного взаимодействия эндотелиальных клеток, перicyтов, гладкомышечных клеток, астроцитов и нейронов. По некоторым данным до 95% астроцитов контактируют с церебральными сосудами разного типа. Полагают, что астроциты могут играть определённую роль в функциональном контроле местного кровотока [2]. Окончания отростков астроцитов расположены близко к сократительным элементам сосудистой стенки, гладким мышцам артериол, благодаря чему с одной стороны выделяющийся астроцитами  $Ca^{2+}$  может приводить к вазоконстрикции, а синтез астроцитами таких веществ, как NO, аденозин, наоборот, к вазодилатации. Кроме этого, астроциты потенцируют формирование плотных контактов эндотелиальных клеток, тем самым повышая барьерные функции ГЭБ.

*Астроциты и воспаление*

Астроциты принимают участие в иммунном ответе мозга, способны вызывать хроническое воспаление и прогрессирующую нейродегенерацию, благодаря гиперэкспрессии цитокинов, таких как интерлейкины (IL) 1b, IL6, IL12, фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$ , и хемокинов, например

CCL2. TNF- $\alpha$  играет важную роль в регуляции гибели нейронов вследствие апоптоза. Кроме того, астроциты секретируют нейростероиды, такие как эстрадиол, прогестерон и их метаболиты, которые вызывают синаптические эффекты и защищают нейроны от патологических воздействий [30]. Вместе с тем астроциты обладают противовоспалительными свойствами. Было показано, что стимулированные IL1 астроциты высвобождают VEGF, который увеличивает экстравазацию лейкоцитов [31]. Выявлено также, что астроциты выделяют сигнальные молекулы, которые способствуют восстановлению ГЭБ [32]. Секрета аполипротеина E астроцитами существенно уменьшает экспрессию циклофилина A-NF $\kappa$ B стимулируемой металлопротеиназы-9, которая увеличивает проницаемость ГЭБ [32].

*Центральная роль пуринергического рецептора P2X7 в активация астроцитов*

При церебральной ишемии и ЧМТ происходит быстрое высвобождение АТФ из секреторных и синаптических везикул, а также массовый выход АТФ из поврежденных клеток, что ведет к быстрому повышению внеклеточного АТФ и активации пуринергического рецептора P2X7 [33]. Этот рецептор имеет низкую аффинность к АТФ и его активация происходит при патологически повышенных концентрациях внеклеточного АТФ  $>100$  мкМ [33]. Еще одной особенностью P2X7 рецептора является его бифункциональность, он может формировать как катион-селективные каналы, проводящие одно- и двухвалентные катионы, так и большие неселективные поры, проводящие большие органические катионы и вещества с массой до 900 Да [33] (рис.1). Выбор варианта активации зависит от концентрации АТФ и времени экспозиции [34]. При концентрации АТФ до десятка микромоляр, рецепторы P2X7 открывают ионный канал, разрешающий вход  $Ca^{2+}$  в клетку и активацию нескольких  $Ca^{2+}$ -зависимых сигнальных каскадов [35]. В присутствии высоких (сотни микромоляр) концентраций АТФ и при длительном времени экспозиции, P2X7R активируют образование неселективных пор [34]. АТФ/P2X7 сигнальная система в астроцитах может защищать нейроны или, наоборот, усугублять поражение нейронов, что, возможно, связано с активацией P2X7R по двум альтернативным сценариям.

Нейропротективный эффект АТФ/P2X7R сигнализации реализуется в условиях кратковременной транзиторной ишемии. При этом P2X7-зависимым образом повышается внутриклеточный уровень транскрипционного фактора NIF-1 $\alpha$  (гипоксией индуцированный фактор 1 $\alpha$ ), отвечающего за экспрессию генов связанных с устойчивостью к гипоксии [36]. Было показано, что нокаутные мыши P2X7R-/- с дефицитом АТФ/P2X7R сигнализации имели достоверно больший отек мозга и неврологический дефицит, чем мыши дикого типа, что указывает на нейропротективную роль P2X7R [36]. Вместе с тем имеются доказательства цитотоксического действия АТФ/P2X7R сигнализации при ишемическом инсульте и нейротравме. Эти данные были получены в опытах с фармакологической блокадой P2X7R. Специфический ингибитор P2X7R, бриллиантовый голубой, уменьшал поражение мозга, вызываемое ишемическим инсультом на моделях окклюзии средней мозговой артерии у мышей и крыс посредством снижения величины зоны инфаркта, отека мозга и неврологического дефицита [37]. Кроме того бриллиантовый голубой снижал отек мозга и уменьшал неврологический дефицит у

мышей при ЧМТ [38]. Фармакологическая блокада или снижение уровня рецепторов P2X7R с использованием коротких interfering рНК (siRNA) уменьшала неврологический дефицит, отек мозга, и снижала нарушения ГЭБ у крыс с внутримозговым кровоизлиянием [39]. Активация P2X7R запускает несколько патологических процессов, приводящих к поражению клеток мозга. Открытие неселективных пор способствует утечке глутамата и АТФ из астроцита, что усиливает глутаматную нейротоксичность и вовлекает соседние астроциты в патологический процесс через активацию АТФ/P2X7R сигнализации в этих клетках [40]. Активация P2X7R ведет также к образованию провоспалительных цитокинов, IL1 $\beta$  и TNF-1 $\alpha$ , усугубляя нейровоспаление, определяет инициацию и поддержание реактивного ответа астроцитов на поражение мозга (реактивного астроглиоза) [40].

Реактивный астроглиоз имеет решающее значение для регенерации и ремоделирования нейронных цепей после травмы и ишемии, и может оказывать как положительное, так и негативное действие [39]. При ЧМТ подъем внеклеточного АТФ инициирует быстрый подъем внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и выделение АТФ из астроцита, который, в свою очередь, связываясь с P2X7R на поверхности соседних астроцитов, запускает волну подъема Ca<sup>2+</sup> и выделения АТФ, формируя сеть реактивных астроцитов, окружающих зону травматического поражения мозга [41]. В зависимости от тяжести ЧМТ реактивные астроциты могут запускать разные процессы, в том числе регуляцию воспалительного ответа, изоляцию зоны поражения от здоровой ткани (глиальный шрам), активацию ГЭБ, реорганизацию нейрональной цепи и синаптической пластичности.

В целом, P2X7R рассматривается как новая мишень для фармакологического лечения церебральной ишемии и ЧМТ, в том числе для снижения глутаматной эксайтотоксичности, уменьшения отека мозга и нейровоспаления [40].

#### Астроглиоз

При действии различных патогенных факторов астроциты первыми формируют ответную реакцию [42]. При нарушении взаимодействия астроцитов с нейронами и соседними астроцитами, изменении состава компонентов межклеточного матрикса, а также при появлении провоспалительных агентов происходит активация астроцитов и развитие астроглиоза, проявляющегося изменениями морфологии астроцитов и пролиферации клеток. Термин «астроглиоз» впервые был предложен нейроанатомами [42]. В настоящее время установлены ключевые особенности астроглиоза: это комплекс молекулярных, клеточных и функциональных изменений, происходящих в астроцитах в ответ на все формы повреждений и заболеваний ЦНС, которые зависят от тяжести и длительности повреждений ЦНС; изменения, характерные для астроглиоза, регулируются комплексом вне- и внутриклеточных сигнальных молекул; для астроглиоза характерны разнонаправленные изменения функций, как в сторону усиления, так и потери функции астроцитов [6, 8].

В активированных астроцитах происходит транс-

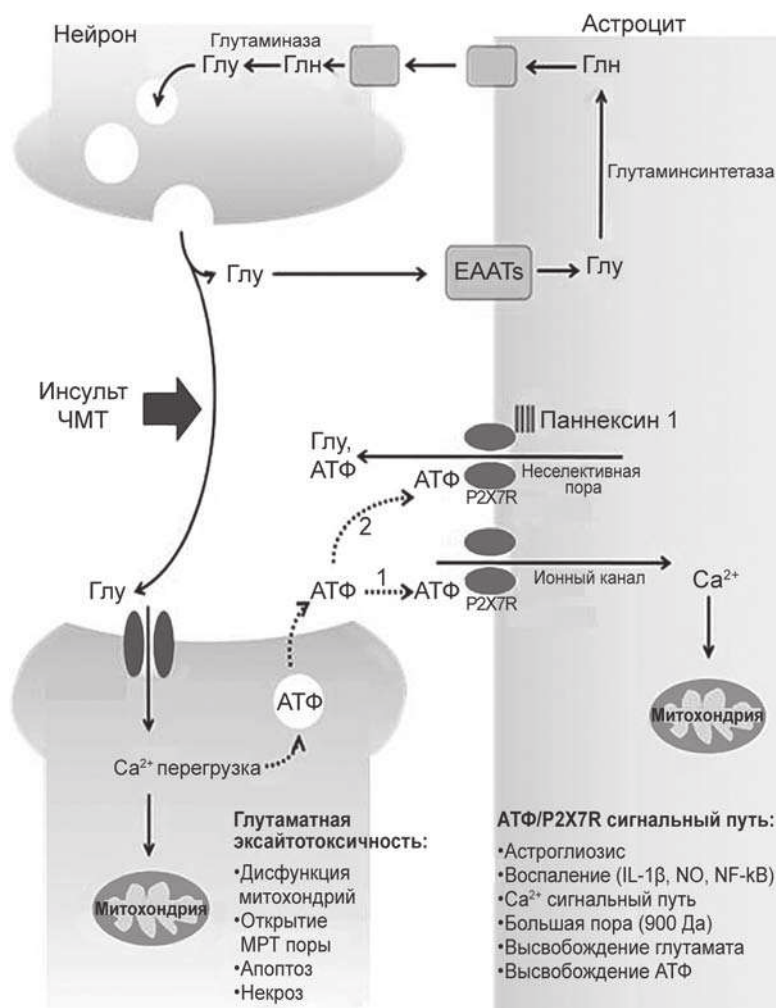


Рис. 1. Нейронально-астроцитарные взаимодействия в условиях глутаматной эксайтотоксичности. В ответ на ишемию нейроны выделяют глутамат (Глу), который, связываясь с NMDA рецептором (NMDAR), инициирует вход Ca<sup>2+</sup> и повышает его внутриклеточную концентрацию до патологически высоких уровней, приводящих к митохондриальной дисфункции и гибели нейронов. Абсорбируя Глу через EAAT транспортеры и превращая Глу в глутамин (Глн), астроциты снижают токсический эффект Глу. Внеклеточный АТФ является агонистом P2X7 рецепторов (P2X7R), которые бифункциональны и активируются АТФ в низких концентрациях (1), формируя ионные каналы, повышая внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup>, или АТФ в высоких концентрациях (2), формируя неселективные поры до 900 Да. Активация АТФ/P2X7R сигнализации по 1 сценарию ведет к индукции реактивного астроглиоза, а по 2-му - к выбросу АТФ и глутамата из астроцита, что может усиливать глутаматную эксайтотоксичность и вовлекать другие астроциты в активацию астроглиоза и образование рубца.

формация цитоскелета, утолщение отростков, а также структурно-функциональные изменения белковых молекул. Изменения претерпевают промежуточные филаменты, которые в активированных астроцитах представлены GFAP, виментином, десмином и, в некоторых субпопуляциях астроцитов, синеминном [7]. Вместе с тем, часто в качестве маркера состояния астроцитов используют состояние актинового цитоскелета. При действии различных факторов, таких как аналоги цАМФ, факторы роста, пептиды, липополисахариды (ЛПС) и другие соединения, происходит реорганизация F-актина и астроциты приобретают звездчатую структуру. Причем в некоторых случаях образование звездчатой формы связывают с активацией рецепторов глутамата [42]. ЛПС вызывает утолщение F-актинового кольца около ядра

наряду с выбросом провоспалительного IL1 $\beta$  [43]. Кортикостерон в моделях *in vitro* вызывал образование сшитых актиновых сетей из параллельных нитей F-актина, оказывая тем самым влияние стрессовых ситуаций на морфологию астроцитов [44]. Стабилизация F-актина в астроцитах приводит к уменьшению размера лизосом и их количества и предотвращает созревание лизосом и их разрыв при аутофагии, подавляя тем самым гибель клеток [45].

Выделяют несколько степеней астроглиоза. При воспалении мозговой ткани или в областях мозга, удалённых от очага повреждения, наблюдается мягкий, умеренный астроглиоз, для которого характерна гипертрофия сомы и отростков астроцитов с небольшим повышением экспрессии GFAP. При этом индивидуальное положение астроцитов сохраняется, отростки соседних клеток сильно не перекрываются друг с другом. Полагают, что такие изменения могут происходить в регенеративных целях [46]. При серьёзных мозговых повреждениях наблюдается тяжёлая степень астроглиоза. Помимо клеточной гипертрофии добавляется повышенная пролиферация астроцитов, отростки клеток сильно перекрываются между собой, положение каждого отдельного астроцита размыто, формируется глиальный рубец. При очень тяжелой степени астроглиоза формируется плотный рубец. Астроциты при легкой и средней степени астроглиоза могут возвращаться в исходное состояние, характерное для здоровой нервной ткани. В то время как в тяжёлых случаях морфология астроцитов уже не восстанавливается [2].

Установлено, что изменения в астроцитах при реактивном астроглиозе могут быть различной степени тяжести, начиная со сравнительно простой клеточной гипертрофии и заканчивая формированием глиального рубца, который ограничивает область воспаления при инсульте, повреждении спинного мозга и др. [2, 42, 46]. С другой стороны, формирование глиального рубца снижает до минимума регенерацию повреждённой ткани, заполняя пространство в области повреждения и препятствуя аксональной и синаптической пластичности. Таким образом, реактивный астроглиоз способен оказывать двойные эффекты, зависящие от конкретных условий [47].

#### *Маркёры реактивного астроглиоза*

При реактивном астроглиозе возрастает экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) – маркёра реактивных астроцитов, который относится к семейству белков, образующих промежуточные филаменты, таких как виментин, нестин и др. [48]. Считается, что GFAP необходим для функционирования астроцитов и нейронов. Так, было показано, что у животных с нокаутированным геном GFAP нарушена нейрональная пластичность, что проявляется в демиелинизации нейронов и возрастающей предрасположенности к ишемии [48]. Вместе с тем исследования на нокаутных мышах показали, что экспрессия GFAP необязательна для нормального функционирования большинства астроцитов и нейронов мышей, но абсолютно необходима в процессах развития реактивного астроглиоза и формирования глиального рубца [7]. В норме в астроцитах уровень данного белка понижен и порой не детектируется [49].

Степень экспрессии GFAP в астроцитах сильно варьирует в зависимости от положения клеток в ЦНС. Существует несколько изоформ и сплайсинговых вариантов GFAP. Они в свою очередь по-разному экспрессиру-

ются в ЦНС как в условиях нормы, так и при различных формах патологии (например, при глиоме). Непосредственно в астроцитах GFAP определяется преимущественно в крупных отростках клеток и отсутствует в тонких отростках. Этот белок экспрессируется не только протоплазматическими и фиброзными астроцитами, но и гетерогенной группой клеток, которые относят к расширенному астроглиальному семейству (мюллерова глия сетчатки, танициты гипоталамуса, бергманова глия мозжечка, питуциты нейрогипофиза и др.) [50].

Индикатором активации астроцитов служит гиперэкспрессия низкомолекулярного белка S100b, который характерен для глиальных клеток и расположен преимущественно в астроцитах [51]. Белок S100b относится к семейству кальций-связывающих белков S100, которых насчитывается 20 типов с молекулярным весом 10-12 кД. Они различаются по заряду и аминокислотному составу, но иммунологически идентичны. S100b вовлечен в регуляцию энергетического обмена в клетках мозга, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран [51]. Гиперэкспрессия этого белка приводит к выраженному нейротоксичному эффекту, повышение его уровня связано с рядом патологических состояний. При болезни Альцгеймера синтез S100b может увеличиваться в несколько раз [52]. Уровень S100b в ликворе повышается при сосудистых мозговых нарушениях и коррелирует с размером инфаркта и клиническим исходом. Увеличение содержания белка S100b в астроцитах при активации может её усиливать, что ведет к нейровоспалению и нейрональной дисфункции [52]. Повышенный уровень S100b сопровождается увеличением нейрон-специфической энolahзы и снижением образования и выделения BDNF и GDNF [53]. Исследования на трансгенных мышах GFAP-GDNF показали, что повышение экспрессии GDNF в астроцитах увеличивает число соседних мотонейронов и уменьшает апоптоз при ишемии или ЧМТ [54].

Таким образом, повышение уровня S100b, как и GFAP, в астроцитах коррелирует с активацией глиальных клеток и служит удобным маркёром данного процесса.

#### *Регуляция реактивного астроглиоза*

Развитие астроглиоза наблюдается при острых и хронических нейродегенеративных заболеваниях с воспалительной реакцией. Установлена связь хронической активации глии (астроцитов и микроглии) с последующими прогрессирующими циклами нейровоспаления, аутоиммунных реакций, нейрональной дисфункции и нейродегенерации (рис. 2). Число стимуляторов, ответственных за хроническую воспалительную активацию глии, велико: цитокины (IL1, TNF- $\alpha$ ), липополисахарид (LPS) нейротрансмиттеры (глутамат, норадреналин), пурины, активные формы кислорода, NO, депривация глюкозы,  $\beta$ -амилоид-42, токсичные молекулы (NH $_4$ ), эндотелин-1, сериновые протеазы (тромбин) и др. [55-57]. Тип сигнального каскада определяет разные аспекты и степен развития реактивного астроглиоза. Медиаторы реактивного астроглиоза могут продуцироваться всеми типами клеток ЦНС в ответ на различные ее повреждения. Образующиеся нейротоксичные глиальные продукты могут усилить активацию глии и способствовать прогрессированию хронических нейродегенеративных заболеваний [52].



Рис. 2. Варианты формирования различных форм патологии нервной системы при активации астроцитов.

### Роль астроцитов в патогенезе инсульта, черепно-мозговой травмы и некоторых нейродегенеративных заболеваний

Нарушения взаимодействия между астроцитами и нейронами могут приводить к различным формам неврологической патологии. Установлено, что энергодифицит, окислительный стресс и ряд нейродегенеративных заболеваний (например, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Паркинсона, энцефалопатии) сопровождаются нарушением глутамат-транспортных систем астроцитов, что инициирует глутаматную эксайтотоксичность и гибель нейронов [58]. Накопление во внеклеточном пространстве глутамата в свою очередь тормозит работу астроцитарного цистин-глутаматного обменника, участвующего в образовании цистеина и синтезе глутатиона. Снижение синтеза глутатиона способствует возникновению и усилению окислительного стресса [59]. Дисфункция астроцитов также связана с развитием эпилептических припадков. При этом снижение уровня аквапорина AQP4 и дистрофина в окончаниях отростков периваскулярных астроцитов приводит к нарушению баланса ионов калия и повышению вероятности развития эпилептического припадка [60]. Установлено, что при различных повреждениях мозга, контузиях, бактериальном менингите нарушается регуляция аквапорина 4 и калиевых каналов входящего выпрямления Kir4.1 в астроцитах, что способствует возникновению отека мозга.

Реактивный астроглиоз – известный признак болезни Альцгеймера, при которой активированные астроциты формируют небольшой рубец вокруг бляшки  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ 42). При этом астроциты могут поглощать и разрушать внеклеточные скопления A $\beta$ 42 и транспортировать растворимый  $\beta$ -амилоид из паренхимы мозга в капилляры. Защитную функцию астроциты выполняют и при развитии болезни Паркинсона, активируя антиоксидантные системы нейронов [2, 5]. Наряду с этим астроциты могут влиять на реализацию комплексных физиологических реакций всей нервной системы. Обнаружено, что в проведении боли в боковых рогах спинного мозга участвуют помимо нейронов микроглия и астроциты. Наличие активированных астроцитов в спинном мозге вносит вклад в появление и усиление хронической и фантомной боли, вследствие выделения глутамата, NO, PGE, а также TNF $\alpha$ , который изменяет уровень мембран-

ных рецепторов на нейронах, повышая их возбудимость и определяя участие в эпилептогенезе [61, 62]. Показано, что нарушение работы астроцитов может способствовать развитию ряда мигреней, таких как семейная гемиплегическая мигрень, связанная с дефектом Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы на мембране астроцитов, и др. [63, 64].

Таким образом, астроциты и другие клеточные элементы глии в ЦНС имеют разнонаправленные функции, способствующие как выживанию нейронов, так и их отсроченному повреждению. Астроглиальная реактивность проявляется способностью астроцитов восстанавливать различные поражения ЦНС. Однако глиальный шрам, состоящий из активированных астроцитов, может определять различные нейротоксические эффекты, которые тормозят восстановление нейронов и регенерацию аксонов. При ишемии, черепно-мозговой травме или нейродегенеративных заболеваниях может происходить модуляция астроглиоза. Понимание значения астроцитов в механизмах репарации и повреждения клеток мозга при различных формах патологии ЦНС определяет возможности направленного поиска лекарств, влияющих на темпы развития реактивного астроглиоза в ответ на различные повреждения мозга. При этом фармакологическая модуляция активированных астроцитов и других компонентов глии может быть составной частью терапии неврологических заболеваний.

**Источник финансирования.** Исследование поддержано грантами РФФИ 16-04-00792, РФФИ 15-04-01869, РФФИ №17-15-01487.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Heneka M.T., Rodriguez J.J., Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res Rev.* 2010; 63: 189–211.
2. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 7–35.
3. Pekny M., Pekna M., Messing A., Steinhäuser C., Lee J.M., Parpura V., et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol.* 2016; 31(3): 323–45.
4. Vangilder R. L., Rosen C.L., Barr T. L., Huber J D. Targeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders. *Pharmacol Ther.* 2011; 130(3): 239–47.
5. von Bartheld C.S., Bahney J., Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol.* 2016; 15; 524(18): 3865–95.
6. Azevedo F.A., Carvalho L.R., Grinberg L.T., Farfel J.M., Ferretti R.E., Leite R.E. et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009; 513: 532–41.
7. Butt A.M., Ransom B.R. Morphology of astrocytes and oligodendrocytes during development in the intact rat optic nerve. *J Comp Neurol.* 1993; 338(1): 141–58.
8. Benarroch E.E. Neuron-astrocyte interactions: partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (10): 1326–38.
9. Parpura V., Grubišić V., Verkhratsky A. Ca(2+) sources for the exocytotic release of glutamate from astrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1813(5): 984–91.
10. Powell E.M., Geller H.M. Dissection of astrocyte-mediated cues in neuronal guidance and process extension. *Glia.* 1999; 26: 73–83.
11. Nett W.J., Oloff S.H., McCarthy K.D. Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity. *J Neurophysiol.* 2002; 87(1): 528–37.
12. Floyd C.L., Gorin F.A., Lyeth B.G. Mechanical Strain Injury Increases Intracellular Sodium and Reverses Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Exchange in Cortical Astrocytes. *Glia.* 2005; 51(1): 35–46.
13. Oh S.J., Lee C.J. Distribution and Function of the Bestrophin-1 (Best1) Channel in the Brain. *Exp Neurobiol.* 2017; 26(3): 113–21.
14. Larsen B.R., Stoica A., MacAulay N. Managing Brain Extracellular K+



- during Neuronal Activity: The Physiological Role of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Subunit Isoforms. *Front Physiol.* 2016; 7: 141.
15. Bellot-Saez A., Kékesi O., Morley J.W., Buskila Y. Astrocytic modulation of neuronal excitability through K<sup>+</sup> spatial buffering. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 77: 87-97.
16. Gordon GR, Mulligan SJ, MacVicar BA. Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia.* 2007; 55(12): 1214-21.
17. Yu A., Salazar H., Plested A.J.R., Lau A.Y. Neurotransmitter Funneling Optimizes Glutamate Receptor Kinetics. *Neuron.* 2018; 97(1): 139-49.
18. Yu A, Lau AY. Energetics of Glutamate Binding to an Ionotropic Glutamate Receptor. *J Phys Chem B.* 2017; 121(46): 10436-42.
19. Zhou Q., Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology.* 2013; 74: 69-75.
20. Szczurowska E., Mareš P. NMDA and AMPA receptors: development and status epilepticus. *Physiol Res.* 2013; 62 (Suppl 1): 21-38.
21. Lerma J. Kainate receptor physiology. *Current Opinion in Pharmacology.* 2006; 6: 89-97.
22. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K. et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(3): 405-96.
23. Dzamba D., Honsa P., Valny M., Kriska J., Valihrach L., Novosadova V. et al. Quantitative Analysis of Glutamate Receptors in Glial Cells from the Cortex of GFAP/EGFP Mice Following Ischemic Injury: Focus on NMDA Receptors. *Cell Mol Neurobiol.* 2015; 35(8): 1187-202.
24. Montes de Oca Balderas P., Aguilera P. A Metabotropic-Like Flux-Independent NMDA Receptor Regulates Ca<sup>2+</sup> Exit from Endoplasmic Reticulum and Mitochondrial Membrane Potential in Cultured Astrocytes. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0126314. doi:10.1371/journal.pone.0126314.
25. Pirttimaki T.M., Sims R.E., Saunders G., Antonio S.A., Codadu N.K., Parri H.R. Astrocyte-mediated neuronal synchronization properties revealed by false gliotransmitter release. *J Neurosci.* 2017; 37(41): 9859-70.
26. Loane D.J., Stoica B.A., Faden A.I. Metabotropic glutamate receptor-mediated signaling in neuroglia. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal.* 2012; 1:136-150. doi:10.1002/wmts.30
27. Hathaway H.A., Pshenichkin S., Grajkowska E., Gelb T., Emery A.C., Wolfe B.B. et al. Pharmacological characterization of mGluR receptors in cerebellar granule cells reveals biased agonism. *Neuropharmacology.* 2015; 93: 199-208. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.02.007.
28. Gurevich V.V., Gurevich E.V. Overview of different mechanisms of arrestin-mediated signaling. *Curr Protoc Pharmacol.* 2014; 67: Unit 2.10.1-9. doi: 10.1002/0471141755.ph0210s67.
29. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol.* 2000; 62: 649-71.
30. Wilms H., Sievers J., Rickert U., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U., Lucius R. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflamm.* 2010; 7: 30-7.
31. Argaw A.T., Asp L., Zhang J., Navrazhina K., Pham T., Mariani J.N. et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest.* 2012; 122: 2454-68.
32. Almutairi M.M., Gong C., Xu Y.G., Chang Y., Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(1): 57-77.
33. Mulder S.D., Veerhuis R., Blankenstein M.A., Nielsen H.M. The effect of amyloid associated proteins on the expression of genes involved in amyloid-β clearance by adult human astrocytes. *Exp Neurol.* 2012; 233(1): 373-9.
34. Surprenant A., North R.A. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 333-59.
35. Alves L.A., da Silva J.H., Ferreira D.N., Fidalgo-Neto A.A., Teixeira P.C., de Souza C.A. et al. Structural and molecular modeling features of P2X receptors. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(3): 4531-49.
36. Ballerini P., Rathbone M.P., Di Iorio P., Renzetti A., Giuliani P., D'Alimonte I. et al. Rat astroglial P2Z (P2X7) receptors regulate intracellular calcium and purine release. *Neuroreport.* 1996; 7(15-17): 2533-7.
37. Hirayama Y., Ikeda-Matsuo Y., Notomi S., Enaida H., Kinouchi H., Koizumi S. Astrocyte-mediated ischemic tolerance. *J Neurosci.* 2015; 35(9): 3794-805.
38. Ye X., Shen T., Hu J., Zhang L., Zhang Y., Bao L. et al. Purinergic 2X7 receptor/NLRP3 pathway triggers neuronal apoptosis after ischemic stroke in the mouse. *Exp Neurol.* 2017; 292: 46-55.
39. Kimbler D.E., Shields J., Yanasak N., Vender J.R., Dhandapani K.M. Activation of P2X7 promotes cerebral edema and neurological injury after traumatic brain injury in mice. *PLoS One.* 2012; 7(7):e41229. doi: 10.1371/journal.pone.0041229.
40. Chu K., Yin B., Wang J., Peng G., Liang H., Xu Z. et al. Inhibition of P2X7 receptor ameliorates transient global cerebral ischemia/reperfusion injury via modulating inflammatory responses in the rat hippocampus. *J Neuroinflammation.* 2012; 18: 9:69. doi: 10.1186/1742-2094-9-69.
41. Sperlágh B., Zsilla G., Baranyi M., Illes P., Vizi E.S. Purinergic modulation of glutamate release under ischemic-like conditions in the hippocampus. *Neuroscience.* 2007; 149(1): 99-111.
42. Franke H., Verkhatsky A., Burnstock G., Illes P. Pathophysiology of astroglial purinergic signalling. *Purinergic Signal.* 2012; 8(3): 629-57.
43. Sofroniew M.V. Astrogliosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7(2): a020420. doi: 10.1101/cshperspect.a020420
44. Delbro D., Westerlund A., Björklund U., Hansson E. In inflammatory reactive astrocytes co-cultured with brain endothelial cells nicotine-evoked Ca<sup>2+</sup> transients are attenuated due to interleukin-1β release and rearrangement of actin filaments. *Neuroscience.* 2009; 159: 770-9.
45. Chatterjee S., Sikdar S.K. Corticosterone treatment results in enhanced release of peptidergic vesicles in astrocytes via cytoskeletal rearrangements. *Glia.* 2013; 61: 2050-62.
46. Ryu H.J., Kim J.-E., Yeo S.-I., Kim D.-W., Kwon O.-S., Choi S.Y., Kang T.-C. F-actin depolymerization accelerates clasmotodendrosis via activation of lysosome-derived autophagicastroglial death. *Brain Res. Bull.* 2011; 85: 368-73.
47. Wagner D.C., Scheibe J., Glocke I., Weise G., Deten A., Boltz J., Kranz A. Object-based analysis of astroglial reaction and astrocyte subtype morphology after ischemic brain injury. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2013; 73(1): 79-87.
48. Silver J., Miller J.H. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5: 146-56.
49. Eng L.F., Ghmnikar R.S. GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol.* 1994; 4(3): 229-37.
50. Wang P., Qin D., Wang Y.F. Oxytocin Rapidly Changes Astrocytic GFAP Plasticity by Differentially Modulating the Expressions of pERK 1/2 and Protein Kinase A. *Front Mol Neurosci.* 2017; 15: 10:262. doi: 10.3389/fnmol.2017.00262.
51. Zhao L., Burt A.D. The diffuse stellate cell system. *J Mol Histol.* 2007; 38: 53-64.
52. Steiner J., Bogerts B., Schroeter M., Bernstein H. S100B protein in neuro-degenerative disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49(3): 409-24.
53. Mrak R.E., Griffin W.S. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2001; 22: 915-22.
54. Vignoli B., Canossa M. Gliotransmitter ATP controls BDNF recycling in cortical astrocytes. *Commun Integr Biol.* 2017; 19: 10(1):e1277296. doi: 10.1080/19420889.2016.1277296.
55. Zhao Z., Alam S., Oppenheim R.W., Prevette D.M., Evenson A., Parsadanian A. Overexpression of glial cell line-derived neurotrophic factor in the CNS rescues motoneurons from programmed cell death and promotes their long-term survival following axotomy. *Exp Neurol.* 2004; 190: 356-72.
56. Sofroniew M.V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci.* 2009; 32(12): 638-47.
57. Xi G., Keep R.F., Hua Y., Xiang J., Hoff J.T. Attenuation of thrombin-induced brain edema by cerebral thrombin preconditioning. *Stroke.* 1999; 30: 1247-55.
58. Nicole O., Goldshmidt A., Hamill C.E., Sorensen S.D., Sastre A., Lyuboslavsky P. et al. Activation of protease-activated receptor-1 triggers brain injury. *J Neurosci.* 2005; 25: 4319-29.
59. Danbolt N.C. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol.* 2001; 65: 1-105.
60. McBean G.J. Cerebral cystine uptake: a tale of two transporters. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23: 299-302.
61. D'Ambrosio R. The role of glial membrane ion channels in seizures and epileptogenesis. *Pharmacol Ther.* 2004; 103: 95-108.
62. Kasprowska D., Machnik G., Kost A., Gabryel B. Time-Dependent Changes in Apoptosis Upon Autophagy Inhibition in Astrocytes Exposed to Oxygen and Glucose Deprivation. *Cell Mol Neurobiol.* 2017; 37(2): 223-34.
63. Marconi R., De Fusco M., Aridon P., Plewnia K., Rossi M., Carapelli S. et al. Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23. *Ann Neurol.* 2003; 53: 376-81.
64. Montagna P. The physiopathology of migraine: the contribution of genetics. *Neurol Sci.* 2004; 25 (Suppl 3): 93-6.

Поступила 12.01.2018  
Принята в печать 20.02.2018

**Сведения об авторах:**

**Горбачева Любовь Руфальевна**, доктор биол. наук, доцент, проф. каф. физиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, E-mail: [gorb67@mail.ru](mailto:gorb67@mail.ru);

**Помыткин Игорь Анатольевич**, к.х.н., ведущий научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), E-mail: [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru); **Сури Александр Михайлович**, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», E-mail [surin\\_at@mail.ru](mailto:surin_at@mail.ru); **Абрамов Евгений Александрович**, магистр каф. физиологии человека и животных МГУ им. М.В. Ломоносова, E-mail: [nuler578@rambler.ru](mailto:nuler578@rambler.ru)